

【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 17 年 6 月 30 日 (2005.6.30)

【公開番号】特開 2003-113113(P2003-113113A)  
【公開日】平成 15 年 4 月 18 日 (2003.4.18)  
【出願番号】特願 2001-316998(P2001-316998)  
【国際特許分類第 7 版】

A 6 1 K 38/28  
A 6 1 K 47/34  
A 6 1 K 47/48  
A 6 1 P 3/10  
C 0 7 K 14/62

【F I】

A 6 1 K 37/26  
A 6 1 K 47/34  
A 6 1 K 47/48  
A 6 1 P 3/10  
C 0 7 K 14/62

【手続補正書】  
【提出日】平成 16 年 10 月 15 日 (2004.10.15)  
【手続補正 1】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】特許請求の範囲  
【補正方法】変更  
【補正の内容】  
【特許請求の範囲】  
【請求項 1】

少なくとも 5 個のポリエチレングリコールサブユニットを有するポリエチレングリコール成分を含むオリゴマーに結合したヒトインスリンをそれぞれの結合体を含む、結合体の実質的に単分散の混合物。

【請求項 2】

前記結合体が、前記インスリンの  $\text{Lys}^{\text{B}29}$  で共有結合したオリゴマーを含む請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 3】

前記インスリンが、前記オリゴマーの前記ポリエチレングリコール成分に共有結合している請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 4】

前記オリゴマーは、親油性成分をさらに含む、請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 5】

前記インスリンが、前記親油性成分で前記オリゴマーに共有結合している請求項 4 に記載の混合物。

【請求項 6】

前記オリゴマーは、非加水分解性結合によって前記インスリンに共有結合している第 1 のポリエチレングリコール成分と、加水分解可能な結合によって前記第 1 のポリエチレングリコール成分に共有結合している第 2 のポリエチレングリコール成分とを含む、請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 7】

前記オリゴマーは、前記第 2 のポリエチレングリコール成分に共有結合している親油性

成分を含む、請求項 6 に記載の混合物。

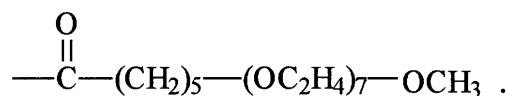
【請求項 8】

前記ポリエチレングリコール成分は少なくとも 7 個のポリエチレングリコールサブユニットを有する、請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 9】

前記結合体が、式：

【化 1】



を有するオリゴマーを含む、請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 10】

前記結合体が第 1 のオリゴマーと、第 2 のオリゴマーとを含む請求項 1 に記載の混合物であって

(a) 前記第 1 のオリゴマーはインスリンの L y s<sup>B 2 9</sup> で共有結合し、

(b) 前記第 2 のオリゴマーはインスリンの N 末端 A 1 または N 末端 B 1 で共有結合している混合物。

【請求項 11】

前記インスリン薬物はヒトインスリンであり、かつ前記オリゴマーは前記ヒトインスリンの L y s<sup>B 2 9</sup> に共有結合している請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 12】

前記混合物は、10,000 よりも大きい分散係数 (DC)：

【数 1】

$$DC = \frac{\left( \sum_{i=1}^n N_i M_i \right)^2}{\sum_{i=1}^n N_i M_i^2 \sum_{i=1}^n N_i - \left( \sum_{i=1}^n N_i M_i \right)^2}$$

[ 式中、

n はサンプル中の異なる分子の数であり、

N<sub>i</sub> はサンプル中の i 番目の分子の数であり、

M<sub>i</sub> は i 番目の分子の質量である ] を有する請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 13】

前記分散係数は 100,000 よりも大きい、請求項 12 に記載の混合物。

【請求項 14】

前記分散係数は 500,000 よりも大きい、請求項 12 に記載の混合物。

【請求項 15】

前記混合物は単分散である、請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 16】

前記混合物と同じ数平均分子量を有するインスリン薬物 - オリゴマー結合体の多分散混合物のインビボ活性よりも大きなインビボ活性を有する、請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 17】

前記混合物と同じ数平均分子量を有するインスリン薬物 - オリゴマー結合体の多分散混合物のインビトロ活性よりも大きなインビトロ活性を有する、請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 18】

前記混合物と同じ数平均分子量を有するインスリン薬物 - オリゴマー結合体の多分散混合物のキモトリプシンによる分解に対する抵抗性と比較した場合、キモトリプシンによる

分解に対する増大した抵抗性を有する、請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 19】

前記混合物の被験体への投与が、前記混合物と同じ数平均分子量を有するインスリン薬物 - オリゴマー結合体の多分散混合物の被験体間変動よりも低い被験体間変動を生ずる、請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 20】

請求項 1 に記載される混合物および薬学的認容性のキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 21】

インスリン欠乏の治療のための医薬における請求項 1 に記載の混合物の使用。