

【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3年4月22日(2021.4.22)

【公表番号】特表2020-510705(P2020-510705A)

【公表日】令和2年4月9日(2020.4.9)

【年通号数】公開・登録公報2020-014

【出願番号】特願2020-500002(P2020-500002)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 38/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/133 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 38/28

A 6 1 K 47/38

A 6 1 P 3/10

A 6 1 K 9/133

【手続補正書】

【提出日】令和3年3月12日(2021.3.12)

【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】

脂質ベースのナノ粒子を含む組成物であって、

ナノ粒子が、コレステロール、リン酸ジセチル、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)、および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DHPE)を含む二極性脂質膜によって包まれており、

膜が、ステアロイルリゾホスファチジルコリンおよびm-クレゾール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、

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)比で含み、

ビオチン-DHPEが、ナノ粒子から外側に延びており、かつ

ナノ粒子のサイズが、約10 nm～約150 nmの範囲である、組成物。

【請求項 2】

ナノ粒子内に治療薬が分散されている、請求項1記載の組成物。

【請求項 3】

前記治療薬が、ナノ粒子に共有結合されている、請求項2記載の組成物。

【請求項 4】

前記治療薬が、ナノ粒子に共有結合されていない、請求項2記載の組成物。

【請求項 5】

前記治療薬が、インスリン、インスリンアナログ、インターフェロン、副甲状腺ホルモン、カルシトニン、セロトニン、セロトニンアゴニスト、セロトニン再取り込み阻害剤、ヒト成長ホルモン、GIP、抗GIPモノクローナル抗体、メトホルミン、プロモクリプチン、ドパミン、グルカゴン、アミリン、およびGLP-1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2記載の組成物。

【請求項 6】

ナノ粒子が、ナノ粒子内に分散されていない遊離の溶解された治療薬を含む水溶液中に懸濁されている、請求項2記載の組成物。

【請求項 7】

前記治療薬がインスリンである、請求項6記載の組成物。

【請求項 8】

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、および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7記載の組成物。

【請求項 9】

ナノ粒子内に分散された前記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、請求項2記載の組成物。

【請求項 10】

ナノ粒子内に分散された前記治療薬に結合した少なくとも1つの荷電有機分子であって、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-Iys)_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、荷電有機分子をさらに含む、請求項2記載の組成物。

【請求項 11】

水性系中で、コレステロール、リン酸ジセチル、DSPC、ビオチン-DHPE、および前記少なくとも1つの薬剤を接触させる工程を含む、請求項1記載の脂質ベースのナノ粒子を調製する方法。

【請求項 12】

前記少なくとも1つの薬剤が、m-クレゾールであり、かつ前記水性系中でコレステロール、リン酸ジセチル、DSPC、存在する場合はステアロイルリゾホスファチジルコリン、およびビオチン-DHPEを接触させた後に前記水性系に添加される、請求項11記載の方法。

【請求項 13】

ナノ粒子が、その内部に分散された治療薬を含む、請求項11記載の方法。

【請求項 14】

前記治療薬、コレステロール、リン酸ジセチル、DSPC、前記少なくとも1つの薬剤、およびビオチン-DHPEが、前記水性系中で同時に接触する、請求項13記載の方法。

【請求項 15】

ナノ粒子が前記治療薬の非存在下で形成され、任意でナノ粒子が少なくとも部分的に濃縮、精製、または単離され、かつ

前記治療薬がナノ粒子と接触し、それによって前記治療薬の少なくとも一部がナノ粒子内に分散される、

請求項13記載の方法。

【請求項 16】

哺乳動物における疾患を処置するための、請求項2～10のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 17】

疾患が糖尿病であり、かつ前記治療薬がインスリンを含む、請求項16記載の組成物。

【請求項 18】

哺乳動物における肝グリコーゲンシンターゼを活性化させるための、請求項2～10のいずれか一項記載の組成物であって、前記治療薬がインスリンを含む、組成物。

【請求項 19】

哺乳動物が糖尿病を有する、請求項18記載の組成物。

【請求項 20】

脂質ベースのナノ粒子を含む組成物であって、

ナノ粒子が、コレステロール、リン酸ジセチル、両親媒性脂質、および肝細胞受容体結合分子を含む二極性脂質膜によって包まれており、

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、

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つの薬剤を含み、

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、かつ安定剤は、存在する場合、膜中、約10%～約25%(w/w)の範囲であり、

ステアロイルリゾホスファチジルコリンが、存在する場合、膜中、約5%～約30%(w/w)の範囲であり、

少なくとも1つの肝細胞受容体結合分子が、ナノ粒子から外側に延びており、かつ

ナノ粒子のサイズが、約10 nm～約150 nmの範囲である、
組成物。

【請求項 21】

ナノ粒子内に治療薬が分散されている、請求項20記載の組成物。

【請求項 22】

前記治療薬が、ナノ粒子に共有結合されている、請求項21記載の組成物。

【請求項 23】

前記治療薬が、ナノ粒子に共有結合されていない、請求項21記載の組成物。

【請求項 24】

前記治療薬が、インスリン、インターフェロン、副甲状腺ホルモン、カルシトニン、セロトニン、セロトニンアゴニスト、セロトニン再取り込み阻害剤、ヒト成長ホルモン、GIP、抗GIPモノクローナル抗体、メトホルミン、プロモクリプチン、ドパミン、グルカゴン、およびGLP-1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21記載の組成物。

【請求項 25】

ナノ粒子が、ナノ粒子内に分散されていない遊離の溶解された治療薬を含む水溶液中に

懸濁されている、請求項21記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記治療薬がインスリンである、請求項25記載の組成物。

【請求項 2 7】

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、インスリングルリジン、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、および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26記載の組成物。

【請求項 2 8】

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20記載の組成物。

【請求項 2 9】

肝細胞受容体結合分子が、ビオチンを含む、請求項20記載の組成物。

【請求項 3 0】

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、 α -アミノベンゾイルビオシチントリフルオロアセテート、 α -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-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、 α -(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-l-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- β -D-グルコピラノシド、ビオチン- β -D-N-アセチルノイラミニド、ビオチン- β -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- β -D-マンノピラノシド、およびビオチン 6-O-ホスホ- β -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、請求項29記載の組成物。

【請求項 3 1】

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、請求項29記載の組成物。

【請求項 3 2】

ナノ粒子内に分散された前記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、請求項21記載の組成物。

【請求項 3 3】

ナノ粒子内に分散された前記治療薬に結合した少なくとも1つの荷電有機分子であって、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(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、荷電有機分子をさらに含む、請求項21記載の組成物。

【請求項34】

コレステロールが、膜中、約5%～約15%(w/w)の範囲である、請求項20記載の組成物。

【請求項35】

リン酸ジセチルが、膜中、約10%～約25%(w/w)の範囲である、請求項20記載の組成物。

【請求項36】

DSPCが、膜中、約40%～約75%(w/w)の範囲である、請求項20記載の組成物。

【請求項37】

肝細胞受容体結合分子が、膜中、約0.5%～約4%(w/w)の範囲である、請求項20記載の組成物。

【請求項38】

膜中のステアロイルリゾホスファチジルコリンの量が、膜中のDSPCの量の約5%～30%(w/w)である、請求項20記載の組成物。

【請求項39】

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つを含む、請求項20記載の組成物。

【請求項40】

水性系中で、コレステロール、リン酸ジセチル、両親媒性脂質、肝細胞受容体結合分子、および前記少なくとも1つの薬剤を接触させる工程を含む、請求項20記載の脂質ベースのナノ粒子を調製する方法。

【請求項41】

前記少なくとも1つの薬剤が、前記水性系中でコレステロール、リン酸ジセチル、両親媒性脂質、存在する場合はステアロイルリゾホスファチジルコリン、および肝細胞受容体結合分子を接触させた後に前記水性系に添加される安定剤を含む、請求項40記載の方法。

【請求項42】

ナノ粒子が、その内部に分散された治療薬を含む、請求項40記載の方法。

【請求項43】

前記治療薬、コレステロール、リン酸ジセチル、両親媒性脂質、肝細胞受容体結合分子、および前記少なくとも1つの薬剤が、前記水性系中で同時に接触する、請求項42記載の方法。

【請求項44】

ナノ粒子が前記治療薬の非存在下で形成され、任意でナノ粒子が少なくとも部分的に濃縮、精製、または単離され、かつ

前記治療薬がナノ粒子と接触し、それによって前記治療薬の少なくとも一部がナノ粒子内に分散される、

請求項42記載の方法。

【請求項45】

哺乳動物における疾患を処置するための、請求項21～39のいずれか一項記載の組成物。

【請求項46】

疾患が糖尿病であり、かつ前記治療薬がインスリンを含む、請求項45記載の組成物。

【請求項47】

哺乳動物における肝グリコーゲンシンターゼを活性化させるための、請求項21～39のいずれか一項記載の組成物であって、前記治療薬がインスリンを含む、組成物。

【請求項48】

哺乳動物が糖尿病を有する、請求項47記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

特定の態様において、方法は、その必要がある哺乳動物に、治療有効量の本発明の組成物を投与する工程を含み、治療薬はインスリンを含む。他の態様において、哺乳動物は、糖尿病を有する。

【本発明1001】

脂質ベースのナノ粒子を含む組成物であって、

ナノ粒子が、コレステロール、リン酸ジセチル、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)、および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DHPE)を含む二極性脂質膜によって包まれており、

膜が、ステアロイルリゾホスファチジルコリンおよびm-クレゾール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、

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)比で含み、

ビオチン-DHPEが、ナノ粒子から外側に延びており、かつ

ナノ粒子のサイズが、約10 nm～約150 nmの範囲である、組成物。

【本発明1002】

ナノ粒子内に治療薬が分散されている、本発明1001の組成物。

【本発明1003】

前記治療薬が、ナノ粒子に共有結合されている、本発明1002の組成物。

【本発明1004】

前記治療薬が、ナノ粒子に共有結合されていない、本発明1002の組成物。

【本発明1005】

前記治療薬が、インスリン、インスリンアナログ、インターフェロン、副甲状腺ホルモン、カルシトニン、セロトニン、セロトニンアゴニスト、セロトニン再取込み阻害剤、ヒト成長ホルモン、GIP、抗GIPモノクローナル抗体、メトホルミン、プロモクリプチン、ドパミン、グルカゴン、アミリン、およびGLP-1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1002の組成物。

【本発明1006】

ナノ粒子が、ナノ粒子内に分散されていない遊離の溶解された治療薬を含む水溶液中に

懸濁されている、本発明1002の組成物。

[本発明1007]

前記治療薬がインスリンである、本発明1002の組成物。

[本発明1008]

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、インスリングルリジン、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、および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1007の組成物。

[本発明1009]

ナノ粒子内に分散された前記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1002の組成物。

[本発明1010]

ナノ粒子内に分散された前記治療薬に結合した少なくとも1つの荷電有機分子であって、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、荷電有機分子をさらに含む、本発明1002の組成物。

[本発明1011]

水性系中で、コレステロール、リン酸ジセチル、DSPC、ビオチン-DHPE、および前記少なくとも1つの薬剤を接触させる工程を含む、本発明1001の脂質ベースのナノ粒子を調製する方法。

[本発明1012]

前記少なくとも1つの薬剤が、m-クレゾールであり、かつ前記水性系中でコレステロール、リン酸ジセチル、DSPC、存在する場合はステアロイルリゾホスファチジルコリン、およびビオチン-DHPEを接触させた後に前記水性系に添加される、本発明1011の方法。

[本発明1013]

ナノ粒子が、その内部に分散された治療薬を含む、本発明1011の方法。

[本発明1014]

前記治療薬、コレステロール、リン酸ジセチル、DSPC、前記少なくとも1つの薬剤、およびビオチン-DHPEが、前記水性系中で同時に接触する、本発明1013の方法。

[本発明1015]

ナノ粒子が前記治療薬の非存在下で形成され、任意でナノ粒子が少なくとも部分的に濃縮、精製、または単離され、かつ

前記治療薬がナノ粒子と接触し、それによって前記治療薬の少なくとも一部がナノ粒子内に分散される、

本発明1013の方法。

[本発明1016]

その必要がある哺乳動物に、治療有効量の本発明1002の組成物を投与する工程を含む、哺乳動物における疾患を処置する方法。

[本発明1017]

疾患が糖尿病であり、かつ前記治療薬がインスリンを含む、本発明1016の方法。

[本発明1018]

その必要がある哺乳動物に、治療有効量の本発明1002の組成物を投与する工程を含む、哺乳動物における肝グリコーゲンシンターゼを活性化させる方法であって、前記治療薬がインスリンを含む、方法。

[本発明1019]

哺乳動物が糖尿病を有する、本発明1018の方法。

[本発明1020]

脂質ベースのナノ粒子を含む組成物であって、

ナノ粒子が、コレステロール、リン酸ジセチル、両親媒性脂質、および肝細胞受容体結合分子を含む二極性脂質膜によって包まれており、

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-*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、

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つの薬剤を含み、

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、かつ安定剤は、存在する場合、膜中、約10%～約25%(w/w)の範囲であり、

ステアロイルリゾホスファチジルコリンが、存在する場合、膜中、約5%～約30%(w/w)の範囲であり、

少なくとも1つの肝細胞受容体結合分子が、ナノ粒子から外側に延びており、かつ

ナノ粒子のサイズが、約10 nm～約150 nmの範囲である、
組成物。

[本発明1021]

ナノ粒子内に治療薬が分散されている、本発明1020の組成物。

[本発明1022]

前記治療薬が、ナノ粒子に共有結合されている、本発明1021の組成物。

[本発明1023]

前記治療薬が、ナノ粒子に共有結合されていない、本発明1021の組成物。

[本発明1024]

前記治療薬が、インスリン、インターフェロン、副甲状腺ホルモン、カルシトニン、セロトニン、セロトニンアゴニスト、セロトニン再取り込み阻害剤、ヒト成長ホルモン、GIP、抗GIPモノクローナル抗体、メトホルミン、プロモクリプチン、ドパミン、グルカゴン、およびGLP-1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1021の組成物。

[本発明1025]

ナノ粒子が、ナノ粒子内に分散されていない遊離の溶解された治療薬を含む水溶液中に懸濁されている、本発明1021の組成物。

[本発明1026]

前記治療薬がインスリンである、本発明1021の組成物。

[本発明1027]

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、インスリングルリン、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、および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1026の組成物。

[本発明1028]

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1020の組成物。

[本発明1029]

肝細胞受容体結合分子が、ビオチンを含む、本発明1020の組成物。

[本発明1030]

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、 γ -アミノベンゾイルビオシチントリフルオロアセテート、 γ -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-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、 γ -(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-マレイミジルプロビオニル)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- β -D-グルコピラノシド、ビオチン- β -D-N-アセチルノイラミニド、ビオチン- β -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- β -D-マンノピラノシド、およびビオチン 6-O-ホスホ- β -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1029の組成物。

[本発明1031]

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1029の組成物。

[本発明1032]

ナノ粒子内に分散された前記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1020の組成物。

[本発明1033]

ナノ粒子内に分散された前記治療薬に結合した少なくとも1つの荷電有機分子であって、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(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、荷電有機分子

をさらに含む、本発明1021の組成物。

[本発明1034]

コレステロールが、膜中、約5%～約15%(w/w)の範囲である、本発明1020の組成物。

[本発明1035]

リン酸ジセチルが、膜中、約10%～約25%(w/w)の範囲である、本発明1020の組成物。

[本発明1036]

DSPCが、膜中、約40%～約75%(w/w)の範囲である、本発明1020の組成物。

[本発明1037]

肝細胞受容体結合分子が、膜中、約0.5%～約4%(w/w)の範囲である、本発明1020の組成物。

[本発明1038]

膜中のステアロイルリゾホスファチジルコリンの量が、膜中のDSPCの量の約5%～30%(w/w)である、本発明1020の組成物。

[本発明1039]

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つを含む、本発明1020の組成物。

[本発明1040]

水性系中で、コレステロール、リン酸ジセチル、両親媒性脂質、肝細胞受容体結合分子、および前記少なくとも1つの薬剤を接触させる工程を含む、本発明1020の脂質ベースのナノ粒子を調製する方法。

[本発明1041]

前記少なくとも1つの薬剤が、前記水性系中でコレステロール、リン酸ジセチル、両親媒性脂質、存在する場合はステアロイルリゾホスファチジルコリン、および肝細胞受容体結合分子を接触させた後に前記水性系に添加される安定剤を含む、本発明1040の方法。

[本発明1042]

ナノ粒子が、その内部に分散された治療薬を含む、本発明1040の方法。

[本発明1043]

前記治療薬、コレステロール、リン酸ジセチル、両親媒性脂質、肝細胞受容体結合分子、および前記少なくとも1つの薬剤が、前記水性系中で同時に接触する、本発明1042の方法。

[本発明1044]

ナノ粒子が前記治療薬の非存在下で形成され、任意でナノ粒子が少なくとも部分的に濃縮、精製、または単離され、かつ

前記治療薬がナノ粒子と接触し、それによって前記治療薬の少なくとも一部がナノ粒子内に分散される、
本発明1042の方法。

[本発明1045]

その必要がある哺乳動物に、治療有効量の本発明1021の組成物を投与する工程を含む、哺乳動物における疾患を処置する方法。

[本発明1046]

疾患が糖尿病であり、かつ前記治療薬がインスリンを含む、本発明1045の方法。

[本発明1047]

その必要がある哺乳動物に、治療有効量の本発明1021の組成物を投与する工程を含む、哺乳動物における肝グリコーゲンシンターゼを活性化させる方法であって、前記治療薬がインスリンを含む、方法。

[本発明1048]

哺乳動物が糖尿病を有する、本発明1047の方法。