

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6166470号
(P6166470)

(45) 発行日 平成29年7月19日(2017.7.19)

(24) 登録日 平成29年6月30日(2017.6.30)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 38/24	(2006.01)	A 6 1 K 38/24
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12

請求項の数 27 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-525079 (P2016-525079)
(86) (22) 出願日	平成26年10月31日(2014.10.31)
(65) 公表番号	特表2016-534061 (P2016-534061A)
(43) 公表日	平成28年11月4日(2016.11.4)
(86) 国際出願番号	PCT/IN2014/000691
(87) 国際公開番号	W02015/075743
(87) 国際公開日	平成27年5月28日(2015.5.28)
審査請求日	平成28年4月20日(2016.4.20)
(31) 優先権主張番号	3559/MUM/2013
(32) 優先日	平成25年11月12日(2013.11.12)
(33) 優先権主張国	インド (IN)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	304023824 カディラ ヘルスケア リミティド インド国, グジャラート, アーメダバード 380 015, サテライト クロス ローズ, ザイダス タワー
(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ギナドトロピンのための新規製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

緩衝系中の有効量のギナドトロピンと、安定剤としてのポリエチレングリコールと、適切な保存料と、任意により他の適切な賦形剤とを含み、前記ポリエチレングリコールが、0.005%～10%の濃度で存在する、液体医薬製剤。

【請求項 2】

前記緩衝系が、ヒスチジン緩衝剤、アルギニン緩衝剤、クエン酸緩衝剤、コハク酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、トロメタミン緩衝剤、クエン酸-リン酸緩衝剤等、又はこれらの適切な混合物から選択される、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

前記緩衝剤が、5 mM～約 100 mM、好ましくは 10 mM～50 mM の濃度である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 4】

前記保存料が、ヒドロキシベンゼン(フェノール、m-クレゾール、p-クレゾール、o-クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール等)、パラベン(メチル、エチル、プロピル、ブチル等)、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、及びチメロサル、又はこれらの混合物から、好ましくは安息香酸ナトリウム又はフェノールから選択される、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 5】

前記保存料が、0.01%～1%、好ましくは0.01%～0.5%の濃度で存在する、請求項1に記載の製剤。

【請求項6】

前記他の適切な賦形剤が、抗酸化剤、他の安定剤、界面活性剤、等張化剤、及びこれらの適切な組合せから選択される、請求項1に記載の製剤。

【請求項7】

前記抗酸化剤が、EDTA、アスコルビン酸、又はこれらの適切な組合せから選択される、請求項6に記載の製剤。

【請求項8】

前記抗酸化剤が、0.001%～1%、好ましくは0.01%～0.5%の濃度で存在する、請求項7に記載の製剤。 10

【請求項9】

前記界面活性剤が、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(Tween)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、アルキルフェニルポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー、及びドデシル硫酸ナトリウム(sodium dodecyl sulphate: SDS)から、好ましくはポリソルベート80又はポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーから選択される、請求項6に記載の製剤。

【請求項10】

前記界面活性剤が、0.001%～約1%の濃度で存在する、請求項6に記載の製剤。

【請求項11】

前記等張化剤が、塩化ナトリウム又は塩化カリウムである、請求項6に記載の製剤。 20

【請求項12】

前記等張化剤が、約10mM～約150mMの量で存在する、請求項6に記載の製剤。

【請求項13】

前記安定剤が、適切な糖、ポリオール、アミノ酸、及びこれらの適切な組合せから選択される、請求項6に記載の製剤。

【請求項14】

前記アミノ酸が、アルギニン、グリシン、リジン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、イソロイシン、ロイシン、アラニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、メチオニン、セリン、プロリン、システイン/シスチン、及びこれらの適切な組合せから選択される、請求項13に記載の製剤。 30

【請求項15】

前記アミノ酸が、0.01%～1%の濃度で存在する、請求項14に記載の製剤。

【請求項16】

前記糖が、グルコース、フルクトース、ガラクトース、マンノース、ソルボース、リボース、デオキシリボース、デキストラン、デキストリン、スクロース、トレハロース、ラクトース、マルトース、ラフィノース及びこれらの適切な混合物から、好ましくはスクロース又はラフィノース又はトレハロースから選択される、請求項13に記載の製剤。

【請求項17】

前記糖が、0.005%～10%の濃度で存在する、請求項13に記載の製剤。 40

【請求項18】

ゴナドトロピンの濃度は、5µg/mL～200µg/mL、好ましくは5µg/mL～100µg/mL、より好ましくは5µg/mL～50µg/mLである、請求項1に記載の製剤。

【請求項19】

前記製剤のpHがpH6～pH8、好ましくはpH7である、請求項1に記載の製剤。

【請求項20】

前記製剤が、

a) 5～200µg/mLのゴナドトロピン、

b) 0.005～10%のポリエチレングリコール、 50

- c) pH 6 ~ 8 を維持するための緩衝系、
 - d) 0.01 ~ 1 % の保存料、及び
 - e) 任意により、他の適切な賦形剤
- を含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 2 1】

前記緩衝系が、リン酸又はコハク酸又は酢酸又はクエン酸 - リン酸緩衝系であり、前記保存料が、安息香酸ナトリウム又はフェノール又は m - クレゾールである、請求項 2 0 に記載の製剤。

【請求項 2 2】

前記製剤が、それぞれポリソルベート 8 0 及び / 又は塩化ナトリウムから選択される界面活性剤及び / 又は等張化剤を更に含む、請求項 2 0 に記載の製剤。

10

【請求項 2 3】

前記ゴナドトロピンが、卵胞刺激ホルモン又はその変異体、黄体形成ホルモン又はその変異体、ヒト絨毛性ゴナドトロピンホルモン又はその変異体、及びそれらの組合せから選択される、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 2 4】

前記卵胞刺激ホルモンが、ホリトロピン、ホリトロピンである、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 2 5】

前記製剤が、EDTA、アスコルビン酸、及びそれらの組合せから選択される抗酸化剤を更に含む、請求項 2 0 に記載の製剤。

20

【請求項 2 6】

- 前記製剤が、
- a) 44 µg / mL のホリトロピン、
 - b) 0.1 % のポリエチレングリコール、
 - c) pH 約 7 の 10 mM リン酸緩衝剤、
 - d) 0.1 % の EDTA、
 - e) 0.3 % の安息香酸ナトリウム、及び
 - f) 100 mM の塩化ナトリウム
- を含む、請求項 1 に記載の製剤。

30

【請求項 2 7】

ゴナドトロピン、好ましくは FSH の活性が有害な障害を患う患者への非経口投与に適した、請求項 1 ~ 2 6 の何れか一項に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は安定なゴナドトロピンの医薬組成物に関する。製剤時及び製剤後における凝集、解離、断片化、及び酸化種変異体の形成を防止することによる、ゴナドトロピンの安定化に有用な製剤組成物を提供する。また、単回投与形態又は多回投与形態で、種々の適用の処置に治療的に使用しうるゴナドトロピンの医薬組成物も提供する。

40

【背景技術】

【0002】

製薬科学者にとって治療タンパク質又はポリペプチドは、その製剤及び送達に関して数々の課題を伴う。タンパク質又はポリペプチド分子の溶液中における物理的及び化学的安定性を維持することは、分子の生物学的に活性な立体配座を維持し、惹いては所望のレベルの効力及び安全性を有する、前記タンパク質又はポリペプチド分子を含む注入用医薬調製物を提供する上で重要である。物理的及び化学的安定性が欠如すると、処理、製造、運送、及び保存の際に、タンパク質又はポリペプチド分子の顕著な分解又は不可逆的修飾を招く場合がある。医薬調製物中におけるタンパク質の凝集又は断片化は、有効性の喪失、薬物動態の変化、安定性の低下、製品の保存可能期間の制限、及び、不所望の免疫原性の

50

誘発の原因となる。医薬調製物におけるタンパク質又はポリペプチド分子の凝集又は解離又は断片化又は酸化は、医薬製品の効力に深刻な影響を与える。斯かる機能上の損傷を受けた分子を含む医薬調製物は、その有効性、生物学的利用能 (bioavailability)、組織分布パターン、薬物動態プロファイルが顕著に変化し、免疫原性のリスクも高まる。タンパク質医薬品の医薬調製物には、数々の賦形剤が使用されてきたが、斯かるタンパク質の分解又は修飾の低減という点では、その成果は様々であった。しかし、何れの賦形剤もそれぞれ独自の制約があり、中には、有効性の高いものほど最終製剤への含入には適さない場合もあった。従って、医薬用途のために、所期の適切な不活性成分又は賦形剤の混合物を用いて、損傷を受けやすいタンパク質又はポリペプチド分子の安定な製剤を構成するのは、常に困難な課題である。

10

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0003】**

そこで、本発明は、タンパク質又はポリペプチド、好ましくはゴナドトロピンの医薬組成物であって、単回投与又は多回投与形態における前記分子の安定な治療用途製剤を供する医薬組成物を提供する。

【0004】

卵胞刺激ホルモン (follicle-stimulating hormone: FSH)、黄体形成ホルモン (luteinizing hormone: LH)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin: hCG) 等は、天然の糖タンパク質であって、2つのサブユニット及びから構成され、これらはタンパク質構造内で非共有結合的な力により結びつけられている。グリコシル化は及びサブユニット双方のポリペプチド骨格の特定部位で生じる。サブユニットは何れのゴナドトロピンでも同一なものに対し、サブユニットは個々の糖タンパク質によって各々異なる。ユニットはその生物活性の特異性に寄与している。サブユニット単独について知られている生物活性は存在しない。ヘテロダイマーを形成することによって、タンパク質分子の生物活性が発揮される。

20

【0005】

本発明は、治療有効量のFSH又はその変異体の新規組成物であって、単回投与又は多回投与形態におけるFSH又はその変異体の安定な治療用途製剤を供する医薬組成物を提供することを目的とする。ホリトロピン (組換ヒト卵胞刺激ホルモン; ホリトロピン) は、内因性ゴナドトロピンである卵胞刺激ホルモン (FSH) の組換形態である。ホリトロピンは、組換DNA起源のヒト卵胞刺激ホルモン (FSH) の調製物で、非共有結合により連結された2つの異なる糖タンパク質からなる。これらはそれぞれ-及び-サブユニットと呼ばれる。-及び-サブユニットは、それぞれ92及び111のアミノ酸からなる。サブユニットはAsn51及びAsn78でグリコシル化され、サブユニットはAsn7及びAsn24でグリコシル化される。

30

【0006】

欧州特許出願公開第1928413号明細書は、ヒト卵胞刺激ホルモン (hFSH) の水性製剤であって、治療有効量のhFSHと、グリシンと、メチオニンと、非イオン性界面活性剤と、安定剤としてリン酸緩衝剤とを含む製剤を提供する。非イオン性界面活性剤は、ポロキサマー及びポリソルベートから選択されるが、好ましくはポリソルベートである。

40

【0007】

国際公開第2011/108010号は、ヒトゴナドトロピン又はその変異体を、酢酸、乳酸、炭酸、及び重炭酸、又はそれらの組み合わせからなる群より選択される緩衝系と共に含む、pH範囲6.5~9.0の製剤を提供する。本製剤は、更に両性電解質、糖、ポリソルベート、抗酸化剤、及び保存料を含有する。

【0008】

米国特許第5929028号明細書は、ゴナドトロピンと、安定化作用を発揮する量のポリカルボン酸又はその塩及びチオエーテル化合物とを含むことを特徴とする、液体ゴナ

50

ドトロピン含有製剤を開示する。

【0009】

本発明者等は、以下に、所望のタンパク質又はポリペプチド、好ましくはゴナドトロピン、より好ましくはF S H又はその変異体の種々の製剤を提供する。本製剤において、前記タンパク質又はポリペプチドは、製剤時及び製剤後において、更なる凝集又は解離又は断片化又は酸化又は他の如何なる修飾も受けることなく、十分安定に維持される。以下に開示される製剤は、適切な保存条件下でより長い期間に亘って保存でき、より高い安定性を提供する。

【0010】

本発明は、治療量のゴナドトロピン、好ましくはF S H又はその変異体を含む、単回使用又は多回使用の目的の安定な液体製剤を提供する。

10

【0011】

一側面として、本発明は、治療量のF S H又はその適切な変異体と、適切な賦形剤とを含む安定な液体製剤を提供する。ここで賦形剤は、適切な緩衝剤、安定剤、抗酸化剤、保存料、及び他の賦形剤から選択される。他の賦形剤は任意により、適切な界面活性剤、アミノ酸、及び等張化剤から選択される。

【0012】

別の側面として、本発明は、F S H又はその適切な変異体の安定な液体製剤を、適切な緩衝剤、安定剤、抗酸化剤、保存料、及び他の賦形剤を用いて調製する方法を提供する。他の賦形剤は任意により、適切な界面活性剤、アミノ酸、及び等張化剤から選択される。

20

【0013】

更なる側面として、斯かる製剤は任意により、凍結乾燥されていてもよい。凍結乾燥は、当業者が本分野で利用可能な技術を用いて実施することが可能である。斯かる技術には、凍結、アニーリング、一次乾燥、二次乾燥等の種々の工程が含まれる。

【0014】

更に別の側面として、本発明は、約 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ ～ $200\text{ }\mu\text{g/mL}$ のF S H又はその変異体と、濃度約 5 mM ～ 100 mM の適切な緩衝剤と、濃度約 0.005% ～ 10% の適切な安定剤とを含み、更に任意により濃度約 0.001% ～ 5% の適切な界面活性剤と、濃度約 0.001% ～ 1% の抗酸化剤と、任意により濃度約 0.01% ～ 1% の保存料とを含む、単回投与又は多回投与形態の、治療用途の安定な液体製剤を提供する。

30

【0015】

別の側面として、本発明は、任意により凍結乾燥形態であってもよい、安定な液体製剤であって、約 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ ～ $200\text{ }\mu\text{g/mL}$ のF S H又はその変異体と、濃度約 5 mM ～ 100 mM の適切な緩衝剤とを含み、更に任意により濃度約 0.005% ～ 10% の適切な安定剤と、任意により濃度約 0.001% ～ 5% の適切な界面活性剤とを含む製剤を提供する。前記凍結乾燥調製物は、治療用途において、好ましくは濃度約 0.01% ～ 1% の適切な保存料の存在下、単回投与又は多回投与形態として、適切な希釈剤により再構成される。

【0016】

これらの態様の一つとして、本発明は、 $\text{pH } 5 \sim 9$ に緩衝された液体製剤を提供する。

40

【0017】

別の態様として、本発明は、非経口投与に使用できる液体製剤を提供する。非経口投与には、静脈内、皮下、腹腔内、及び筋肉内の各投与、又は、一般に非経口投与の範囲に属する当業者に周知の他の任意の送達経路が含まれる。

【0018】

別の態様として、本発明は、製剤時及び製剤後の所望のタンパク質又はポリペプチドの更なる分解を防止することにより、溶液中のタンパク質又はポリペプチド分子を安定化する液体製剤を提供する。一般に、安定な製剤とは、物理的安定性及び化学的安定性、及び/又は、生物活性が、保存時に一定期間に亘って維持される製剤をいう。

【0019】

50

更なる態様として、本発明は、関連する適用に治療的に使用しうる、F S H又はその変異体の安定な液体製剤を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明は、任意により凍結乾燥されていてもよい、新規の安定な液体製剤であって、適切な量の治療タンパク質、好ましくはゴナドトロピンを、適切な緩衝剤と、1又は2以上の適切な安定剤と、他の賦形剤とを含む液体製剤を提供する。他の賦形剤は、抗酸化剤、保存料、及び他の任意の賦形剤から選択される。任意の賦形剤は、適切な界面活性剤、アミノ酸、及び等張化剤から選択される。本発明の製剤は、製剤時及び製剤後にゴナドトロピンを安定化すると共に、製剤時及び製剤後にタンパク質又はポリペプチドの活性な生物学的立体配座を維持しつつ、タンパク質又はポリペプチドの任意の更なる分解又は修飾を防止する。斯かる態様において、タンパク質はゴナドトロピンである。斯かる態様において、ゴナドトロピンは尿由来のものでもよく、組換技術で作製したものでもよい。好ましい態様によれば、ゴナドトロピンは、F S H、L H、h C G、及びそれらの組合せから選択される。より好ましい態様によれば、ゴナドトロピンはF S H又はその変異体である。

10

【0021】

ある態様によれば、F S H又はその変異体は通常、最大200 µg / mLの治療量で存在する。好ましい態様によれば、前記治療量は約5 µg / mL ~ 100 µg / mLである。より好ましい態様によれば、前記治療量は約5 µg / mL ~ 50 µg / mLである。

【0022】

20

前記液体製剤は、適切な緩衝剤を、医薬調製物を安定化する、医薬的に許容可能な他の賦形剤と共に含有する。使用できる適切な緩衝剤は、本分野で公知のものから選択され、文献の記載から見いだすことができる。ある態様によれば、適切な緩衝剤には、これらに限定されるものではないが、ヒスチジン、アルギニン、クエン酸、コハク酸、酢酸、リン酸、トロメタミン緩衝剤等、又はそれらの適切な混合物、例えばクエン酸 - リン酸等が含まれる。

【0023】

好ましい態様によれば、適切な緩衝剤には、リン酸緩衝剤又はコハク酸緩衝剤が含まれる。

【0024】

30

緩衝剤は通常約5 mM ~ 100 mMの濃度で用いられる。好ましい態様によれば、緩衝剤濃度は約10 mM ~ 50 mMである。

【0025】

ある態様によれば、液体製剤は、使用されるF S H又はその変異体に応じて、pH 5 ~ 約pH 9の範囲のpH値を有する。好ましい態様によれば、使用される緩衝剤は、前記製剤の約pH 6 ~ pH 8というpH範囲を維持する。より好ましい態様によれば、pHは ~ 約pH 7に維持される。

【0026】

前記液体製剤は更に、適切な界面活性剤を含む。これらは、製剤時及び製剤後に種々のストレス条件、例えば攪拌、剪断、高温への暴露等からタンパク質製剤を保護し、例えば液気界面又は液固界面等の表面相互作用を低減するのに使用される、医薬的に許容可能な賦形剤である。適切な界面活性剤としては、これらに限定されるものではないが、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル (Tween)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル (例えばBrij)、アルキルフェニルポリオキシエチレンエーテル (例えばTriton-X)、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンコポリマー (例えばボロキサマー、Pluronic)、オクタノ酸 (caprylate)、ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) 等が含まれる。好ましい態様によれば、適切な界面活性剤は、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル (Tweens) である。より好ましい態様によれば、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルは、ポリソルベート20、(販売商標名Tween 20 (登録商標)) 及びポリソルベート80 (販売商標名Tween 80 (登録商標))。別の好ましい態様によれば、適切な界面活

40

50

性剤は、ポリエチレン - ポリプロピレンコポリマー、市販商品名Pluronic(R) F68又はボロキサマー 188 (登録商標)。別の好ましい態様によれば、適切な界面活性剤は、アルキルフェノールポリオキシエチレンエステル、市販商品名Triton-Xである。

【0027】

界面活性剤は一般に約0.001%~5%の濃度で使用される。好ましい態様によれば、界面活性剤の濃度は約0.01%~1%である。

【0028】

液体製剤は更に、1又は2以上の医薬的に許容可能な又は適切な安定剤を含む。この安定剤により、活性医薬成分が処理、製造、運送、保存、及び使用時の化学的及び/又は物理的分解から保護される。ある態様によれば、安定剤としては、これらに限定されるものではないが、適切な糖、アミノ酸、ポリオール、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリエチレンイミン、シクロデキストリン等、又はこれらの適切な誘導体又は混合物が挙げられる。

10

【0029】

斯かる態様の一つによれば、糖は単糖又はオリゴ糖である。単糖としては、これらに限定されるものではないが、グルコース、フルクトース、ガラクトース、マンノース、ソルボース、リボース、デオキシリボース、デキストラン、デキストリン等、又はアミノ糖、例えばノイラミン酸又はN - アセチルグルコサミン等が挙げられる。オリゴ糖としては、これらに限定されるものではないが、スクロース、トレハロース、ラクトース、マルトース、及びラフィノース等、又はこれらの適切な混合物が挙げられる。

20

【0030】

別の態様として、安定剤として使用可能なポリオールとしては、これらに限定されるものではないが、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、アラビトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等、又はこれらの適切な組み合わせが挙げられる。好ましい態様によれば、適切なポリオールは、ソルビトール又はマンニトールである。

【0031】

別の態様として、ポリエチレンイミンも安定剤として使用できる。別の好ましい態様によれば、安定剤は、グリコール、ポリオール、及びこれらの適切な組合せから選択される。ある態様によれば、安定剤は、約0.005%~約10%の量で存在する。

【0032】

より好ましい態様によれば、安定剤は、ポリエチレングリコール (PEG) 又はポリエチレンイミンである。本発明では、分子量範囲200ダルトン~40,000ダルトンのポリエチレングリコールが使用できる。好ましい態様によれば、本発明に係る製剤は、分子量範囲200ダルトン~10,000ダルトンのポリエチレングリコールを含む。好ましい態様によれば、ポリエチレングリコールは、約0.005%~約10%の量で存在する。

30

【0033】

別の態様として、安定剤として使用できるシクロデキストリン又はその誘導体としては、これらに限定されるものではないが、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、或いはそれらのヒドロキシプロピル化、ヒドロキシエチル化、エチル化又はメチル化誘導体、又はスルホブチルエーテル β -シクロデキストリン (Sulfobutyl ether beta-cyclodextrin: SBE- β -CD) 又は分岐シクロデキストリン又はシクロデキストリンポリマー、又はこれらの適切な混合物が挙げられる。好ましい態様によれば、適切なシクロデキストリン変異体は、ヒドロキシプロピル化シクロ β -デキストリン (hydroxypropylated cyclo beta-dextrin: HP- β -CD) である。

40

【0034】

好ましい態様によれば、シクロデキストリン又はその誘導体は、約0.2%~約10%の量で存在する。別の斯かる態様によれば、安定剤として使用できるアミノ酸又は抗酸化剤としては、これらに限定されるものではないが、アルギニン、グリシン、リジン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、イソロイシン、ロイシン、アラニン、フェニル

50

アラニン、チロシン、トリプトファン、メチオニン、セリン、プロリン、システイン/シスチン等、又はこれらの適切な組み合わせが挙げられる。好ましい態様によれば、適切なアミノ酸は、メチオニン又はシステイン又はグリシン又はトリプトファン又はこれらの組み合わせである。

【0035】

ある態様によれば、アミノ酸は、約0.01%~10%の量で存在する。

【0036】

ここで、当業者であれば、アスコルビン酸又はEDTA又はそれらの組み合わせを、抗酸化剤として単独で、或いは他の抗酸化剤との組合せにおいて、前記製剤に用いることもできる。本発明に係る抗酸化剤は、0.001%~1%、好ましくは0.01%~0.5%の濃度範囲で存在する。

10

【0037】

これらの態様の一つとして、安定な液体製剤は、ヒドロキシベンゼン（フェノール、m-クレゾール、p-クレゾール、o-クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール等）、パラベン（メチル、エチル、プロピル、ブチル等）、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、及びチメロサル、またはこれらの混合物から選択される保存料を含む。好ましい態様によれば、前記保存料は、フェノール、パラベン、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、及びこれらの混合物から選択される。

【0038】

20

好ましい態様によれば、前記保存料は、約0.01%~1%の量で存在する。より好ましい態様によれば、前記保存料は、0.01%~0.5%の量で存在する。

【0039】

別の態様として、前記液体製剤は任意により、塩化ナトリウム又は塩化カリウム等の等張化剤を含んでいてもよい。好ましい態様によれば、前記等張化剤は塩化ナトリウムであり、その存在量は約10mM~約150mMである。

【0040】

リン酸又は水酸化ナトリウムを適量用いて、製剤を所望のpHに調節してもよい。

【0041】

前記製剤は、更に加えて、1又は2以上の適切な他の賦形剤を含んでいてもよい。斯かる賦形剤は、当業者には周知である。

30

【0042】

ある態様によれば、前記液体製剤は、当初と比較して更なるタンパク質の分解又は修飾を生じさせないという点で、保存安定性を維持する。

【0043】

ある態様によれば、前記液体製剤は、製剤のプロセスに亘って安定性を維持する。

【0044】

これらの態様の一つとして、前記の賦形剤を含有する安定な液体製剤は、F S HとL H、又はF S Hとh C G、又はL Hとh C Gの組み合わせについて調製することが可能である。

40

【0045】

レベルの高分子量化学種又は凝集体、及び、低分子量又は分解された化学種のレベルを推算するために、分析的H P - サイズ排除クロマトグラフィーを実施した。酸化種変異体、又は、所望のタンパク質の純度を分析するために、当業者であれば逆相H P L Cを使用することができる。インビボ（in-vivo）又はインビトロ（in-vitro）の生物学的アッセイを実施して、所望のタンパク質の生物活性を調べることもできる。当業者であれば、本分野で公知の他の分析ツール/技術を用いて、所望のタンパク質の物理化学的及び生物学的性質を調べることもできる。

【0046】

本発明において使用される前記の分析法は当業者に周知である。それらの簡単な説明を

50

以下に示すが、これらはあくまでも参考のために過ぎない。

【実施例】

【0047】

H P - サイズ排除クロマトグラフィー (HP-Size exclusion chromatography : H P - S E C) :

TSK gel G3000 SWXL カラム (7 . 8 m m I . D . × 3 0 c m L) を用いた H P - サイ
ズ排除クロマトグラフィー (H P - S E C) により、高分子量化学種又は凝集体、及び、
低分子量又は分解された化学種の量を推算することにより、試料を分析した。試料をロー
ドし、リン酸ナトリウム緩衝剤を用い、流速 0 . 5 m L / 分で定組成で (isocratically)
溶離した。溶離を U V 2 1 5 n m でモニターした。

10

【0048】

以下の非限定的な実施例は、本発明に従い調製できる異なる製剤について説明するもの
である。当然ながら、これらの製剤に他の賦形剤を加えてもよく、それらも当業者の理解
する範囲内である。

【0049】

以下の実施例を通じて本発明を更に説明する。これらはあくまでも説明の目的のために
示すものにすぎず、本発明の範囲を限定するものと解してはならない。

【0050】

実施例 1

【表 A 1】

20

活性成分	
F S H	44 μ g/mL
不活性成分	
リン酸ナトリウム	10mM
ポリエチレングリコール	0.1%
E D T A	0.1%
安息香酸ナトリウム	0.3%

30

【0051】

ホリトロピン を本分野で公知の技術により精製した。本実施例では、精製されたホリ
トロピン を、ポリエチレングリコール、E D T A、及び安息香酸ナトリウムを上述のよ
うな所望の濃度で含むリン酸ナトリウム緩衝剤により製剤化した。製剤用媒体の p H は約
p H 7 . 0 で維持された。必要であれば、製剤の p H を O - リン酸又は水酸化ナトリウム
を用いて調整してもよい。賦形剤をそれぞれ対応するストック溶液からタンパク質溶液に
加え、最終濃度及び体積を所望のレベルまで調整した。製剤化されたバルクを適切な容器
施栓系 (バイアル、カートリッジ、シリンジ等) に分注して保存した。同様に、当業者で
あればホリトロピン 用の組成物も製剤化することができる。製剤化に際して、試料にお
ける高分子量化学種又は凝集体の存在、及び、分解された又は断片化された変異化学種の
存在を、H P - サイズ排除クロマトグラフィー (H P - S E C) で分析した。当業者であ
れば、前記のパラメーターを種々の温度条件で、例えばリアルタイム保存条件 (+ 2 ~
+ 8 の間)、加速保存条件 (約 + 2 5) 又はストレス下条件 (より高い温度) で分析
することができる。

40

【0052】

実施例 2

【表 A 2】

活性成分	
F S H	44 μ g/mL
不活性成分	
リン酸ナトリウム	10mM
アルギニン	0.5%
ポリエチレングリコール	0.1%
E D T A	0.1%
安息香酸ナトリウム	0.3%

10

【0053】

本分野で公知の技術によりホリトロピン を精製した。本実施例では、精製されたホリトロピン を、アルギニン、ポリエチレングリコール、E D T A、及び安息香酸ナトリウムを上述のような所望の濃度で含むリン酸ナトリウム緩衝剤により製剤化した。製剤用媒体のpHは約pH7.0で維持された。必要であれば、製剤のpHをO-リン酸又は水酸化ナトリウムを用いて調整してもよい。賦形剤をそれぞれ対応するストック溶液からタンパク質溶液に加え、最終濃度及び体積を所望のレベルまで調整した。製剤化されたバルクを適切な容器施栓系（バイアル、カートリッジ、シリンジ等）に分注して保存した。同様に、当業者であればホリトロピン 用の組成物も製剤化することができる。製剤化に際して、試料中の高分子量化学種又は凝集体の存在、及び、分解された又は断片化された変異化学種の存在を、H P - サイズ排除クロマトグラフィーにより分析した。当業者であれば、前記のパラメーターを種々の温度条件で、例えばリアルタイム保存条件（+2 ~ +8 の間）、加速保存条件（約+25）又はストレス下条件（より高い温度）で分析することができる。

20

【0054】

実施例 3

【表 A 3】

活性成分	
F S H	44 μ g/mL
不活性成分	
リン酸ナトリウム	10mM
メチオニン	0.01%
ポリエチレングリコール	0.1%
E D T A	0.1%
安息香酸ナトリウム	0.3%

30

40

【0055】

本分野で公知の技術によりホリトロピン を精製した。本実施例では、精製されたホリトロピン を、メチオニン、ポリエチレングリコール、E D T A、及び安息香酸ナトリウムを上述のような所望の濃度で含むリン酸ナトリウム緩衝剤により製剤化した。製剤用媒体のpHは約pH7.0で維持された。必要であれば、製剤のpHをO-リン酸又は水酸化ナトリウムを用いて調整してもよい。賦形剤をそれぞれ対応するストック溶液からタンパク質溶液に加え、最終濃度及び体積を所望のレベルまで調整した。製剤化されたバルクを適切な容器施栓系（バイアル、カートリッジ、シリンジ等）に分注して保存した。同様に、当業者であればホリトロピン 用の組成物も製剤化することができる。製剤化に際して、試料中の高分子量化学種又は凝集体の存在、及び、分解された又は断片化された変異

50

化学種の存在を、H P - サイズ排除クロマトグラフィーにより分析した。当業者であれば、前記のパラメーターを種々の温度条件で、例えばリアルタイム保存条件（+ 2 ～ + 8 の間）、加速保存条件（約 + 2 5 ）又はストレス下条件（より高い温度）で分析することができる。

【 0 0 5 6 】

実施例 4

【表 A 4】

活性成分	
F S H	44 μ g/mL
不活性成分	
リン酸ナトリウム	10mM
スクロース	6%
メチオニン	0.01%
ポリエチレングリコール	0.1%
E D T A	0.1%
フェノール	0.3%

10

【 0 0 5 7 】

本分野で公知の技術によりホリトロピン を精製した。本実施例では、精製されたホリトロピン を、更にスクロース、メチオニン、ポリエチレングリコール、E D T A、及びフェノールを上述のような所望の濃度で含むリン酸ナトリウム緩衝剤により製剤化した。製剤用媒体のp Hは約p H 7 . 0で維持された。必要であれば、製剤のp HをO - リン酸又は水酸化ナトリウムを用いて調整してもよい。賦形剤をそれぞれ対応するストック溶液からタンパク質溶液に加え、最終濃度及び体積を所望のレベルまで調整した。製剤化されたバルクを適切な容器施栓系（バイアル、カートリッジ、シリンジ等）に分注して保存した。同様に、当業者であればホリトロピン 用の組成物も製剤化することができる。製剤化に際して、試料中の高分子量化学種又は凝集体の存在、及び、分解された又は断片化された変異化学種の存在を、H P - サイズ排除クロマトグラフィーにより分析した。当業者であれば、前記のパラメーターを種々の温度条件で、例えばリアルタイム保存条件（+ 2 ～ + 8 の間）、加速保存条件（約 + 2 5 ）又はストレス下条件（より高い温度）で分析することができる。

20

【 0 0 5 8 】

実施例 5

【表 A 5】

活性成分	
F S H	44 μ g/mL
不活性成分	
リン酸ナトリウム	10mM
ポリエチレングリコール	0.1%
塩化ナトリウム	100mM
E D T A	0.1%
安息香酸ナトリウム	0.3%

40

【 0 0 5 9 】

本分野で公知の技術によりホリトロピン を精製した。本実施例では、精製されたホリトロピン を、更にポリエチレングリコール、塩化ナトリウム、E D T A、及び安息香酸

50

ナトリウムを上述のような所望の濃度で含むリン酸ナトリウム緩衝剤により製剤化した。製剤用媒体のpHは約pH7.0で維持された。必要であれば、製剤のpHをO-リン酸又は水酸化ナトリウムを用いて調整してもよい。賦形剤をそれぞれ対応するストック溶液からタンパク質溶液に加え、最終濃度及び体積を所望のレベルまで調整した。製剤化されたバルクを適切な容器施栓系（バイアル、カートリッジ、シリンジ等）に分注して保存した。同様に、当業者であればホリトロピン用の組成物も製剤化することができる。製剤化に際して、試料中の高分子量化学種又は凝集体の存在、及び、分解された又は断片化された変異化学種の存在を、HP-サイズ排除クロマトグラフィーにより分析した。当業者であれば、前記のパラメーターを種々の温度条件で、例えばリアルタイム保存条件（+2 ~ +8 の間）、加速保存条件（約+25）又はストレス下条件（より高い温度）で分析することができる。

10

【0060】

ホリトロピンを上述のように異なる組成物に製剤化し、より高い温度に暴露することにより、経時的な分解を検討する。異なる試料について得られたHP-SEC分析の結果を下記の表1に示す。ホリトロピンを上述の異なる実施例に記載したような製剤組成物としてより高い温度に暴露したところ、高分子量化学種（high molecular weight：HMW）又は凝集体、及び、低分子量（low molecular weight：LMW）又は分解化学種の何れについても、時間と共に顕著な上昇は見られなかった。

【0061】

【表B1】

20

表1：異なる製剤組成物の試料を用いて得られたHP-SEC分析の結果

製剤	より高い温度（40℃）への暴露				
		開始時	3日目	7日目	15日目
実施例1	HMW／凝集体	0.03%	0.02%	0.02%	-
	主ピーク（／無傷β）	99.97%	99.98%	99.98%	-
	分解された化学種／LMW	ND	ND	ND	-
実施例2	HMW／凝集体	0.01%	0.03%	0.02%	0.02%
	主ピーク（／無傷β）	99.99%	99.97%	99.98%	99.94%
	分解された化学種／LMW	ND	ND	ND	0.04%
実施例3	HMW／凝集体	0.03%	0.02%	0.03%	0.02%
	主ピーク（／無傷β）	99.97%	99.98%	99.97%	99.91%
	分解された化学種／LMW	ND	ND	ND	0.07%
実施例4	HMW／凝集体	0.05%	0.06%	0.05%	0.02%
	主ピーク（／無傷β）	99.95%	99.94%	99.83%	98.81%
	分解された化学種／LMW	ND	ND	0.12%	1.18%
実施例5	HMW／凝集体	0.05%	0.02%	0.02%	-
	主ピーク（／無傷β）	99.95%	99.98%	99.98%	-
	分解された化学種／LMW	ND	ND	ND	-

30

ND - 検出不能(Not detectable)；

HMW - 高分子量化学種；

LMW- 低分子量化学種

40

【0062】

上記の記載及び実施例にて言及した種々の組成物は、FSH又はその変異タンパク質についても、同様のプロセスを用いて調製することができる。本発明で記載した異なる組成物を用いて製剤化したFSHタンパク質も、+2 ~ +8 の間の温度で、適切な容器施栓系（バイアル、カートリッジ、シリンジ等）で長期保存することが可能である。

【0063】

50

【表 B 2】

表 2：ホリトロピンの製剤組成物

実施例 6		実施例 7	
活性成分		活性成分	
ホリトロピン	44 μ g/mL	ホリトロピン	44 μ g/mL
不活性成分		不活性成分	
リン酸ナトリウム	10mM	リン酸ナトリウム	10mM
スクロース	6%	メチオニン	0.01%
ポリエチレングリコール	0.1%	スクロース	6%
EDTA	0.1%	ポリエチレングリコール	0.1%
フェノール	0.3%	EDTA	0.1%
		フェノール	0.3%

10

【0064】

+2 ~ +8 の間で保存した異なる試料について得られた HP-SEC 分析の結果を下記表 3 に示す。ホリトロピンを表 2 に例示した異なる製剤組成物を用いて +2 to +8 で保存したところ、高分子量化学種 (high molecular weight: HMW) 又は凝集体、及び、低分子量 (low molecular weight: LMW) 又は分解化学種の何れについても、時間と共に顕著な上昇は見られなかった。

20

【0065】

【表 B 3 - A】

表 3

異なる製剤組成物の試料を用いて得られた HP-SEC 分析の結果

製剤	+2℃~+8℃の間で保存		
		開始時	12ヶ月後
実施例6	HMW/凝集体	0.2%	0.2%
	主ピーク (ノ無傷 β)	99.8%	99.7%
	分解された化学種/LMW	ND	0.01%
実施例7	HMW/凝集体	0.4%	0.3%
	主ピーク (ノ無傷 β)	99.5%	99.7%
	分解された化学種/LMW	ND	0.01%

30

ND - 検出不能; HMW- 高分子量化学種; LMW- 低分子量化学種

【0066】

同様に、当業者であれば、LH又はHCG等の他のゴナドトロピンについても、本発明に従って製剤化することができる。

40

【0067】

本明細書に開示の賦形剤を用いて、以上の実施例に述べるのと同様のプロセスにより、種々の組成物を調製することができる。F5H又はその変異タンパク質の安定化に利用可能な他の適切な組成物を以下の表 3 に示す。

【0068】

【表 B 3 - B 1】

表3		
実施例8 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% フェノール	実施例9 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% システイン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% フェノール	実施例10 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% トリプトファン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% フェノール
実施例11 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% フェノール	実施例12 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% トリプトファン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% フェノール	実施例13 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.1~10% トリプトファン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% フェノール
実施例14 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 5~100mM メチオニン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% フェノール	実施例15 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 5~100mM システイン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% フェノール	実施例16 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 5~100mM トリプトファン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% フェノール
実施例17 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% フェノール	実施例18 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% トリプトファン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% フェノール	実施例19 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.1~10% トリプトファン 0.001~1% ポリソルベ ト20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% フェノール

【表 B 3 - B 2】

表3(続き)		
実施例20 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% パラベン	実施例21 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウ ム緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% システイン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% パラベン	実施例22 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% トリプトファン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% パラベン
実施例23 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% パラベン	実施例24 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% トリプトファン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% パラベン	実施例25 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.1~10% トリプトファン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% パラベン
実施例26 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% パラベン	実施例27 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% システイン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% パラベン	実施例28 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% トリプトファン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% パラベン
実施例29 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% パラベン	実施例30 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% トリプトファン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% パラベン	実施例31 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.1~10% トリプトファン 0.001~1% ポリソルベ ート20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% パラベン

【表 B 3 - B 3】

表3(続き)		
実施例32 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ナト リウム	実施例33 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% システイン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ナト リウム	実施例34 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% トリプトファン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ナト リウム
実施例35 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ナト リウム	実施例36 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% トリプトファン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ナト リウム	実施例37 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.1~10% トリプトファン 0.01~5% ポリエチレング リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ナト リウム
実施例38 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ナト リウム	実施例39 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% システイン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ナト リウム	実施例40 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% トリプトファン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ナト リウム

【表 B 3 - B 4】

表3(続き)		
実施例41 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ナト リウム	実施例42 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% トリプトファン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ナト リウム	実施例43 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.1~10% トリプトファン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ナト リウム
実施例44 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.01~5% ポリエチレンゲ リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ベン ジル	実施例45 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% システイン 0.01~5% ポリエチレンゲ リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ベン ジル	実施例46 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% トリプトファン 0.01~5% ポリエチレンゲ リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ベン ジル
実施例47 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.01~5% ポリエチレンゲ リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ベン ジル	実施例48 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% トリプトファン 0.01~5% ポリエチレンゲ リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ベン ジル	実施例49 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.1~10% トリプトファン 0.01~5% ポリエチレンゲ リコール 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ベン ジル

【表 B 3 - B 5】

表3(続き)		
実施例50 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ベン ジル	実施例51 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% システイン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ベン ジル	実施例52 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% トリプトファン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ベン ジル
実施例53 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ベン ジル	実施例54 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% トリプトファン 0.001~1% ポリソルベート 20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ベン ジル	実施例55 5~200 μ g/mL FSH 5~100mM リン酸ナトリウム 緩衝剤、pH7.0 0.1~10% スクロース 0.1~10% メチオニン 0.1~10% システイン 0.1~10% トリプトファン 0.001~1% ポリソルペー ト20 0.01~5% EDTA 0.1%~0.5% 安息香酸ベン ジル

【0073】

同様の製剤を、pH範囲約pH5.0~pH9.0の5~100mMの酢酸緩衝剤（酢酸ナトリウム - 酢酸）又はコハク酸緩衝剤又はクエン酸緩衝剤（ナトリウム クエン酸 - クエン酸）又はリン酸緩衝化食塩水又はアルギニン緩衝剤又はクエン酸 - リン酸緩衝剤又はヒスチジン緩衝剤等を用いて調製することもできる。

【0074】

同様の製剤を、0.01%~10%のラフィノース又はトレハロース又はソルビトール又はデキストラン又はシクロデキストリン又はマンニトールを用いて調製することもできる。

【0075】

同様の製剤を、0.001%~5%のpluronic（ポロキサマー）を単独で用い、或いはポリエチレングリコール又はポリソルベートと組み合わせて用いて調製することもできる。

【0076】

同様の製剤を、適切な濃度のアスコルビン酸を用いて調製することもできる。

【0077】

同様の製剤を、適切な濃度の等張化剤を用いて調製することもできる。

【0078】

同様の製剤を、他のゴナドトロピン、例えばLH又はその変異体、hCG又はその変異体、或いはこれらの組み合わせ等について調製することもできる。当業者であれば、同様の製剤を、LH又はその変異体とFSH又はその変異体との組み合わせ、並びに、hCG又はその変異体とFSH又はその変異体との組み合わせから選択される、複数のゴナド

ロピンの組み合わせについて調製することもできる。

【 0 0 7 9 】

本発明の製剤はゴナドトロピンの活性が有害な処置に使用できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 P 5/24	(2006.01)	A 6 1 P 5/24

(74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100141977
弁理士 中島 勝

(72)発明者 チンタン バテル
インド国, グジャラート, アーメダバード 380 015, サテライト クロス ローズ, ザイ
ダス タワー, カディラ ヘルスケア リミティド

(72)発明者 ムケシュ マハジャン
インド国, グジャラート, アーメダバード 380 015, サテライト クロス ローズ, ザイ
ダス タワー, カディラ ヘルスケア リミティド

(72)発明者 サンジェイ ボンドパッダエ
インド国, グジャラート, アーメダバード 380 015, サテライト クロス ローズ, ザイ
ダス タワー, カディラ ヘルスケア リミティド

(72)発明者 サンジープ クマール メンディラッタ
インド国, グジャラート, アーメダバード 380 015, サテライト クロス ローズ, ザイ
ダス タワー, カディラ ヘルスケア リミティド

(72)発明者 バット チャンドレッシュ
インド国, グジャラート, アーメダバード 380 015, サテライト クロス ローズ, ザイ
ダス タワー, カディラ ヘルスケア リミティド

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 特表2002-521342(JP, A)
特表2013-532677(JP, A)
国際公開第2010/052879(WO, A1)
特表2012-527448(JP, A)
ゴルナーエフ 皮下注用150, 2013年10月
日本医薬品添加剤協会, 医薬品添加物辞典 2007, 株式会社 薬事日報社, 2007年, p.
399

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 38/00 - 38/58
A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/00 - 47/69
A 6 1 P 5/24
EMBASE / BIOSIS (STN)

