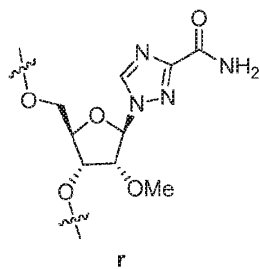


### 权利要求

1. 一种双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐，其包含正义链和反义链，其中所述反义链包含在如 SEQ ID NO: 2 所示的序列中使用 r 替换了一个或多个核苷酸残基的序列，所述 r 为



其中所述 siRNA 类似物中的核苷酸和 r 中的每一个独立地是经修饰的或未修饰的。

2. 根据权利要求 1 所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐，其中所述双链 siRNA 类似物中的 70%、75%、80%、85%、90% 或 95% 以上的核苷酸和 r 都是经修饰的；任选地，所述双链 siRNA 类似物中的所有核苷酸和 r 都是经修饰的。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐，其中所述修饰包括甲氧基修饰、氟代修饰、硫代磷酸酯基连接、将核苷酸替换为(S)-甘油核酸或将核苷酸替换(E)-乙烯基磷酸酯。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐，其中反义链包含在如 SEQ ID NO: 2 所示的序列中使用 r 替换了一个、两个、三个、四个或五个核苷酸残基的序列；任选地，所述反义链包含在如 SEQ ID NO: 2 所示的序列中使用 r 替换了一个核苷酸残基的序列。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐，其中所述 r 替换发生在所述 SEQ ID NO: 2 的任意位置。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐，其中所述 SEQ ID NO: 2 任选地包括在 5' 端和/或 3' 端的突出端；任选地，所述 SEQ ID NO: 2 包括在 5' 端和/或 3' 端的 0、1、2、3、4 或 5 个核苷酸的突出端；任选地，所述 SEQ ID NO: 2 包括在 3' 端的突出端，所述突出端选自经修饰的或未修饰的 UU。

7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐，其中所述反义链包含如 SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 6 或 SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 7 或 SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 8 或 SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 10 或 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 11 或 SEQ ID NO: 24、SEQ ID

NO: 29 或 SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 30 或 SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 31 或 SEQ ID NO: 35、或 SEQ ID NO: 32 或 SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 39 或 SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 10 或 SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 40 或 SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 10 或 SEQ ID NO: 47、或 SEQ ID NO: 10 或 SEQ ID NO: 48 所示的序列，或由其组成。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐，其中所述正义链包含如 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 28 所示的序列，或由其组成。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐，其中所述正义链包含在如 SEQ ID NO: 1 所示的序列中使用 r 替换了一个或多个核苷酸残基的序列；任选地，所述正义链包含在如 SEQ ID NO: 1 所示的序列中使用 r 替换了一个、两个、三个、四个或五个核苷酸残基的序列。

10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐，其中所述 r 替换发生在 SEQ ID NO: 1 的 5' 端的第 1~第 19 位。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐，其中所述正义链的序列包含如 SEQ ID NO: 5 或 SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 14 或 SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 13 或 SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 12 或 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 37 或 SEQ ID NO: 42、或 SEQ ID NO: 38 或 SEQ ID NO: 43 所示的序列，或由其组成。

12. 根据权利要求 1-11 任一项所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐，其中所述双链 siRNA 类似物为 S18~S28 中的任意一种：

S18：正义链为 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 28、反义链为 SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 17，

S19：正义链为 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 28、反义链为 SEQ ID NO: 6 或 SEQ ID NO: 19，

S20：正义链为 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 28、反义链为 SEQ ID NO: 7 或 SEQ ID NO: 20，

S21：正义链为 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 28、反义链为 SEQ ID NO: 8 或 SEQ ID NO: 21，

S22：正义链为 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 28、反义链为 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 22，

S23：正义链为 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 28、反义链为 SEQ ID NO: 10 或 SEQ ID NO: 23，

S24: 正义链为 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 28、反义链为 SEQ ID NO: 11 或 SEQ ID NO: 24,

S25: 正义链为 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 28、反义链为 SEQ ID NO: 29 或 SEQ ID NO: 33,

S26: 正义链为 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 28、反义链为 SEQ ID NO: 30 或 SEQ ID NO: 34,

S27: 正义链为 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 28、反义链为 SEQ ID NO: 31 或 SEQ ID NO: 35,

S28: 正义链为 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 28、反义链为 SEQ ID NO: 32 或 SEQ ID NO: 36,

或者,

其中所述双链 siRNA 类似物为 S1~S17 中的任意一种:

S1: 正义链为 SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 16、反义链为 SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 17,

S2: 正义链为 SEQ ID NO: 5 或 SEQ ID NO: 18、反义链为 SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 17,

S3: 正义链为 SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 16、反义链为 SEQ ID NO: 6 或 SEQ ID NO: 19,

S4: 正义链为 SEQ ID NO: 5 或 SEQ ID NO: 18、反义链为 SEQ ID NO: 6 或 SEQ ID NO: 19,

S5: 正义链为 SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 16、反义链为 SEQ ID NO: 7 或 SEQ ID NO: 20,

S6: 正义链为 SEQ ID NO: 5 或 SEQ ID NO: 18、反义链为 SEQ ID NO: 7 或 SEQ ID NO: 20,

S7: 正义链为 SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 16、反义链为 SEQ ID NO: 8 或 SEQ ID NO: 21,

S8: 正义链为 SEQ ID NO: 5 或 SEQ ID NO: 18、反义链为 SEQ ID NO: 8 或 SEQ ID NO: 21,

S9: 正义链为 SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 16、反义链为 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID NO: 22,

S10: 正义链为 SEQ ID NO: 5 或 SEQ ID NO: 18、反义链为 SEQ ID NO: 9 或 SEQ ID

NO: 22,

S11: 正义链为 SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 16、反义链为 SEQ ID NO: 10 或 SEQ ID NO: 23,

S12: 正义链为 SEQ ID NO: 5 或 SEQ ID NO: 18、反义链为 SEQ ID NO: 10 或 SEQ ID NO: 23,

S13: 正义链为 SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 16、反义链为 SEQ ID NO: 11 或 SEQ ID NO: 24,

S14: 正义链为 SEQ ID NO: 5 或 SEQ ID NO: 18、反义链为 SEQ ID NO: 11 或 SEQ ID NO: 24,

S15: 正义链为 SEQ ID NO: 12 或 SEQ ID NO: 25、反义链为 SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 17,

S16: 正义链为 SEQ ID NO: 13 或 SEQ ID NO: 26、反义链为 SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 17,

S17: 正义链为 SEQ ID NO: 14 或 SEQ ID NO: 27、反义链为 SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 17,

或者,

其中所述双链 siRNA 类似物为 S29~S35 中的任意一种:

S29: 正义链为 SEQ ID NO: 37 或 SEQ ID NO: 42、反义链为 SEQ ID NO: 10 或 SEQ ID NO: 23,

S30: 正义链为 SEQ ID NO: 38 或 SEQ ID NO: 43、反义链为 SEQ ID NO: 10 或 SEQ ID NO: 23,

S31: 正义链为 SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 16、反义链为 SEQ ID NO: 39 或 SEQ ID NO: 44,

S32: 正义链为 SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 16、反义链为 SEQ ID NO: 10 或 SEQ ID NO: 45,

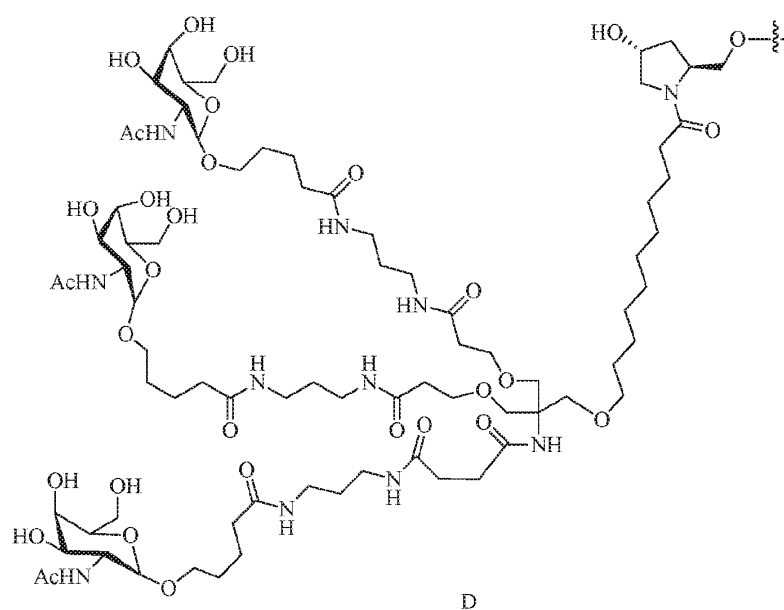
S33: 正义链为 SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 16、反义链为 SEQ ID NO: 40 或 SEQ ID NO: 46,

S34: 正义链为 SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 16、反义链为 SEQ ID NO: 10 或 SEQ ID NO: 47,

S35: 正义链为 SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 16、反义链为 SEQ ID NO: 10 或 SEQ ID NO: 48。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的双链 siRNA 类似物的缀合物或其盐，其中所述双链 siRNA 类似物和药学上可接受的缀合基团连接，所述药学上可接受的缀合基团包括 GalNAc 基团；任选地，所述药学上可接受的缀合基团含有 1 至 5 个 GalNAc 基团。

14. 根据权利要求 1-13 所述的双链 siRNA 类似物的缀合物或其盐，其中所述双链 siRNA 类似物和药学上可接受的缀合基团连接，所述药学上可接受的缀合基团包含化合物基团 D



15. 根据权利要求 13 或 14 所述的双链 siRNA 类似物的缀合物或其盐，其中所述药学上可接受的缀合基团连接至所述双链 siRNA 类似物的正义链的 3' 末端。

16. 根据权利要求 1-15 任一项所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐，其中所述双链 siRNA 类似物或其缀合物的硫代磷酸酯部分包括 (R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、和/或其外消旋混合物。

17. 根据权利要求 1-16 任一项所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐，其中所述盐选自碱加成盐、酸加成盐及其组合；任选地，所述碱加成盐选自钠、钾、钙、铵、有机胺、镁盐及其组合，所述酸加成盐选自无机酸盐、有机酸盐及其组合；任选地，所述无机酸选自盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、碳酸氢根、磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸及其组合，所述有机酸选自乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸及其组合。

18. 药物组合物，其包含根据权利要求 1-17 任一项所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐，任选地包括药学上可接受的载体或赋形剂。

19. 权利要求 1-17 任一项所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐、或权利要求 18 所述的药物组合物在制备用于治疗乙型肝炎的药物中的用途。

20. 治疗受试者中乙型肝炎的方法，其包括将权利要求 1-17 任一项所述的双链 siRNA 类似物、其缀合物或其盐、或权利要求 18 所述的药物组合物施用于所述受试者的步骤。