

PODER

Yo (nosotros), **PROTIVA BIOTHERAPEUTICS, INC.**

domiciliado(s) en 100-8900 Glenlyon Parkway, Burnaby, British Columbia V5J 5J8, CA.

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, lemas comerciales, nombres comerciales, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la calle 70A No. 4-41, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We), **PROTIVA BIOTHERAPEUTICS, INC.**

domiciled in 100-8900 Glenlyon Parkway, Burnaby, British Columbia V5J 5J8, CA.

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems; registration of copyright and contracts related thereto; certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in calle 70A No. 4-41, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 27th day of April 200_2017

Signature

Name
Title

Barry M^cGill
Senior Director, IP

Updated sequence listing
SEQUENCE LISTING

<110> PROTIVA BIOTHERAPEUTICS, INC.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR SILENCING HEPATITIS B VIRUS GENE
EXPRESSION

<130> 08155.035US1

<140> 15/515,952

<141> 2017-03-30

<150> PCT/US2015/053569

<151> 2015-10-01

<150> 62/120,149

<151> 2015-02-24

<150> 62/059,056

<151> 2014-10-02

<160> 31

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> UNA moiety

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

Updated sequence listing

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (7)..(8)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> UNA moiety

<400> 1

agguauguug cccguuuguu u

21

<210> 2

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

Updated sequence listing

<222> (20)..(21)
<223> UNA moiety

<400> 2
acaaacgggac aacauaccuu u

21

<210> 3
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> UNA moiety

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(4)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> UNA moiety

<400> 3
gcucaguuua cuagugccau u

21

<210> 4
<211> 21

Updated sequence listing

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modification

<400> 4

uggcacuagu aaacugagcu u

21

<210> 5

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> UNA moiety

<220>

<221> modified_base

<222> (5)..(6)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

Updated sequence listing

<221> modified_base
 <222> (16)..(17)
 <223> 2'-O-methyl modification

<220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(21)
 <223> UNA moiety

<400> 5

ccgugugcac uucgcucau u

21

<210> 6
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<220>
 <221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> 2'-O-methyl modification

<220>
 <221> modified_base
 <222> (18)..(18)
 <223> 2'-O-methyl modification

<220>
 <221> modified_base
 <222> (20)..(21)
 <223> UNA moiety

<400> 6

ugaagcgaag ugcacacggu u

21

<210> 7
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220>

Updated sequence listing

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> UNA moiety

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(4)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> UNA moiety

<400> 7

gcucaguuua cuagugccau u

21

<210> 8

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> 2'-O-methyl modification

Updated sequence listing

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> UNA moiety

<400> 8
uggcacuagu aaacugagcu u

21

<210> 9
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> UNA moiety

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(6)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> UNA moiety

Updated sequence listing

<400> 9
ccgugugcac uucgcuucau u 21

<210> 10
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modification

<400> 10
ugaagcgaag ugcacacggu u 21

<210> 11
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> UNA moiety

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(4)
<223> 2'-O-methyl modification

Updated sequence listing

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> UNA moiety

<400> 11
cuggcucagu uuacuagugu u

21

<210> 12
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modification

<400> 12
cacuaguaaa cugagccagu u

21

Updated sequence listing

<210> 13
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> UNA moiety

<220>
<221> modified_base
<222> (5)..(6)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> UNA moiety

<400> 13
ccgugugcac uucgcucau u

21

<210> 14
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

Updated sequence listing

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> UNA moiety

<400> 14
ugaagcgaag ugcacacggu u

21

<210> 15
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> UNA moiety

<220>
<221> modified_base
<222> (3)..(3)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base

Updated sequence listing

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> UNA moiety

<400> 15

gcucaguuua cuagugccau u

21

<210> 16

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> UNA moiety

<400> 16

uggcacuagu aaacugagcu u

21

<210> 17

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

Updated sequence listing

oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> UNA moiety

<220>

<221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> UNA moiety

<400> 17

agguauguug cccguuuguu u

21

<210> 18

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

Updated sequence listing

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (19)..(19)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> UNA moiety

<400> 18

acaaacgggc aacauaccuu u

21

<210> 19

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> UNA moiety

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-methyl modification

Updated sequence listing

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(14)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(17)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> UNA moiety

<400> 19
gccgauccau acugcggaau u

21

<210> 20
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modification

Updated sequence listing

<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> UNA moiety

<400> 20
uuccgcagua uggaucggcu u

21

<210> 21
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> UNA moiety

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(14)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (16)..(17)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (21)..(21)

Updated sequence listing

<223> UNA moiety

<400> 21

gccgauccau acugcggaau u

21

<210> 22

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (13)..(13)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (18)..(18)

<223> 2'-O-methyl modification

<400> 22

uuccgcagua uggaucggcu u

21

<210> 23

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

Updated sequence listing

<223> UNA moiety

<220>

<221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (13)..(14)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> UNA moiety

<400> 23

gccgauccau acugcggaau u

21

<210> 24

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

Updated sequence listing

<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modification

<400> 24
uuccgcagua uggaucggcu u

21

<210> 25
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> UNA moiety

<220>
<221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(14)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>

Updated sequence listing

<221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> UNA moiety

<400> 25

gccgauccau acugcggaau u

21

<210> 26
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> modified_base
<222> (8)..(8)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (13)..(13)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (18)..(18)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> UNA moiety

<400> 26

uuccgcagua uggaucggcu u

21

<210> 27
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>

Updated sequence listing

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> UNA moiety

<220>

<221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (14)..(14)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> UNA moiety

<400> 27

gcucaguuua cuagugccau u

21

<210> 28

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

Updated sequence listing

<220>
<221> modified_base
<222> (15)..(15)
<223> 2'-O-methyl modification

<400> 28
uggcacuagu aaacugagcu u

21

<210> 29
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>
<221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> UNA moiety

<220>
<221> modified_base
<222> (2)..(3)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> 2'-O-methyl modification

<220>
<221> modified_base
<222> (20)..(21)
<223> UNA moiety

<400> 29
cuggcucagu uuacuagugu u

21

Updated sequence listing

<210> 30

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<221> modified_base

<222> (15)..(15)

<223> 2'-O-methyl modification

<220>

<221> modified_base

<222> (20)..(21)

<223> UNA moiety

<400> 30

cacuaguaaa cugagccagu u

21

<210> 31

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220>

<223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 31

gaaggccaga cgcgaaauat t

21

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ácido nucleico aislada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27 y SEQ ID NO:29.
2. Una molécula de ácido nucleico aislada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:28 y SEQ ID NO:30.
3. Una molécula de ARNip de doble cadena, aislada, seleccionada del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).
4. Una composición que comprende una molécula de ARNip de doble cadena, aislada, de acuerdo con la reivindicación 3 y un portador farmacéuticamente aceptable.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende dos moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, seleccionadas del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde una combinación de las dos moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, está seleccionada entre cualquiera de las siguientes combinaciones:

1m-2m; 1m-3m; 1m-4m; 1m-5m; 1m-6m; 1m-7m; 1m-8m; 1m-9m; 1m-10m; 1m-11m; 1m-12m; 1m-13m; 1m-14m; 1m-15m; 2m-3m; 2m-4m; 2m-5m; 2m-6m; 2m-7m; 2m-8m; 2m-9m; 2m-10m; 2m-11m; 2m-12m; 2m-13m; 2m-14m; 2m-15m; 3m-4m; 3m-5m; 3m-6m; 3m-7m; 3m-8m; 3m-9m; 3m-10m; 3m-11m; 3m-12m; 3m-13m; 3m-14m; 3m-15m; 4m-5m; 4m-6m; 4m-7m; 4m-8m; 4m-9m; 4m-10m; 4m-11m; 4m-12m; 4m-13m; 4m-14m; 4m-15m; 5m-6m; 5m-7m; 5m-8m; 5m-9m; 5m-10m; 5m-11m; 5m-12m; 5m-13m; 5m-14m; 5m-15m; 6m-7m; 6m-8m; 6m-9m; 6m-10m; 6m-11m; 6m-12m; 6m-13m; 6m-14m; 6m-15m; 7m-8m; 7m-9m; 7m-10m; 7m-11m; 7m-12m; 7m-13m; 7m-14m; 7m-15m; 8m-9m; 8m-10m; 8m-11m; 8m-12m; 8m-13m; 8m-14m; 8m-15m; 9m-10m; 9m-11m; 9m-12m; 9m-13m; 9m-14m; 9m-15m; 10m-11m; 10m-12m; 10m-13m; 10m-14m; 10m-15m; 11m-12m; 11m-13m; 11m-14m; 11m-15m; 12m-13m; 12m-14m; 12m-15m; 13m-14m; 13m-15m; y 14m-15m.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende tres moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, seleccionadas del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m

(SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde una combinación de las tres moléculas de ARNip de doble cadena está seleccionada entre cualquiera de las siguientes combinaciones:

1m-2m-3m; 1m-2m-4m; 1m-2m-5m; 1m-2m-6m; 1m-2m-7m; 1m-2m-8m; 1m-2m-9m; 1m-2m-10m; 1m-2m-11m; 1m-2m-12m; 1m-2m-13m; 1m-2m-14m; 1m-2m-15m; 1m-3m-4m; 1m-3m-5m; 1m-3m-6m; 1m-3m-7m; 1m-3m-8m; 1m-3m-9m; 1m-3m-10m; 1m-3m-11m; 1m-3m-12m; 1m-3m-13m; 1m-3m-14m; 1m-3m-15m; 1m-4m-5m; 1m-4m-6m; 1m-4m-7m; 1m-4m-8m; 1m-4m-9m; 1m-4m-10m; 1m-4m-11m; 1m-4m-12m; 1m-4m-13m; 1m-4m-14m; 1m-4m-15m; 1m-5m-6m; 1m-5m-7m; 1m-5m-8m; 1m-5m-9m; 1m-5m-10m; 1m-5m-11m; 1m-5m-12m; 1m-5m-13m; 1m-5m-14m; 1m-5m-15m; 1m-6m-7m; 1m-6m-8m; 1m-6m-9m; 1m-6m-10m; 1m-6m-11m; 1m-6m-12m; 1m-6m-13m; 1m-6m-14m; 1m-6m-15m; 1m-7m-8m; 1m-7m-9m; 1m-7m-10m; 1m-7m-11m; 1m-7m-12m; 1m-7m-13m; 1m-7m-14m; 1m-7m-15m; 1m-8m-9m; 1m-8m-10m; 1m-8m-11m; 1m-8m-12m; 1m-8m-13m; 1m-8m-14m; 1m-8m-15m; 1m-9m-10m; 1m-9m-11m; 1m-9m-12m; 1m-9m-13m; 1m-9m-14m; 1m-9m-15m; 1m-10m-11m; 1m-10m-12m; 1m-10m-13m; 1m-10m-14m; 1m-10m-15m; 1m-11m-12m; 1m-11m-13m; 1m-11m-14m; 1m-11m-15m; 1m-12m-13m; 1m-12m-14m; 1m-12m-15m; 1m-13m-14m; 1m-13m-15m; 1m-14m-15m; 2m-3m-4m; 2m-3m-5m; 2m-3m-6m; 2m-3m-7m; 2m-3m-8m; 2m-3m-9m; 2m-3m-10m; 2m-3m-11m; 2m-3m-12m; 2m-3m-13m; 2m-3m-14m; 2m-3m-15m; 2m-4m-5m; 2m-4m-6m; 2m-4m-7m; 2m-4m-8m; 2m-4m-9m; 2m-4m-10m; 2m-4m-11m; 2m-4m-12m; 2m-4m-13m; 2m-4m-14m; 2m-4m-15m; 2m-5m-6m; 2m-5m-7m; 2m-5m-8m; 2m-5m-9m; 2m-5m-10m; 2m-5m-11m; 2m-5m-12m; 2m-5m-13m; 2m-5m-14m; 2m-5m-15m; 2m-6m-7m; 2m-6m-8m; 2m-6m-9m; 2m-6m-10m; 2m-6m-11m; 2m-6m-12m; 2m-6m-13m; 2m-6m-14m; 2m-6m-15m; 2m-7m-8m; 2m-7m-9m; 2m-7m-10m; 2m-7m-11m; 2m-7m-12m; 2m-7m-13m; 2m-7m-14m; 2m-7m-15m; 2m-8m-9m; 2m-8m-10m; 2m-8m-11m; 2m-8m-12m; 2m-8m-13m; 2m-8m-14m; 2m-8m-15m; 2m-9m-10m; 2m-9m-11m; 2m-9m-12m; 2m-9m-13m; 2m-9m-14m; 2m-9m-15m; 2m-10m-11m; 2m-10m-12m; 2m-10m-13m; 2m-10m-14m; 2m-10m-15m; 2m-11m-12m; 2m-11m-13m; 2m-11m-14m; 2m-11m-15m; 2m-12m-13m; 2m-12m-14m; 2m-12m-15m; 2m-13m-14m; 2m-13m-15m; 2m-14m-15m; 3m-4m-5m; 3m-4m-6m; 3m-4m-7m; 3m-4m-8m; 3m-4m-9m; 3m-4m-10m; 3m-4m-11m; 3m-4m-12m; 3m-4m-13m; 3m-4m-14m; 3m-4m-15m; 3m-5m-6m; 3m-5m-7m; 3m-5m-8m; 3m-5m-9m; 3m-5m-10m; 3m-5m-11m; 3m-5m-12m; 3m-5m-13m; 3m-5m-14m; 3m-5m-15m; 3m-6m-7m; 3m-6m-8m; 3m-6m-9m; 3m-6m-10m; 3m-6m-11m; 3m-6m-12m; 3m-6m-13m; 3m-6m-14m; 3m-6m-15m; 3m-7m-8m; 3m-7m-9m; 3m-7m-10m; 3m-7m-11m; 3m-7m-12m; 3m-7m-13m; 3m-7m-14m; 3m-7m-15m; 3m-8m-9m; 3m-8m-10m; 3m-8m-11m; 3m-8m-12m; 3m-8m-13m; 3m-8m-14m; 3m-8m-15m; 3m-9m-10m; 3m-9m-11m; 3m-9m-12m; 3m-9m-13m; 3m-9m-14m; 3m-9m-15m; 3m-10m-11m; 3m-10m-12m; 3m-10m-13m; 3m-10m-14m; 3m-10m-15m; 3m-11m-12m; 3m-11m-13m; 3m-11m-14m; 3m-11m-15m; 3m-12m-13m; 3m-12m-14m; 3m-12m-15m; 3m-13m-14m; 3m-13m-15m; 3m-14m-15m; 4m-5m-6m; 4m-5m-7m; 4m-5m-8m; 4m-5m-9m; 4m-5m-10m; 4m-5m-11m; 4m-5m-12m; 4m-5m-13m; 4m-5m-14m; 4m-5m-15m; 4m-6m-7m; 4m-6m-8m; 4m-6m-9m; 4m-6m-10m; 4m-6m-11m; 4m-6m-12m; 4m-6m-13m; 4m-6m-14m; 4m-6m-15m; 4m-7m-8m; 4m-7m-9m; 4m-7m-10m; 4m-7m-11m; 4m-7m-12m; 4m-7m-13m; 4m-7m-14m; 4m-7m-15m; 4m-8m-9m; 4m-8m-10m; 4m-8m-

11m; 4m-8m-12m; 4m-8m-13m; 4m-8m-14m; 4m-8m-15m; 4m-9m-10m; 4m-9m-11m; 4m-9m-12m; 4m-9m-13m; 4m-9m-14m; 4m-9m-15m; 4m-10m-11m; 4m-10m-12m; 4m-10m-13m; 4m-10m-14m; 4m-10m-15m; 4m-11m-12m; 4m-11m-13m; 4m-11m-14m; 4m-11m-15m; 4m-12m-13m; 4m-12m-14m; 4m-12m-15m; 4m-13m-14m; 4m-13m-15m; 4m-14m-15m; 5m-6m-7m; 5m-6m-8m; 5m-6m-9m; 5m-6m-10m; 5m-6m-11m; 5m-6m-12m; 5m-6m-13m; 5m-6m-14m; 5m-6m-15m; 5m-7m-8m; 5m-7m-9m; 5m-7m-10m; 5m-7m-11m; 5m-7m-12m; 5m-7m-13m; 5m-7m-14m; 5m-7m-15m; 5m-8m-9m; 5m-8m-10m; 5m-8m-11m; 5m-8m-12m; 5m-8m-13m; 5m-8m-14m; 5m-8m-15m; 5m-9m-10m; 5m-9m-11m; 5m-9m-12m; 5m-9m-13m; 5m-9m-14m; 5m-9m-15m; 5m-10m-11m; 5m-10m-12m; 5m-10m-13m; 5m-10m-14m; 5m-10m-15m; 5m-11m-12m; 5m-11m-13m; 5m-11m-14m; 5m-11m-15m; 5m-12m-13m; 5m-12m-14m; 5m-12m-15m; 5m-13m-14m; 5m-13m-15m; 5m-14m-15m; 6m-7m-8m; 6m-7m-9m; 6m-7m-10m; 6m-7m-11m; 6m-7m-12m; 6m-7m-13m; 6m-7m-14m; 6m-7m-15m; 6m-8m-9m; 6m-8m-10m; 6m-8m-11m; 6m-8m-12m; 6m-8m-13m; 6m-8m-14m; 6m-8m-15m; 6m-9m-10m; 6m-9m-11m; 6m-9m-12m; 6m-9m-13m; 6m-9m-14m; 6m-9m-15m; 6m-10m-11m; 6m-10m-12m; 6m-10m-13m; 6m-10m-14m; 6m-10m-15m; 6m-11m-12m; 6m-11m-13m; 6m-11m-14m; 6m-11m-15m; 6m-12m-13m; 6m-12m-14m; 6m-12m-15m; 6m-13m-14m; 6m-13m-15m; 6m-14m-15m; 7m-8m-9m; 7m-8m-10m; 7m-8m-11m; 7m-8m-12m; 7m-8m-13m; 7m-8m-14m; 7m-8m-15m; 7m-9m-10m; 7m-9m-11m; 7m-9m-12m; 7m-9m-13m; 7m-9m-14m; 7m-9m-15m; 7m-10m-11m; 7m-10m-12m; 7m-10m-13m; 7m-10m-14m; 7m-10m-15m; 7m-11m-12m; 7m-11m-13m; 7m-11m-14m; 7m-11m-15m; 7m-12m-13m; 7m-12m-14m; 7m-12m-15m; 7m-13m-14m; 7m-13m-15m; 7m-14m-15m; 8m-9m-10m; 8m-9m-11m; 8m-9m-12m; 8m-9m-13m; 8m-9m-14m; 8m-9m-15m; 8m-10m-11m; 8m-10m-12m; 8m-10m-13m; 8m-10m-14m; 8m-10m-15m; 8m-11m-12m; 8m-11m-13m; 8m-11m-14m; 8m-11m-15m; 8m-12m-13m; 8m-12m-14m; 8m-12m-15m; 8m-13m-14m; 8m-13m-15m; 8m-14m-15m; 9m-10m-11m; 9m-10m-12m; 9m-10m-13m; 9m-10m-14m; 9m-10m-15m; 9m-11m-12m; 9m-11m-13m; 9m-11m-14m; 9m-11m-15m; 9m-12m-13m; 9m-12m-14m; 9m-12m-15m; 9m-13m-14m; 9m-13m-15m; 9m-14m-15m; 10m-11m-12m; 10m-11m-13m; 10m-11m-14m; 10m-11m-15m; 10m-12m-13m; 10m-12m-14m; 10m-12m-15m; 10m-13m-14m; 10m-13m-15m; 10m-14m-15m; 11m-12m-13m; 11m-12m-14m; 11m-12m-15m; 11m-13m-14m; 11m-13m-15m; 11m-14m-15m; 12m-13m-14m; 12m-13m-15m; 12m-14m-15m; y 13m-14m-15m.

9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-8 en donde el ARNip silencia la expresión de un gen del virus de hepatitis B.
10. Una partícula de ácido nucleico-lípido, que comprende:
 - (a) una o más moléculas de ARNip de doble cadena, aisladas, seleccionadas entre las moléculas de ARNip de doble cadena, aisladas de acuerdo con la reivindicación 3;
 - (b) un lípido catiónico; y
 - (c) un lípido no catiónico.
11. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el lípido catiónico es seleccionado del grupo que consiste en 1,2-dilinoileiloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA), 1,2-dilinoileniloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLenDMA), 1,2-di-γ-linoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (γ-DLenDMA; Compuesto (15)), 3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina (DLin-MP-DMA; Compuesto (8)), (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il 4-(dimetilamino)butanoato (Compuesto (7)), (6Z,16Z)-12-((Z)-dec-4-

enil)docosa-6,16-dien-11-il 5-(dimetilamino)pentanoato (Compuesto (13)), una de sus sales, y una de sus mezclas.

12. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en donde el lípido no catiónico es colesterol o un derivado de este.
13. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en donde el lípido no catiónico es un fosfolípido.
14. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en donde el lípido no catiónico es una mezcla de un fosfolípido y colesterol o un derivado de este.
15. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en donde el fosfolípido está seleccionado del grupo que consiste en dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), distearoilfosfatidilcolina (DSPC), y una de sus mezclas.
16. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el fosfolípido es DPPC.
17. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el fosfolípido es DSPC.
18. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-17, que además comprende un conjugado de lípidos que inhibe la agregación de las partículas.
19. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el conjugado de lípidos que inhibe la agregación de las partículas es un conjugado de polietilenglicol (PEG)-lípido.
20. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el conjugado de PEG-lípido está seleccionado del grupo que consiste en un conjugado de PEG-diacilglicerol (PEG-DAG), un conjugado de PEG-dialquioxipropilo (PEG-DAA), un conjugado de PEG-fosfolípido, un conjugado de PEG-ceramida (PEG-Cer), y una de sus mezclas.
21. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el conjugado de PEG-lípido es un conjugado de PEG-DAA.
22. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el conjugado de PEG-DAA está seleccionado del grupo que consiste en un conjugado de PEG-dideciloxypropilo (C10), un conjugado de PEG-dilauriloxypropilo (C12), un conjugado de PEG-dimiristiloxypropilo (C14), un conjugado de PEG-dipalmitiloxypropilo (C16), un conjugado de PEG-disteariloxypropilo (C18), y una de sus mezclas.
23. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-22, en donde el ARNip está completamente encapsulado en la partícula.

24. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-23, en donde la partícula tiene una relación entre masas totales lípido:ARNip de 5:1 a 15:1.
25. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-24, en donde la partícula tiene un diámetro medio de 30 nm a 150 nm.
26. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-25, en donde la partícula tiene un núcleo denso en electrones.
27. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-26, en donde el lípido catiónico comprende de 48 % mol a 62 % mol del lípido total presente en la partícula.
28. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-27, que comprende un fosfolípido y colesterol o derivado de colesterol, en donde el fosfolípido comprende de 7 % mol a 17 % mol del lípido total presente en la partícula y el colesterol o su derivado comprende de 25 % mol a 40 % mol del lípido total presente en la partícula.
29. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-28, en donde el conjugado de lípidos que inhibe la agregación de las partículas comprende de 0,5 % mol a 3 % mol del lípido total presente en la partícula.
30. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-29, que comprende dos moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, seleccionadas del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).
31. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 30, en donde una combinación de las dos moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, está seleccionada entre cualquiera de las siguientes combinaciones:

1m-2m; 1m-3m; 1m-4m; 1m-5m; 1m-6m; 1m-7m; 1m-8m; 1m-9m; 1m-10m; 1m-11m; 1m-12m; 1m-13m; 1m-14m; 1m-15m; 2m-3m; 2m-4m; 2m-5m; 2m-6m; 2m-7m; 2m-8m; 2m-9m; 2m-10m; 2m-11m; 2m-12m; 2m-13m; 2m-14m; 2m-15m; 3m-4m; 3m-5m; 3m-6m; 3m-7m; 3m-8m; 3m-9m; 3m-10m; 3m-11m; 3m-12m; 3m-13m; 3m-14m; 3m-15m; 4m-5m; 4m-6m; 4m-7m; 4m-8m; 4m-9m; 4m-10m; 4m-11m; 4m-12m; 4m-13m; 4m-14m; 4m-15m; 5m-6m; 5m-7m; 5m-8m; 5m-9m; 5m-10m; 5m-11m; 5m-12m; 5m-13m; 5m-14m; 5m-15m; 6m-7m; 6m-8m; 6m-9m; 6m-10m; 6m-11m; 6m-12m; 6m-13m; 6m-14m; 6m-15m; 7m-8m; 7m-9m; 7m-10m; 7m-11m; 7m-12m; 7m-13m; 7m-14m; 7m-15m; 8m-9m; 8m-10m; 8m-11m; 8m-12m; 8m-13m; 8m-14m; 8m-15m; 9m-10m; 9m-11m; 9m-12m; 9m-13m; 9m-14m; 9m-15m; 10m-11m; 10m-12m; 10m-13m; 10m-14m; 10m-15m; 11m-12m; 11m-13m; 11m-14m; 11m-15m; 12m-13m; 12m-14m; 12m-15m; 13m-14m; 13m-15m; y 14m-15m.

32. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-29, que comprende tres moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, seleccionadas del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).

33. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 32, en donde una combinación de las tres moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, está seleccionada entre cualquiera de las siguientes combinaciones:

2m-6m-10m; 2m-6m-11m; 2m-6m-12m; 2m-6m-13m; 2m-6m-14m; 2m-6m-15m; 2m-7m-8m; 2m-7m-9m; 2m-7m-10m; 2m-7m-11m; 2m-7m-12m; 2m-7m-13m; 2m-7m-14m; 2m-7m-15m; 2m-8m-9m; 2m-8m-10m; 2m-8m-11m; 2m-8m-12m; 2m-8m-13m; 2m-8m-14m; 2m-8m-15m; 2m-9m-10m; 2m-9m-11m; 2m-9m-12m; 2m-9m-13m; 2m-9m-14m; 2m-9m-15m; 2m-10m-11m; 2m-10m-12m; 2m-10m-13m; 2m-10m-14m; 2m-10m-15m; 2m-11m-12m; 2m-11m-13m; 2m-11m-14m; 2m-11m-15m; 2m-12m-13m; 2m-12m-14m; 2m-12m-15m; 2m-13m-14m; 2m-13m-15m; 2m-14m-15m; 3m-4m-5m; 3m-4m-6m; 3m-4m-7m; 3m-4m-8m; 3m-4m-9m; 3m-4m-10m; 3m-4m-11m; 3m-4m-12m; 3m-4m-13m; 3m-4m-14m; 3m-4m-15m; 3m-5m-6m; 3m-5m-7m; 3m-5m-8m; 3m-5m-9m; 3m-5m-10m; 3m-5m-11m; 3m-5m-12m; 3m-5m-13m; 3m-5m-14m; 3m-5m-15m; 3m-6m-7m; 3m-6m-8m; 3m-6m-9m; 3m-6m-10m; 3m-6m-11m; 3m-6m-12m; 3m-6m-13m; 3m-6m-14m; 3m-6m-15m; 3m-7m-8m; 3m-7m-9m; 3m-7m-10m; 3m-7m-11m; 3m-7m-12m; 3m-7m-13m; 3m-7m-14m; 3m-7m-15m; 3m-8m-9m; 3m-8m-10m; 3m-8m-11m; 3m-8m-12m; 3m-8m-13m; 3m-8m-14m; 3m-8m-15m; 3m-9m-10m; 3m-9m-11m; 3m-9m-12m; 3m-9m-13m; 3m-9m-14m; 3m-9m-15m; 3m-10m-11m; 3m-10m-12m; 3m-10m-13m; 3m-10m-14m; 3m-10m-15m; 3m-11m-12m; 3m-11m-13m; 3m-11m-14m; 3m-11m-15m; 3m-12m-13m; 3m-12m-14m; 3m-12m-15m; 3m-13m-14m; 3m-13m-15m; 3m-14m-15m; 4m-5m-6m; 4m-5m-7m; 4m-5m-8m; 4m-5m-9m; 4m-5m-10m; 4m-5m-11m; 4m-5m-12m; 4m-5m-13m; 4m-5m-14m; 4m-5m-15m; 4m-6m-7m; 4m-6m-8m; 4m-6m-9m; 4m-6m-10m; 4m-6m-11m; 4m-6m-12m; 4m-6m-13m; 4m-6m-14m; 4m-6m-15m; 4m-7m-8m; 4m-7m-9m; 4m-7m-10m; 4m-7m-11m; 4m-7m-12m; 4m-7m-13m; 4m-7m-14m; 4m-7m-15m; 4m-8m-9m; 4m-8m-10m; 4m-8m-11m; 4m-8m-12m; 4m-8m-13m; 4m-8m-14m; 4m-8m-15m; 4m-9m-10m; 4m-9m-11m; 4m-9m-12m; 4m-9m-13m; 4m-9m-14m; 4m-9m-15m; 4m-10m-11m; 4m-10m-12m; 4m-10m-13m; 4m-10m-14m; 4m-10m-15m; 4m-11m-12m; 4m-11m-13m; 4m-11m-14m; 4m-11m-15m; 4m-12m-13m; 4m-12m-14m; 4m-12m-15m; 4m-13m-14m; 4m-13m-15m; 4m-14m-15m; 5m-6m-7m; 5m-6m-8m; 5m-6m-9m; 5m-6m-10m; 5m-6m-11m; 5m-6m-12m; 5m-6m-13m; 5m-6m-14m; 5m-6m-15m; 5m-7m-8m; 5m-7m-9m; 5m-7m-10m; 5m-7m-11m; 5m-7m-12m; 5m-7m-13m; 5m-7m-14m; 5m-7m-15m; 5m-8m-9m; 5m-8m-10m; 5m-8m-11m; 5m-8m-12m; 5m-8m-13m; 5m-8m-14m; 5m-8m-15m; 5m-9m-10m; 5m-9m-11m; 5m-9m-12m; 5m-9m-13m; 5m-9m-14m; 5m-9m-15m; 5m-10m-11m; 5m-10m-12m; 5m-10m-13m; 5m-10m-14m; 5m-10m-15m; 5m-11m-12m; 5m-11m-13m; 5m-11m-14m; 5m-11m-15m; 5m-12m-13m; 5m-12m-14m; 5m-12m-15m; 5m-13m-14m; 5m-13m-15m; 5m-14m-15m; 6m-7m-8m; 6m-7m-9m; 6m-7m-10m; 6m-7m-11m; 6m-7m-12m; 6m-7m-13m; 6m-7m-14m; 6m-7m-15m; 6m-8m-9m; 6m-8m-10m; 6m-8m-11m; 6m-8m-12m; 6m-8m-13m; 6m-8m-14m; 6m-8m-15m; 6m-9m-10m; 6m-9m-11m; 6m-9m-12m; 6m-9m-13m; 6m-9m-14m; 6m-9m-15m; 6m-10m-11m; 6m-10m-12m; 6m-10m-13m; 6m-10m-14m; 6m-10m-15m; 6m-11m-12m; 6m-11m-13m; 6m-11m-14m; 6m-11m-15m; 6m-12m-13m; 6m-12m-14m;

6m-12m-15m; 6m-13m-14m; 6m-13m-15m; 6m-14m-15m; 7m-8m-9m; 7m-8m-10m; 7m-8m-11m; 7m-8m-12m; 7m-8m-13m; 7m-8m-14m; 7m-8m-15m; 7m-9m-10m; 7m-9m-11m; 7m-9m-12m; 7m-9m-13m; 7m-9m-14m; 7m-9m-15m; 7m-10m-11m; 7m-10m-12m; 7m-10m-13m; 7m-10m-14m; 7m-10m-15m; 7m-11m-12m; 7m-11m-13m; 7m-11m-14m; 7m-11m-15m; 7m-12m-13m; 7m-12m-14m; 7m-12m-15m; 7m-13m-14m; 7m-13m-15m; 7m-14m-15m; 8m-9m-10m; 8m-9m-11m; 8m-9m-12m; 8m-9m-13m; 8m-9m-14m; 8m-9m-15m; 8m-10m-11m; 8m-10m-12m; 8m-10m-13m; 8m-10m-14m; 8m-10m-15m; 8m-11m-12m; 8m-11m-13m; 8m-11m-14m; 8m-11m-15m; 8m-12m-13m; 8m-12m-14m; 8m-12m-15m; 8m-13m-14m; 8m-13m-15m; 8m-14m-15m; 9m-10m-11m; 9m-10m-12m; 9m-10m-13m; 9m-10m-14m; 9m-10m-15m; 9m-11m-12m; 9m-11m-13m; 9m-11m-14m; 9m-11m-15m; 9m-12m-13m; 9m-12m-14m; 9m-12m-15m; 9m-13m-14m; 9m-13m-15m; 9m-14m-15m; 10m-11m-12m; 10m-11m-13m; 10m-11m-14m; 10m-11m-15m; 10m-12m-13m; 10m-12m-14m; 10m-12m-15m; 10m-13m-14m; 10m-13m-15m; 10m-14m-15m; 11m-12m-13m; 11m-12m-14m; 11m-12m-15m; 11m-13m-14m; 11m-13m-15m; 11m-14m-15m; 12m-13m-14m; 12m-13m-15m; 12m-14m-15m; y 13m-14m-15m.

34. Una composición farmacéutica que comprende una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-33 y un portador farmacéuticamente aceptable.
35. Un método *in vitro* para silenciar la expresión de un gen de virus de hepatitis B en una célula, en donde el método comprende la etapa de poner en contacto una célula que comprende un gen expresado del virus de hepatitis B con una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-33 o con una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34 en condiciones por las que el ARNip ingresa en la célula y silencia la expresión del gen del virus de hepatitis B dentro de la célula.
36. Un método *in vitro* para silenciar la expresión de un gen del virus de hepatitis B en una célula, en donde el método comprende la etapa de poner en contacto una célula que comprende un gen expresado del virus de hepatitis B con una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-9 en condiciones con lo que el ARNip ingresa en la célula y silencia la expresión del gen del virus de hepatitis B dentro de la célula.

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2017/0004290**, solicitud de patente de invención a favor de **PROTIVA BIOTHERAPEUTICS INC.** Título: **COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL SILENCIAMIENTO DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B**

RESPUESTA A EXAMEN DE FORMA

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 6727 notificado el 10 de mayo de 2017.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de forma, es pertinente mencionar que las reivindicaciones definen de forma clara y razonablemente general la invención, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del señor Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se incluyen los argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Señor Examinador:

Poder

Adjunto a este memorial se presenta una copia del documento en el que consta el poder otorgado por la solicitante para, entre otras cosas, tramitar la presente solicitud de patente en Colombia.

Reivindicaciones relativas a un uso

Las reivindicaciones 43, 44, 50, 51, 53 – 55, 62, 63, 69, 70, 72 – 74, 76 y 77 han sido canceladas del pliego reivindicatorio a fin de evitar hacer referencia a usos de la presente invención.

No es una invención

De manera respetuosa, me permito disentir de la objeción del examinador respecto a las moléculas de ácido nucleico de las reivindicaciones 1 y 2, puesto que, contrario a su afirmación, éstas sí pueden ser consideradas una invención, toda vez que corresponden a material biológico modificado y que no presentan 100% de identidad con las secuencias de la naturaleza, como bien se evidencia en la descripción de la presente solicitud en las tablas A y B. Por ejemplo, en la tabla B se encuentra la secuencia identificada como SEQ ID NO: 2 ACAAACgGGCAACAuACCUUU, en la cual, se indica que las letras designadas en minúscula corresponden a nucleótidos con modificaciones 2'O-metilo y los nucleótidos subrayados a partes UNA (Unlocked Nucleobase Analog), es decir, ácidos nucleicos sintéticos en la cual la parte de carbohidrato de la molécula ha sido modificada. Así mismo, se encuentran debidamente soportadas las secuencias SEQ ID NO: 3, 6, 7, 10, 14, 15, 18, 19, 21, 23, 25 y 27.

Adicionalmente, me permito adjuntar un listado de secuencias actualizado con las modificaciones nombradas anteriormente y soportado en la descripción de la presente solicitud.

Excepción de la Patentabilidad

Me permito señalar que las anteriores reivindicaciones 38 – 42, 45 – 49, 52, 57 – 61, 64 – 68, 71 y 75 fueron eliminadas con el propósito de hacer referencia a materia que no es meritoria de privilegio de patente.

Reivindicaciones

Inicialmente, me permito señalar que el pliego reivindicatorio ha sido modificado, de manera que aquí se presentan 36 reivindicaciones donde las reivindicaciones 9, 31, 38 – 55 y 57 – 77 fueron canceladas.

Ahora bien, me permito indicar que las reivindicaciones 4 – 10 y 36 (ahora reivindicación 34) han sido modificadas para indicar que la composición comprende además un portador farmacéuticamente aceptable. Así, resulta evidente que estas reivindicaciones son completamente claras, puesto que definen las características técnicas esenciales de la composición, las cuales corresponden a una molécula de ARNip de doble cadena (reivindicaciones 4 – 10) y un portador farmacéuticamente aceptable una molécula de ácido nucleico-lípido y un portador farmacéuticamente aceptable (reivindicación 34). Adicionalmente, me permito recordar que, de acuerdo a la **GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD** de su despacho, si la reivindicación se refiere a “composición caracterizada porque contiene X” (siendo X un principio activo nuevo e inventivo) no necesita mencionar la presencia de los excipientes y tampoco sus proporciones, por lo cual, es claro que las reivindicaciones 4 – 10 y 35 definen adecuadamente la composición que se busca proteger.

Por otra parte, de manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción por falta de concisión en las reivindicaciones 5 – 8 y 32 a 35, puesto que, contrario a la afirmación del examinador, todas las posibilidades tal cual se mencionan en estas reivindicaciones han sido exploradas por los inventores. Específicamente, en la tabla A de la descripción se presentan resultados farmacológicos de cada una de las moléculas ARNip mencionadas en estas reivindicaciones, por ejemplo, se puede observar que la CI_{50} de la molécula 1m es de 1.43 nM, asimismo se presentan las CI_{50} de las demás moléculas. De acuerdo a esto, es claro que estas posibilidades han sido exploradas por el solicitante.

Adicionalmente, un versado en la materia podría incluir en una composición una, dos o tres de estas moléculas sin necesidad de requerir alguna guía al respecto, por lo cual, consideramos que las reivindicaciones 5 – 8 y 32 a 35 (ahora reivindicaciones 30 – 33) son completamente claras y concisas e incluyen una razonable generalización de la invención.

Con respecto a la objeción sobre las reivindicaciones 6, 8, 31, 33 y 35, me permito indicar que la reivindicación 31 ha sido cancelada del pliego reivindicatorio, mientras que las reivindicaciones 6, 8, 33 y 35 (ahora reivindicaciones 6, 8, 31 y 33) fueron modificadas, de manera que se eliminó la referencia a los ejemplos de la descripción, incluyendo así las formulaciones allí descritas. Por lo anterior, estas reivindicaciones son completamente claras respecto a la materia (composición) de la presente invención.

Respetuosamente, me permito disentir de la objeción sobre las reivindicaciones 10, 19, 20 y 30 (ahora reivindicaciones 9, 18, 19 y 29), teniendo en cuenta que las expresiones “*el ARNip silencia la expresión de un gen del virus de hepatitis B*” y “*el conjugado de lípidos que inhibe la agregación de las partículas*” no corresponden a resultados a alcanzar, sino a características funcionales que permiten un mejor entendimiento de la composición farmacéutica y el ácido nucleico-lípido de la presente invención. Específicamente, la nueva reivindicación 9, que incluye la expresión “*el ARNip silencia la expresión de un gen del virus de hepatitis B*”, es una reivindicación dependiente que hace referencia a la composición definida en las reivindicaciones 4 – 8, para la cual la molécula o moléculas de ARNip ya han sido definidas por sus características técnicas esenciales, por lo que la indicación de que silencia la expresión es tan sólo una característica funcional de estas moléculas que hacen parte de la composición reclamada.

Por otra parte, las nuevas reivindicaciones 18, 19 y 29 hacen referencia a una partícula de ácido nucleico-lípido, la cual ha sido definida por sus características técnicas esenciales en las reivindicaciones 10 – 17 e incluyen la expresión “*el conjugado de lípidos que inhibe la agregación de las partículas*”, la cual puede ser entendida como la función que cumple el conjugado de lípidos que hace parte de la partícula de ácido nucleico-lípido y permite reconocer la razón por la cual se incluye en esta. Así, resulta claro que estas frases no corresponden a resultados a alcanzar y que son completamente claras para definir la materia que se busca proteger.

Ahora bien, de manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre las reivindicaciones 11 – 35 (ahora reivindicaciones 10 – 33), puesto que el término “*una partícula de ácido nucleico-lípido*” está debidamente definida en la descripción de la presente solicitud, como puede observarse en el siguiente extracto:

“Las partículas de ácido nucleico-lípido comprenden típicamente una o más (por ejemplo, un cóctel) de las moléculas de siARN de doble hebra, aisladas, descritas en la presente (por ejemplo, como se describe en la Tabla A), un lípido catiónico, y un lípido no catiónico. En algunos casos, las partículas de ácido nucleico-lípido comprenden además un lípido conjugado que inhibe la agregación de partículas. Preferentemente, las partículas de ácido nucleico-lípido comprenden una o más (por ejemplo, un cóctel) de las moléculas de siARN de doble hebra, aisladas, descritas en la presente, un lípido catiónico, un lípido no catiónico, y un lípido conjugado que inhibe la agregación de partículas.”

(Descripción, página 26, párrafo [0087])

Cabe resaltar, que la descripción de la presente solicitud continúa la definición de estas partículas hasta el párrafo [0101]. Además, de acuerdo a la anterior definición es claro que no se reivindica una porción pequeña del ácido nucleico-lípido, sino que corresponde a la definición de una partícula física, es decir, un cuerpo de pequeñas dimensiones, en este caso el cuerpo es el ácido nucleico-lípido. Por esta razón, las nuevas reivindicaciones 10 – 33 son completamente claras a la vista de un versado en la materia y con base en la divulgación de la presente solicitud.

Por otra parte, de manera respetuosa, me permito disentir de la objeción sobre la reivindicación 11 (ahora reivindicación 10), puesto que, en nuestro punto de vista, la partícula de ácido nucleico-lípido aquí reclamada define claramente las características técnicas esenciales de esta. Primero, porque “*una o más moléculas de ARNip de doble*

cadena" se encuentra definida en la reivindicación 3, como bien indica la reivindicación y, además un versado en la materia podría entender el alcance de la expresión "*una o más*" con base en la divulgación de la presente solicitud y en su conocimiento previo en el arte, el cual indicaría que puede incluir la cantidad de moléculas de ARNip de acuerdo a la necesidad de regulación requerida. Y segundo, la presente descripción hace referencia a los lípidos catiónicos y no catiónicos que pueden hacer parte de dicha partícula, y que son posteriormente definidos en las reivindicaciones dependientes 11 – 17. Cabe resaltar que un versado en la materia entendería cuáles lípidos catiónicos y no catiónicos tendrían propiedades similares a los lípidos definidos, por lo que el alcance de éstos en vista de la presente invención es completamente claro.

Finalmente, y de manera respetuosa, me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre las reivindicaciones 11, 25, 26 y 28 – 30 (ahora reivindicaciones 10, 24, 25 y 27 – 29), puesto que la expresión "*una o más moléculas de ARNip de doble cadena*" y "*aproximadamente*" son completamente claras vistas en el contexto de la presente invención. Tal como se explicó anteriormente, un versado en la materia estaría en la capacidad de seleccionar la cantidad de moléculas de ARNip de doble cadena, dentro de las definidas en las reivindicaciones precedentes, con el fin de cumplir la función propuesta en la partícula de ácido nucleico-lípido.

Por otra parte, me permito señalar que el término "*aproximadamente*" ha sido cancelado del pliego reivindicatorio, a fin de evitar hacer referencia a rangos no específicos.

Como resultado de las consideraciones aquí abordadas, se concluye que la totalidad de la materia que conforma la presente divulgación cumple a cabalidad con lo establecido por la legislación vigente, razón por la que solicito sean retiradas las respectivas objeciones y, consecuentemente, se proceda a continuar con el trámite de la presente solicitud.

Anexos

- Poder.
- Listado de secuencias.
- Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ácido nucleico aislada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27 y SEQ ID NO:29.
2. Una molécula de ácido nucleico aislada seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:28 y SEQ ID NO:30.
3. Una molécula de ARNip de doble cadena, aislada, seleccionada del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).
4. Una composición que comprende una molécula de ARNip de doble cadena, aislada, de acuerdo con la reivindicación 3 y un portador farmacéuticamente aceptable.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende dos moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, seleccionadas del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde una combinación de las dos moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, está seleccionada entre cualquiera de las siguientes combinaciones:

1m-2m; 1m-3m; 1m-4m; 1m-5m; 1m-6m; 1m-7m; 1m-8m; 1m-9m; 1m-10m; 1m-11m; 1m-12m; 1m-13m; 1m-14m; 1m-15m; 2m-3m; 2m-4m; 2m-5m; 2m-6m; 2m-7m; 2m-8m; 2m-9m; 2m-10m; 2m-11m; 2m-12m; 2m-13m; 2m-14m; 2m-15m; 3m-4m; 3m-5m; 3m-6m; 3m-7m; 3m-8m; 3m-9m; 3m-10m; 3m-11m; 3m-12m; 3m-13m; 3m-14m; 3m-15m; 4m-5m; 4m-6m; 4m-7m; 4m-8m; 4m-9m; 4m-10m; 4m-11m; 4m-12m; 4m-13m; 4m-14m; 4m-15m; 5m-6m; 5m-7m; 5m-8m; 5m-9m; 5m-10m; 5m-11m; 5m-12m; 5m-13m; 5m-14m; 5m-15m; 6m-7m; 6m-8m; 6m-9m; 6m-10m; 6m-11m; 6m-12m; 6m-13m; 6m-14m; 6m-15m; 7m-8m; 7m-9m; 7m-10m; 7m-11m; 7m-12m; 7m-13m; 7m-14m; 7m-15m; 8m-9m; 8m-10m; 8m-11m; 8m-12m; 8m-13m; 8m-14m; 8m-15m; 9m-10m; 9m-11m; 9m-12m; 9m-13m; 9m-14m; 9m-15m; 10m-11m; 10m-12m; 10m-13m; 10m-14m; 10m-15m; 11m-12m; 11m-13m; 11m-14m; 11m-15m; 12m-13m; 12m-14m; 12m-15m; 13m-14m; 13m-15m; y 14m-15m.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende tres moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, seleccionadas del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde una combinación de las tres moléculas de ARNip de doble cadena está seleccionada entre cualquiera de las siguientes combinaciones:

1m-2m-3m; 1m-2m-4m; 1m-2m-5m; 1m-2m-6m; 1m-2m-7m; 1m-2m-8m; 1m-2m-9m; 1m-2m-10m; 1m-2m-11m; 1m-2m-12m; 1m-2m-13m; 1m-2m-14m; 1m-2m-15m; 1m-3m-4m; 1m-3m-5m; 1m-3m-6m; 1m-3m-7m; 1m-3m-8m; 1m-3m-9m; 1m-3m-10m; 1m-3m-11m; 1m-3m-12m; 1m-3m-13m; 1m-3m-14m; 1m-3m-15m; 1m-4m-5m; 1m-4m-6m; 1m-4m-7m; 1m-4m-8m; 1m-4m-9m; 1m-4m-10m; 1m-4m-11m; 1m-4m-12m; 1m-4m-13m; 1m-4m-14m; 1m-4m-15m; 1m-5m-6m; 1m-5m-7m; 1m-5m-8m; 1m-5m-9m; 1m-5m-10m; 1m-5m-11m; 1m-5m-12m; 1m-5m-13m; 1m-5m-14m; 1m-5m-15m; 1m-6m-7m; 1m-6m-8m; 1m-6m-9m; 1m-6m-10m; 1m-6m-11m; 1m-6m-12m; 1m-6m-13m; 1m-6m-14m; 1m-6m-15m; 1m-7m-8m; 1m-7m-9m; 1m-7m-10m; 1m-7m-11m; 1m-7m-12m; 1m-7m-13m; 1m-7m-14m; 1m-7m-15m; 1m-8m-9m; 1m-8m-10m; 1m-8m-11m; 1m-8m-12m; 1m-8m-13m; 1m-8m-14m; 1m-8m-15m; 1m-9m-10m; 1m-9m-11m; 1m-9m-12m; 1m-9m-13m; 1m-9m-14m; 1m-9m-15m; 1m-10m-11m; 1m-10m-12m; 1m-10m-13m; 1m-10m-14m; 1m-10m-15m; 1m-11m-12m; 1m-11m-13m; 1m-11m-14m; 1m-11m-15m; 1m-12m-13m; 1m-12m-14m; 1m-12m-15m; 1m-13m-14m; 1m-13m-15m; 1m-14m-15m; 2m-3m-4m; 2m-3m-5m; 2m-3m-6m; 2m-3m-7m; 2m-3m-8m; 2m-3m-9m; 2m-3m-10m; 2m-3m-11m; 2m-3m-12m; 2m-3m-13m; 2m-3m-14m; 2m-3m-15m; 2m-4m-5m; 2m-4m-6m; 2m-4m-7m; 2m-4m-8m; 2m-4m-9m; 2m-4m-10m; 2m-4m-11m; 2m-4m-12m; 2m-4m-13m; 2m-4m-14m; 2m-4m-15m; 2m-5m-6m; 2m-5m-7m; 2m-5m-8m; 2m-5m-9m; 2m-5m-10m; 2m-5m-11m; 2m-5m-12m; 2m-5m-13m; 2m-5m-14m; 2m-5m-15m; 2m-6m-7m; 2m-6m-8m; 2m-6m-9m; 2m-6m-10m; 2m-6m-11m; 2m-6m-12m; 2m-6m-13m; 2m-6m-14m; 2m-6m-15m; 2m-7m-8m; 2m-7m-9m; 2m-7m-10m; 2m-7m-11m; 2m-7m-12m; 2m-7m-13m; 2m-7m-14m; 2m-7m-15m; 2m-8m-9m; 2m-8m-10m; 2m-8m-11m; 2m-8m-12m; 2m-8m-13m; 2m-8m-14m; 2m-8m-15m; 2m-9m-10m; 2m-9m-11m; 2m-9m-12m; 2m-9m-13m; 2m-9m-14m; 2m-9m-15m; 2m-10m-11m; 2m-10m-12m; 2m-10m-13m; 2m-10m-14m; 2m-10m-15m; 2m-11m-12m; 2m-11m-13m; 2m-11m-14m; 2m-11m-15m; 2m-12m-13m; 2m-12m-14m; 2m-12m-15m; 2m-13m-14m; 2m-13m-15m; 2m-14m-15m; 3m-4m-5m; 3m-4m-6m; 3m-4m-7m; 3m-4m-8m; 3m-4m-9m; 3m-4m-10m; 3m-4m-11m; 3m-4m-12m; 3m-4m-13m; 3m-4m-14m; 3m-4m-15m; 3m-5m-6m; 3m-5m-7m; 3m-5m-8m; 3m-5m-9m; 3m-5m-10m; 3m-5m-11m; 3m-5m-12m; 3m-5m-13m; 3m-5m-14m; 3m-5m-15m; 3m-6m-7m; 3m-6m-8m; 3m-6m-9m; 3m-6m-10m; 3m-6m-11m; 3m-6m-12m; 3m-6m-13m; 3m-6m-14m; 3m-6m-15m; 3m-7m-8m; 3m-7m-9m; 3m-7m-10m; 3m-7m-11m; 3m-7m-12m; 3m-7m-13m; 3m-7m-14m; 3m-7m-15m; 3m-8m-9m; 3m-8m-10m; 3m-8m-11m; 3m-8m-12m; 3m-8m-13m; 3m-8m-14m; 3m-8m-15m; 3m-9m-10m; 3m-9m-11m; 3m-9m-12m; 3m-9m-13m; 3m-9m-14m; 3m-9m-15m; 3m-10m-11m; 3m-10m-12m; 3m-10m-13m; 3m-10m-14m; 3m-10m-15m; 3m-11m-12m; 3m-11m-13m; 3m-11m-14m; 3m-11m-15m; 3m-12m-13m; 3m-12m-14m; 3m-12m-15m; 3m-13m-14m; 3m-13m-15m; 3m-14m-15m; 4m-5m-6m; 4m-5m-7m; 4m-5m-8m; 4m-5m-9m; 4m-5m-10m; 4m-5m-11m; 4m-5m-12m; 4m-5m-13m; 4m-5m-14m; 4m-5m-

15m; 4m-6m-7m; 4m-6m-8m; 4m-6m-9m; 4m-6m-10m; 4m-6m-11m; 4m-6m-12m; 4m-6m-13m; 4m-6m-14m; 4m-6m-15m; 4m-7m-8m; 4m-7m-9m; 4m-7m-10m; 4m-7m-11m; 4m-7m-12m; 4m-7m-13m; 4m-7m-14m; 4m-7m-15m; 4m-8m-9m; 4m-8m-10m; 4m-8m-11m; 4m-8m-12m; 4m-8m-13m; 4m-8m-14m; 4m-8m-15m; 4m-9m-10m; 4m-9m-11m; 4m-9m-12m; 4m-9m-13m; 4m-9m-14m; 4m-9m-15m; 4m-10m-11m; 4m-10m-12m; 4m-10m-13m; 4m-10m-14m; 4m-10m-15m; 4m-11m-12m; 4m-11m-13m; 4m-11m-14m; 4m-11m-15m; 4m-12m-13m; 4m-12m-14m; 4m-12m-15m; 4m-13m-14m; 4m-13m-15m; 4m-14m-15m; 5m-6m-7m; 5m-6m-8m; 5m-6m-9m; 5m-6m-10m; 5m-6m-11m; 5m-6m-12m; 5m-6m-13m; 5m-6m-14m; 5m-6m-15m; 5m-7m-8m; 5m-7m-9m; 5m-7m-10m; 5m-7m-11m; 5m-7m-12m; 5m-7m-13m; 5m-7m-14m; 5m-7m-15m; 5m-8m-9m; 5m-8m-10m; 5m-8m-11m; 5m-8m-12m; 5m-8m-13m; 5m-8m-14m; 5m-8m-15m; 5m-9m-10m; 5m-9m-11m; 5m-9m-12m; 5m-9m-13m; 5m-9m-14m; 5m-9m-15m; 5m-10m-11m; 5m-10m-12m; 5m-10m-13m; 5m-10m-14m; 5m-10m-15m; 5m-11m-12m; 5m-11m-13m; 5m-11m-14m; 5m-11m-15m; 5m-12m-13m; 5m-12m-14m; 5m-12m-15m; 5m-13m-14m; 5m-13m-15m; 5m-14m-15m; 6m-7m-8m; 6m-7m-9m; 6m-7m-10m; 6m-7m-11m; 6m-7m-12m; 6m-7m-13m; 6m-7m-14m; 6m-7m-15m; 6m-8m-9m; 6m-8m-10m; 6m-8m-11m; 6m-8m-12m; 6m-8m-13m; 6m-8m-14m; 6m-8m-15m; 6m-9m-10m; 6m-9m-11m; 6m-9m-12m; 6m-9m-13m; 6m-9m-14m; 6m-9m-15m; 6m-10m-11m; 6m-10m-12m; 6m-10m-13m; 6m-10m-14m; 6m-10m-15m; 6m-11m-12m; 6m-11m-13m; 6m-11m-14m; 6m-11m-15m; 6m-12m-13m; 6m-12m-14m; 6m-12m-15m; 6m-13m-14m; 6m-13m-15m; 6m-14m-15m; 7m-8m-9m; 7m-8m-10m; 7m-8m-11m; 7m-8m-12m; 7m-8m-13m; 7m-8m-14m; 7m-8m-15m; 7m-9m-10m; 7m-9m-11m; 7m-9m-12m; 7m-9m-13m; 7m-9m-14m; 7m-9m-15m; 7m-10m-11m; 7m-10m-12m; 7m-10m-13m; 7m-10m-14m; 7m-10m-15m; 7m-11m-12m; 7m-11m-13m; 7m-11m-14m; 7m-11m-15m; 7m-12m-13m; 7m-12m-14m; 7m-12m-15m; 7m-13m-14m; 7m-13m-15m; 7m-14m-15m; 8m-9m-10m; 8m-9m-11m; 8m-9m-12m; 8m-9m-13m; 8m-9m-14m; 8m-9m-15m; 8m-10m-11m; 8m-10m-12m; 8m-10m-13m; 8m-10m-14m; 8m-10m-15m; 8m-11m-12m; 8m-11m-13m; 8m-11m-14m; 8m-11m-15m; 8m-12m-13m; 8m-12m-14m; 8m-12m-15m; 8m-13m-14m; 8m-13m-15m; 8m-14m-15m; 9m-10m-11m; 9m-10m-12m; 9m-10m-13m; 9m-10m-14m; 9m-10m-15m; 9m-11m-12m; 9m-11m-13m; 9m-11m-14m; 9m-11m-15m; 9m-12m-13m; 9m-12m-14m; 9m-12m-15m; 9m-13m-14m; 9m-13m-15m; 9m-14m-15m; 10m-11m-12m; 10m-11m-13m; 10m-11m-14m; 10m-11m-15m; 10m-12m-13m; 10m-12m-14m; 10m-12m-15m; 10m-13m-14m; 10m-13m-15m; 10m-14m-15m; 11m-12m-13m; 11m-12m-14m; 11m-12m-15m; 11m-13m-14m; 11m-13m-15m; 11m-14m-15m; 12m-13m-14m; 12m-13m-15m; 12m-14m-15m; y 13m-14m-15m.

9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-8 en donde el ARNip silencia la expresión de un gen del virus de hepatitis B.
10. Una partícula de ácido nucleico-lípido, que comprende:
 - (a) una o más moléculas de ARNip de doble cadena, aisladas, seleccionadas entre las moléculas de ARNip de doble cadena, aisladas de acuerdo con la reivindicación 3;
 - (b) un lípido catiónico; y
 - (c) un lípido no catiónico.
11. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el lípido catiónico es seleccionado del grupo que consiste en 1,2-dilinoiloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA), 1,2-dilinoiloxi-N,N-dimetilaminopropano

(DLenDMA), 1,2-di-γ-linoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (γ-DLenDMA; Compuesto (15)), 3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina (DLin-MP-DMA; Compuesto (8)), (6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il 4-(dimetilamino)butanoato (Compuesto (7)), (6Z,16Z)-12-((Z)-dec-4-enil)docosa-6,16-dien-11-il 5-(dimetilamino)pentanoato (Compuesto (13)), una de sus sales, y una de sus mezclas.

12. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en donde el lípido no catiónico es colesterol o un derivado de este.
13. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en donde el lípido no catiónico es un fosfolípido.
14. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en donde el lípido no catiónico es una mezcla de un fosfolípido y colesterol o un derivado de este.
15. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en donde el fosfolípido está seleccionado del grupo que consiste en dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), distearoilfosfatidilcolina (DSPC), y una de sus mezclas.
16. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el fosfolípido es DPPC.
17. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el fosfolípido es DSPC.
18. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-17, que además comprende un conjugado de lípidos que inhibe la agregación de las partículas.
19. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el conjugado de lípidos que inhibe la agregación de las partículas es un conjugado de polietilenglicol (PEG)-lípido.
20. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el conjugado de PEG-lípido está seleccionado del grupo que consiste en un conjugado de PEG-diacilglicerol (PEG-DAG), un conjugado de PEG-dialquioxipropilo (PEG-DAA), un conjugado de PEG-fosfolípido, un conjugado de PEG-ceramida (PEG-Cer), y una de sus mezclas.
21. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el conjugado de PEG-lípido es un conjugado de PEG-DAA.
22. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el conjugado de PEG-DAA está seleccionado del grupo que consiste en un conjugado de PEG-didecioxipropilo (C10), un conjugado de PEG-dilaurioxipropilo (C12), un conjugado de PEG-dimiristioxipropilo (C14), un conjugado de PEG-dipalmitioxipropilo (C16), un conjugado de PEG-distearioxipropilo (C18), y una de sus mezclas.

23. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-22, en donde el ARNip está completamente encapsulado en la partícula.
24. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-23, en donde la partícula tiene una relación entre masas totales lípido:ARNip de 5:1 a 15:1.
25. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-24, en donde la partícula tiene un diámetro medio de 30 nm a 150 nm.
26. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-25, en donde la partícula tiene un núcleo denso en electrones.
27. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-26, en donde el lípido catiónico comprende de 48 % mol a 62 % mol del lípido total presente en la partícula.
28. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-27, que comprende un fosfolípido y colesterol o derivado de colesterol, en donde el fosfolípido comprende de 7 % mol a 17 % mol del lípido total presente en la partícula y el colesterol o su derivado comprende de 25 % mol a 40 % mol del lípido total presente en la partícula.
29. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-28, en donde el conjugado de lípidos que inhibe la agregación de las partículas comprende de 0,5 % mol a 3 % mol del lípido total presente en la partícula.
30. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-29, que comprende dos moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, seleccionadas del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).
31. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 30, en donde una combinación de las dos moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, está seleccionada entre cualquiera de las siguientes combinaciones:

1m-2m; 1m-3m; 1m-4m; 1m-5m; 1m-6m; 1m-7m; 1m-8m; 1m-9m; 1m-10m; 1m-11m; 1m-12m; 1m-13m; 1m-14m; 1m-15m; 2m-3m; 2m-4m; 2m-5m; 2m-6m; 2m-7m; 2m-8m; 2m-9m; 2m-10m; 2m-11m; 2m-12m; 2m-13m; 2m-14m; 2m-15m; 3m-4m; 3m-5m; 3m-6m; 3m-7m; 3m-8m; 3m-9m; 3m-10m; 3m-11m; 3m-12m; 3m-13m; 3m-14m; 3m-15m; 4m-5m; 4m-6m; 4m-7m; 4m-8m; 4m-9m; 4m-10m; 4m-11m; 4m-12m; 4m-13m; 4m-14m; 4m-15m; 5m-6m; 5m-7m; 5m-8m; 5m-9m; 5m-10m; 5m-11m; 5m-12m; 5m-13m; 5m-14m; 5m-15m; 6m-7m; 6m-8m; 6m-9m; 6m-10m; 6m-11m; 6m-12m; 6m-13m; 6m-14m; 6m-15m; 7m-8m; 7m-9m; 7m-10m; 7m-11m; 7m-12m; 7m-13m; 7m-14m; 7m-15m; 8m-9m; 8m-10m; 8m-11m; 8m-12m; 8m-13m; 8m-14m; 8m-15m; 9m-10m; 9m-11m; 9m-12m; 9m-13m; 9m-14m; 9m-15m; 10m-11m; 10m-12m; 10m-13m; 10m-14m; 10m-

15m; 11m-12m; 11m-13m; 11m-14m; 11m-15m; 12m-13m; 12m-14m; 12m-15m; 13m-14m; 13m-15m; y 14m-15m.

32. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-29, que comprende tres moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, seleccionadas del grupo que consiste en 1m (SEQ ID NO:1 y 2), 2m (SEQ ID NO:3 y 4), 3m (SEQ ID NO:5 y 6), 4m (SEQ ID NO:7 y 8), 5m (SEQ ID NO:9 y 10), 6m (SEQ ID NO:11 y 12), 7m (SEQ ID NO:13 y 14), 8m (SEQ ID NO:15 y 16), 9m (SEQ ID NO:17 y 18), 10m (SEQ ID NO:19 y 20), 11m (SEQ ID NO:21 y 22), 12m (SEQ ID NO:23 y 24), 13m (SEQ ID NO:25 y 26), 14m (SEQ ID NO:27 y 28) y 15m (SEQ ID NO:29 y 30).

33. La partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con la reivindicación 32, en donde una combinación de las tres moléculas de ARNip de doble cadena, diferentes, está seleccionada entre cualquiera de las siguientes combinaciones:

2m-6m-10m; 2m-6m-11m; 2m-6m-12m; 2m-6m-13m; 2m-6m-14m; 2m-6m-15m; 2m-7m-8m; 2m-7m-9m; 2m-7m-10m; 2m-7m-11m; 2m-7m-12m; 2m-7m-13m; 2m-7m-14m; 2m-7m-15m; 2m-8m-9m; 2m-8m-10m; 2m-8m-11m; 2m-8m-12m; 2m-8m-13m; 2m-8m-14m; 2m-8m-15m; 2m-9m-10m; 2m-9m-11m; 2m-9m-12m; 2m-9m-13m; 2m-9m-14m; 2m-9m-15m; 2m-10m-11m; 2m-10m-12m; 2m-10m-13m; 2m-10m-14m; 2m-10m-15m; 2m-11m-12m; 2m-11m-13m; 2m-11m-14m; 2m-11m-15m; 2m-12m-13m; 2m-12m-14m; 2m-12m-15m; 2m-13m-14m; 2m-13m-15m; 2m-14m-15m; 3m-4m-5m; 3m-4m-6m; 3m-4m-7m; 3m-4m-8m; 3m-4m-9m; 3m-4m-10m; 3m-4m-11m; 3m-4m-12m; 3m-4m-13m; 3m-4m-14m; 3m-4m-15m; 3m-5m-6m; 3m-5m-7m; 3m-5m-8m; 3m-5m-9m; 3m-5m-10m; 3m-5m-11m; 3m-5m-12m; 3m-5m-13m; 3m-5m-14m; 3m-5m-15m; 3m-6m-7m; 3m-6m-8m; 3m-6m-9m; 3m-6m-10m; 3m-6m-11m; 3m-6m-12m; 3m-6m-13m; 3m-6m-14m; 3m-6m-15m; 3m-7m-8m; 3m-7m-9m; 3m-7m-10m; 3m-7m-11m; 3m-7m-12m; 3m-7m-13m; 3m-7m-14m; 3m-7m-15m; 3m-8m-9m; 3m-8m-10m; 3m-8m-11m; 3m-8m-12m; 3m-8m-13m; 3m-8m-14m; 3m-8m-15m; 3m-9m-10m; 3m-9m-11m; 3m-9m-12m; 3m-9m-13m; 3m-9m-14m; 3m-9m-15m; 3m-10m-11m; 3m-10m-12m; 3m-10m-13m; 3m-10m-14m; 3m-10m-15m; 3m-11m-12m; 3m-11m-13m; 3m-11m-14m; 3m-11m-15m; 3m-12m-13m; 3m-12m-14m; 3m-12m-15m; 3m-13m-14m; 3m-13m-15m; 3m-14m-15m; 4m-5m-6m; 4m-5m-7m; 4m-5m-8m; 4m-5m-9m; 4m-5m-10m; 4m-5m-11m; 4m-5m-12m; 4m-5m-13m; 4m-5m-14m; 4m-5m-15m; 4m-6m-7m; 4m-6m-8m; 4m-6m-9m; 4m-6m-10m; 4m-6m-11m; 4m-6m-12m; 4m-6m-13m; 4m-6m-14m; 4m-6m-15m; 4m-7m-8m; 4m-7m-9m; 4m-7m-10m; 4m-7m-11m; 4m-7m-12m; 4m-7m-13m; 4m-7m-14m; 4m-7m-15m; 4m-8m-9m; 4m-8m-10m; 4m-8m-11m; 4m-8m-12m; 4m-8m-13m; 4m-8m-14m; 4m-8m-15m; 4m-9m-10m; 4m-9m-11m; 4m-9m-12m; 4m-9m-13m; 4m-9m-14m; 4m-9m-15m; 4m-10m-11m; 4m-10m-12m; 4m-10m-13m; 4m-10m-14m; 4m-10m-15m; 4m-11m-12m; 4m-11m-13m; 4m-11m-14m; 4m-11m-15m; 4m-12m-13m; 4m-12m-14m; 4m-12m-15m; 4m-13m-14m; 4m-13m-15m; 4m-14m-15m; 5m-6m-7m; 5m-6m-8m; 5m-6m-9m; 5m-6m-10m; 5m-6m-11m; 5m-6m-12m; 5m-6m-13m; 5m-6m-14m; 5m-6m-15m; 5m-7m-8m; 5m-7m-9m; 5m-7m-10m; 5m-7m-11m; 5m-7m-12m; 5m-7m-13m; 5m-7m-14m; 5m-7m-15m; 5m-8m-9m; 5m-8m-10m; 5m-8m-11m; 5m-8m-12m; 5m-8m-13m; 5m-8m-14m; 5m-8m-15m; 5m-9m-10m; 5m-9m-11m; 5m-9m-12m; 5m-9m-13m; 5m-9m-14m; 5m-9m-15m; 5m-10m-11m; 5m-10m-12m; 5m-10m-13m; 5m-10m-14m; 5m-10m-15m; 5m-11m-12m; 5m-11m-13m; 5m-11m-14m; 5m-11m-15m; 5m-12m-13m; 5m-12m-14m; 5m-12m-15m; 5m-13m-14m; 5m-13m-15m; 5m-14m-15m; 6m-7m-8m; 6m-7m-9m; 6m-7m-10m; 6m-7m-11m; 6m-7m-12m; 6m-7m-13m; 6m-7m-14m; 6m-7m-15m; 6m-8m-9m; 6m-8m-10m; 6m-8m-11m; 6m-8m-12m; 6m-8m-13m; 6m-8m-14m;

6m-8m-15m; 6m-9m-10m; 6m-9m-11m; 6m-9m-12m; 6m-9m-13m; 6m-9m-14m; 6m-9m-15m; 6m-10m-11m; 6m-10m-12m; 6m-10m-13m; 6m-10m-14m; 6m-10m-15m; 6m-11m-12m; 6m-11m-13m; 6m-11m-14m; 6m-11m-15m; 6m-12m-13m; 6m-12m-14m; 6m-12m-15m; 6m-13m-14m; 6m-13m-15m; 6m-14m-15m; 7m-8m-9m; 7m-8m-10m; 7m-8m-11m; 7m-8m-12m; 7m-8m-13m; 7m-8m-14m; 7m-8m-15m; 7m-9m-10m; 7m-9m-11m; 7m-9m-12m; 7m-9m-13m; 7m-9m-14m; 7m-9m-15m; 7m-10m-11m; 7m-10m-12m; 7m-10m-13m; 7m-10m-14m; 7m-10m-15m; 7m-11m-12m; 7m-11m-13m; 7m-11m-14m; 7m-11m-15m; 7m-12m-13m; 7m-12m-14m; 7m-12m-15m; 7m-13m-14m; 7m-13m-15m; 7m-14m-15m; 8m-9m-10m; 8m-9m-11m; 8m-9m-12m; 8m-9m-13m; 8m-9m-14m; 8m-9m-15m; 8m-10m-11m; 8m-10m-12m; 8m-10m-13m; 8m-10m-14m; 8m-10m-15m; 8m-11m-12m; 8m-11m-13m; 8m-11m-14m; 8m-11m-15m; 8m-12m-13m; 8m-12m-14m; 8m-12m-15m; 8m-13m-14m; 8m-13m-15m; 8m-14m-15m; 9m-10m-11m; 9m-10m-12m; 9m-10m-13m; 9m-10m-14m; 9m-10m-15m; 9m-11m-12m; 9m-11m-13m; 9m-11m-14m; 9m-11m-15m; 9m-12m-13m; 9m-12m-14m; 9m-12m-15m; 9m-13m-14m; 9m-13m-15m; 9m-14m-15m; 10m-11m-12m; 10m-11m-13m; 10m-11m-14m; 10m-11m-15m; 10m-12m-13m; 10m-12m-14m; 10m-12m-15m; 10m-13m-14m; 10m-13m-15m; 10m-14m-15m; 11m-12m-13m; 11m-12m-14m; 11m-12m-15m; 11m-13m-14m; 11m-13m-15m; 11m-14m-15m; 12m-13m-14m; 12m-13m-15m; 12m-14m-15m; y 13m-14m-15m.

34. Una composición farmacéutica que comprende una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-33 y un portador farmacéuticamente aceptable.
35. Un método *in vitro* para silenciar la expresión de un gen de virus de hepatitis B en una célula, en donde el método comprende la etapa de poner en contacto una célula que comprende un gen expresado del virus de hepatitis B con una partícula de ácido nucleico-lípido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-33 o con una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34 en condiciones por las que el ARNip ingresa en la célula y silencia la expresión del gen del virus de hepatitis B dentro de la célula.
36. Un método *in vitro* para silenciar la expresión de un gen del virus de hepatitis B en una célula, en donde el método comprende la etapa de poner en contacto una célula que comprende un gen expresado del virus de hepatitis B con una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-9 en condiciones con lo que el ARNip ingresa en la célula y silencia la expresión del gen del virus de hepatitis B dentro de la célula.