

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成 18 年 1 月 5 日 (2006.1.5)

【公表番号】特表 2005-503142 (P2005-503142A)

【公表日】平成 17 年 2 月 3 日 (2005.2.3)

【年通号数】公開・登録公報 2005-005

【出願番号】特願 2003-517078 (P2003-517078)

【国際特許分類】

**C 1 2 N 15/09 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/7088 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/7115 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/712 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/7125 (2006.01)**

**A 6 1 K 48/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/04 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/10 (2006.01)**

**C 0 7 H 21/04 (2006.01)**

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/10

C 0 7 H 21/04 B

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 7 月 29 日 (2005.7.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アポリボタンパク質 B をコードする核酸分子に対して標的化された、8 ~ 50 核酸塩基長の 非切断化合物であって、該化合物は、配列番号 3 に示されるヌクレオチド配列に特異的にハイブリダイズし、そして アポリボタンパク質 B の発現を減少させる、化合物。

【請求項 2】

アンチセンスオリゴヌクレオチド またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの改変されたヌクレオシド間結

合を含む、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記改変されたヌクレオシド間結合が、ホスホロチオエート結合である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの改変された糖部分を含む、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記改変された糖部分が、2'-O-メトキシエチル糖部分である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの改変された核酸塩基を含む、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記改変された核酸塩基が、5-メチルシトシンである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記アンチセンスオリゴヌクレオチドが、キメラオリゴヌクレオチドである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物であって、アポリポタンパク質 B が、アポリポタンパク質 B (ApoB 100) の長い形態である、化合物。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物は、アポリポタンパク質 B の選択的スプライシングされた形態をコードする核酸分子に特異的にハイブリダイズし、そして該核酸分子の発現を阻害する、化合物。

【請求項 12】

配列番号 3 に示されるヌクレオチド配列を有する核酸分子上の少なくとも 8 核酸塩基の活性部位部分と特異的にハイブリダイズする、8 ~ 50 核酸塩基長の非切断化合物。

【請求項 13】

アポリポタンパク質 B をコードする核酸分子に対して標的化された、8 ~ 50 核酸塩基長の非切断化合物であって、該化合物は、配列番号 3 に示されるヌクレオチド配列に特異的にハイブリダイズし、そして複数の 2'-O-メトキシエチルヌクレオチドおよび複数の 2-デオキシヌクレオチドを含む、化合物。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の非切断化合物であって、該化合物が、複数の 2-O-メトキシエチルヌクレオチドが両方の側に隣接する複数の 2-デオキシヌクレオチドを含むギャップ領域を含む、化合物。

【請求項 15】

請求項 14 に記載の非切断化合物であって、該化合物が、5 個の 2'-O-メトキシエチルヌクレオチドが両方の側に隣接する 10 個の 2-デオキシヌクレオチドを含む、化合物。

【請求項 16】

前記非切断化合物がホスホロチオエート結合を含む、請求項 13 に記載の非切断化合物。

【請求項 17】

請求項 13 に記載の非切断化合物であって、該非切断化合物がシチジヌクレオチドを含み、該シチジヌクレオチドが 5-メチルシチジヌクレオチドである、化合物。

【請求項 18】

請求項 1、2、9、11、12 または 13 に記載の化合物と、薬学的に受容可能なキャリアまたは薬学的に受容可能な賦形剤とを含む、組成物。

【請求項 19】

コロイド分散系をさらに含む、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記化合物が、アンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

治療において使用するための、請求項 1、1 2 または 1 3 に記載の化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載の薬学的組成物であって、前記治療が細胞または組織においてアポリポタンパク質 B の発現を阻害する、薬学的組成物。

【請求項 2 3】

請求項 2 1 に記載の薬学的組成物であって、前記治療が、アポリポタンパク質 B と関連する疾患または状態を有するか、アポリポタンパク質 B と関連する疾患または状態を有すると疑われるか、またはアポリポタンパク質 B と関連する疾患または状態に感受性があるヒトにおいて、アポリポタンパク質 B レベルを減少させる、薬学的組成物。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の薬学的組成物であって、前記疾患または状態が、異常な脂質代謝に関係する状態、異常なコレステロール代謝に関係する状態、アテローム性動脈硬化症、異常な代謝状態、糖尿病、肥満および心血管疾患からなる群より選択される、薬学的組成物。

【請求項 2 5】

前記異常な代謝状態が高脂血症である、請求項 2 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 6】

前記治療がヒトにおける血清コレステロールレベルを減少させる、請求項 2 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 7】

前記治療がヒトにおけるリポタンパク質レベルを減少させる、請求項 2 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8】

前記リポタンパク質が V L D L である、請求項 2 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9】

前記リポタンパク質が L D L である、請求項 2 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0】

細胞または組織中のアポリポタンパク質 B の発現を阻害するための医薬の調製のための、請求項 1、1 2 または 1 3 に記載の化合物の使用。

【請求項 3 1】

アポリポタンパク質 B と関連する疾患または状態を有するか、アポリポタンパク質 B と関連する疾患または状態を有すると疑われるか、またはアポリポタンパク質 B と関連する疾患または状態に感受性であるヒトにおいて、アポリポタンパク質 B レベルを減少させるための医薬の調製のための、請求項 1、1 2 または 1 3 に記載の化合物の使用。

【請求項 3 2】

請求項 3 1 に記載の使用であって、前記疾患または状態が、異常な脂質代謝に関係する状態、異常なコレステロール代謝に関係する状態、アテローム性動脈硬化症、異常な代謝状態、糖尿病、肥満および心血管疾患からなる群より選択される、使用。

【請求項 3 3】

前記異常な代謝状態が高脂血症である、請求項 3 2 に記載の使用。

【請求項 3 4】

ヒトにおける血清コレステロールレベルを減少させるための医薬の調製のための、請求項 1、1 2 または 1 3 に記載の化合物の使用。

【請求項 3 5】

ヒトにおけるリポタンパク質レベルを減少させるための医薬の調製のための、請求項 1、1 2 または 1 3 に記載の化合物の使用。

## 【請求項 36】

前記リポタンパク質が VLDL である、請求項 35 に記載の使用。

## 【請求項 37】

前記リポタンパク質が LDL である、請求項 35 に記載の使用。

## 【請求項 38】

12 ～ 30 核酸塩基長である、請求項 1、12 または 13 に記載の非切断化合物。