

【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3部門第2区分

【発行日】令和5年4月17日(2023.4.17)

【国際公開番号】WO2020/210697

【公表番号】特表2022-526842(P2022-526842A)

【公表日】令和4年5月26日(2022.5.26)

【年通号数】公開公報(特許)2022-093

【出願番号】特願2021-559986(P2021-559986)

【国際特許分類】

10

A 6 1 K 38/28(2006.01)

A 6 1 K 9/14(2006.01)

A 6 1 P 3/00(2006.01)

A 6 1 P 3/10(2006.01)

A 6 1 K 47/28(2006.01)

A 6 1 K 47/24(2006.01)

A 6 1 K 47/54(2017.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 38/26(2006.01)

A 6 1 K 31/4453(2006.01)

20

A 6 1 K 31/4045(2006.01)

A 6 1 K 47/10(2017.01)

【F I】

A 6 1 K 38/28

A 6 1 K 9/14

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/10

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/54

30

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 38/26

A 6 1 K 31/4453

A 6 1 K 31/4045

A 6 1 K 47/10

【手続補正書】

【提出日】令和5年4月7日(2023.4.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

40

【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】

1型または2型真性糖尿病および／または代謝異常を有する対象におけるボーラスインスリンおよび基礎インスリンの量を最適化する方法に用いるためのボーラスインスリンHDV組成物であって、ここで該対象には、脂質ベースのナノ粒子を含むボーラスインスリンHDV組成物のある量が投与され、ここでボーラスインスリンはナノ粒子内に分散されており、ここで該対象には、基礎インスリンのある量がさらに投与され、

50

該方法は、重大な低血糖症なしで治療的に有効な血中グルコース制御を提供するために該対象に投与される、ボーラスインスリンHDV組成物の最適化された量および基礎インスリンの最適化された量を特定するように、ボーラスインスリンHDV組成物の投与される量および基礎インスリンの投与される量を変更する工程を含み、

ここでナノ粒子は、コレステロールと、リン酸ジセチルと、両親媒性脂質と、肝細胞受容体結合分子とを含む二極性脂質膜によって包まれており、

ここで両親媒性脂質は、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロール-[3-ホスホ-rac-(1-グリセロール)]、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-(スクシニル)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、および1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンからなる群より選択される少なくとも1つを含み、

10

ここで少なくとも1つの肝細胞受容体結合分子は、ナノ粒子から外側に延びており、かつ

ここでナノ粒子のサイズは、約10 nm ~ 約150 nmの範囲である、
ボーラスインスリンHDV組成物。

【請求項2】

重大な低血糖症なしで治療的に有効な血中グルコース制御を提供するために前記対象に投与される、基礎インスリンおよび/またはボーラスインスリンの最適化された量が、前記対象にボーラスインスリンHDV組成物が投与される場合に、前記対象にHDV組成物の一部でないボーラスインスリンが投与される場合と比較して、少ない、請求項1記載の組成物。

20

【請求項3】

最適化された投与されるボーラスインスリンHDV組成物と、最適化された投与される基礎インスリンの、インスリン比が、

(a) 前記対象のHbA1cレベルの関数であるか、

(b) 前記対象が > 8.5 % HbA1cを有する場合、1 : 1に等しいまたは1 : 1より低いか、または

30

(c) 前記対象が < 8.5 % HbA1cを有する場合、1 : 1に等しいまたは1 : 1より高く、好ましくは、前記対象が < 8.5 % HbA1cを有する場合、約1 : 0.6 ~ 約1 : 0.9の範囲である、

請求項1記載の組成物。

【請求項4】

前記対象が、重大な医原性高インスリン血症を経験しない、請求項1記載の組成物。

【請求項5】

(a) 基礎インスリンが、少なくとも24時間の期間にわたって前記対象に連続的に投与される、および/または

(b) 前記組成物が、ポンプを用いて前記対象に連続的に投与される、

40

請求項1記載の組成物。

【請求項6】

前記対象が、

(a) 8.5 % に等しいまたは8.5 % よりも低いヘモグロビンA1cレベルを有するか、または

(b) 約8.5 % 以下かつ6.5 % 以上のヘモグロビンA1cレベルを有する、

請求項1記載の組成物。

【請求項7】

前記膜が、安定剤およびステアロイルリゾホスファチジルコリンからなる群より選択される少なくとも1つの薬剤をさらに含み、該安定剤が、好ましくは、m-クレゾール、ベンジルアルコール、4-ヒドロキシ安息香酸メチル、チオメルサール、およびブチル化ヒ

50

ドロキシトルエン(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール)からなる群より選択され

—
(a) 該安定剤が、前記膜中、約10%～約25%(w/w)の範囲である、および/または

(b) ステアロイルリゾホスファチジルコリンが、前記膜中、約5%～約30%(w/w)の範囲である、

請求項1記載の組成物。

【請求項8】

(a) インスリンが、ナノ粒子に共有結合されているか、または共有結合されていない、および/または

(b) インスリンが、ナノ粒子内に分散されていない遊離の溶解されたインスリンを含む水溶液中に懸濁されており、好ましくは、ナノ粒子内に分散されたインスリンおよび遊離の溶解されたインスリンが、独立して、インスリンリスプロ、インスリンアスパルト、レギュラーインスリン、インスリングルルギン、インスリン亜鉛、持続型ヒトインスリン亜鉛懸濁物、イソフェンインスリン、ヒト緩衝レギュラーインスリン、インスリングルリジン、組換えヒトレギュラーインスリン、組換えヒトインスリンイソフェン、インスリンデテミル、二相性ヒトインスリン、およびインスリンデグルデク、ならびにそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、

請求項1記載の組成物。

【請求項9】

両親媒性脂質が、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)]、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、および1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-(スクシニル)からなる群より選択される少なくとも1つを含む、請求項1記載の組成物。

【請求項10】

肝細胞受容体結合分子が、ビオチンを含み、好ましくは、ビオチン含有肝細胞受容体結合分子が、N-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)ビオチン、スルホ-NHS-ビオチン、N-ヒドロキシスクシンイミド長鎖ビオチン、スルホ-N-ヒドロキシスクシンイミド長鎖ビオチン、D-ビオチン、ピオシチン、スルホ-N-ヒドロキシスクシンイミド-S-S-ビオチン、ビオチン-BMCC、ビオチン-HPDP、ヨードアセチル-LC-ビオチン、ビオチン-ヒドラジド、ビオチン-LC-ヒドラジド、ピオシチンヒドラジド、ビオチンカダベリン、カルボキシビオチン、フォトビオチン、p-アミノベンゾイルピオシチントリフルオロアセテート、p-ジアゾベンゾイルピオシチン、ビオチンDHPE(2,3-ジアセトキシプロピル 2-(5-((3aS,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)エチルホスフェート)、ビオチン-X-DHPE(2,3-ジアセトキシプロピル 2-(6-((5-((3aS,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)ヘキサニルアミド)エチルホスフェート)、12-((ピオチニル)アミノ)ドデカン酸、12-((ピオチニル)アミノ)ドデカン酸スクシンイミジルエステル、S-ピオチニルホモシステイン、ピオシチン-X、ピオシチン x-ヒドラジド、ピオチンエチレンジアミン、ピオチン-XL、ピオチン-X-エチレンジアミン、ピオチン-XXヒドラジド、ピオチン-XX-SE、ピオチン-XX, SSE、ピオチン-X-カダベリン、-(t-BOC)ピオシチン、N-(ピオチニル)-N'-(ヨードアセチル)エチレンジアミン、DNP-X-ピオシチン-X-SE、ピオチン-X-ヒドラジド、ノルピオチンアミンヒドロクロリド、3-(N-マレイミジルプロピオニル)ピオシチン、ARP、ピオチン-I-スルホキシド、ピオチンメチルエステル、ピオチン-マレイミド、ピオチン-ポリ(エチレングリコール)アミン、(+)ピオチン 4-アミド安息香酸ナトリウム塩、ピオチン 2-N-アセチルアミノ-2-デオキシ- -D-グルコピラノシド、ピオチン- -D-N-アセチルノイラミニド、ピオチン- -L-フコシド、ピオチン ラクト-N-ピオシド、ピオチン-ルイスA三糖、ピオチン-ルイスY四糖、ピオチン- -D-マンノピラノシド、およびピオチン 6-O-ホスホ- -D-マンノピラノシドからなる群より選択される少なくとも1つを含み、好ましくは、ビオチン含有肝細胞受容体結合分子が、ビオチンDHPEおよ

10

20

30

40

50

びビオチン-X-DHPEからなる群より選択される少なくとも1つを含む、請求項1記載の組成物。

【請求項11】

前記組成物が、

(a) ナノ粒子内に分散された治療薬に少なくとも部分的に結合した酢酸フタル酸セルロース、または

(b) ナノ粒子内に分散された治療薬に結合した少なくとも1つの荷電有機分子をさらに含み、

該荷電有機分子が、プロタミン、ポリリジン、1:1:1のモル比のポリ(arg-pro-thr)_n、6:1のモル比のポリ(DL-Ala-ポリ-L-lys)_n、ヒストン、一級アミノ基を含む糖ポリマー、一級アミノ基を有するポリヌクレオチド、カルボキシル(COO⁻)またはスルフヒドラル(sulfhydryl)(S⁻)官能基を有するアミノ酸残基を含むタンパク質、および酸性ポリマーからなる群より選択される少なくとも1つである、

請求項1記載の組成物。

【請求項12】

(a) コレステロールが、前記膜中、約5%～約25%(w/w)の範囲である、

(b) リン酸ジセチルが、前記膜中、約10%～約25%(w/w)の範囲である、

(c) DSPCが、前記膜中、約40%～約75%(w/w)の範囲である、および/または

(d) 肝細胞受容体結合分子が、前記膜中、約0.5%～約10%(w/w)の範囲である、

請求項1記載の組成物。

【請求項13】

前記膜中のステアロイルリゾホスファチジルコリンの量が、前記膜中のDSPCの量の約5%～30%(w/w)である、請求項7記載の組成物。

【請求項14】

前記膜が、

(a) コレステロール；リン酸ジセチル；DSPC；ステアロイルリゾホスファチジルコリン；m-クレゾール；ならびにビオチンDHPEおよびビオチン-X-DHPEからなる群より選択される少なくとも1つ、

(b) コレステロール；リン酸ジセチル；DSPC；m-クレゾール；ならびにビオチンDHPEおよびビオチン-X-DHPEからなる群より選択される少なくとも1つ、ならびに

(c) コレステロール；リン酸ジセチル；DSPC；ステアロイルリゾホスファチジルコリン；ならびにビオチンDHPEおよびビオチン-X-DHPEからなる群より選択される少なくとも1つ

のうちの1つを含み、

好ましくは、前記膜が、コレステロール、リン酸ジセチル、DSPC、ステアロイルリゾホスファチジルコリン、m-クレゾール、およびビオチンDHPEを、

(a) 約9.4:18.1:56.8:14.1:0.0:1.5、

(b) 約7.7:15.0:58.6:0.0:17.4:1.3、および

(c) 約8.4:16.2:47.5:7.6:19.0:1.3

からなる群より選択される%(w/w)比で含む、

請求項7記載の組成物。

【請求項15】

請求項1および7～14のいずれか一項記載のボーラスインスリンHDV組成物と、脂質ベースのナノ粒子を含む基礎インスリン組成物とを含む、キットであって、基礎インスリンはナノ粒子内に分散されており、

ここでナノ粒子は、コレステロールと、リン酸ジセチルと、両親媒性脂質と、肝細胞受容体結合分子とを含む二極性脂質膜によって包まれており、

ここで両親媒性脂質は、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロール-[3-ホスホ-rac-(1-グリセロール)]、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホ

10

20

30

40

50

エタノールアミン-N-(スクシニル)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、および1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンからなる群より選択される少なくとも1つを含み、

ここで少なくとも1つの肝細胞受容体結合分子は、ナノ粒子から外側に延びており、かつここでナノ粒子のサイズは、約10 nm～約150 nmの範囲である、

キット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

特定の態様において、この方法は、対象において糖尿病が十分に制御されるように対象に投与される、ポーラスインスリンHDV組成物の最適化された量および基礎インスリンの最適化された量を特定するように、対象に投与される基礎インスリンの量を減らしかつポーラスインスリンHDV組成物の投与される量を変更する工程を含む。特定の態様において、ポーラスインスリンHDV組成物は、脂質ベースのナノ粒子を含み、ポーラスインスリンはナノ粒子内に分散されている。特定の態様において、ナノ粒子は、コレステロールと、リン酸ジセチルと、両親媒性脂質と、肝細胞受容体結合分子とを含む二極性脂質膜によって包まれている。特定の態様において、両親媒性脂質は、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロール-[3-ホスホ-rac-(1-グリセロール)]、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-(スクシニル)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、および1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンからなる群より選択される少なくとも1つを含む。特定の態様において、少なくとも1つの肝細胞受容体結合分子は、ナノ粒子から外側に延びている。特定の態様において、ナノ粒子のサイズは、約10 nm～約150 nmの範囲である。

[本発明1001]

真性糖尿病および/または代謝異常を有する対象に投与されるポーラスインスリンおよび基礎インスリンの量を最適化する方法であって、ここで該対象には、脂質ベースのナノ粒子を含むポーラスインスリンHDV組成物のある量が投与され、ここでポーラスインスリンはナノ粒子内に分散されており、ここで該対象には、基礎インスリンのある量がさらに投与され、

該方法は、重大な低血糖症なしで治療的に有効な血中グルコース制御を提供するために該対象に投与される、ポーラスインスリンHDV組成物の最適化された量および基礎インスリンの最適化された量を特定するように、ポーラスインスリンHDV組成物の投与される量および基礎インスリンの投与される量を変更する工程を含む、

ここでナノ粒子は、コレステロールと、リン酸ジセチルと、両親媒性脂質と、肝細胞受容体結合分子とを含む二極性脂質膜によって包まれており、

ここで両親媒性脂質は、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロール-[3-ホスホ-rac-(1-グリセロール)]、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-(スクシニル)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、および1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンからなる群より選択される少なくとも1つ

10

20

30

40

50

を含み、

ここで少なくとも1つの肝細胞受容体結合分子は、ナノ粒子から外側に延びており、かつ
ここでナノ粒子のサイズは、約10 nm～約150 nmの範囲である、
方法。

[本発明1002]

重大な低血糖症なしで治療的に有効な血中グルコース制御を提供するために前記対象に
投与される、基礎インスリンの最適化された量が、前記対象にボーラスインスリンHDV
組成物が投与される場合に、前記対象にHDV組成物の一部でないボーラスインスリンが
投与される場合と比較して、少ない、本発明1001の方法。

[本発明1003]

重大な低血糖症なしで治療的に有効な血中グルコース制御を提供するために前記対象に
投与される、ボーラスインスリンの最適化された量が、前記対象にボーラスインスリンH
DV組成物が投与される場合に、前記対象にHDV組成物の一部でないボーラスインスリン
が投与される場合と比較して、少ない、本発明1001の方法。

[本発明1004]

最適化された投与されるボーラスインスリンHDV組成物と、最適化された投与される
基礎インスリンの、インスリン比が、前記対象のHbA1cレベルの関数である、本発明10
01の方法。

[本発明1005]

最適化された投与されるボーラスインスリンHDV組成物と、最適化された投与される
基礎インスリンの、インスリン比が、前記対象が>8.5% HbA1cを有する場合、1:1
に等しいまたは1:1より低い、本発明1001の方法。

[本発明1006]

最適化された投与されるボーラスインスリンHDV組成物と、最適化された投与される
基礎インスリンの、インスリン比が、前記対象が<8.5% HbA1cを有する場合、1:1
に等しいまたは1:1より高い、本発明1001の方法。

[本発明1007]

最適化された投与されるボーラスインスリンHDV組成物と、最適化された投与される
基礎インスリンの、インスリン比が、前記対象が<8.5% HbA1cを有する場合、約1:
0.6～約1:0.9の範囲である、本発明1001の方法。

[本発明1008]

糖尿病を有する対象に投与されるボーラスインスリンおよび基礎インスリンの量を最適
化する方法であって、ここで該対象には当初、該対象において糖尿病が十分に制御される
ようにボーラスインスリンのある量および基礎インスリンのある量が投与されており、
該方法は、該対象において糖尿病が十分に制御されるように該対象に投与される、ボー
ラスインスリンHDV組成物の最適化された量および基礎インスリンの最適化された量を
特定するように、該対象に投与される基礎インスリンの量を減らしかつボーラスインスリ
ンHDV組成物の投与される量を変更する工程を含み、

ここでボーラスインスリンHDV組成物は、脂質ベースのナノ粒子を含み、ここでボー
ラスインスリンはナノ粒子内に分散されており、

ここでナノ粒子は、コレステロールと、リン酸ジセチルと、両親媒性脂質と、肝細胞受
容体結合分子とを含む二極性脂質膜によって包まれており、

ここで両親媒性脂質は、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジ
パルミトイル-sn-グリセロール-[3-ホスホ-rac-(1-グリセロール)]、1,2-ジステアロイ
ル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホス
ホエタノールアミン-N-(スクシニル)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスフェー
ト、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジステアロイル-sn-グリ
セロ-3-ホスフェート、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、および1,2-
ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンからなる群より選択される少なくとも1つ
を含み、

10

20

30

40

50

ここで少なくとも1つの肝細胞受容体結合分子は、ナノ粒子から外側に延びており、かつここでナノ粒子のサイズは、約10 nm～約150 nmの範囲である、方法。

[本発明1009]

前記対象が約6.5～8.5%のA1Cを有する、本発明1008の方法。

[本発明1010]

前記対象が80～100 mg/dLの空腹時血糖を有する、本発明1008の方法。

[本発明1011]

前記対象が、HDVなしの処置と比較してより少ない低血糖症を経験する、本発明1008の方法。

10

[本発明1012]

ボーラスインスリンの量の減少が約1%～約80%の範囲である、本発明1008の方法。

[本発明1013]

ボーラスインスリンの量の減少が約10%～約40%の範囲である、本発明1008の方法。

[本発明1014]

前記対象が、HDVなしの処置と比較して体重減少を経験する、本発明1008の方法。

[本発明1015]

前記対象が、重大な医原性高インスリン血症を経験しない、本発明1001または本発明1008の方法。

[本発明1016]

20

基礎インスリンHDV組成物が、GLP-1アゴニストおよび/またはセロトニンをさらに含む、本発明1001または本発明1008の方法。

[本発明1017]

GLP-1アゴニストが、リラグルチド、セマグルチド、またはレパグリニドを含む、本発明1016の方法。

[本発明1018]

基礎インスリンが、脂質ベースのナノ粒子を含む組成物中に配合されており、ここで基礎インスリンはナノ粒子内に分散されており、

ここでナノ粒子は、コレステロールと、リン酸ジセチルと、両親媒性脂質と、肝細胞受容体結合分子とを含む二極性脂質膜によって包まれており、

30

ここで両親媒性脂質は、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロール-[3-ホスホ-rac-(1-グリセロール)]、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-(スクシニル)、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスフェート、および1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンからなる群より選択される少なくとも1つを含み、

ここで少なくとも1つの肝細胞受容体結合分子は、ナノ粒子から外側に延びており、かつ

ここでナノ粒子のサイズは、約10 nm～約150 nmの範囲である、

40

本発明1001または本発明1008の方法。

[本発明1019]

基礎インスリンが、少なくとも24時間の期間にわたって前記対象に連続的に投与される、本発明1001または本発明1008の方法。

[本発明1020]

前記組成物が、ポンプを用いて前記対象に連続的に投与される、本発明1001または本発明1008の方法。

[本発明1021]

前記対象が、8.5%に等しいまたは8.5%よりも低いヘモグロビンA1cレベルを有する、本発明1001または本発明1008の方法。

50

[本発明1022]

前記対象が、約8.5%以下かつ6.5%以上のヘモグロビンA1cレベルを有する、本発明1001または本発明1008の方法。

[本発明1023]

前記膜が、安定剤およびステアロイルリゾホスファチジルコリンからなる群より選択される少なくとも1つの薬剤をさらに含む、本発明1001または本発明1008の方法。

[本発明1024]

前記安定剤が、m-クレゾール、ベンジルアルコール、4-ヒドロキシ安息香酸メチル、チオメルサル、およびブチル化ヒドロキシトルエン(2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール)からなる群より選択される、本発明1023の方法。

10

[本発明1025]

前記安定剤が、前記膜中、約10%~約25%(w/w)の範囲である、本発明1023の方法。

[本発明1026]

ステアロイルリゾホスファチジルコリンが、前記膜中、約5%~約30%(w/w)の範囲である、本発明1023の方法。

[本発明1027]

インスリンが、ナノ粒子に共有結合されている、本発明1001または本発明1008の方法。

[本発明1028]

インスリンが、ナノ粒子に共有結合されていない、本発明1001または本発明1008の方法。

20

[本発明1029]

インスリンが、ナノ粒子内に分散されていない遊離の溶解されたインスリンを含む水溶液中に懸濁されている、本発明1001または本発明1008の方法。

[本発明1030]

ナノ粒子内に分散されたインスリンおよび遊離の溶解されたインスリンが、独立して、インスリンリスプロ、インスリンアスパルト、レギュラーインスリン、インスリングルギン、インスリン亜鉛、持続型ヒトインスリン亜鉛懸濁物、イソフェンインスリン、ヒト緩衝レギュラーインスリン、インスリングルリジン、組換えヒトレギュラーインスリン、組換えヒトインスリンイソフェン、インスリンデテミル、二相性ヒトインスリン、およびインスリンデグルデク、ならびにそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、本発明1029の方法。

30

[本発明1031]

両親媒性脂質が、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-rac-(1-グリセロール)]、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン、および1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン-N-(スクシニル)からなる群より選択される少なくとも1つを含む、本発明1001または本発明1008の方法。

[本発明1032]

肝細胞受容体結合分子が、ビオチンを含む、本発明1001または本発明1008の方法。

40

[本発明1033]

ビオチン含有肝細胞受容体結合分子が、N-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)ビオチン、スルホ-NHS-ビオチン、N-ヒドロキシスクシンイミド長鎖ビオチン、スルホ-N-ヒドロキシスクシンイミド長鎖ビオチン、D-ビオチン、ビオシチン、スルホ-N-ヒドロキシスクシンイミド-S-S-ビオチン、ビオチン-BMCC、ビオチン-HPDP、ヨードアセチル-LC-ビオチン、ビオチン-ヒドラジド、ビオチン-LC-ヒドラジド、ビオシチンヒドラジド、ビオチンカダベリン、カルボキシビオチン、フォトビオチン、p-アミノベンゾイルビオシチントリフルオロアセテート、p-ジアゾベンゾイルビオシチン、ビオチンDHPE(2,3-ジアセトキシプロピル 2-(5-((3aS,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)エチルホスフェート)、ビオチン-X-DHPE(2,3-

50

ジアセトキシプロピル 2-(6-(5-((3aS,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)ヘキサナアミド)エチルホスフェート)、12-((ビオチニル)アミノ)ドデカン酸、12-((ビオチニル)アミノ)ドデカン酸スクシンイミジルエステル、S-ビオチニルホモシステイン、ビオシチン-X、ビオシチン x-ヒドラジド、ビオチンエチレンジアミン、ビオチン-XL、ビオチン-X-エチレンジアミン、ビオチン-XXヒドラジド、ビオチン-XX-SE、ビオチン-XX, SSE、ビオチン-X-カダベリン、-(t-BOC)ビオシチン、N-(ビオチニル)-N'-(ヨードアセチル)エチレンジアミン、DNP-X-ビオシチン-X-SE、ビオチン-X-ヒドラジド、ノルビオチンアミンヒドロクロリド、3-(N-マレイミジルプロピオニル)ビオシチン、ARP、ビオチン-I-スルホキシド、ビオチンメチルエステル、ビオチン-マレイミド、ビオチン-ポリ(エチレングリコール)アミン、(+)ビオチン 4-アミド安息香酸ナトリウム塩、ビオチン 2-N-アセチルアミノ-2-デオキシ- -D- -グルコピラノシド、ビオチン- -D-N-アセチルノイラミニド、ビオチン- -L-フコシド、ビオチン ラクト-N-ビオシド、ビオチン-ルイスA三糖、ビオチン-ルイスY四糖、ビオチン- -D-マンノピラノシド、およびビオチン 6-O-ホスホ- -D-マンノピラノシドからなる群より選択される少なくとも1つを含む、本発明1032の方法。

10

[本発明1034]

ビオチン含有肝細胞受容体結合分子が、ビオチンDHPEおよびビオチン-X-DHPEからなる群より選択される少なくとも1つを含む、本発明1033の方法。

[本発明1035]

前記組成物が、ナノ粒子内に分散された治療薬に少なくとも部分的に結合した酢酸フタル酸セルロースをさらに含む、本発明1001または本発明1008の方法。

20

[本発明1036]

前記組成物が、ナノ粒子内に分散された治療薬に結合した少なくとも1つの荷電有機分子をさらに含み、該荷電有機分子が、プロタミン、ポリリジン、1:1:1のモル比のポリ(arg-pro-thr)_n、6:1のモル比のポリ(DL-Ala-ポリ-L-lys)_n、ヒストン、一級アミノ基を含む糖ポリマー、一級アミノ基を有するポリヌクレオチド、カルボキシル(COO⁻)またはスルフヒドラル(sulphydral)(S⁻)官能基を有するアミノ酸残基を含むタンパク質、および酸性ポリマーからなる群より選択される少なくとも1つである、本発明1001または本発明1008の方法。

[本発明1037]

コレステロールが、前記膜中、約5%~約25%(w/w)の範囲である、本発明1001または本発明1008の方法。

30

[本発明1038]

リン酸ジセチルが、前記膜中、約10%~約25%(w/w)の範囲である、本発明1001または本発明1008の方法。

[本発明1039]

DSPCが、前記膜中、約40%~約75%(w/w)の範囲である、本発明1001または本発明1008の方法。

[本発明1040]

肝細胞受容体結合分子が、前記膜中、約0.5%~約10%(w/w)の範囲である、本発明1001または本発明1008の方法。

40

[本発明1041]

前記膜中のステアロイルリゾホスファチジルコリンの量が、前記膜中のDSPCの量の約5%~30%(w/w)である、本発明1023の方法。

[本発明1042]

前記膜が、

(a) コレステロール；リン酸ジセチル；DSPC；ステアロイルリゾホスファチジルコリン；m-クレゾール；ならびにビオチンDHPEおよびビオチン-X-DHPEからなる群より選択される少なくとも1つ、

(b) コレステロール；リン酸ジセチル；DSPC；m-クレゾール；ならびにビオチンD

50

HPEおよびビオチン-X-DHPEからなる群より選択される少なくとも1つ、ならびに
(c) コレステロール；リン酸ジセチル；DSPC；ステアロイルリゾホスファチジルコ
リン；ならびにビオチンDHPEおよびビオチン-X-DHPEからなる群より選択される少な
くとも1つ

のうちの1つを含む、本発明1023の方法。

[本発明1043]

前記膜が、コレステロール、リン酸ジセチル、DSPC、ステアロイルリゾホスファチジ
ルコリン、m-クレゾール、およびビオチンDHPEを、

(a) 約9.4：18.1：56.8：14.1：0.0：1.5、

(b) 約7.7：15.0：58.6：0.0：17.4：1.3、および

(c) 約8.4：16.2：47.5：7.6：19.0：1.3

からなる群より選択される%(w/w)比で含む、本発明1023の方法。

[本発明1044]

前記対象が、1型糖尿病、2型糖尿病、および/または代謝異常を有する、本発明100
1または本発明1008の方法。

10

20

30

40

50