

【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】平成21年7月2日 (2009.7.2)

【公表番号】特表2009-507761 (P2009-507761A)

【公表日】平成21年2月26日 (2009.2.26)

【年通号数】公開・登録公報2009-008

【出願番号】特願2008-513541 (P2008-513541)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/26

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/22

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 47/38

【手続補正書】

【提出日】平成21年5月18日 (2009.5.18)

【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】

両親媒性脂質および伸張両親媒性脂質を含んで成る脂質構築物であって、前記伸張両親媒性脂質が近位、中位および遠位部分を含み、前記近位部分が前記伸張両親媒性脂質を該構築物と連結させており、前記遠位部分によって該構築物が肝細胞の提示する受容体を標的にし、そして前記中位部分が前記近位部分と遠位部分を連結させている、上記脂質構築物。

【請求項 2】

少なくとも 1 種のインスリンも、更に、含んで成る請求項 1 記載の脂質構築物。

【請求項 3】

少なくとも 1 種のインスリンが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、インスリン垂鉛、持続型ヒトインスリン垂鉛、イソフェンインスリン、ヒト緩衝レギュラーインスリン、インスリングルリシン、組換え型ヒトレギュラーインスリン、組換え型ヒトインスリンイソフェン、前記インスリンのいずれかの予混合組み合わせ、それらの誘導体および前記インスリンのいずれかの組み合わせから成る群から選択される請求項 2 記載の脂質構築物。

【請求項 4】

脂質構築物と合併している不溶形態の少なくとも 1 種のインスリンも、更に、含んで成

る請求項 2 記載の脂質構築物。

【請求項 5】

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、コレステロール、ジセチルホスフェート、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 ) ]、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 )、これらの誘導体および前記化合物のいずれかの混合物から成る群から選択される少なくとも 1 種の脂質を含んで成る請求項 1 記載の脂質構築物。

【請求項 6】

伸張両親媒性脂質の近位部分がバックボーンと結合している長鎖アシル炭化水素鎖を少なくとも 1 個であるが、2 個以下の数で含有していて、前記炭化水素鎖の各々が独立して飽和炭化水素鎖および不飽和炭化水素鎖から成る群から選択される請求項 1 記載の脂質構築物。

【請求項 7】

バックボーンがグリセロールを含んで成る請求項 7 記載の脂質構築物。

【請求項 8】

伸張両親媒性脂質の遠位部分がビオチン、ビオチン誘導体、イミノビオチン、イミノビオチン誘導体、ビオシチン、ビオシチン誘導体、イミノビオシチン、イミノビオシチン誘導体および肝細胞中の受容体と結合する肝細胞特異的分子から成る群から選択される少なくとも一員を含んで成る請求項 1 記載の脂質構築物。

【請求項 9】

伸張両親媒性脂質が N - ヒドロキシスクシニミド ( NHS ) ビオチン；スルホ - NHS - ビオチン；N - ヒドロキシスクシニミド長鎖ビオチン，スルホ - N - ヒドロキシスクシニミド長鎖ビオチン；D - ビオチン；ビオシチン；スルホ - N - ヒドロキシスクシニミド - 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；トリフルオロ酢酸 - アミノベンゾイルビオシチン； - ジアゾベンゾイルビオシチン；ビオチン - DHPE；ビオチン - X - DHPE；12 - ( ( ビオチニル ) アミノ ) ドデカン酸；12 - ( ( ビオチニル ) アミノ ) ドデカン酸スクシニミジルエステル；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；塩酸ノルビオチンアミン；3 - ( N - マレイミジルプロピオニル ) ビオシチン；ARP；ビオチン - 1 - スルホキサイド；ビオチンのメチルエステル；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 - アセチルニューラミニド；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；ビオチン - 6 - O - ホスホ - - D - マンノピラノシド；およびポリクロム - ポリ ( ビス ) - [ N - ( 2, 6 - ( ジイソプロピルフェニル ) カルバモイル - メチル ) イミノ ] ジ酢酸から成る群から選択される請求項 1 記載の脂質構築物。

【請求項 10】

伸張両親媒性脂質の中位部分がチオ - アセチルトリグリシン重合体またはこれの誘導体を含んでおり、前記伸張両親媒性脂質の分子が該脂質構築物の表面から外側に伸びている請求項 1 記載の脂質構築物。

【請求項 11】

水に不溶な標的分子錯体と合併している少なくとも１種のインスリンも、更に、含み、前記錯体が多数の連結した個々の単位を含んでおり、ここで、前記個々の単位が、

a．遷移元素、内部遷移元素、遷移元素の同胞元素および前記元素のいずれかの混合物から成る群から選択される橋かけ成分；および

b．錯体形成成分；

を含んで成るが、但し前記遷移元素がクロムの時にはクロム標的分子錯体が生じることを条件とする請求項２記載の脂質構築物。

【請求項１２】

標的分子錯体と合併していない少なくとも１種のインスリンも、更に、含んで成る請求項１１記載の脂質構築物。

【請求項１３】

橋かけ成分がクロムである請求項１１記載の脂質構築物。

【請求項１４】

錯体形成成分がポリ（ビス）－〔（Ｎ－（２，６－ジイソプロピルフェニル）カルバモイルメチル）イミノジ酢酸〕を含んで成る請求項１１記載の脂質構築物。

【請求項１５】

伸張両親媒性脂質の遠位成分が非極性誘導体化ベンゼン環または複素二環式環構造を含んで成る請求項１記載の脂質構築物。

【請求項１６】

構築物が正電荷、負電荷またはこれらの組み合わせを含んで成る請求項１記載の脂質構築物。

【請求項１７】

伸張両親媒性脂質が前記遠位部分の末端終点から約１３．５オングストローム以内の距離に位置するカルボニル部分を少なくとも１個含んで成る請求項１記載の脂質構築物。

【請求項１８】

伸張両親媒性脂質が第二級アミン含有カルバモイル部分を少なくとも１個含んで成る請求項１記載の脂質構築物。

【請求項１９】

伸張両親媒性脂質が帯電したクロムを中位に含んで成る請求項１記載の脂質構築物。

【請求項２０】

酢酸水素フタル酸セルロースも、更に、含んで成る請求項１記載の脂質構築物。

【請求項２１】

インスリンと結合している少なくとも１種の荷電した有機分子も、更に、含んで成る請求項２記載の脂質構築物。

【請求項２２】

荷電した有機分子がプロタミン、ポリリシンの誘導体、高度に塩基性のアミノ酸重合体、モル比が１：１：１のポリ（arg-pro-thr）<sub>n</sub>、モル比が６：１のポリ（DL-Ala-ポリ-L-lys）<sub>n</sub>、ヒストン、第一級アミノ基による正帯電を有する糖重合体、第一級アミノ基を有するポリヌクレオチド、カルボキシル化重合体および高分子量アミノ酸、カルボキシル（COO<sup>-</sup>）またはスルフヒドラル（S<sup>-</sup>）官能基を有するアミノ酸残基を多量に含有する蛋白質フラグメント、負帯電末端酸性カルボキシル基を有する蛋白質誘導体、酸性重合体、負帯電カルボキシル基を有する糖重合体、それらの誘導体および前記化合物の任意組み合わせから成る群から選択される請求項２記載の脂質構築物。

【請求項２３】

両親媒性脂質および伸張両親媒性脂質を含み、前記伸張両親媒性脂質が近位、中位および遠位部分を含んでおり、ここで、前記近位部分が前記伸張両親媒性脂質を該構築物と連結させており、前記遠位部分によって該構築物が肝細胞の提示する受容体を標的にし、そして前記中位部分が前記近位部分と遠位部分を連結させている脂質構築物を製造する方法であって、

- a . 前記両親媒性脂質と伸張両親媒性脂質を含んで成る混合物を生じさせ ; そして
  - b . 前記脂質構築物が水性媒体に入っている懸濁液を生じさせる ;
- ことを含んで成る、上記方法。

【請求項 2 4】

インスリン、両親媒性脂質および伸張両親媒性脂質を含み、前記伸張両親媒性脂質が近位、中位および遠位部分を含んでおり、ここで、前記近位部分が前記伸張両親媒性脂質を該構築物と連結させており、前記遠位部分によって該構築物が肝細胞の提示する受容体を標的にし、そして前記中位部分が前記近位部分と遠位部分を連結させている脂質構築物を製造する方法であって、

- a . 前記両親媒性脂質と伸張両親媒性脂質を含んで成る混合物を生じさせ ;
- b . 前記脂質構築物が水性媒体に入っている懸濁液を生じさせ ; そして
- c . インスリンを前記脂質構築物の中に充填する ;

ことを含んで成る、上記方法。

【請求項 2 5】

インスリンを前記脂質構築物の中に充填する段階が平衡充填および非平衡充填を含んで成る請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 2 6】

インスリンを前記脂質構築物に充填する段階が遊離インスリンの入っている溶液を前記脂質構築物が水性媒体に入っている混合物に添加しそして前記インスリンと前記混合物を平衡状態に到達するまで接触させたままにしておくことを含んで成る請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 2 7】

d . 前記混合物が平衡に到達した後に前記インスリンを前記脂質構築物の中に最終的に充填し、前記遊離インスリンが入っている溶液を前記構築物から除去し、更に、前記構築物がインスリンも含有する、

段階も、更に、含んで成る請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 2 8】

e . 急速濾過手順、遠心分離、濾過遠心分離およびイオン交換樹脂またはビオチン、イミノビオチンもしくはこれらの誘導体に親和性を示すストレプトアビジニアガロース親和性樹脂ゲルが用いられているクロマトグラフィーから成る群から選択した方法を用いて前記遊離インスリンが入っている溶液を前記構築物と合併している少なくとも 1 種のインスリンを含む前記脂質構築物から除去する、

段階も、更に、含んで成る請求項 2 7 記載の方法。

【請求項 2 9】

f . 多数の連結した個々の単位を含むクロム錯体を前記脂質構築物に添加する、

段階も、更に、含んで成る請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 3 0】

g . 酢酸水素フタル酸セルロースを前記脂質構築物に添加する、

段階も、更に、含んで成る請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 3 1】

h . インスリン、イオン交換樹脂およびストレプトアビジニアガロース親和性ゲルから成る群から選択した少なくとも 1 種の材料を工程から回収する、

段階も、更に、含んで成る請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 3 2】

インスリンを前記脂質構築物の中に充填する段階が前記インスリンを前記脂質構築物に充填する前に少なくとも 1 種の帯電した有機分子を前記インスリンに添加しておく段階を含んで成る請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 3 3】

少なくとも 1 種のインスリンの生物学的利用能を向上させる方法であって、  
少なくとも 1 種のインスリンを多数の非共有多座結合部位を含む脂質構築物と一緒にする

、  
ことを含んで成る、上記方法。

【請求項 3 4】

少なくとも 1 種の有効成分が示す等電点を調節する段階も、更に、含んで成る請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 3 5】

インスリンが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、イソフェンインスリン、ヒト緩衝レギュラーインスリン、インスリングルリシン、組換え型ヒトレギュラーインスリン、組換え型ヒトインスリンイソフェン、前記インスリンのいずれかの予混合組み合わせ、それらの誘導体および前記インスリンのいずれかの組み合わせから成る群から選択される請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 3 6】

脂質構築物がインスリン，1，2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン，コレステロール，ジセチルホスフェート，1，2 - ジパルミトイル - sn - グリセロ - [ 3 - ホスホ - r a c - ( 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 ) または誘導体および肝細胞受容体結合分子を含んで成る請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 3 7】

インスリンを前記脂質構築物と一緒にする前に少なくとも 1 種の帯電した有機分子を前記インスリンに添加しておく段階も、更に、含んで成る請求項 3 3 記載の方法。

【請求項 3 8】

インスリンが宿主内で示す生体内分布を向上させる徐放性組成物を製造する方法であって、

a . 脂質構築物をイミノビオチンまたはイミノビオチン誘導体を含む脂質を通してストレプトアビジンアガロース親和性ゲルと pH 9 . 5 以上で結合させることで前記構築物を多量相媒体から取り出し；

b . 前記構築物を前記多量相媒体から分離し；そして

c . 前記親和性ゲルの水性混合物の pH を pH 4 . 5 に調整することで前記構築物を前記親和性ゲルから放出させるが、前記放出された構築物が少なくとも 1 種の不溶インスリンを含み；ここで、

前記構築物を温血宿主に投与した後に前記不溶インスリンが宿主内の生理学的 pH 条件下で再溶解する、

ことを含んで成る、上記方法。

【請求項 3 9】

糖尿病の治療用脂質構築物であって、両親媒性脂質、伸長両親媒性脂質および該脂質構築物と合併しているインスリンを含んで成り、かつ、前記伸張両親媒性脂質が近位、中位および遠位部分を含み、前記近位部分が前記伸張両親媒性脂質を該構築物と連結させており、前記遠位部分によって該構築物が肝細胞の提示する受容体を標的にし、そして前記中位部分が前記近位部分と遠位部分を連結させている、上記脂質構築物。

【請求項 4 0】

インスリンが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、イソフェンインスリン、ヒト緩衝レギュラーインスリン、インスリングルリシン、組換え型ヒトレギュラーインスリン、組換え型ヒトインスリンイソフェン、前記インスリンのいずれかの予混合組み合わせ、それらの誘導体および前記インスリンのいずれかの組み合わせから成る群から選択される請求項 3 9 記載の脂質構築物。

【請求項 4 1】

脂質構築物が更に標的分子錯体も含み、前記錯体が多数の連結した個々の単位を含んで

おり、ここで、前記連結した個々の単位が、

a．遷移元素、内部遷移元素、遷移元素の同胞元素および前記元素のいずれかの混合物を包含する群から選択される橋かけ成分；および

b．錯体形成成分；

を含んで成るが、但し前記遷移元素がクロムの時にはクロム標的分子錯体が生じることを条件とする請求項 3 9 記載の脂質構築物。

【請求項 4 2】

脂質構築物が前記標的分子錯体と合併していないインスリンも、更に、含んで成る請求項 3 9 記載の脂質構築物。

【請求項 4 3】

投与の経路が経口または皮下である請求項 3 9 記載の脂質構築物。

【請求項 4 4】

脂質構築物と合併しているインスリンがこのインスリンと結合している少なくとも 1 種の荷電した有機分子を含んで成る請求項 3 9 記載の脂質構築物。

【請求項 4 5】

インスリン、両親媒性脂質および伸張脂質を含んで成る、糖尿病にかかっている患者の肝臓の中の肝細胞へのインスリンの送達を向上させるための脂質構築物であって、複数の大きさで存在しており、かつ、前記伸張脂質が肝細胞受容体と結合する部分を含んでいる、上記脂質構築物。

【請求項 4 6】

インスリンが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、イソフェンインスリン、ヒト緩衝レギュラーインスリン、インスリングルリシン、組換え型ヒトレギュラーインスリン、組換え型ヒトインスリンイソフェン、前記インスリンのいずれかの予混合組み合わせ、それらの誘導体および前記インスリンのいずれかの組み合わせから成る群から選択される請求項 4 5 記載の脂質構築物。

【請求項 4 7】

インスリンが加水分解酵素に近づかないように脂質分子の三次元構造配列を生じさせることで前記脂質構築物内の前記インスリンを加水分解による劣化から保護することも、更に、含んで成る請求項 4 5 記載の脂質構築物。

【請求項 4 8】

個々の脂質分子と反応するように前記脂質構築物に添加される酢酸水素フタル酸セルロースを、更に、含んで成る請求項 4 5 記載の脂質構築物。

【請求項 4 9】

インスリンの不溶化した投薬形態物を脂質構築物内に、更に、含んで成る請求項 4 5 記載の脂質構築物。

【請求項 5 0】

糖尿病にかかっている哺乳動物を治療する時に用いるに適したキットであって、両親媒性脂質および伸張両親媒性脂質を含み、前記伸張両親媒性脂質が近位、中位および遠位部分を含んでおり、ここで、前記近位部分が前記伸張両親媒性脂質を該構築物と連結させており、前記遠位部分によって該構築物が肝細胞の提示する受容体を標的にし、そして前記中位部分が前記近位部分と遠位部分を連結させている脂質構築物、生理学的緩衝剤溶液、アプリケーションおよび使用説明資料を含んで成る、上記キット。

【請求項 5 1】

少なくとも 1 種のインスリンも、更に、含んで成る請求項 5 0 記載のキット。

【請求項 5 2】

肝細胞を標的にする組成物であって、

a．少なくとも 1 種の遊離インスリン、および

b．水に不溶な標的分子錯体と合併している少なくとも 1 種のインスリン、  
を含んでおり、前記標的分子錯体が

a . i . 遷移元素、内部遷移元素および遷移元素の同胞元素から成る群から選択される少なくとも１種の橋かけ成分；および

i i . 錯体形成成分；

を含む複数の連結した個々の単位、および

b . 少なくとも１種の脂質成分を含んで成る脂質構築物マトリックス

の組み合わせで構成されているが、但し

前記遷移元素がクロムの時にはクロム標的分子錯体が生じることを条件とし、更に、

前記標的分子錯体が負電荷を有する、

ことも条件とする肝細胞を標的にする、上記組成物。

【請求項 5 3】

インスリンが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、イソフェンインスリン、ヒト緩衝レギュラーインスリン、インスリングルリシン、組換え型ヒトレギュラーインスリン、組換え型ヒトインスリンイソフェン、前記インスリンのいずれかの予混合組み合わせ、それらの誘導体および前記インスリンのいずれかの組み合わせから成る群から選択される請求項 5 2 記載の肝細胞を標的にする組成物。

【請求項 5 4】

前記インスリンがインスリンの生物学的活性を有するインスリン様部分（インスリン分子のフラグメントを包含）を含んで成る請求項 5 2 記載の肝細胞を標的にする組成物。

【請求項 5 5】

脂質成分が 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 - ジミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、コレステロール、コレステロールオレート、ジセチルホスフェート、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 - ジミリストイル - sn - グリセロ - 3 - ホスフェートから成る群から選択される少なくとも１種の脂質を含んで成る請求項 5 2 記載の肝細胞を標的にする組成物。

【請求項 5 6】

脂質成分が 1 , 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン、コレステロールおよびジセチルホスフェートから成る群から選択される少なくとも１種の脂質を含んで成る請求項 5 2 記載の肝細胞を標的にする組成物。

【請求項 5 7】

脂質成分が 1 , 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリンとコレステロールとジセチルホスフェートの混合物を含んで成る請求項 5 2 記載の肝細胞を標的にする組成物。

【請求項 5 8】

橋かけ成分がクロムである請求項 5 2 記載の肝細胞を標的にする組成物。

【請求項 5 9】

錯体形成成分が

N - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸；

N - ( 2 , 6 - ジエチルフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸；

N - ( 2 , 6 - ジメチルフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸；

N - ( 4 - イソプロピルフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸；

N - ( 4 - ブチルフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸；

N - ( 2 , 3 - ジメチルフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸；

N - ( 2 , 4 - ジメチルフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸；

N - ( 2 , 5 - ジメチルフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸；

N - ( 3 , 4 - ジメチルフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸；

N - ( 3 , 5 - ジメチルフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸；

N - ( 3 - ブチルフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸；

N - ( 2 - ブチルフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸 ;  
 N - ( 4 - 第三ブチルフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸 ;  
 N - ( 3 - ブトキシフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸 ;  
 N - ( 2 - ヘキシルオキシフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸 ;  
 N - ( 4 - ヘキシルオキシフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸 ;  
 アミノピロールイミノジ酢酸 ;  
 N - ( 3 - ブロモ - 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸 ;  
 ;  
 ベンゾイミダゾールメチルイミノジ酢酸 ;  
 N - ( 3 - シアノ - 4 , 5 - ジメチル - 2 - ピリルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸 ;  
 N - ( 3 - シアノ - 4 - メチル - 5 - ベンジル - 2 - ピリルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸 ; および  
 N - ( 3 - シアノ - 4 - メチル - 2 - ピリルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸 ;  
 から成る群から選択される少なくとも一員を含んで成る請求項 5 2 記載の肝細胞を標的にする組成物。

【請求項 6 0】

錯体形成成分がポリ ( ビス ) [ N - ( 2 , 6 - ジイソプロピルフェニルカルバモイルメチル ) イミノジ酢酸 ] を含んで成る請求項 5 2 記載の肝細胞を標的にする組成物。

【請求項 6 1】

請求項 5 2 記載の肝細胞を標的にする組成物を製造する方法であって、  
 多数の連結した個々の単位および脂質構築物マトリクスを含む標的分子錯体を生じさせ、  
 前記標的分子錯体が緩衝液に入っている懸濁液を生じさせ、そして  
 前記インスリンと前記標的分子錯体を一緒にする、  
 ことを含んで成る、上記方法。

【請求項 6 2】

請求項 5 2 記載の肝細胞を標的にする組成物を製造する方法であって、  
 多数の連結した個々の単位および脂質構築物マトリクスを含む標的分子錯体を生じさせ、  
 前記標的分子錯体が水性媒体に入っている懸濁液を生じさせ、  
 前記水性懸濁液の pH を約 pH 5 . 3 に調整し、  
 インスリンであるグラルギンインスリンの pH を約 4 . 8 に調整し、そして前記グラルギンインスリンと前記標的分子錯体を一緒にする、  
 ことを含んで成る、上記方法。

【請求項 6 3】

請求項 5 2 記載の肝細胞を標的にする組成物を製造する方法であって、  
 多数の連結した個々の単位および脂質構築物マトリクスを含む標的分子錯体を生じさせ、  
 前記標的分子錯体が水性媒体に入っている懸濁液を生じさせ、  
 前記水性懸濁液の pH を約 pH 5 . 3 に調整し、  
 グラルギンインスリンとグラルギンインスリン以外の少なくとも 1 種のインスリンを含んで成るインスリンの pH を約 4 . 8 に調整し、そして  
 前記グラルギンインスリンとグラルギンインスリン以外のインスリンと前記標的分子錯体を一緒にする、  
 ことを含んで成る、上記方法。

【請求項 6 4】

1 型糖尿病または 2 型糖尿病の治療用の肝細胞を標的にする組成物であって、 a . 少なくとも 1 種の遊離インスリン、および  
b . 水に不溶な標的分子錯体と会合している少なくとも 1 種のインスリン、  
を含んでおり、前記標的分子錯体が  
a . i . 遷移元素、内部遷移元素および遷移元素の隣接元素から成る群から選択される少なくとも 1 種の橋かけ成分；および  
i i . 錯体形成成分；



を含む複数の連結した個々の単位、と

b. 少なくとも1種の脂質成分を含んで成る脂質構築物マトリックスとを組み合わせること  
で構成されているが、但し

前記遷移元素がクロムの時にはクロム標的分子錯体が生じることを条件とし、更に、  
前記標的分子錯体が負電荷を有する、上記組成物。

【請求項65】

投与の経路が経口、非経口、皮下、肺および口腔から成る群から選択される請求項64  
記載の組成物。

【請求項66】

投与の経路が経口または皮下である請求項64記載の組成物。

【請求項67】

請求項64記載の組成物であって、前記遊離および会合したインスリンが、それぞれ独  
立して、グラルギンインスリンおよびグラルギンインスリン以外の少なくとも1種のイン  
スリンから成る群より選択され、かつ、前記グラルギンインスリン以外のインスリンがイ  
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、インスリン亜鉛、持  
続型ヒトインスリン亜鉛、イソフェンインスリン、ヒト緩衝化レギュラーインスリン、イ  
ンスリングルリシン、組換え型ヒトレギュラーインスリン、組換え型ヒトインスリンイソ  
フェン、前記インスリンのいずれかの予混合組み合わせ、それらの誘導体および前記イン  
スリンのいずれかの組み合わせから成る群より選択される、上記組成物。

【請求項68】

グラルギンインスリン以外のインスリンがインスリンの生物学的活性を有するインスリ  
ン様部分（インスリン分子のフラグメントを包含）を含んで成る請求項67記載の組成物  
。

【請求項69】

請求項64記載の組成物であって、遊離および会合したインスリンが、それぞれ独立し  
て、組換え型ヒトインスリンイソフェンおよび組換え型ヒトインスリンイソフェンではな  
い少なくとも1種のインスリンである、上記組成物。

【請求項70】

請求項69記載の組成物であって、前記組換え型ヒトインスリンイソフェンではない少  
なくとも1種のインスリンがインスリンの生物学的活性を有するインスリン様部分（イン  
スリン分子のフラグメントを包含）を含んで成る、上記組成物。

【請求項71】

哺乳動物における1型または2型糖尿病を治療する時に用いるに適したキットであって  
、多数の連結した個々の単位および負帯電を有する脂質構築物マトリックスを含み、前記複  
数の連結した個々の単位が遷移元素、内部遷移元素、遷移元素の同胞元素および前記元素  
のいずれかの混合物から成る群から選択される橋かけ成分および錯体形成成分を含むが、  
但し前記遷移元素がクロムの時にはクロム標的分子錯体が生じることを条件とし、ここで  
、前記複数の連結した個々の単位が前記脂質構築物マトリックスと一緒にいる水に不  
溶な標的分子錯体、生理学的緩衝溶液、アプリケーターおよび使用説明資料を含んで成る  
、上記キット。

【請求項72】

少なくとも1種のインスリンも、更に、含んでおり、前記インスリンが電荷を有する前  
記標的分子錯体と会合している請求項71記載のキット。