

cuagaccugu uuugcuuuug u 21
 <210> 1605
 <211> 23
 5 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 10 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 <400> 1605
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23
 15 <210> 1606
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 20 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 25 <400> 1606
 ucaaaagcaa aacaggucua gaa 23
 <210> 1607
 <211> 23
 <212> RNA
 30 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 35 <400> 1607
 acaaaagcaa aacaggucua cuu 23
 40 <210> 1608
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 45 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 50 <400> 1608
 acaaaagcaa aacaggucuu cuu 23
 <210> 1609
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 55 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

EP 2 929 031 B9

<400> 1609
acaaaagcaa aacaggucau cuu 23

5 <210> 1610
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

10 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

15 <400> 1610
 acaaaaagcaa aacaggucau caa 23

20 <210> 1611
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

30 <400> 1611
 acaaaaagcaa aacaggugau gaa 23

35 <210> 1612
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

40 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

45 <400> 1612
 acaaaaagcaa aacaggagaa gaa 23

50 <210> 1613
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

55 <220>
 <221> source

 <400> 1613
 acaaaaagcaa aacagcagua gaa 23

 <210> 1614
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source

5 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1614
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1615
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

10 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

15 <400> 1615
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1616
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

20 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

25 <400> 1616
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1617
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

30 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

35 <400> 1617
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1618
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

40 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

45 <400> 1618
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1619
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

50 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

55 <400> 1618
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1619
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

5 <400> 1619
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1620
 <211> 23
 10 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 15 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1620
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

20 <210> 1621
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

25 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

30 <400> 1621
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1622
 <211> 23
 <212> RNA
 35 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

40 <400> 1622
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

45 <210> 1623
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

50 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

55 <400> 1623
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1624
 <211> 23
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 5 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1624
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

10 <210> 1625
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

15 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

20 <400> 1625
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1626
 <211> 23
 <212> RNA
 25 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

30 <400> 1626
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1627
 <211> 23
 <212> RNA
 35 <213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

40 <400> 1627
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

45 <210> 1628
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

50 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

55 <400> 1628
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1629

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

5

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

10

<400> 1629
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1630
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

15

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

20

<400> 1630
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1631
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

25

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

30

<400> 1631
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

35

<210> 1632
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

40

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

45

<400> 1632
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1633
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

50

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

55

<400> 1633
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1634
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 10
 <400> 1634
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21
 <210> 1635
 <211> 21
 15
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 20
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 <400> 1635
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21
 25
 <210> 1636
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 30
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 <400> 1636
 35
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21
 <210> 1637
 <211> 21
 <212> RNA
 40
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 45
 <400> 1637
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21
 <210> 1638
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 50
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 55
 <400> 1638

cuagaccugu uuugcuuuug u 21
 <210> 1639
 <211> 21
 5 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 10 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

 <400> 1639
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

 15 <210> 1640
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 20 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

 <400> 1640
 25 agaccuguuu ugcuuuugu 19

 <210> 1641
 <211> 19
 <212> RNA
 30 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 35 <400> 1641
 agaccuguuu ugcuuuugu 19

 <210> 1642
 <211> 21
 <212> RNA
 40 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 45 <400> 1642
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21
 50 <210> 1643
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 55 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1643
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

 <210> 1644
 5 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 10 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

 <400> 1644
 15 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

 <210> 1645
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 20
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

 <400> 1645
 25 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

 <210> 1646
 <211> 23
 30 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 35 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

 <400> 1646
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

 <210> 1647
 40 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source
 45 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

 <400> 1647
 50 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

 <210> 1648
 <211> 23
 <212> RNA
 55 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <221> source

EP 2 929 031 B9

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

5 <400> 1648
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1649
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

10 <220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

15 <400> 1649
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1650
<211> 21
20 <212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
25 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1650
acaaaagcaa aacaggucua g 21

30 <210> 1651
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

35 <220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

40 <400> 1651
acaaaagcaa aacaggucua g 21

<210> 1652
<211> 23
<212> RNA
45 <213> Artificial Sequence

<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

50 <400> 1652
acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

<210> 1653
55 <211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

5 <400> 1653
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1654
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

10

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

15

<400> 1654
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

20

<210> 1655
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

25

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

30

<400> 1655
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

<210> 1656
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

35

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

40

<400> 1656
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21

45

<210> 1657
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

50

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

55

<220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide"

<400> 1657
 cuagaccugu tuugcuuuug u 21

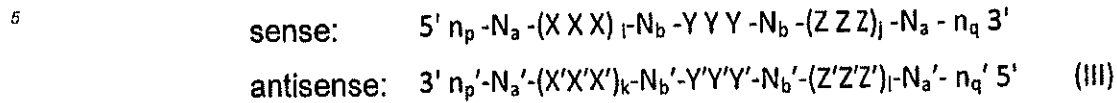
<210> 1658
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 5
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 10
 <400> 1658
 cuagaccugu uuugcuuuug u 21
 <210> 1659
 <211> 23
 15
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 20
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 <400> 1659
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23
 25
 <210> 1660
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 30
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 35
 <400> 1660
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23
 <210> 1661
 <211> 23
 <212> RNA
 40
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 45
 <400> 1661
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23
 <210> 1662
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 50
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 55
 <400> 1662

5 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23
 <210> 1663
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 10 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 <400> 1663
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23
 15 <210> 1664
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 20 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 25 <400> 1664
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23
 <210> 1665
 <211> 21
 <212> RNA
 30 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 35 <400> 1665
 cuagaccugu tuugcuuuu gu 21
 40 <210> 1666
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 45 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"
 50 <400> 1666
 acaaaagcaa aacaggucua gaa 23

Claims

- 55 1. A double stranded RNAi agent capable of inhibiting the expression of Proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) in a cell, wherein said double stranded RNAi agent comprises:
 (a) a sense strand complementary to an antisense strand, wherein said antisense strand comprises a region complementary to part of an mRNA encoding PCSK9, wherein each strand is about 17 to about 30 nucleotides

in length, wherein said antisense strand comprises at least 17 nucleotides from the nucleobase sequence ACAAAGCAAACAGGUCUAG (SEQ ID NO: 412) and the double stranded RNAi agent is represented by formula (III):



wherein:

i, j, k, and l are each independently 0 or 1; p, p', q, and q' are each independently 0-6; each N_a and N_a' independently represents an oligonucleotide sequence comprising 0-25 nucleotides which are either modified or unmodified or combinations thereof, each sequence comprising at least two differently modified nucleotides; each N_b and N_b' independently represents an oligonucleotide sequence comprising 0-10 nucleotides which are either modified or unmodified or combinations thereof; each n_p , n_p' , n_q , and n_q' , each of which may or may not be present, independently represents an overhang nucleotide; XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', and Z'Z'Z' each independently represent one motif of three identical modifications on three consecutive nucleotides; modifications on N_b differ from the modification on Y and modifications on N_b' differ from the modification on Y'; wherein the modifications on the nucleotides are 2'-O-methyl or 2'-fluoro modifications; and wherein the ligand is one or more GalNAc derivatives attached through a bivalent or trivalent branched linker; or

(b) an antisense strand consisting of the nucleotide sequence asCfsaAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa and a sense strand consisting of the nucleotide sequence csusagacCfuGfudTuugcuuuugu, wherein a, g, c, and u are 2'-O-methyl (2'-OMe) modified A, G, C, and U nucleotides, respectively; Af, Gf, Cf and Uf are 2'-fluoro A, G, C and U modified nucleotides, respectively; dT is a deoxy-thymine nucleotide and s is a phosphorothioate linkage; and wherein the sense strand is conjugated to at least one ligand.

2. The double stranded RNAi agent of claim 1, wherein

- (a) the antisense strand comprises the nucleobase sequence ACAAAGCAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID NO: 418);
- (b) the sense strand comprises the nucleobase sequence of AGACCUUUUUUGCUUUUGU (SEQ ID NO: 191);
- (c) the sense strand comprises the nucleobase sequence of CUAGACCUUUUUUGCUUUUGU (SEQ ID NO: 197);
- (d) the antisense strand comprises the nucleobase sequence ACAAAGCAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID NO: 418) and the sense strand comprises the nucleobase sequence CUAGACCUUUUUUGCUUUUGU (SEQ ID NO: 197);
- (e) the antisense strand comprises the nucleobase sequence ACAAAGCAAACAGGUCUAG (SEQ ID NO: 412) and the sense strand comprises the nucleobase sequence AGACCUUUUUUGCUUUUGU (SEQ ID NO: 191); or
- (f) the antisense strand comprises the nucleobase sequence ACAAAGCAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID NO: 418) and the sense strand comprises the nucleobase sequence CUAGACCUGUTUUGCUUUUGU (SEQ ID NO: 1665).

3. The double stranded RNAi agent of claim 1, wherein the double stranded region is 17-23 nucleotide pairs in length, 17-25 nucleotide pairs in length, 23-27 nucleotide pairs in length, 19-21 nucleotide pairs in length, or 21-23 nucleotide pairs in length.

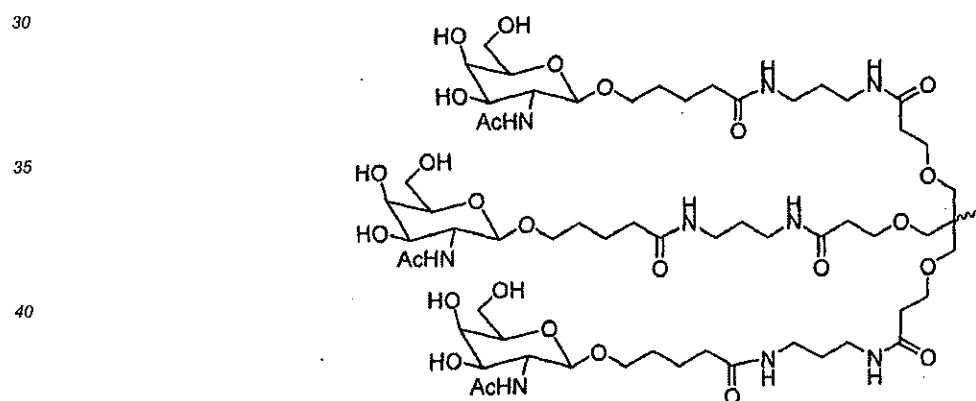
4. The double stranded RNAi agent of claim 1, wherein the dsRNA comprises:

- (a) an antisense strand consisting of the nucleotide sequence aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEQ

- ID NO: 1151) and a sense strand consisting of the nucleotide sequence CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID NO: 600);
- (b) an antisense strand consisting of the nucleotide sequence aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEQ ID NO: 1246) and a sense strand consisting of the nucleotide sequence CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUf (SEQ ID NO: 695);
- (c) an antisense strand consisting of the nucleotide sequence aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEQ ID NO: 1253) and a sense strand consisting of the nucleotide sequence CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID NO: 702);
- (d) an antisense strand consisting of the nucleotide sequence aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsa (SEQ ID NO: 1263) and a sense strand consisting of the nucleotide sequence AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuuuUfgUf (SEQ ID NO: 712);
- (e) an antisense strand consisting of the nucleotide sequence aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsa (SEQ ID NO: 1269) and a sense strand consisting of the nucleotide sequence AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID NO: 718);
- (f) an antisense strand consisting of the nucleotide sequence asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa (SEQ ID NO: 1369) and a sense strand consisting of the nucleotide sequence CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID NO: 818);
- (g) an antisense strand consisting of the nucleotide sequence asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa, and a sense strand consisting of the nucleotide sequence CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuugu; or
- (h) an antisense strand consisting of the nucleotide sequence asCfsaAfaAfsaCfaAfaacAfgGfuCfusAfgsasa (SEQ ID NO: 1400) and a sense strand consisting of the nucleotide sequence CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCf-suUfsuUfsgsUfs (SEQ ID NO: 849);

wherein a, g, c, and u are 2'-O-methyl (2'-OMe) modified A, G, C, and U nucleotides, respectively; Af, Gf, Cf and Uf are 2'-fluoro A, G, C and U modified nucleotides, respectively; dT is a deoxy-thymine nucleotide and s is a phosphorothioate linkage.

5. The double stranded RNAi agent of any one of claims 1 to 4, wherein the ligand is



6. The double stranded RNAi agent of any one of claims 1 to 5, wherein the ligand is attached to the 3' end of the sense strand.
7. The double stranded RNAi agent of claim 6, wherein the RNAi agent is conjugated to the ligand as shown in the following schematic

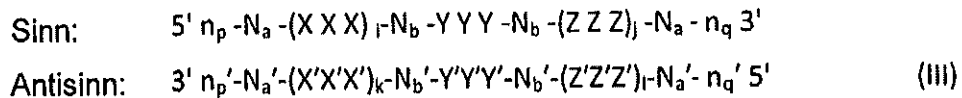
twice a week, three times a week, once every two weeks, once every three weeks, once a month, once every two months, once every three months, once every four months, once every five months, or once every six months.

5 **Patentansprüche**

1. Doppelsträngiges RNAi Agens, das die Expression von Proprotein Konvertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9) in einer Zelle inhibieren kann, wobei das doppelsträngige RNAi Agens umfasst:

10 (a) einen Sinnstrang der komplementär zu einem Antisinnstrang ist, wobei der Antisinnstrang einen Bereich umfasst, der zu einem Teil einer PCSK9-kodierenden mRNA komplementär ist, wobei jeder Strang etwa 17 bis etwa 30 Nukleotide lang ist, wobei der Antisinnstrang mindestens 17 Nukleotide der Nucleobasensequenz ACAAAGCAAACAGGUCUAG (SEQ ID Nr: 412) umfasst und das doppelsträngige RNAi Agens durch die Formel (III) dargestellt ist

15



20

wobei:

i, j, k und l unabhängig voneinander 0 oder 1 sind;

p, p', q und q' unabhängig voneinander 0-6 sind;

25 N_a und N_a' unabhängig voneinander eine Oligonukleotidsequenz darstellen, die 0-25 Nukleotide umfasst, die entweder modifiziert oder unmodifiziert oder Kombinationen davon sind, wobei jede Sequenz mindestens zwei unterschiedlich modifizierte Nukleotide umfasst;

N_b und N_b' unabhängig voneinander eine Oligonukleotidsequenz darstellen, die 0-10 Nukleotide umfasst, die entweder modifiziert oder unmodifiziert oder Kombinationen davon sind;

30 n_p , n_p' , n_q und n_q' , von denen jedes anwesend sein kann oder nicht, jeweils unabhängig voneinander ein Überhangnukleotid darstellen;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' und Z'Z'Z' jeweils unabhängig voneinander ein Motiv von drei identischen Modifikationen auf drei aufeinanderfolgenden Nukleotiden darstellen;

35 Modifikationen von N_b sich von der Modifikation von Y, und Modifikationen von N_b' sich von der Modifikation von Y' unterscheiden;

wobei die Modifikationen der Nukleotide 2'-O-Methyl oder 2'-Fluor Modifikationen sind; und

wobei der Ligand eines oder mehrere GalNAc Derivate ist/sind, die über einen bivalenten oder trivalenten verzweigten Linker verbunden sind; oder

40 (b) einen Antisinnstrang, der aus der Nucleotidsequenz asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa besteht und einen Sinnstrang,

der aus der Nucleotidsequenz csusagacCfuGfudTuugcuuuugu besteht,

wobei a, g, c und u 2'-O-Methyl (2'-OMe) modifizierte A, G, C bzw. U Nucleotide sind; Af, Gf, Cf und Uf Nucleotide 2'-Fluor-modifizierte A, G, C bzw. U Nucleotide sind; dT ein Desoxy-Thymin Nucleotid ist und s eine Phosphorothioatverknüpfung ist;

45

und wobei der Sinnstrang an mindestens einen Liganden konjugiert ist.

2. Doppelsträngiges RNAi Agens nach Anspruch 1, wobei

50 (a) der Antisinnstrang die Nucleobasensequenz ACAAAGCAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID Nr: 418) umfasst;

(b) der Sinnstrang die Nucleobasensequenz AGACCUUUUUGCUUUUGU (SEQ ID Nr: 191) umfasst;

(c) der Sinnstrang die Nucleobasensequenz CUAGACCUUUUUGCUUUUGU (SEQ ID Nr: 197) umfasst;

(d) der Antisinnstrang die Nucleobasensequenz ACAAAGCAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID Nr: 418) umfasst und der Sinnstrang die Nucleobasensequenz CUAGACCUUUUUGCUUUUGU (SEQ ID Nr: 197) umfasst;

55

(e) der Antisinnstrang die Nucleobasensequenz ACAAAGCAAACAGGUCUAG (SEQ ID Nr: 412) umfasst und der Sinnstrang die Nucleobasensequenz AGACCUUUUUGCUUUUGU (SEQ ID Nr: 191) umfasst; oder

(f) der Antisinnstrang die Nucleobasensequenz ACAAAGCAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID Nr: 418) umfasst und der Sinnstrang die Nucleobasensequenz CUAGACCUUUUUGCUUUUGU (SEQ ID NO: 1665) umfasst.

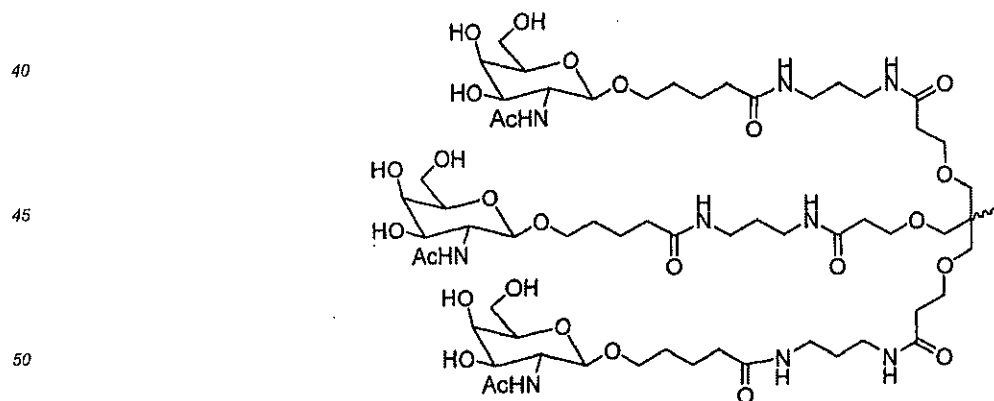
3. Doppelsträngiges RNAi Agens nach Anspruch 1, wobei die doppelsträngige Region 17-23 Nukleotidpaare lang, 17-25 Nukleotidpaare lang, 23-27 Nukleotidpaare lang, 19-21 Nukleotidpaare lang oder 21-23 Nukleotidpaare lang ist.

- 5 4. Doppelsträngiges RNAi Agens nach Anspruch 1, wobei die dsRNA umfasst:

- (a) einen Antisinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEQ ID Nr: 1151) besteht und einen Sinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID Nr: 600) besteht;
- 10 (b) einen Antisinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEQ ID Nr: 1246) besteht und einen Sinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID Nr: 695) besteht;
- (c) einen Antisinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEQ ID Nr: 1253) besteht und einen Sinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz CfuAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID Nr: 702) besteht;
- 15 (d) einen Antisinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz aCfaAfAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsG (SEQ ID Nr: 1263) besteht und einen Sinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID Nr: 712) besteht;
- (e) einen Antisinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsG (SEQ ID Nr: 1269) besteht und einen Sinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz AfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID Nr: 718) besteht;
- 20 (f) einen Antisinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz aCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa (SEQ ID Nr: 1369) besteht und einen Sinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID Nr: 818) besteht;
- (g) einen Antisinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz aCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa besteht und einen Sinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgcuuuugu besteht; oder
- 25 (h) einen Antisinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz aCfsaAfaAfsGcfaAfaacAfgGfuCfusAfgsasa (SEQ ID Nr: 1400) besteht und einen Sinnstrang, der aus der Nukleotidsequenz CfsusAfgAfcCfuGfUfUfuUfgCfsuUfsu-UfsgsUfs (SEQ ID Nr: 849) besteht;

wobei a, g, c und u 2'-O-Methyl (2'-OMe) modifizierte A, G, C bzw. U Nukleotide sind; Af, Gf, Cf und Uf Nukleotide 2'-Fluor-modifizierte A, G, C bzw. U Nukleotide sind; dT ein Desoxy-Thymin Nukleotid ist und s eine Phosphorothioatverknüpfung ist.

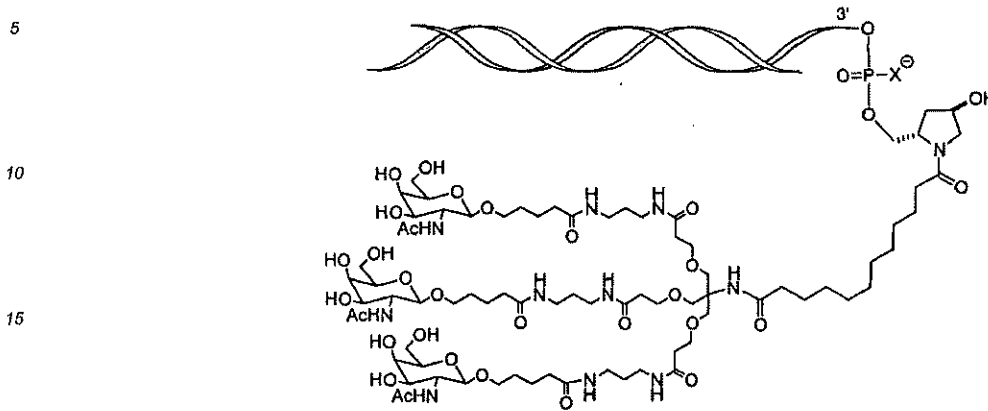
- 35 5. Doppelsträngiges RNAi Agens nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Ligand



ist.

- 55 6. Doppelsträngiges RNAi Agens nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei der Ligand an das 3'-Ende des Sinnstrangs gebunden ist.

7. Doppelsträngiges RNAi Agens nach Anspruch 6, wobei das RNAi Agens mit dem Liganden wie im folgenden Schema gezeigt konjugiert ist



20 wobei X O oder S ist.

8. Doppelsträngiges RNAi Agens nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei der Sinnstrang insgesamt 21 Nukleotide und der Antisinnstrang insgesamt 23 Nukleotide hat.

25 9. In vitro Zelle, enthaltend das doppelsträngige RNAi Agens nach einem der Ansprüche 1 bis 8.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend das doppelsträngige RNAi Agens nach einem der Ansprüche 1 bis 8.

30 11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei

(a) das RNAi Agens in einer ungepufferten Lösung zu verabreichen ist, wobei vorzugsweise die ungepufferte Lösung eine Salzlösung oder Wasser ist; oder

35 (b) das RNAi Agens mit einer gepufferten Lösung zu verabreichen ist; wobei vorzugsweise die Pufferlösung Azetat, Zitrat, Prolamin, Karbonat oder Phosphat oder eine Kombination davon umfasst, und wobei am stärksten bevorzugt die Pufferlösung Phosphat-gepufferte Salzlösung (PBS) ist.

12. Verfahren zum Inhibieren der PCSK9 Expression in einer Zelle, wobei das Verfahren umfasst:

40 (a) in Kontakt bringen der Zelle mit dem doppelsträngigen RNAi Agens nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 10 oder 11; und

(b) Aufrechterhalten der in Schritt (a) hergestellten Zelle für eine Zeit, die ausreicht, Abbau des mRNA Transkripts eines PCSK9 Gens zu erhalten, wodurch die Expression des PCSK9 Gens in der Zelle inhibiert wird,

45 wobei Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers mittels Therapie ausgeschlossen sind.

13. dsRNA nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10 oder 11 für die Verwendung in einem Verfahren zum Behandeln eines Individuums das eine Störung hat, die durch PCSK9 Expression vermittelt wird.

50

14. dsRNA oder pharmazeutische Zusammensetzung für die Verwendung nach Anspruch 13, wobei

(a) das Individuum ein Mensch ist;

(b) die Störung Hypercholesterinämie ist;

55 (c) das doppelsträngige RNAi Agens in einer Dosis von etwa 0,01 mg/kg bis etwa 10 mg/kg, etwa 0,5 mg/kg bis etwa 50 mg/kg oder etwa 10 mg/kg bis etwa 30 mg/kg zu verabreichen ist; und/oder

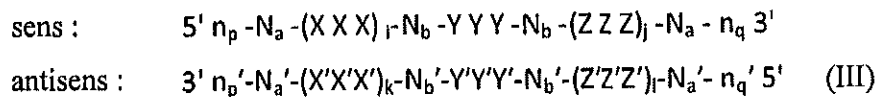
(d) das doppelsträngige RNAi Agens subkutan oder intravenös zu verabreichen ist.

15. dsRNA oder pharmazeutische Zusammensetzung für die Verwendung nach Anspruch 13 oder 14, wobei das RNAi Agens gemäß eines Dosierungsschemas zu verabreichen ist, das eine Anfangsphase, gefolgt von einer Aufrechterhaltungsphase umfasst,
 wobei die Anfangsphase das Verabreichen einer Dosis von 2 mg/kg, 1 mg/kg oder 0,5 mg/kg fünfmal pro Woche umfasst, und
 wobei die Aufrechterhaltungsphase das Verabreichen einer Dosis von 2 mg/kg, 1 mg/kg oder 0,5 mg/kg einmal pro Woche, zweimal pro Woche, dreimal pro Woche, einmal alle zwei Wochen, einmal alle drei Wochen, einmal im Monat, einmal alle zwei Monate, einmal alle drei Monate, einmal alle vier Monate, einmal alle fünf Monate oder einmal alle sechs Monate umfasst.

Revendications

1. Agent ARNi double brin capable d'inhiber l'expression de la proprotéine convertase subtilisine kexine 9 (PCSK9) dans une cellule, dans lequel ledit agent ARNi double brin comprend :

(a) un brin sens complémentaire d'un brin antisens, dans lequel ledit brin antisens comprend une région complémentaire d'une partie d'un ARNm codant PCSK9, dans lequel chaque brin a une longueur d'environ 17 à environ 30 nucléotides, dans lequel ledit brin antisens comprend au moins 17 nucléotides provenant de la séquence de bases nucléiques ACAAAGCAAACAGGUCUAG (SEQ ID No: 412) et l'agent ARNi double brin est représenté par la formule (III) :



dans laquelle :

i, j, k, et l sont chacun indépendamment 0 ou 1 ; p, p', q, et q' sont chacun indépendamment 0-6 ;
 chaque N_a et N_a' représente indépendamment une séquence d'oligonucléotides comprenant de 0 à 25 nucléotides qui sont soit modifiés, soit non modifiés ou des combinaisons de ceux-ci, chaque séquence comprenant au moins deux nucléotides modifiés différemment ;
 chaque N_b et N_b' représente indépendamment une séquence d'oligonucléotides comprenant de 0 à 10 nucléotides qui sont soit modifiés, soit non modifiés ou des combinaisons de ceux-ci ;
 chaque n_p , n_p' , n_q , et n_q' , chacun d'eux pouvant être présent ou non, représente indépendamment un nucléotide d'extrémité sortante ;
 XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', et Z'Z'Z' chacun représente indépendamment un motif de trois modifications identiques sur trois nucléotides consécutifs ;
 les modifications sur N_b diffèrent de la modification sur Y et les modifications sur N_b' diffèrent de la modification sur Y' ;
 dans lequel les modifications sur les nucléotides sont des modifications 2'-O-méthyle ou 2'-fluoro ; et
 dans lequel le ligand est un ou plusieurs dérivés GalNAc attachés par un lieu ramifié bivalent ou trivalent ; ou

(b) un brin antisens consistant en la séquence de nucléotides asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa et un brin sens consistant en la séquence de nucléotides csusagacCfuGfudTuugcuuuugu,

dans lequel a, g, c, et u sont respectivement des nucléotides A, G, C, et U modifiés par un 2'-O-méthyle (2'-OMe); Af, Gf, Cf et Uf sont respectivement des nucléotides A, G, C, et U modifiés par un 2'-fluoro; dT est un nucléotide désoxy-thymine et s une liaison phosphorothioate ; et dans lequel le brin sens est conjugué à au moins un ligand.

2. Agent ARNi double brin selon la revendication 1, dans lequel

(a) le brin antisens comprend la séquence de bases nucléiques ACAAAGCAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID No: 418) ;
 (b) le brin sens comprend la séquence de bases nucléiques AGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEQ ID No: 191) ;
 (c) le brin sens comprend la séquence de bases nucléiques CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEQ ID No: 197) ;

(d) le brin antisens comprend la séquence de bases nucléiques AAAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID No: 418) et le brin sens comprend la séquence de bases nucléiques CUAGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEQ ID No: 197) ;

5 (e) le brin antisens comprend la séquence de bases nucléiques AAAAAAGCAAAACAGGUCUAG (SEQ ID No: 412) et le brin sens comprend la séquence de bases nucléiques AGACCUGUUUUGCUUUUGU (SEQ ID No: 191) ; ou

(f) le brin antisens comprend la séquence de bases nucléiques AAAAAAGCAAAACAGGUCUAGAA (SEQ ID No: 418) et le brin sens comprend la séquence de bases nucléiques CUAGACCUGUTUUGCUUUUGU (SEQ ID No: 1665).

10

3. Agent ARNi double brin selon la revendication 1, dans lequel la région double brin a une longueur de 17 à 23 paires de nucléotides, une longueur de 17 à 25 paires de nucléotides, une longueur de 23 à 27 paires de nucléotides, une longueur de 19 à 21 paires de nucléotides, ou une longueur de 21 à 23 paires de nucléotides.

15

4. Agent ARNi double brin selon la revendication 1, dans lequel l'ARNdb comprend :

(a) un brin antisens consistant en la séquence de nucléotides aCfaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEQ ID No: 1151) et un brin sens consistant en la séquence de nucléotides CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID No: 600) ;

20

(b) un brin antisens consistant en la séquence de nucléotides aCfaAfAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEQ ID No: 1246) et un brin sens consistant en la séquence de nucléotides CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID No: 695) ;

25

(c) un brin antisens consistant en la séquence de nucléotides aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsAfsa (SEQ ID No: 1253) et un brin sens consistant en la séquence de nucléotides CfuAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID No: 702) ;

30

(d) un brin antisens consistant en la séquence de nucléotides aCfaAfAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsG (SEQ ID No: 1263) et un brin sens consistant en la séquence de nucléotides AfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID No: 712) ;

35

(e) un brin antisens consistant en la séquence de nucléotides aCfaaaAfgCfaAfaacAfgGfuCfusAfsG (SEQ ID No: 1269) et un brin sens consistant en la séquence de nucléotides AfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID No: 718) ;

40

(f) un brin antisens consistant en la séquence de nucléotides asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa (SEQ ID No: 1369) et un brin sens consistant en la séquence de nucléotides CfsusAfgAfcCfuGfUfuUfgCfuUfuUfgUf (SEQ ID No: 818) ;

45

(g) un brin antisens consistant en la séquence de nucléotides asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa et un brin sens consistant en la séquence de nucléotides CfsusAfgAfcCfuGfUfuUfgcuuuugu ; ou

(h) un brin antisens consistant en la séquence de nucléotides asCfsaAfaAfsG CfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa (SEQ ID No: 1400) et un brin sens consistant en la séquence de nucléotides CfsusAfgAfcCfuGfUfuUfgCf-suUfsuUfsgsUfs (SEQ ID No: 849) ;

50

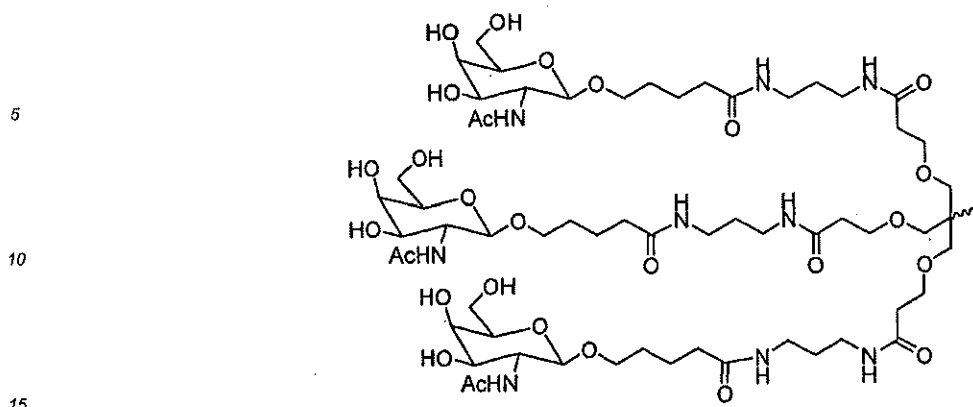
dans lequel a, g, c, et u sont respectivement des nucléotides A, G, C, et U modifiés par un 2'-O-méthyle (2'-OMe); Af, Gf, Cf et Uf sont respectivement des nucléotides A, G, C, et U modifiés par un 2'-fluoro; dT est un nucléotide désoxy-thymine et s est une liaison phosphorothioate.

55

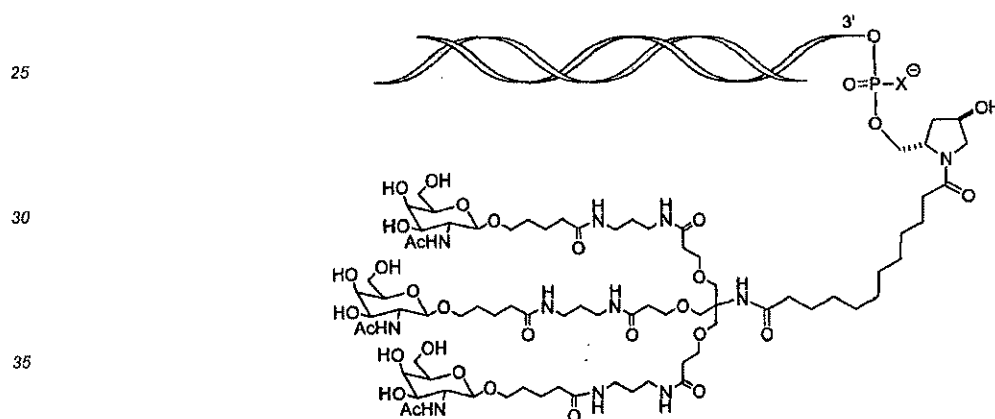
5. Agent ARNi double brin selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel le ligand est

50

55



6. Agent ARNi double brin selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le ligand est lié à l'extrémité 3' du brin sens.
7. Agent ARNi double brin selon la revendication 6, dans lequel l'agent ARNi est conjugué au ligand comme illustré sur le schéma suivant



où X est O ou S.

8. Agent ARNi double brin selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel le brin sens a un total de 21 nucléotides et le brin antisens a un total de 23 nucléotides.
9. Cellule *in vitro* contenant l'agent ARNi double brin selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.
10. Composition pharmaceutique comprenant l'agent ARNi double brin selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, dans laquelle
- (a) l'agent ARNi doit être administré dans une solution non tamponnée, dans laquelle ladite solution non tamponnée est de préférence une solution salée ou de l'eau ; ou
- (b) l'agent ARNi doit être administré avec une solution tampon, dans laquelle ladite solution tampon comprend de préférence un tampon acétate, citrate, prolamine, carbonate, ou phosphate ou une combinaison quelconque de ceux-ci, et dans laquelle de manière préférée entre toute ladite solution tampon est une solution salée à tampon phosphate (PBS).
12. Méthode d'inhibition de l'expression de PCSK9 dans une cellule, la méthode comprenant :

(a) la mise en contact de la cellule avec l'agent ARNi double brin selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou une composition pharmaceutique selon la revendication 10 ou 11 ; et

(b) le maintien de la cellule obtenue à l'étape (a) pendant une durée suffisante pour obtenir la dégradation du transcrit d'ARNm d'un gène PCSK9, et inhiber ainsi l'expression du gène PCSK9 dans la cellule,

5

dans laquelle les méthodes de traitement visant le corps humain ou animal par thérapie sont exclues.

13. ARNdb selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou composition pharmaceutique selon la revendication 10 ou 11 pour une utilisation pour traiter d'un sujet souffrant d'un désordre médié par l'expression de PCSK9.

10

14. ARNdb ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 13, dans lequel

(a) le sujet est un humain ;

(b) le désordre est l'hypercholestérolémie ;

15

(c) l'agent ARNi double brin doit être administré à une dose d'environ 0,01 mg/kg à environ 10 mg/kg, d'environ 0,5 mg/kg à environ 50 mg/kg, ou d'environ 10mg/kg à environ 30 mg/kg ; et/ou

(d) l'agent ARNi double brin doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

15. ARNdb ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 13 ou 14, dans lequel ledit agent ARNi doit être administré selon un schéma posologique qui comprend une phase d'attaque suivie d'une phase d'entretien,

20

dans lequel la phase d'attaque comprend l'administration d'une dose de 2 mg/kg, 1 mg/kg ou 0,5 mg/kg cinq fois par semaine, et

25

dans lequel la phase d'entretien comprend l'administration d'une dose de 2 mg/kg, 1 mg/kg ou 0,5 mg/kg une fois par semaine, deux fois par semaine, trois fois par semaine, une fois toutes les deux semaines, une fois toutes les trois semaines, une fois par mois, une fois tous les deux mois, une fois tous les trois mois, une fois tous les quatre mois, une fois tous les cinq mois, ou une fois tous les six mois.

30

35

40

45

50

55

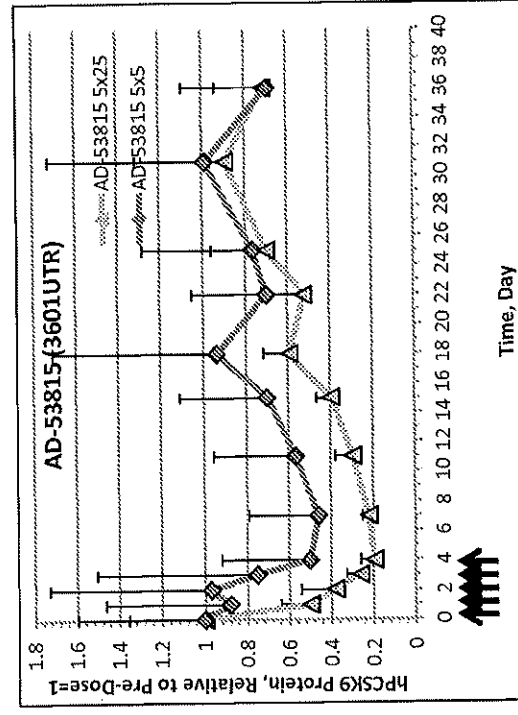
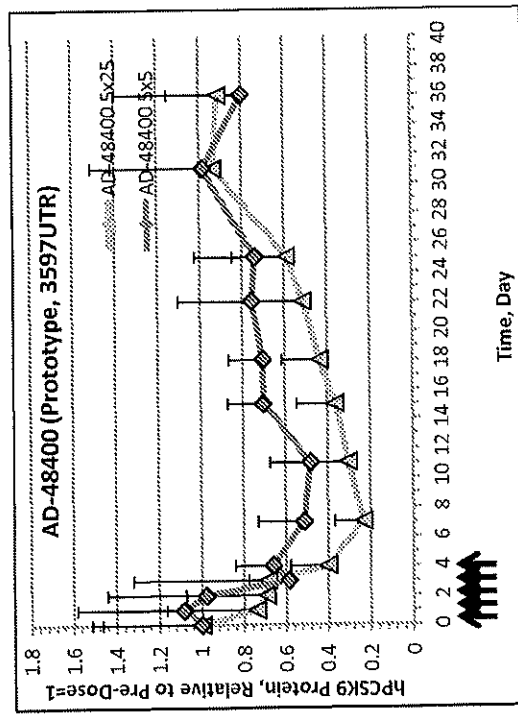
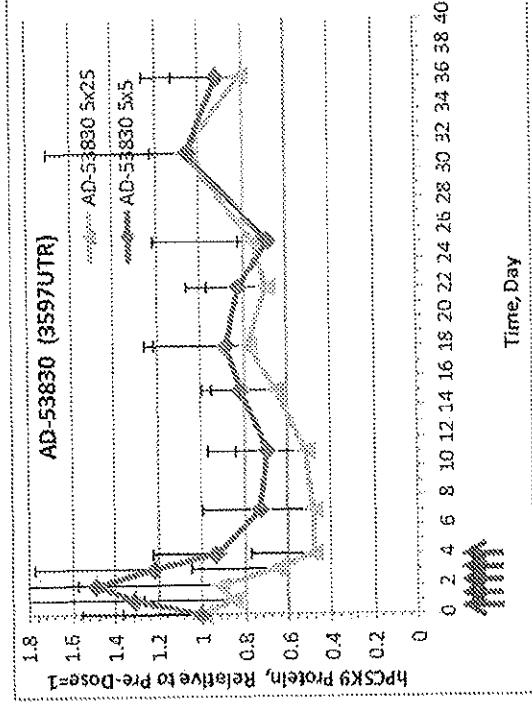
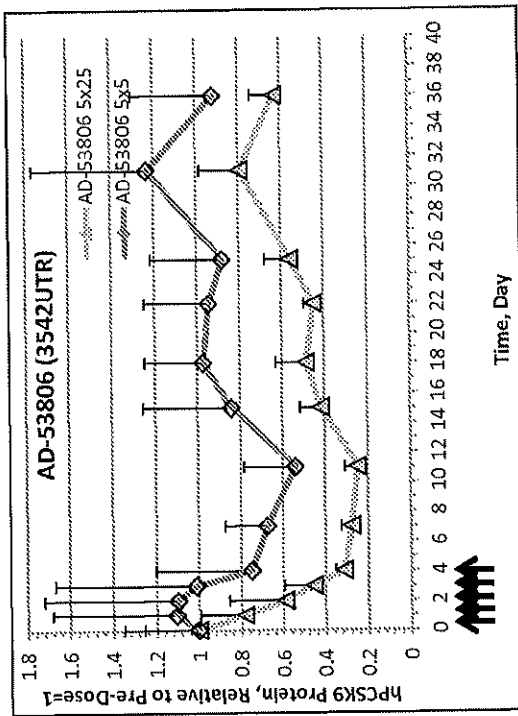


Figure 2A

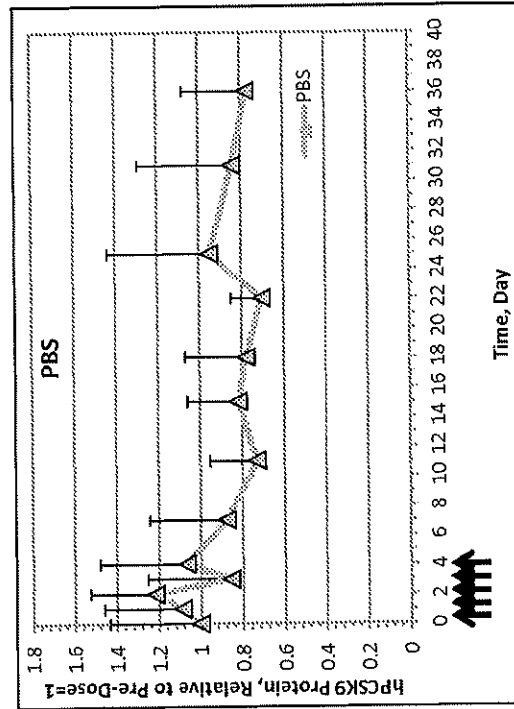
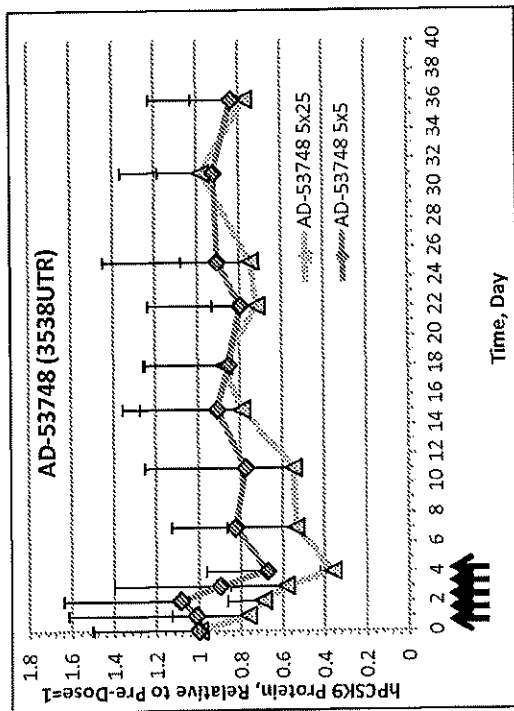
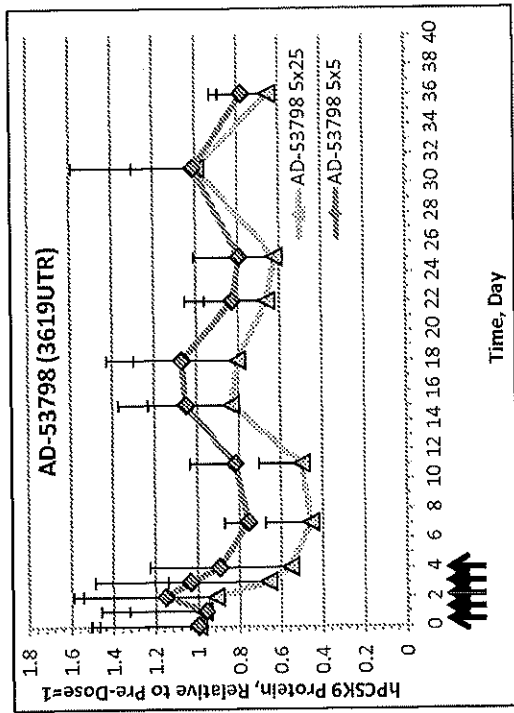


Figure 2B

Duplex	Sense		AS		Chemistry
AD-53815.5	A-110695.11	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-109545.18	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	21/23 (Parent)
AD-56651.1	A-115523.1	(iC)uAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115524.1	(iA)CfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	21/23 + inverted base
AD-56610.1	A-115523.2	(iC)uAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115525.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfs(iA)	21/23 + inverted base
AD-56634.1	A-115529.1	CbuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115530.1	AbCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	21/23 + L- Sugar
AD-56652.1	A-115533.1	CbuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115532.2	acaAfaAfgcaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfsAb	21/23 + L- Sugar
AD-56663.1	A-115552.1	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115553.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	21/23
AD-56658.1	A-115564.1	CfuAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115565.1	aCfaaaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsAfsa	21/23
AD-56676.1	A-115584.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115585.1	aCfaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusAfgsg	19/21
AD-56666.1	A-115596.1	AfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-115597.1	aCfaaaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfusAfgsg	19/21
AD-57928	A-117428	CfsusAfgAfcCfuGfuUfuUfgCfuUfuUfgUfl96	A-117429	asCfsaAfaAfgCfaAfaaacAfgGfuCfuAfgsasa	6 PS version of parent

Figure 3

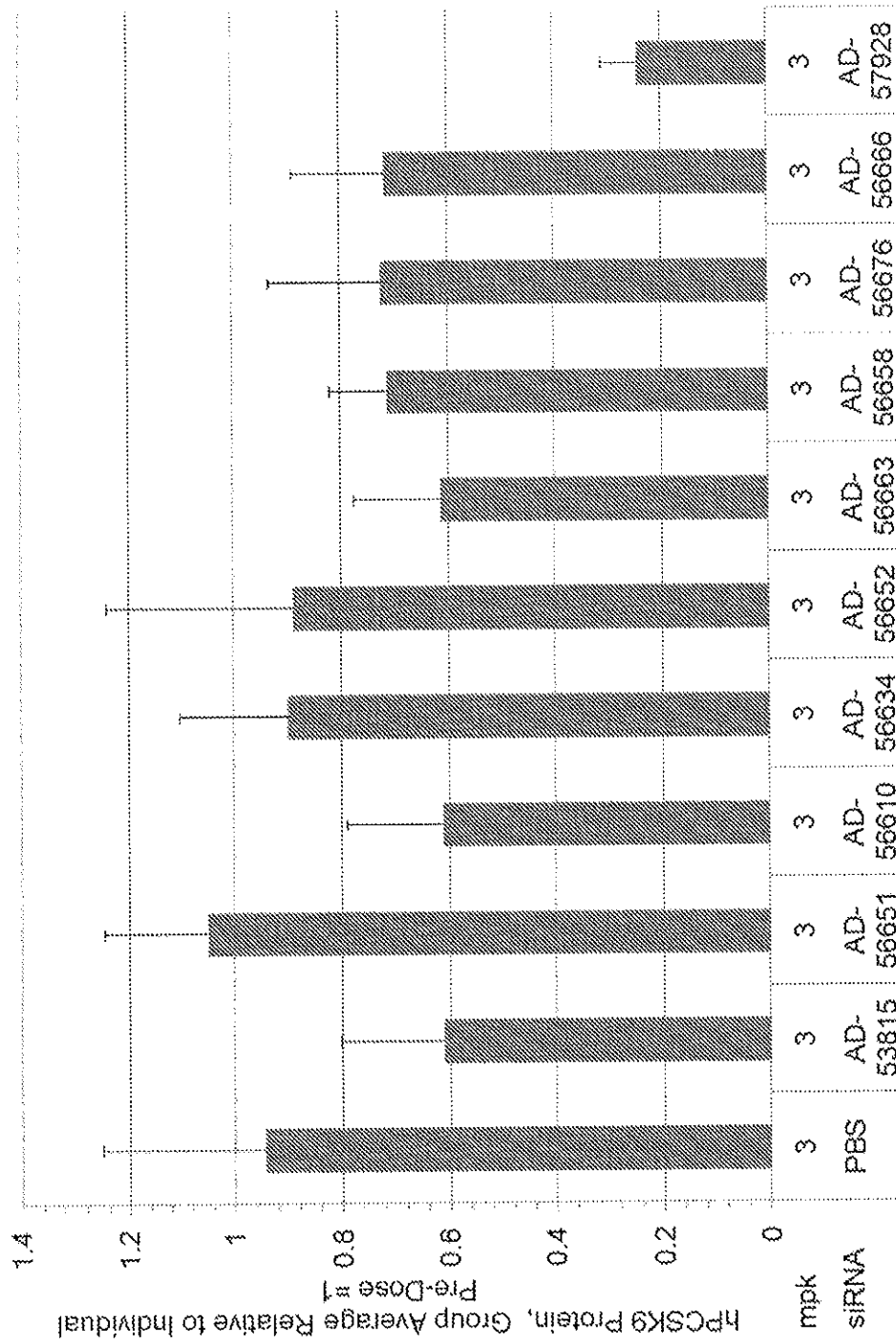


Figure 4

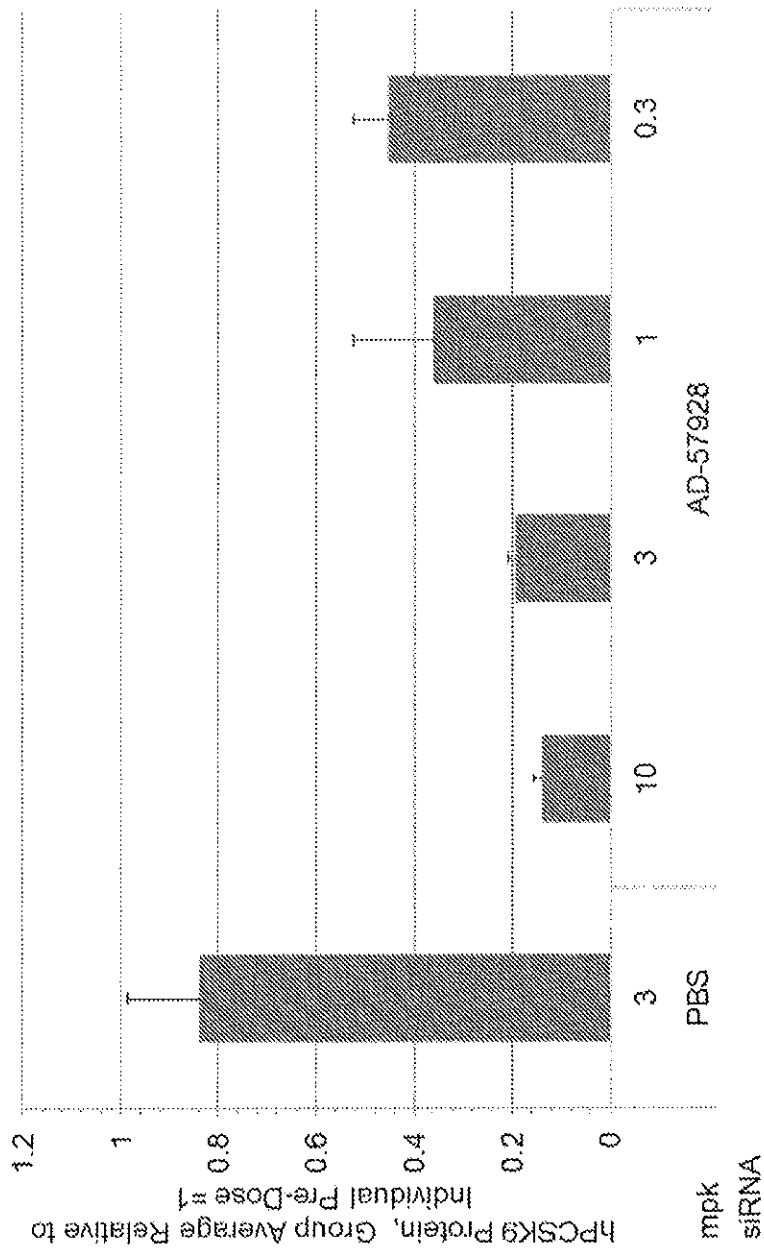


Figure 5

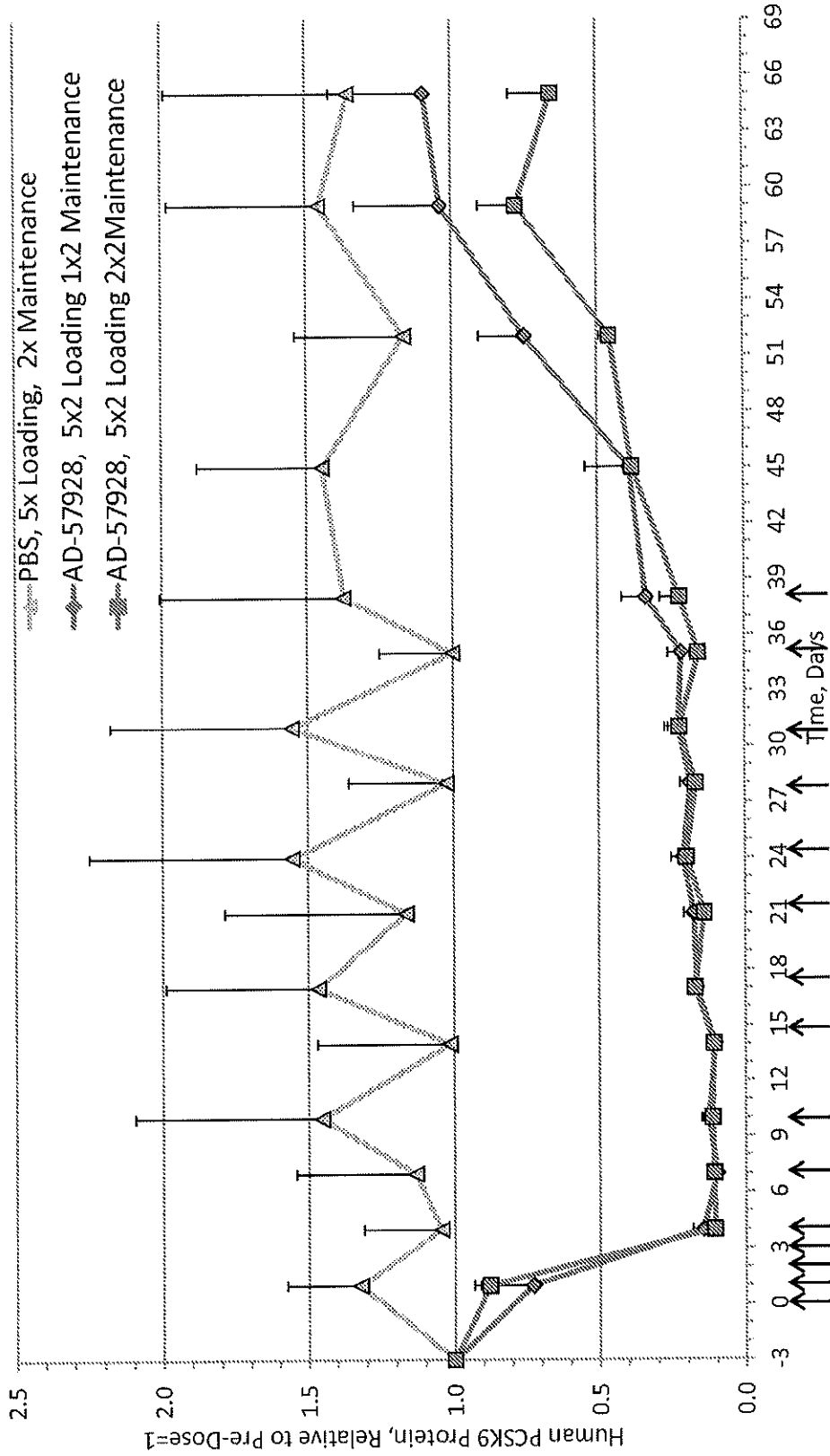


Figure 6

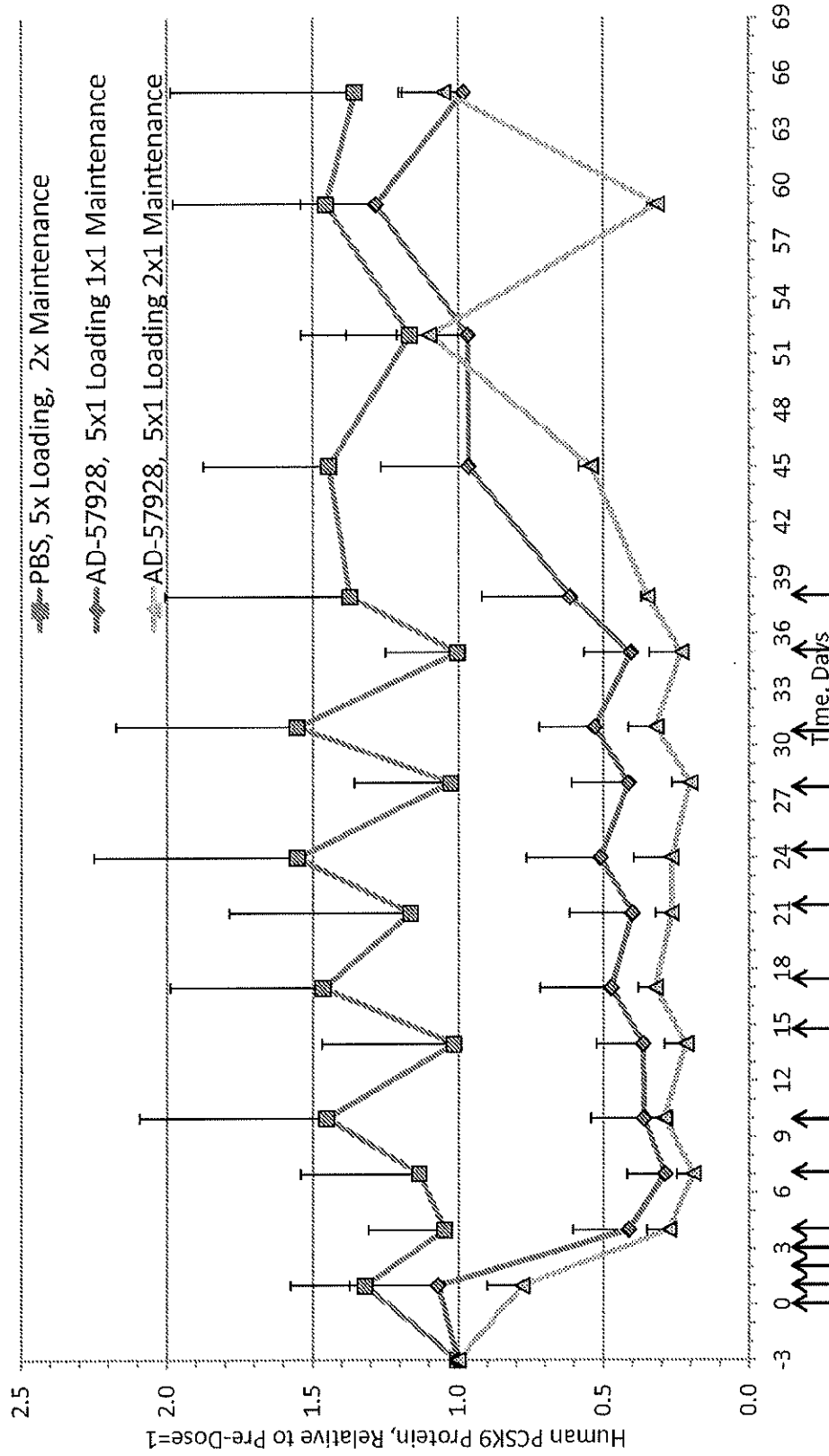


Figure 7

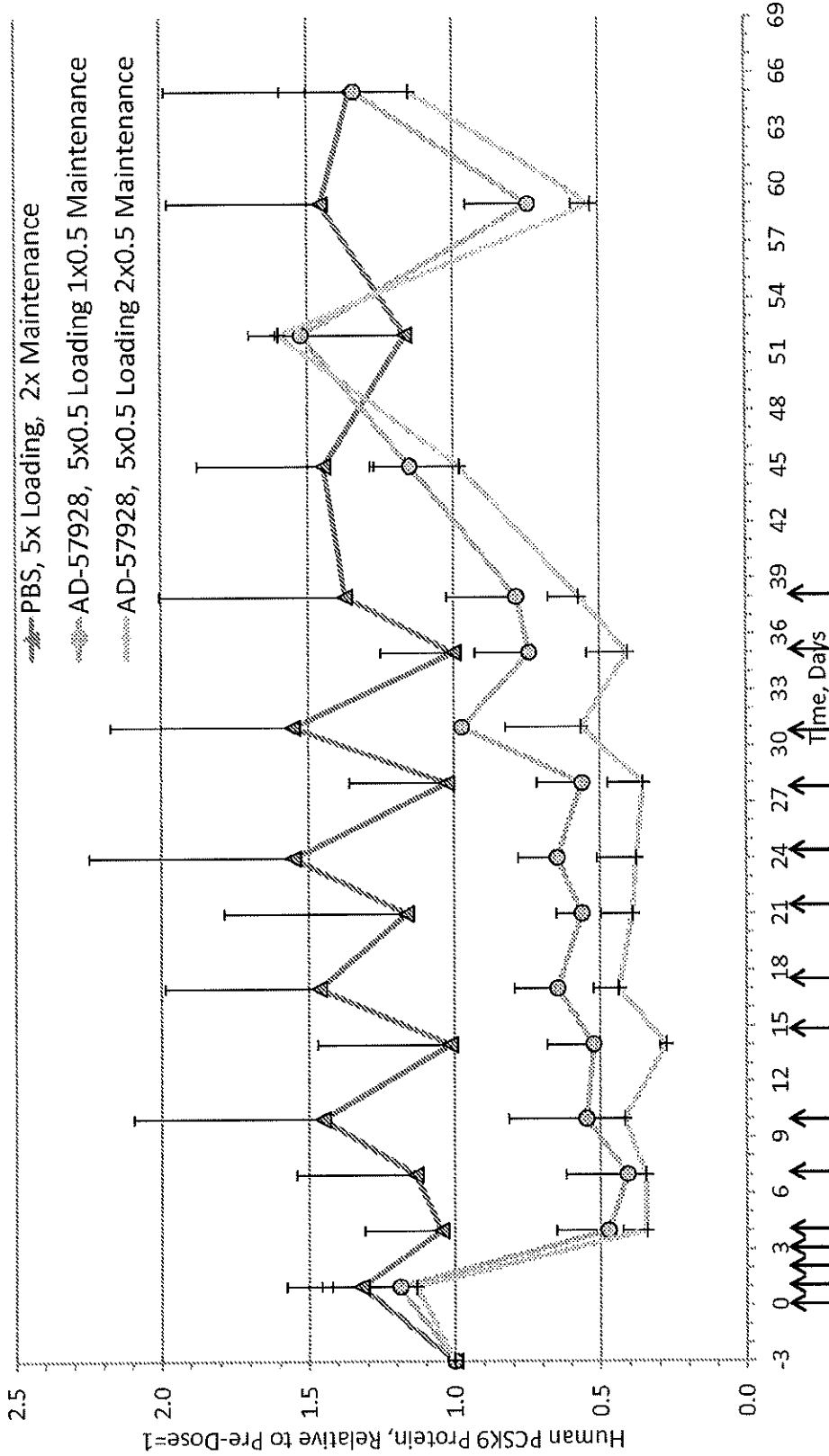


Figure 8

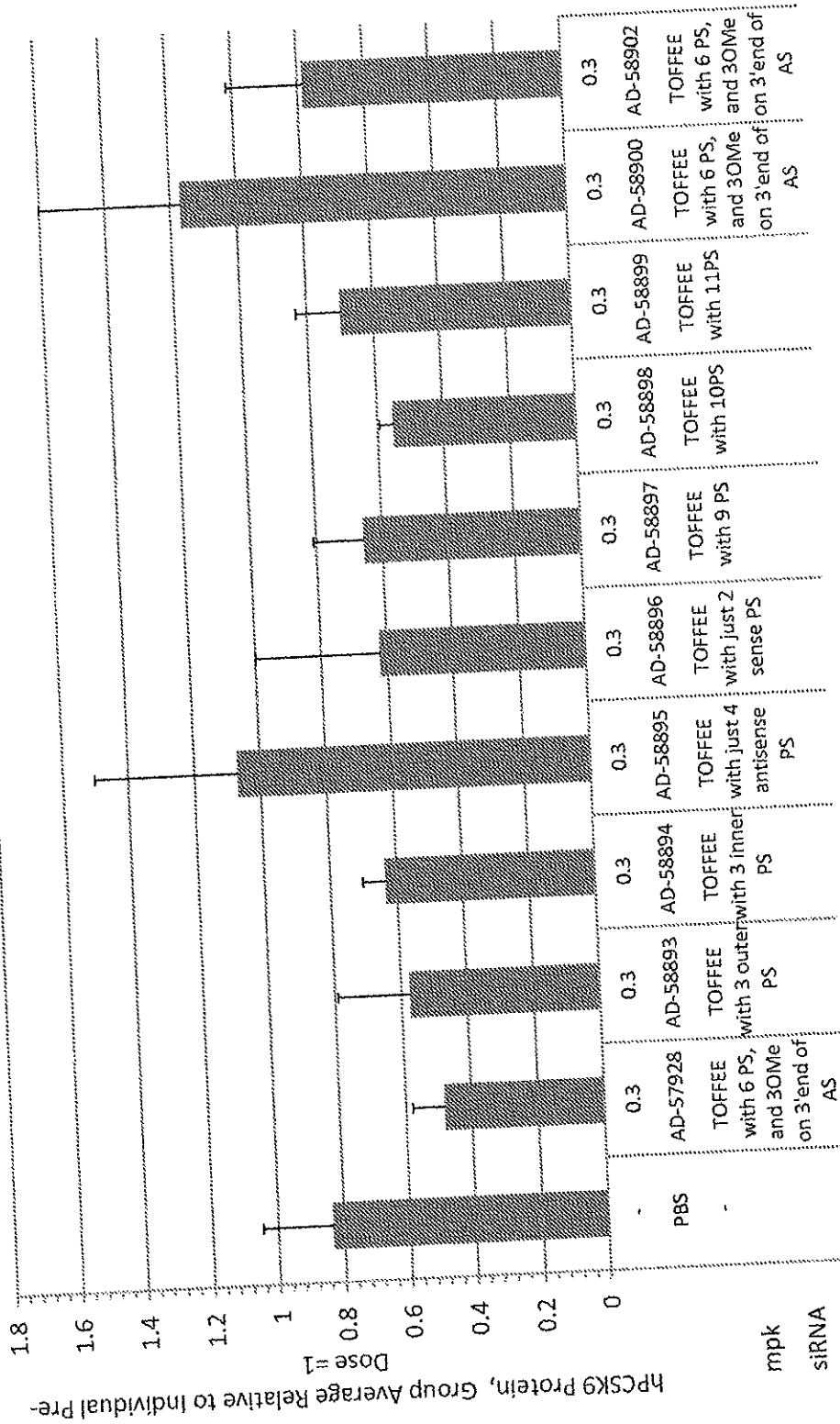


Figure 9

siRNA liver concentration (group average)

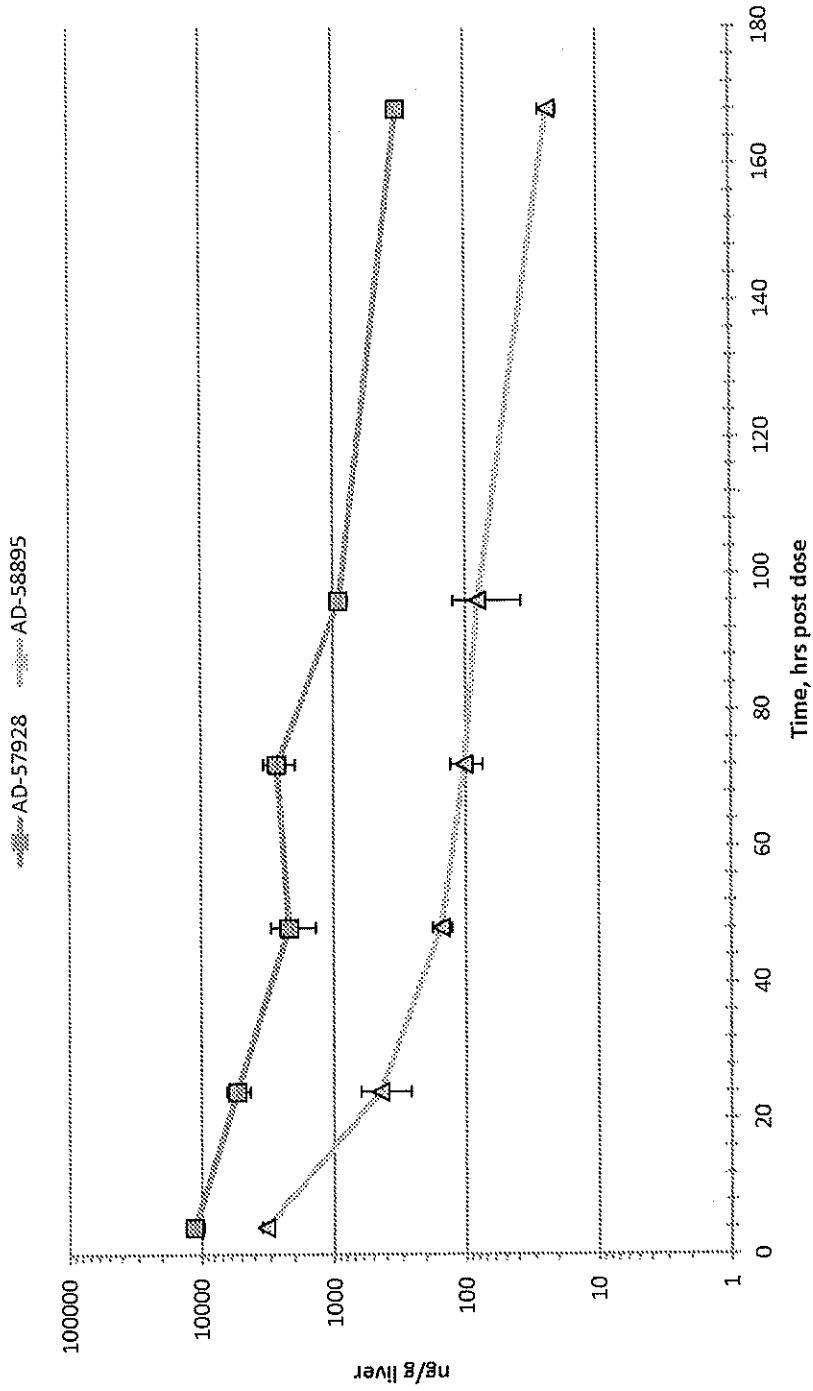


Figure 10

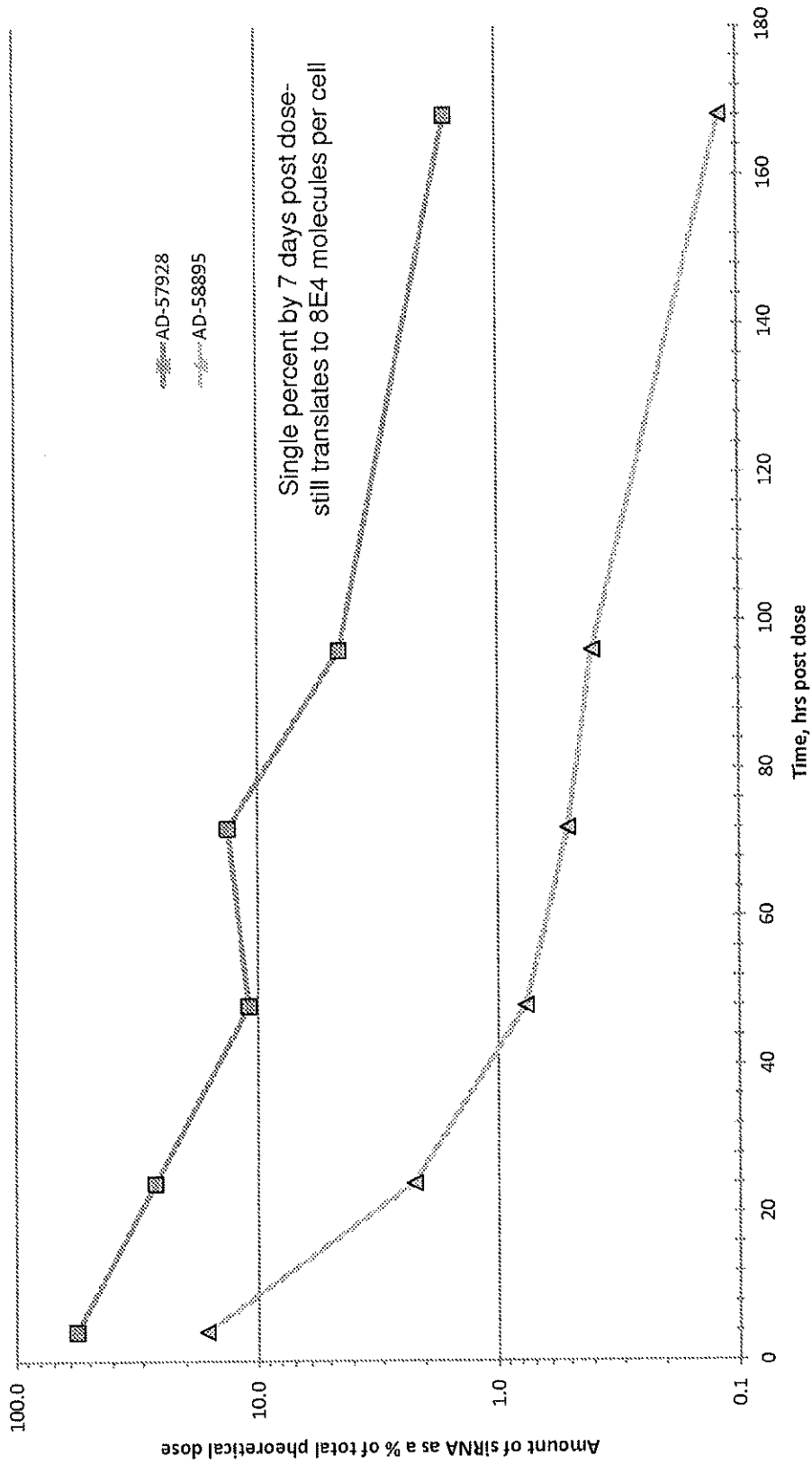


Figure 11

A.

Duplex	Sense ID	Sense	AS ID	Antisense
AD-57928 (parent)	A-117428	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfUfgCfuUfuUfgUfl96	A-117429	asCfsaAfaAfgCfaAfaacAfgGfuCfuAfgsasa
AD-59849	A-121244	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfUfgcuuuugul96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-60688	A-120188	csusagacCfuGfuuuugcuuuugul96	A-121239	asCfsaAfaagCfaAfaacAfgGfucuAfgsasa
AD-59223	A-120188	csusagacCfuGfuuuugcuuuugul96	A-120190	asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuaggsasa
AD-60212	A-122088	csusagacCfuGfudTuugcuuuugul96	A-120190	asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuaggsasa
AD-59228	A-120197	CfsusAfgAfcCfuGfUfUfUfgCfsuUfsuUfsgUfsL96	A-120202	asCfsaAfaAfsGcfaAfaacAfgGfuCfsuAfgsasa

B.

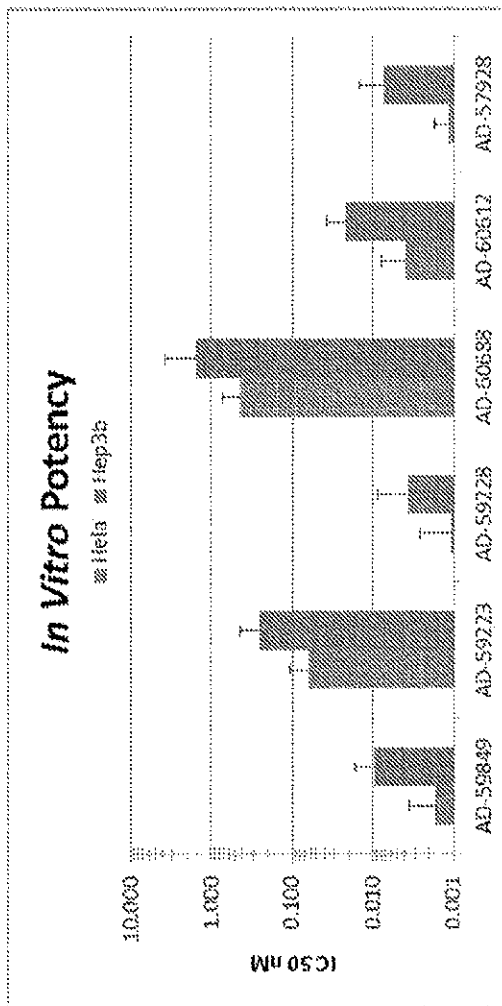


Figure 12

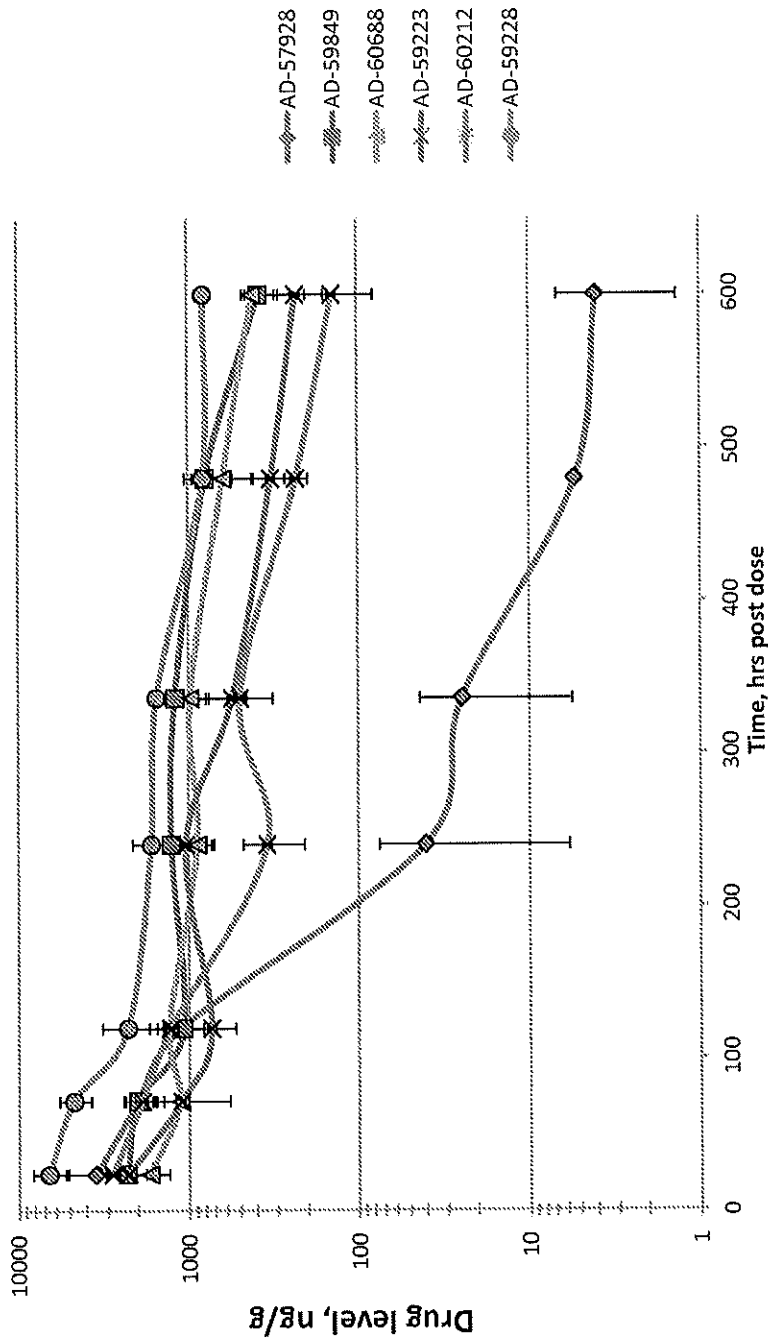
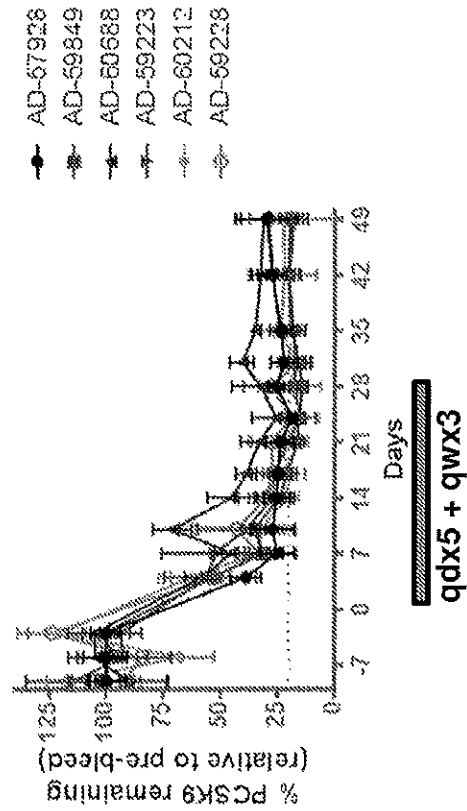


Figure 13

A.



B.

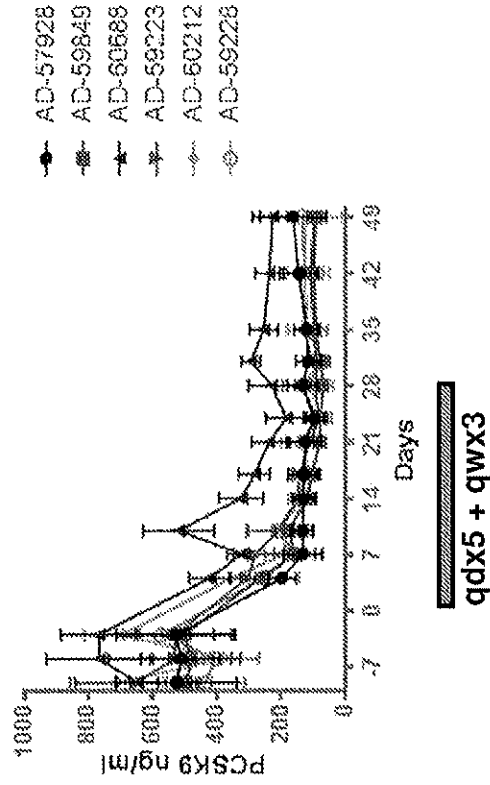


Figure 14

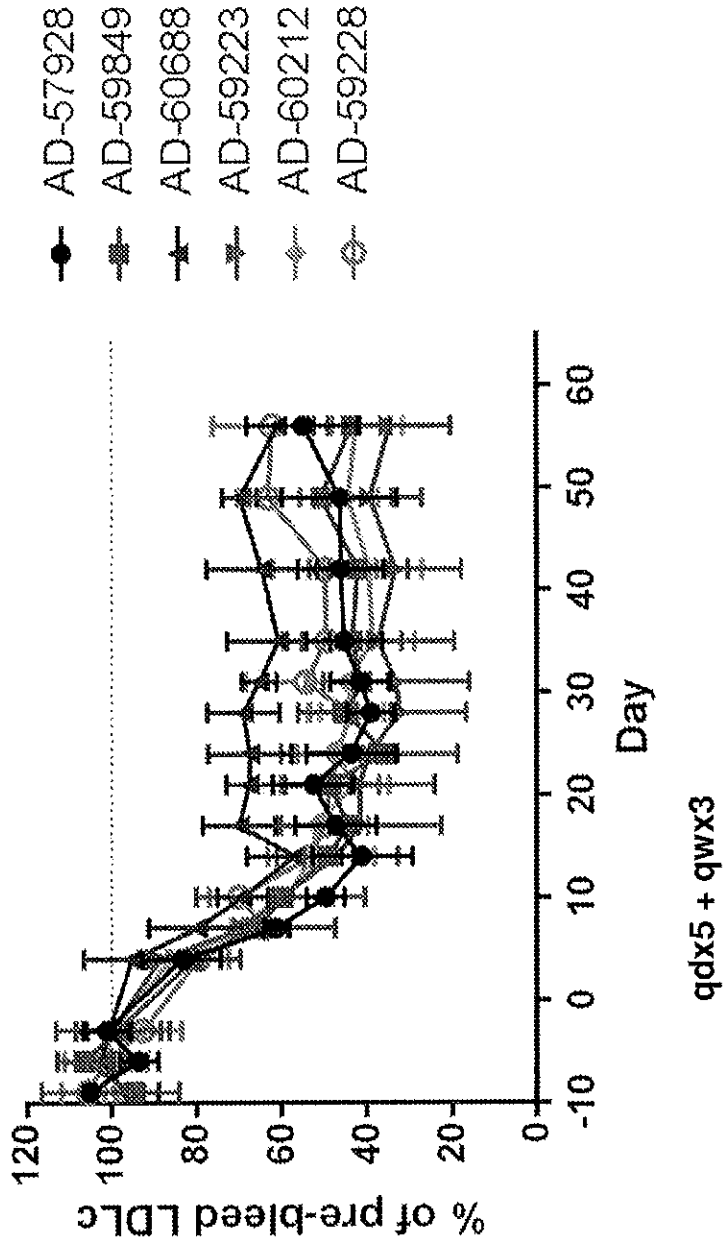


Figure 15

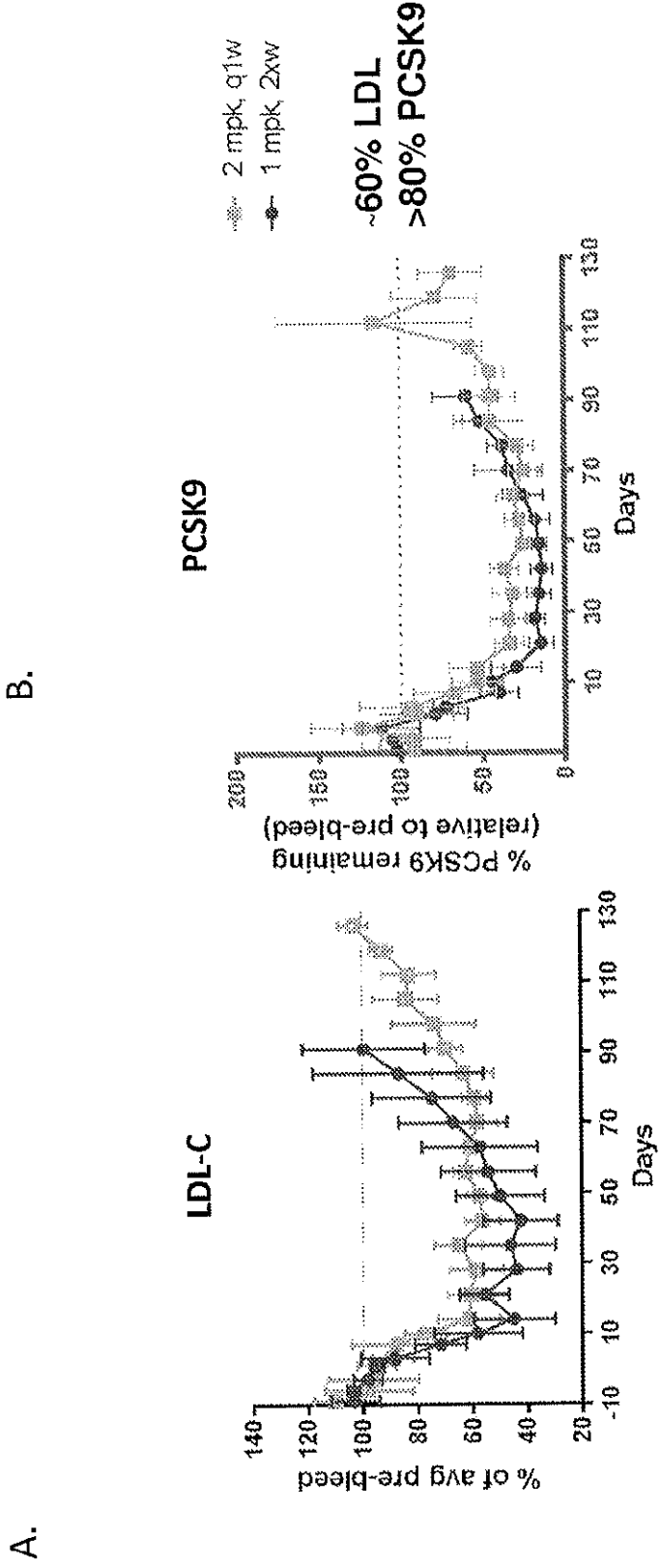
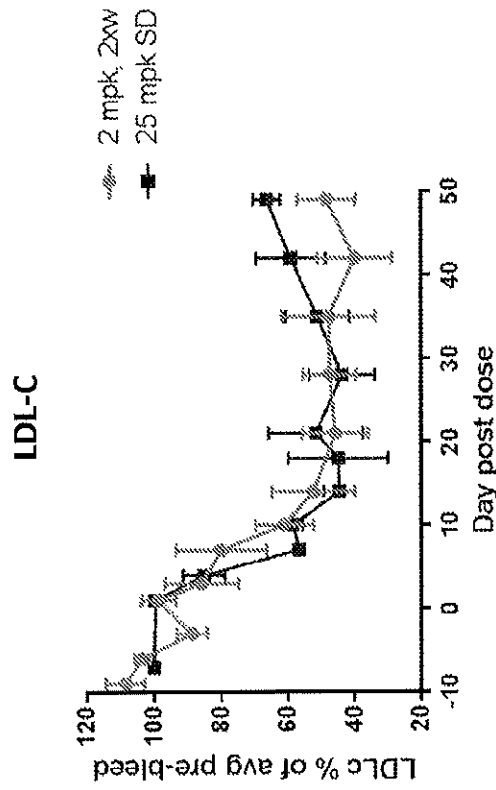


Figure 16

A.



B.

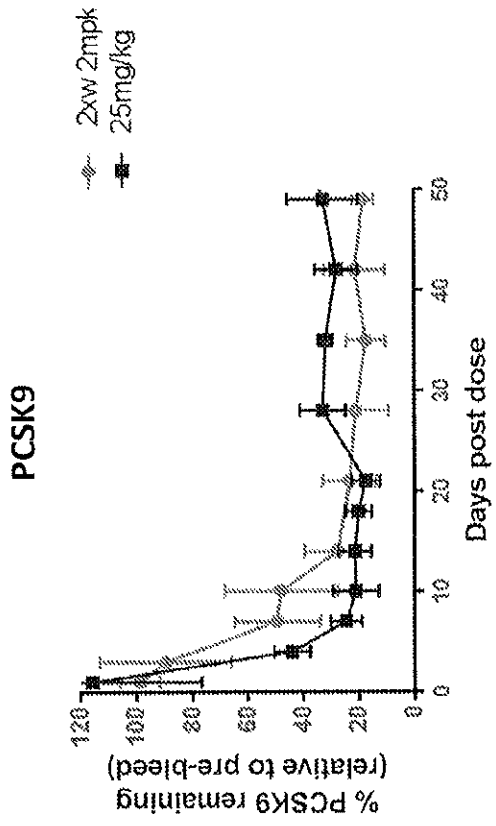


Figure 17

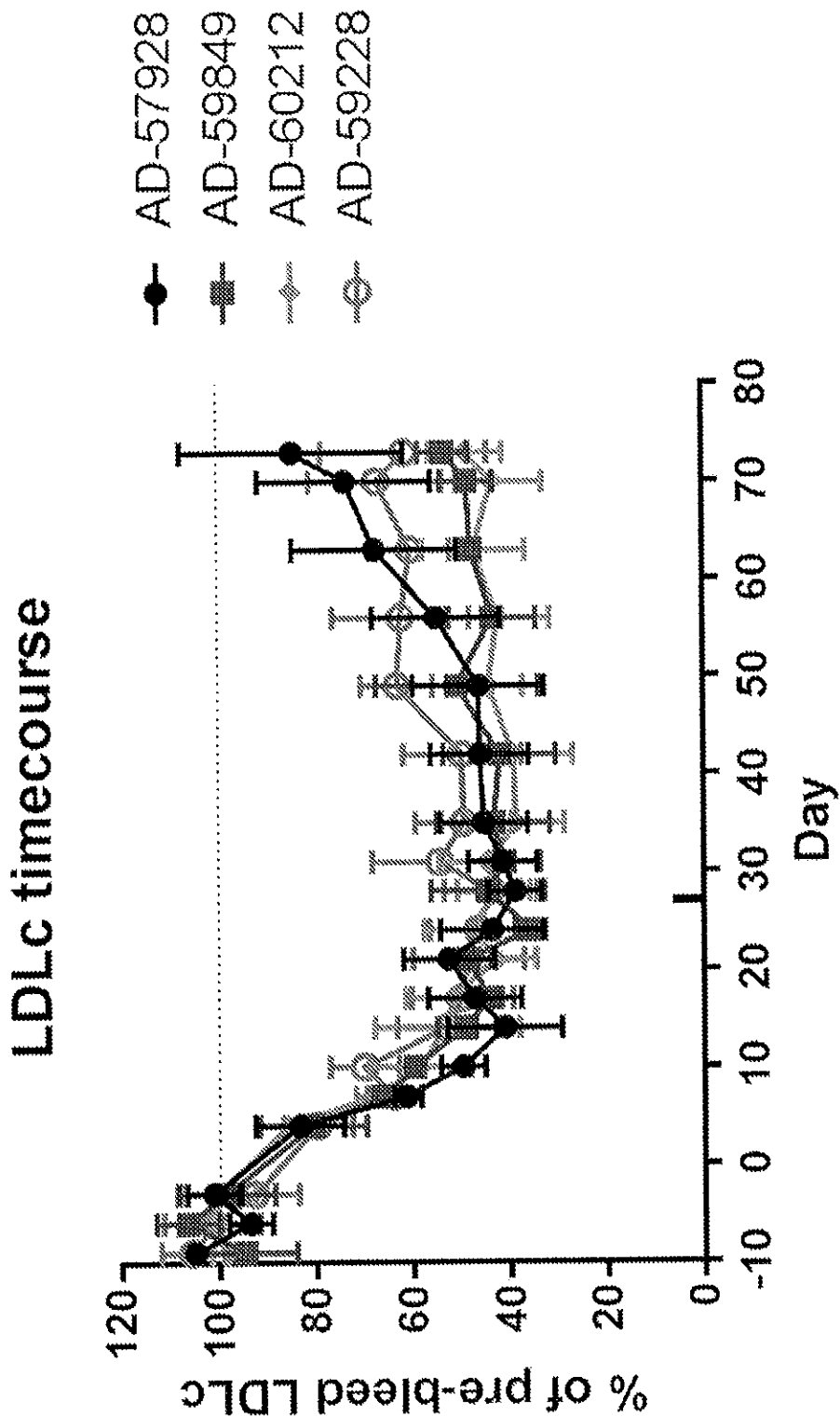


Figure 18

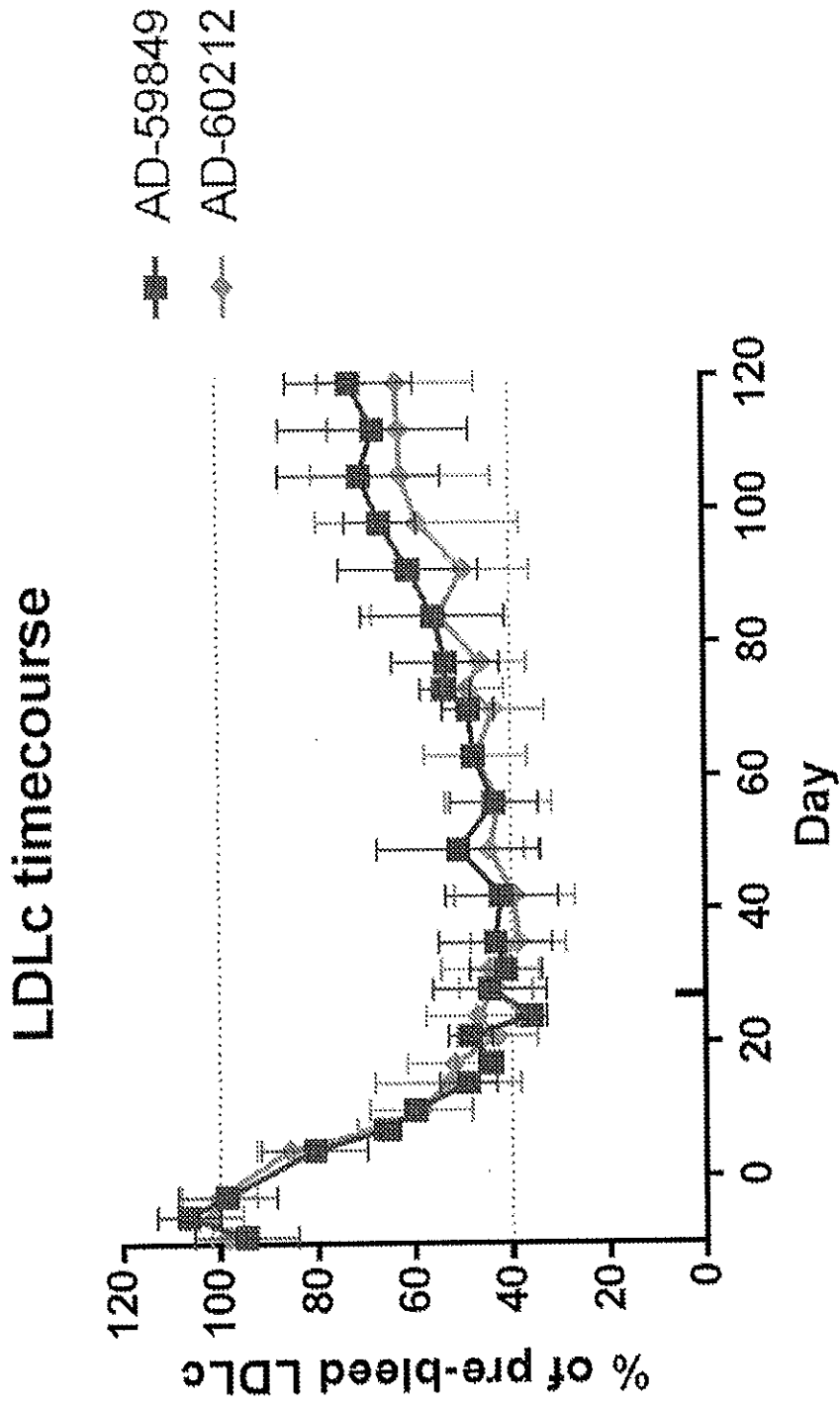


Figure 19

REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- US 8101348 B [0077]
- US 61561710 [0103]
- WO 61561710 A [0104]
- WO 2007091269 A [0187]
- US 7858769 B [0187]
- WO 2010141511 A [0187]
- WO 2007117686 A [0187]
- WO 2009014887 A [0187]
- WO 2011031520 A [0187]
- US 91618504 [0220]
- US 10946873 B [0220]
- US 10833934 B [0220]
- US 11115989 B [0220]
- US 11944227 B [0220]
- WO 9402595 A [0232]
- US 7427605 B [0232]
- WO 0022113 A, Skillern, A. [0233]
- WO 0022114 A, Conrad [0233]
- US 6054299 A, Conrad [0233]
- US 6143520 A [0240]
- US 5665557 A [0240]
- US 5981276 A [0240]
- WO 9412649 A [0241]
- US 5436146 A [0242]
- US 5252479 A [0242]
- US 5139941 A [0242]
- WO 9413788 A [0242]
- WO 9324641 A [0242]
- US 6747014 B [0262] [0329]
- WO 9637194 A [0266] [0279]
- US 874137417 B [0266]
- US 4897355 A [0266] [0276]
- US 5171678 A [0266] [0270] [0278]
- US 5283185 A [0270]
- WO 9400569 A [0270]
- WO 9324640 A [0270]
- WO 9116024 A [0270]
- US 4837028 A [0273]
- WO 8804924 A, Allen [0273]
- US 5543152 A, Webb [0273]
- WO 9713499 A, Lim [0273]
- WO 9839359 A [0279]
- US 61018616 B [0283]
- US 61018611 B [0283]
- US 61039748 B [0283]
- US 61047087 B [0283]
- US 61051528 B [0283]
- US 2007080331 W [0283]
- WO 0003683 A [0299]
- US 5976567 A [0299]
- US 5981501 A [0299]
- US 6534484 B [0299]
- US 6586410 B [0299]
- US 6815432 B [0299]
- US 20100324120 A [0299] [0308]
- WO 9640964 A [0299]
- US 61107998 B [0302]
- US 05623008 [0306]
- WO 2008042973 A [0307]
- WO 2009127060 A [0308]
- US 61148366 [0308]
- US 61156851 [0308]
- US 61228373 [0308]
- US 61239686 [0308]
- US 2010022614 W [0308]
- US 0963933 W [0308]
- US 61175770 [0308]
- US 1033777 W [0308]
- US 6887906 B [0329]
- US 20030027780 A [0329]
- US 6191105 B [0345]
- US 7063860 B [0345]
- US 7070802 B [0345]
- US 7157099 B [0345]
- US 5705188 A, Junichi [0355]
- WO 9730731 A, Lollo [0355]
- US 20050148548, Tung [0364]
- US 20040167116 A [0364]
- US 20030144217 A [0364]
- US 20040127488, Hale [0364]
- US 4683202 A, Mullis [0382]
- US 5854033 A, Lizardi [0382]
- US 5770722 A [0383]
- US 5874219 A [0383]
- US 5744305 A [0383]
- US 5677195 A [0383]
- US 5445934 A [0383]

Non-patent literature cited in the description

- BERGERON, F. J. *Mol. Endocrinol.*, 2000, vol. 24, 1-22 [0001]

- GENSBERG, K. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 1998, vol. 9, 11-17 [0001]
- SEIDAH, N. G. *Brain Res.*, 1999, vol. 848, 45-62 [0001]
- TAYLOR, N. A. *FASEB J.*, 2003, vol. 17, 1215-1227 [0001]
- ZHOU, A. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, 20745-20748 [0001]
- MAXWELL, K. N. *J. Lipid Res.*, 2003, vol. 44, 2109-2119 [0002]
- DUBUC, G. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, vol. 24, 1454-1459 [0002]
- HORTON, J. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 100, 12027-12032 [0002]
- ABIFADEL, M. et al. *Nat. Genet.*, 2003, vol. 34, 154-156 [0002]
- TIMMS, K. M. *Hum. Genet.*, 2004, vol. 114, 349-353 [0002]
- LEREN, T. P. *Clin. Genet.*, 2004, vol. 65, 419-422 [0002]
- SHIOJI, K. *J. Hum. Genet.*, 2004, vol. 49, 109-114 [0002]
- RADER, D. J. *J. Clin. Invest.*, 2003, vol. 111, 1795-1803 [0003]
- COHEN, J. C. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2003, vol. 14, 121-127 [0003]
- MAXWELL, K. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, vol. 101, 7100-7105 [0004]
- BENJANNET, S. et al. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, 48865-48875 [0004]
- PARK, S. W. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, 50630-50638 [0004]
- SHARP et al. *Genes Dev.*, 2001, vol. 15, 485 [0076] [0081]
- BERNSTEIN et al. *Nature*, 2001, vol. 409, 363 [0076] [0081]
- NYKANEN et al. *Cell*, 2001, vol. 107, 309 [0076] [0081]
- ELBASHIR et al. *Genes Dev.*, 2001, vol. 15, 188 [0076] [0081]
- LIMA et al. *Cell*, 2012, vol. 150, 883-894 [0077]
- SUBBARAO et al. *Biochemistry*, 1987, vol. 26, 2964-2972 [0197]
- VOGEL et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, vol. 118, 1581-1586 [0197]
- TURK et al. *Biochem. Biophys. Acta*, 2002, vol. 1559, 56-68 [0197]
- LAM et al. *Nature*, 1991, vol. 354, 82-84 [0212]
- ZITZMANN et al. *Cancer Res.*, 2002, vol. 62, 5139-43 [0212]
- AOKI et al. *Cancer Gene Therapy*, 2001, vol. 8, 783-787 [0212]
- HAUBNER et al. *Jour. Nucl. Med.*, 2001, vol. 42, 326-336 [0212]
- SIMEONI et al. *Nucl. Acids Res.*, 2003, vol. 31, 2717-2724 [0213]
- AKHTAR S. ; JULIAN RL. *Trends Cell. Biol.*, 1992, vol. 2 (5), 139-144 [0232]
- TOLENTINO, MJ. et al. *Retina*, 2004, vol. 24, 132-138 [0232]
- REICH, SJ. et al. *Mol. Vis.*, 2003, vol. 9, 210-216 [0232]
- PILLE, J. et al. *Mol. Ther.*, 2005, vol. 11, 267-274 [0232]
- KIM, WJ. et al. *Mol. Ther.*, 2006, vol. 14, 343-350 [0232]
- LI, S. et al. *Mol. Ther.*, 2007, vol. 15, 515-523 [0232]
- DORN, G. et al. *Nucleic Acids*, 2004, vol. 32, e49 [0232]
- TAN, PH. et al. *Gene Ther*, 2005, vol. 12, 59-66 [0232]
- MAKIMURA, H. et al. *BMC Neurosci.*, 2002, vol. 3, 18 [0232]
- SHISHKINA, GT. et al. *Neuroscience*, 2004, vol. 129, 521-528 [0232]
- THAKKER, ER. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2004, vol. 101, 17270-17275 [0232]
- AKANEYA, Y. et al. *J. Neurophysiol.*, 2005, vol. 93, 594-602 [0232]
- HOWARD, KA. et al. *Mol. Ther.*, 2006, vol. 14, 476-484 [0232]
- ZHANG, X. et al. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, 10677-10684 [0232]
- BITKO, V. et al. *Nat. Med.*, 2005, vol. 11, 50-55 [0232]
- SOUTSCHEK, J. et al. *Nature*, 2004, vol. 432, 173-178 [0232]
- MCNAMARA, JO. et al. *Nat. Biotechnol.*, 2006, vol. 24, 1005-1015 [0232]
- KIM SH. et al. *Journal of Controlled Release*, 2008, vol. 129 (2), 107-116 [0232]
- SORENSEN, DR. et al. *J. Mol. Biol*, 2003, vol. 327, 761-766 [0232]
- VERMA, UN. et al. *Clin. Cancer Res.*, 2003, vol. 9, 1291-1300 [0232]
- ARNOLD, AS et al. *J. Hypertens.*, 2007, vol. 25, 197-205 [0232]
- VERMA, UN. et al. solid nucleic acid lipid particles. *Oligofectamine*, 2003 [0232]
- ZIMMERMANN, TS. et al. *Nature*, 2006, vol. 441, 111-114 [0232]
- CHIEN, PY. et al. *Cancer Gene Ther.*, 2005, vol. 12, 321-328 [0232]
- PAL, A. et al. *Int J. Oncol.*, 2005, vol. 26, 1087-1091 [0232]
- BONNET ME. et al. *Pharm. Res*, 2008 [0232]
- AIGNER, A. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2006, 71659 [0232]
- LIU, S. *Mol. Pharm.*, 2006, vol. 3, 472-487 [0232]
- TOMALIA, DA. et al. *Biochem. Soc. Trans.*, 2007, vol. 35, 61-67 [0232]
- YOO, H. et al. *Pharm. Res.*, 1999, vol. 16, 1799-1804 [0232]
- COUTURE, A et al. *TIG.*, 1996, vol. 12, 5-10 [0233]
- GASSMANN et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, vol. 92, 1292 [0233]

- DOCHERTY et al. *FASEB J.*, 1994, vol. 8, 20-24 [0239]
- MILLER et al. *Meth. Enzymol.*, 1993, vol. 217, 581-599 [0240]
- BOESEN et al. *Biotherapy*, 1994, vol. 6, 291-302 [0240]
- CLOWES et al. *J. Clin. Invest.*, 1994, vol. 93, 644-651 [0240]
- KIEM et al. *Blood*, 1994, vol. 83, 1467-1473 [0240]
- SALMONS ; GUNZBERG. *Human Gene Therapy*, 1993, vol. 4, 129-141 [0240]
- GROSSMAN. Opin. in Genetics and Devel. Wilson, Curr, 1993, vol. 3, 110-114 [0240]
- KOZARSKY ; WILSON. *Current Opinion in Genetics and Development*, 1993, vol. 3, 499-503 [0241]
- BOUT et al. *Human Gene Therapy*, 1994, vol. 5, 3-10 [0241]
- ROSENFELD et al. *Science*, 1991, vol. 252, 431-434 [0241]
- ROSENFELD et al. *Cell*, 1992, vol. 68, 143-155 [0241]
- MASTRANGELI et al. *J. Clin. Invest.*, 1993, vol. 91, 225-234 [0241]
- WANG et al. *Gene Therapy*, 1995, vol. 2, 775-783 [0241]
- XIA H et al. *Nat. Biotech.*, 2002, vol. 20, 1006-1010 [0241]
- WALSH et al. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1993, vol. 204, 289-300 [0242]
- SAMULSKIR et al. *J. Virol.*, 1987, vol. 61, 3096-3101 [0242]
- FISHER K J et al. *J. Virol*, 1996, vol. 70, 520-532 [0242]
- SAMULSKIR et al. *J. Virol.*, 1989, vol. 63, 3822-3826 [0242]
- RABINOWITZ J E et al. *J Virol*, 2002, vol. 76, 791-801 [0244]
- FELGNER, P. L. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* [0266]
- BANGHAM et al. *M. Mol. Biol.*, 1965, vol. 23, 238 [0266]
- OLSON et al. *Biochim. Biophys. Acta*, 1979, vol. 557, 9 [0266]
- SZOKA et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1978, vol. 75, 4194 [0266]
- MAYHEW et al. *Biochim. Biophys. Acta*, 1984, vol. 775, 169 [0266]
- KIM et al. *Biochim. Biophys. Acta*, 1983, vol. 728, 339 [0266]
- FUKUNAGA et al. *Endocrinol.*, 1984, vol. 115, 757 [0266]
- MAYER et al. *Biochim. Biophys. Acta*, 1986, vol. 858, 161 [0266]
- WANG et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, vol. 147, 980-985 [0267]
- ZHOU et al. *Journal of Controlled Release*, 1992, vol. 19, 269-274 [0268]
- FELGNER. *J. Biol. Chem.*, 1994, vol. 269, 2550 [0270]
- NABEL. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1993, vol. 90, 11307 [0270]
- NABEL. *Human Gene Ther.*, 1992, vol. 3, 649 [0270]
- GERSHON. *Biochem.*, 1993, vol. 32, 7143 [0270]
- Strauss *EMBO J.*, 1992, vol. 11, 417 [0270]
- HU et al. *S.T.P. Pharma. Sci.*, 1994, vol. 4 (6), 466 [0271]
- ALLEN et al. *FEBS Letters*, 1987, vol. 223, 42 [0272]
- WU et al. *Cancer Research*, 1993, vol. 53, 3765 [0272]
- PAPAHDJOPOULOS et al. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, vol. 507, 64 [0273]
- GABIZON et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, vol. 85, 6949 [0273]
- ROSOFF. *Pharmaceutical Dosage Forms*. 1988, vol. 1, 245 [0275]
- FELGNER, P. L. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1987, vol. 8, 7413-7417 [0276]
- GAO, X. ; HUANG, L. *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, 1991, vol. 179, 280 [0279]
- ZHOU, X. et al. *Biochim. Biophys. Acta*, 1991, vol. 1065, 8 [0279]
- WEINER et al. *Journal of Drug Targeting*, 1992, vol. 2, 405-410 [0280]
- PLESSIS et al. *Antiviral Research*, 1992, vol. 18, 259-265 [0280]
- MANNINO, R. J. ; FOULD-FOGERITE, S. *Biotechniques*, 1988, vol. 6, 682-690 [0280]
- ITANI, T. et al. *Gene*, 1987, vol. 56, 267-276 [0280]
- NICOLAU, C. et al. *Meth. Enz.*, 1987, vol. 149, 157-176 [0280]
- STRAUBINGER, R. M. ; PAPAHDJOPOULOS, D. *Meth. Enz.*, 1983, vol. 101, 512-527 [0280]
- WANG, C. Y. ; HUANG, L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, vol. 84, 7851-7855 [0280]
- RIEGER. *Pharmaceutical Dosage Forms*. Marcel Dekker, Inc, 1988, 285 [0285] [0290]
- GREEN, T.W. et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley-Interscience, 1999 [0317]
- ALLEN, LV. ; POPOVICH NG. ; ANSEL HC. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004 [0334] [0335] [0336] [0341] [0342]
- Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*. Marcel Dekker, Inc, 1988, vol. 1, 199 [0334] [0335] [0336]
- Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*. Marcel Dekker, Inc, 1988, vol. 1, 245 [0334]
- Block in *Pharmaceutical Dosage Forms*. Marcel Dekker, Inc, 1988, vol. 2, 335 [0334]
- HIGUCHI et al. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mack Publishing Co, 1985, 301 [0334]
- Rieger, in *Pharmaceutical Dosage Forms*. Marcel Dekker, Inc, 1988, vol. 1, 285 [0336]
- BLOCK. *Pharmaceutical Dosage Forms*. Marcel Dekker, Inc, 1988, vol. 1, 335 [0338] [0343]
- IDSON. *Pharmaceutical Dosage Forms*. Marcel Dekker, Inc, 1988, vol. 1, 199 [0338] [0341]

- **ROSOFF**. *Pharmaceutical Dosage Forms*. Marcel Dekker, Inc, 1988, vol. 1, 245 [0341] [0342] [0343]
- **LEUNG ; SHAH**. *Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems*. VCH Publishers, 1989, 185-215 [0342]
- **SCHOTT**. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mack Publishing Co, 1985, 271 [0342]
- *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004 [0343]
- **CONSTANTINIDES et al.** *Pharmaceutical Research*, 1994, vol. 11, 1385-1390 [0345]
- **RITSCHHEL**. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1993, vol. 13, 205 [0345]
- **CONSTANTINIDES et al.** *Pharmaceutical Research*, 1994, vol. 11, 1385 [0345]
- **HO et al.** *J. Pharm. Sci.*, 1996, vol. 85, 138-143 [0345]
- **LEE et al.** *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 1991, 92 [0346] [0352]
- **MALMSTEN, M. ; SURFACTANTS**. *polymers in drug delivery*. Informa Health Care, 2002 [0349]
- **LEE et al.** *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, 92 [0349] [0350] [0351] [0353] [0354]
- **MALMSTEN, M.** *Surfactants and polymers in drug delivery*. Informa Health Care, 2002 [0350] [0352]
- **TAKAHASHI et al.** *J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, vol. 40, 252 [0350]
- **TOUITOU, E. et al.** *Enhancement In Drug Delivery*. CRC Press, 2006 [0351]
- **MURANISHI**. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, vol. 7, 1-33 [0351] [0353] [0354]
- **EL HARIRI et al.** *J. Pharm. Pharmacol.*, 1992, vol. 44, 651-654 [0351]
- **BRUNTON et al.** *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill, 1996, 934-935 [0352]
- **SWINYARD**. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mack Publishing Co, 1990, 782-783 [0352]
- **MURANISHI**. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 1990, vol. 7, 1-33 [0352]
- **YAMAMOTO et al.** *J. Pharm. Exp. Ther.* 1992, vol. 263, 25 [0352]
- **YAMASHITA et al.** *J. Pharm. Sci.*, 1990, vol. 79, 579-583 [0352]
- **JARRETT**. *J. Chromatogr.*, 1993, vol. 618, 315-339 [0353]
- **KATDARE, A. et al.** *Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery*. CRC Press, 2006 [0353]
- **BUUR et al.** *J. Control Rel.*, 1990, vol. 14, 43-51 [0353]
- **YAMASHITA et al.** *J. Pharm. Pharmacol.*, 1987, vol. 39, 621-626 [0354]
- **MIYAO et al.** *DsRNA Res. Dev.*, 1995, vol. 5, 115-121 [0357]
- **TAKAKURA et al.** *DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev.*, 1996, vol. 6, 177-183 [0357]
- **MELTON et al.** *Nuc. Acids Res.*, vol. 12, 7035 [0379]
- **BARANY**. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, vol. 88, 189-193 [0382]
- **GUATELLI et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, vol. 87, 1874-1878 [0382]
- **KWOH et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, vol. 86, 1173-1177 [0382]
- **LIZARDI et al.** *Bio/Technology*, 1988, vol. 6, 1197 [0382]
- **COSTANZA et al.** *Am J Epidemiol.* 15, 2005, vol. 161 (8), 714-24 [0419]
- **YAMADA et al.** *J Med Genet. Jan*, 2008, vol. 45 (1), 22-8 [0419]
- **BOES et al.** *Exp. Gerontol*, 2009, vol. 44, 136-160 [0419]