

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-506019

(P2025-506019A)

(43)公表日 令和7年3月5日(2025.3.5)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5578(2006.01)	A 6 1 K 31/5578	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全55頁) 最終頁に続く

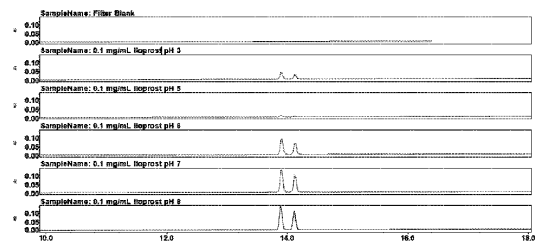
(21)出願番号	特願2024-547152(P2024-547152)	(71)出願人	511266520 ユナイテッド セラピューティクス コー ポレイション アメリカ合衆国 メリーランド州 2 0 9 1 0 , シルバー スプリング , スプリング ストリート 1 0 4 0
(86)(22)出願日	令和5年2月7日(2023.2.7)	(74)代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(85)翻訳文提出日	令和6年9月13日(2024.9.13)	(74)代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(86)国際出願番号	PCT/US2023/062136	(74)代理人	100139310 弁理士 吉光 真紀
(87)国際公開番号	WO2023/154705	(72)発明者	ポアソン , バトリック アメリカ合衆国 ノース カロライナ州 2 7 5 1 7 , チャペル ヒル , キッチン
(87)国際公開日	令和5年8月17日(2023.8.17)		最終頁に続く
(31)優先権主張番号	63/307,919		
(32)優先日	令和4年2月8日(2022.2.8)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW), EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES, FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 トレプロスチニルイロプロスト併用療法

(57)【要約】

本開示は、イロプロストおよびトレプロスチニルの組合せを用いた吸入による、肺高血圧症などの疾患の治療に関する。

FIGURE



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩およびトレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする対象に、吸入によって投与することを含む、肺高血圧症を治療する方法。

【請求項 2】

前記イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩および前記トレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩が、単回用量イベントと一緒に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩および前記トレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩が、1分またはそれ未満で投与される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記投与が、イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩およびトレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩を含む組成物を、前記対象に投与することを含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記組成物が、乾燥粉末組成物である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩が、イロプロストまたはイロプロストのトロメタミン塩である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記トレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩が、トレプロスチニルまたはトレプロスチニルのナトリウム塩である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩が、少なくとも $2.5 \mu\text{g}$ の用量で投与される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩が、 $2.5 \mu\text{g}$ から $5 \mu\text{g}$ の用量で投与される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記トレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩が、少なくとも $5 \mu\text{g}$ の用量で投与される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記トレプロスチニルまたは薬学的に許容される塩が、 $6 \mu\text{g}$ から $96 \mu\text{g}$ の用量で投与される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記トレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩が、 $5 \mu\text{g}$ から $120 \mu\text{g}$ の用量で投与される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

前記トレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩が、 $18 \mu\text{g}$ から $120 \mu\text{g}$ の用量で投与される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

前記投与が、1日当たり少なくとも2回の投与イベントで行われる、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記投与が、1日当たり少なくとも3回の投与イベントで行われる、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

10

20

30

40

50

前記投与することの単回イベントが、3回またはそれ未満の呼吸である、請求項1から15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

前記投与が、必要に応じて行われる、請求項1から16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記投与が、前記対象が前記肺高血圧症の少なくとも1つの望ましくない症状を経験するのに応答して行われる、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記投与が、前記対象が呼吸困難を経験するのに応答して行われる、請求項18に記載の方法。

10

【請求項20】

前記肺高血圧症が、肺動脈高血圧症である、請求項1から19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記肺高血圧症が、間質性肺疾患を伴う肺高血圧症である、請求項1から19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

(i)イロprostまたは薬学的に許容されるその塩および(ii)トレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩を含む組成物を、単回イベント用量でそれを必要とする対象に、吸入によって投与することを含む、肺高血圧症を治療する方法であって、前記対象に送達される前記イロprostまたは薬学的に許容されるその塩の投薬量が少なくとも2.5 μgであり、前記対象に送達されるトレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩の投薬量が少なくとも5 μgである、方法。

20

【請求項23】

前記組成物が乾燥粉末である、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記投与が、乾燥粉末吸入器を使用して行われる、請求項22または23に記載の方法。

【請求項25】

前記投与が、ネブライザを使用して行われる、請求項22に記載の方法。

30

【請求項26】

前記単回イベント用量が、3回またはそれ未満の呼吸で投与される、請求項22から25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

前記投与が、3分以内で行われる、請求項22から25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】

前記投与が、1分またはそれ未満で行われる、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

前記投与が、1回の呼吸で行われる、請求項22から28のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項30】

前記組成物が、(i)イロprostまたはイロprostトロメタミンおよび(ii)トレプロスチニルまたはトレプロスチニルナトリウムを含む、請求項22から29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

前記投与が、1日当たり少なくとも2回の投与イベントで行われ、前記少なくとも2回の投与イベントのそれぞれが、前記組成物の単回イベント用量を投与することを含む、請求項22から30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

前記少なくとも2回の投与イベントが、1日当たり2または3回の投与イベントを含む

50

、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記少なくとも 2 回の投与イベントが、1 日当たり 2 から 5 回の投与イベントを含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記投与が、必要に応じて行われる、請求項 2 2 から 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記肺高血圧症が、肺動脈高血圧症である、請求項 2 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記肺高血圧症が、間質性肺疾患を伴う肺高血圧症である、請求項 2 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

イロprostまたは薬学的に許容されるその塩およびトレprostチニルまたは薬学的に許容されるその塩を含む、医薬製剤。

【請求項 3 8】

液体製剤である、請求項 3 7 に記載の医薬製剤。

【請求項 3 9】

吸入可能な製剤である、請求項 3 6 または 3 7 に記載の医薬製剤。

【請求項 4 0】

前記製剤中のイロprostの濃度が、 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ である、請求項 3 7 から 3 9 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 4 1】

前記イロprostの濃度が、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ である、請求項 4 0 に記載の医薬製剤。

【請求項 4 2】

前記製剤中のトレprostチニルの濃度が、 $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $2000 \mu\text{g}/\text{ml}$ である、請求項 3 7 から 4 1 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 4 3】

前記トレprostチニルの濃度が、約 $600 \mu\text{g}/\text{ml}$ である、請求項 4 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 4 4】

前記製剤が、緩衝剤をさらに含む、請求項 3 7 から 4 3 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 4 5】

前記緩衝剤が、リン酸ナトリウム緩衝剤を含む、請求項 4 4 に記載の医薬製剤。

【請求項 4 6】

前記製剤が、約 10mM のリン酸ナトリウム緩衝剤をさらに含む、請求項 3 7 から 4 5 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 4 7】

前記製剤が、塩をさらに含む、請求項 3 7 から 4 6 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 4 8】

前記塩が、塩化ナトリウムである、請求項 4 7 に記載の医薬製剤。

【請求項 4 9】

前記製剤が、約 100mM から 150mM の塩化ナトリウムをさらに含む、請求項 3 7 から 4 8 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 5 0】

前記製剤が、 115mM から 125mM の塩化ナトリウムを含む、請求項 4 9 に記載の医薬製剤。

10

20

30

40

50

- 【請求項 5 1】
前記製剤が、等張液である、請求項 3 7 から 5 0 のいずれか一項に記載の医薬製剤。
- 【請求項 5 2】
約 6 . 0 から 7 . 0 の pH を有する、請求項 3 7 から 5 1 のいずれか一項に記載の医薬製剤。
- 【請求項 5 3】
約 6 . 5 の pH を有する、請求項 5 2 に記載の医薬製剤。
- 【請求項 5 4】
前記製剤が、250 mOsm / kg から 400 mOsm / kg の浸透圧を有する、請求項 3 7 から 5 3 のいずれか一項に記載の医薬製剤。 10
- 【請求項 5 5】
前記浸透圧が、270 mOsm / kg から 340 mOsm / kg である、請求項 5 4 に記載の医薬製剤。
- 【請求項 5 6】
前記イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩が、イロプロストまたはイロプロストのトロメタミン塩である、請求項 3 7 から 5 5 のいずれか一項に記載の医薬製剤。
- 【請求項 5 7】
前記トレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩が、トレプロスチニルまたはトレプロスチニルのナトリウム塩である、請求項 3 7 から 5 6 のいずれか一項に記載の医薬製剤。 20
- 【請求項 5 8】
請求項 3 7 から 5 7 のいずれか一項に記載の医薬製剤を、それを必要とする対象に、吸入によって投与することを含む、肺高血圧症を治療する方法。
- 【請求項 5 9】
前記投与する単回イベントが、1分またはそれ未満で行われる、請求項 5 8 に記載の方法。
- 【請求項 6 0】
前記投与が、ネブライザを使用して行われる、請求項 5 8 または 5 9 に記載の方法。
- 【請求項 6 1】
前記イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩が、少なくとも 2 . 5 μ g の用量で投与される、請求項 5 8 から 6 0 のいずれか一項に記載の方法。 30
- 【請求項 6 2】
前記イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩が、2 . 5 μ g から 5 μ g の用量で投与される、請求項 6 1 に記載の方法。
- 【請求項 6 3】
前記トレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩が、少なくとも 5 μ g の用量で投与される、請求項 5 8 から 6 2 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 6 4】
前記トレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩が、6 μ g から 96 μ g の用量で投与される、請求項 6 3 に記載の方法。 40
- 【請求項 6 5】
前記トレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩が、5 μ g から 120 μ g の用量で投与される、請求項 6 3 に記載の方法。
- 【請求項 6 6】
前記トレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩が、18 μ g から 120 μ g の用量で投与される、請求項 6 3 に記載の方法。
- 【請求項 6 7】
前記投与が、1日当たり少なくとも2回の投与イベントで行われる、請求項 5 8 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 6 8】 50

前記投与が、1日当たり少なくとも3回の投与イベントで行われる、請求項58から67のいずれか一項に記載の方法。

【請求項69】

前記投与する単回イベントが、3回またはそれ未満の呼吸である、請求項58から68のいずれか一項に記載の方法。

【請求項70】

前記投与が、必要に応じて行われる、請求項58から69のいずれか一項に記載の方法。

【請求項71】

前記投与が、肺高血圧症の少なくとも1つの望ましくない症状を経験している対象に
10 応答して行われる、請求項70に記載の方法。

【請求項72】

前記投与が、呼吸困難を経験している対象に
10 応答して行われる、請求項71に記載の方法。

【請求項73】

前記肺高血圧症が、肺動脈高血圧症である、請求項58から72のいずれか一項に記載の方法。

【請求項74】

前記肺高血圧症が、間質性肺疾患を伴う肺高血圧症である、請求項58から72のい
20 ずれか一項に記載の方法。

【請求項75】

前記医薬製剤を調製すること、前記調製された医薬製剤を前記調製後に少なくとも1カ月の保存期間にわたり保存することをさらに含み、前記投与が前記保存の後に行われる、請求項58から74のいずれか一項に記載の方法。

【請求項76】

前記保存期間が少なくとも2カ月である、請求項75に記載の方法。

【請求項77】

前記医薬製剤が、前記保存期間中に容器に保存される、請求項75または76に記載の方法。

【請求項78】

前記容器がガラス容器である、請求項77に記載の方法。

【請求項79】

前記容器がプラスチック容器である、請求項77に記載の方法。

【請求項80】

前記保存することが、20 から45 の温度で行われる、請求項75から79のい
30 ずれか一項に記載の方法。

【請求項81】

前記保存の後の前記製剤中のイロプロストの量が、前記保存の前の前記製剤中のイロプロストの量の少なくとも90%である、請求項75から80のいずれか一項に記載の方法。
40

【請求項82】

投薬容器と、前記容器内の請求項37から57のいずれか一項に記載の医薬製剤とを含む、剤形。

【請求項83】

前記容器がガラス容器である、請求項82に記載の剤形。

【請求項84】

前記容器がプラスチック容器である、請求項82に記載の剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、2022年2月8日に出願された米国仮特許出願第63/307,919号明細書の、優先権を主張する。

【背景技術】

【0002】

本出願は一般に、プロスタサイクリンを含む組成物と、プロスタサイクリンを使用して疾患を治療する方法に関し、トレプロスチニルおよびイロプロストを含む組成物と、トレプロスチニルおよびイロプロストを含む組合せで疾患を治療する方法を含む。

【発明の概要】

【0003】

一実施形態は、イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩およびトレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする対象に、吸入によって投与することを含む、肺高血圧症を治療する方法である。

10

【0004】

さらに別の実施形態は、(i)イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩および(ii)トレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩を含む組成物を、単回イベント用量でそれを必要とする対象に、吸入によって投与することを含む、肺高血圧症を治療する方法であって、対象に送達されるイロプロストまたは薬学的に許容されるその塩の投薬量が少なくとも2.5 μgであり、対象に送達されるトレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩の投薬量が少なくとも5 μgである、方法である。

【図面の簡単な説明】

20

【0005】

【図1】様々なpHレベルでのイロプロスト溶解溶液の、クロマトグラム(任意の単位対分)を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0006】

本明細書および請求項で使用される単数形の「a」、「an」、および「the」は、文脈上他のことを明示しない限り、複数指示対象を含む。本明細書の全体を通して、別途指示されない限り、「含む(comprise)」、「含む(comprises)」、および「含んでいる(comprising)」は、排他的ではなく包括的に使用され、したがって言及される整数または整数の群は、1つまたは複数のその他の言及されていない整数または整数の群を含んでいてもよい。「または」という用語は、例えば「いずれか」によって修飾されない限り包括的である。従って文脈上他のことを示さない限り、「または」という単語は、特定のリストのいずれか1つのメンバーを意味し、そのリストのメンバーの任意の組合せも含む。「~からなる」は、他の成分および実質的方法ステップの微細ならざる要素を、除外することを意味するものとする。これらの転換用語のそれぞれにより規定される実施形態は、本技術の範囲内にある。ある実施形態がこれらの用語(例えば、「含んでいる(comprising)」)の1つによって規定されるとき、本開示は、前記実施形態の代わりに「~から本質的になる(consisting essentially of)」および「~からなる(consisting of)」など、代替の実施形態を含むことも理解されたい。

30

【0007】

全ての数値表示、例えば量、時間、および濃度であって範囲を含むものは、0.05%、1%、2%、5%、10%、または20%の増分で(+)または(-)に変化する近似値である。常に明示的であるわけではないが、全ての数値表示の前には「約」という用語があることを理解されたい。

40

【0008】

「対象」は、治療、観察、または実験の対象である、または対象になる哺乳類(ヒトを含む)などの動物を指す。「対象」および「患者」は、別途指示がない限り互換的に使用してもよい。本明細書に記述される方法は、ヒト療法および/または獣医学の適用例で有用であってもよい。一部の実施形態では、対象は哺乳類である。一部の実施形態では、対象はヒトである。

50

【 0 0 0 9 】

ある範囲の値が与えられる場合、文脈上別途明示しない限り下限の単位の十分の一まで、その範囲の上限と下限との間に介在する各値、および言及される範囲内にある任意の他の言及値または介在値は、本技術内に包含されると理解される。これらのより小さい範囲の上限および下限は独立して、より小さい範囲に含まれてもよく、言及される範囲の任意の特に排除限界の下にあるときも本技術の範囲内に包含される。言及される範囲が限界の一方または両方を含む場合、それらの含まれる限界のいずれかまたは両方を除いた範囲も、本発明の技術に含まれる。

【 0 0 1 0 】

「肺高血圧症」(「PH」)は、別途指示がない限りまたは当業者に明白でない限り、WHOグループ1~5に包含される全ての肺高血圧症を含んだ全ての形の肺高血圧症を指す。肺高血圧症(PH)は、肺動脈での増大した血圧を特徴とする状態である。PHの症状は、呼吸、失神、疲労感、胸痛、脚の浮腫み、早い心臓の鼓動の欠点の1つまたは複数を含んでいてもよい。「肺高血圧症」は、特発性および遺伝性PAHを含む、その全ての形の肺動脈高血圧症(「PAH」)(グループ1)を含む。肺高血圧症は、NYHA機能分類IIIの症状を持つ患者を含む。「肺高血圧症」は、左心疾患に起因する(グループ2)肺高血圧症を含む。「肺高血圧症」は、肺疾患に起因する(グループ3)肺高血圧症を含む。「肺高血圧症」は、血栓塞栓性肺高血圧症を含む(グループ4)。「肺高血圧症」は、サルコイドーシス、鎌状赤血球症、慢性溶血性貧血、脾臓摘出、およびある特定の代謝障害など、その他の状態に続発する肺高血圧症を含む(グループ5)。一般に、本明細書に記述される治療方法は、PAH(グループ1)、およびグループ3の肺高血圧症であってPH-ILDを含むものに、最も適用可能である。

【 0 0 1 1 】

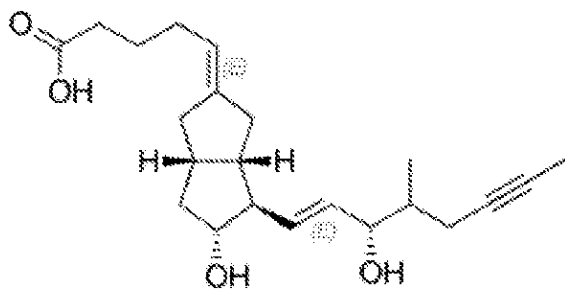
実施形態は、イロプロストおよびトレプロスチニルの組合せを対象に、好ましくは肺高血圧症に罹患しているヒトに、吸入により投与することによって、肺高血圧症を治療する方法である。トレプロスチニルまたはイロプロストの代わりにまたは加えて、薬学的に許容される塩またはエステルまたはプロドラッグを投与することができる。例えばイロプロスト、およびトレプロスチニルのナトリウム塩は、肺高血圧症を治療するのに投与することができる。別途指示がない限り、本明細書でトレプロスチニルおよびイロプロストと言う場合、これらの化合物の、薬学的に許容される塩、エステル、およびプロドラッグを含む。

【 0 0 1 2 】

イロプロスト(商標: Ventavis(登録商標)、Ilomedine)は、肺動脈高血圧症(PAH)、強皮症、レイノー現象、およびその他の疾患であって、血管が狭窄し血液が組織に流ることができない疾患を、治療するのに使用される。イロプロストは、製薬会社Schering AGにより開発され、Bayer Schering Pharma AGにより欧州で、およびActelion Pharmaceuticalsにより米国で販売されている。イロプロストは、下記の構造:

【 0 0 1 3 】

【 化 1 】



を有するプロスタサイクリンPGI₂の合成類似体である。

10

20

30

40

50

【0014】

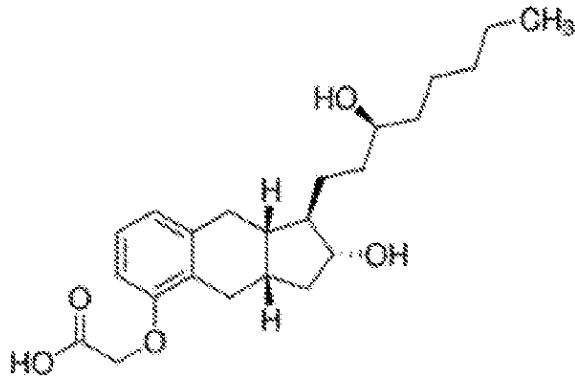
米国では、イロプロスト（Ventavis（登録商標））溶液が、I - Neb A A DまたはプロドーズA A D送達システムで使用する吸入用に認可されている。欧州では、Ventavisとしてイロプロストが、A D D送達システムを持つ2つの圧縮空気ネブライザ（ハロライトおよびプロドーズ）ならびに2つの超音波ネブライザ、ペンタネブおよびI - Nebとの使用に認可されている。

【0015】

トレプロスチニルも、肺動脈高血圧症の治療に使用される。トレプロスチニルは、下記の構造：

【0016】

【化2】



を有するプロスタサイクリン（PGI₂）の合成類似体である。

【0017】

トレプロスチニル、Remodulin（登録商標）（トレプロスチニル）注射の活性成分、Tyvaso（登録商標）（トレプロスチニル）吸入溶液、およびOrenitram（登録商標）（トレプロスチニル）持続放出錠剤は、米国特許第4,306,075号明細書に記載された。トレプロスチニルおよびその他のプロスタサイクリン誘導体を作製する方法は、例えば、Moriarty, et al., J. Org. Chem. 2004, 69, 1890-1902、Drug of the Future, 2001, 26(4), 364-374、米国特許第6,441,245号明細書、第6,528,688号明細書、第6,700,025号明細書、第6,809,223号明細書、第6,756,117号明細書、第8,461,393号明細書、第8,481,782号明細書；第8,242,305号明細書、第8,497,393号明細書、第8,940,930号明細書、第9,029,607号明細書、第9,156,786号明細書、および第9,388,154号明細書、第9,346,738号明細書；米国特許出願公開第2012-0197041号明細書、第2013-0331593号明細書、第2014-0024856号明細書、第2015-0299091号明細書、第2015-0376106号明細書、第2016-0107973号明細書、第2015-0315114号明細書、第2016-0152548号明細書、および第2016-0175319号明細書；PCT国際公開第2016/0055819号パンフレットおよび第2016/081658号パンフレットに記載されている。

【0018】

トレプロスチニルの様々な追加の使用および/または形は、例えば米国特許第5,153,222号明細書、第5,234,953号明細書、第6,521,212号明細書、第6,756,033号明細書、第6,803,386号明細書、第7,199,157号明細書、第6,054,486号明細書、第7,417,070号明細書、第7,384,978号明細書、第7,879,909号明細書、第8,563,614号明細書、第8,252,839号明細書、第8,536,363号明細書、第8,410,169号明細書、第8,232,316号明細書、第8,609,728号明細書、第8,35

10

20

30

40

50

0, 079号明細書、第8, 349, 892号明細書、第7, 999, 007号明細書、第8, 658, 694号明細書、第8, 653, 137号明細書、第9, 029, 607号明細書、第8, 765, 813号明細書、第9, 050, 311号明細書、第9, 199, 908号明細書、第9, 278, 901号明細書、第8, 747, 897号明細書、第9, 358, 240号明細書、第9, 339, 507号明細書、第9, 255, 064号明細書、第9, 278, 902号明細書、第9, 278, 903号明細書、第9, 758, 465号明細書；第9, 422, 223号明細書；第9, 878, 972号明細書；第9, 624, 156号明細書、第8, 969, 409号明細書、第10, 716, 793号明細書、第10, 376, 525号明細書；米国特許出願公開第2009-0036465号明細書、第2008-0200449号明細書、第2008-0280986号明細書、第2009-0124697号明細書、第2014-0275616号明細書、第2014-0275262号明細書、第2013-0184295号明細書、第2014-0323567号明細書、第2016-0030371号明細書、第2016-0051505号明細書、第2016-0030355号明細書、第2016-0143868号明細書、第2015-0328232号明細書、第2015-0148414号明細書、第2016-0045470号明細書、第2016-0129087号明細書、第2017-0095432号明細書；第2018-0153847号明細書；第2021-0330621号明細書、およびPCT国際公開第00/57701号パンフレット、第20160105538号パンフレット、第2016038532号パンフレット、第2018/058124号パンフレット；第2021/211916号パンフレットに開示されている。

10

20

【0019】

トレプロスチニルの「プロドラッグ」は、トレプロスチニルもしくは薬学的に活性なその誘導体に、またはそのそれぞれの内容全体が参照により本明細書に組み込まれるPCT国際公開第2005/007081号パンフレット；米国特許第7, 384, 978号明細書、第7, 417, 070号明細書、第7, 544, 713号明細書、第8, 252, 839号明細書、第8, 410, 169号明細書、第8, 536, 363号明細書、第9, 050, 311号明細書、第9, 199, 908号明細書、第9, 278, 901号明細書、第9, 422, 223号明細書；第9, 624, 156号明細書、第9, 878, 972号明細書、第9, 371, 264号明細書、第9, 394, 227号明細書、第9, 505, 737号明細書、第9, 758, 465号明細書、第9, 643, 911号明細書、第9, 701, 616号明細書、第9, 776, 982号明細書、第9, 845, 305号明細書、第9, 957, 200号明細書、第10, 494, 327号明細書、第10, 053, 414号明細書、第10, 246, 403号明細書、第10, 344, 012号明細書、第10, 450, 290号明細書、第10, 464, 877号明細書、第10, 464, 878号明細書、第10, 703, 706号明細書、第10, 752, 733号明細書、第9, 255, 064号明細書、第9, 469, 600号明細書、第10, 010, 518号明細書、第10, 343, 979号明細書、第10, 526, 274号明細書；米国特許出願公開第2018-0153847号明細書；第2021-0054009号明細書；第2021-0378996号明細書；米国特許出願第17/549, 573号明細書であって2021年12月13日に出願されたもの；米国仮特許出願第63/156, 110号明細書であって2021年3月3日に開示されたものに記載される化合物に、*in vivo*で変換される化合物を指す。

30

40

【0020】

「薬学的に許容される塩」は、トレプロスチニル、トレプロスチニルプロドラッグ、またはイロプロストの生理学的に許容される塩、ならびにトレプロスチニル、トレプロスチニルプロドラッグ、またはイロプロストの非生理学的に許容される塩である。トレプロスチニル、トレプロスチニルプロドラッグ、またはイロプロストの薬学的に許容される塩は、本発明の技術の範囲内にあり、所望の薬理学的活性を保持しかつ生物学的に望ましくないものではない塩基付加塩が含まれる（例えば、塩は過度に毒性、アレルギー性、または

50

刺激性でなく、生物学的に利用可能である)。トレプロスチニル、トレプロスチニルプロドラッグ、またはイロプロストは、少なくとも1つの酸性基、例えばカルボン酸基を有する。このように、トレプロスチニル、トレプロスチニルプロドラッグ、またはイロプロストは、金属、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属(例えば、 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+})、アンモニアまたは有機アミン(例えば、ジシクロヘキシルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン)、または塩基性アミノ酸(例えば、アルギニン、リシン、ヒスチジン、およびオルニチン)との塩を形成することができる。そのような塩は、化合物の単離および精製中に *in situ* で、またはその遊離酸形態に精製された化合物を適切な塩基それぞれと別々に反応させ、そのように形成された塩を単離することによって、調製してもよい。

10

【0021】

治療は、PHに伴う1つもしくは複数の生理学的指標を改善することができ、またはPHに伴う1つもしくは複数の症状を軽減もしくは低減させることができる。例えば一部の実施形態では、治療は、肺動脈圧力を低下させることができる。他の実施形態では、治療は、改善された運動能力、例えば6分間歩行試験(6MWT)で改善された距離を、もたらしすることができる。一部の実施形態では、治療は、息切れまたは失神の低減など、PHの1つまたは複数の症状の軽減または低減をもたらしすることができる。

【0022】

一部の実施形態では、イロプロストおよびトレプロスチニルの組合せは、肺動脈高血圧症(PAH)を治療するために吸入によって投与されてもよい。PAHは、肺動脈の肥厚(管腔の狭窄)および硬化を特徴とする。その結果、心臓の右側は、これらの狭窄動脈を通して血液を押し出すのに、さらに激しく働かなければならなくなる可能性がある。この余計なストレスは、身体の残りの部分での需要を満たすため、肺を通して十分な血液をポンプ送出す心臓の能力を失わせる可能性がある。

20

【0023】

一部の実施形態では、イロプロストおよびトレプロスチニルの組合せは、肺高血圧症、WHOグループ3、即ち慢性肺疾患および/または低酸素症(低酸素レベル)から選択される状態に起因する肺高血圧症を治療するために吸入によって投与されてもよい。グループ3 PHは、間質性肺疾患(PH-ILD)に伴う肺高血圧症であることができる。

30

【0024】

慢性肺疾患は、肺気道が狭くなりかつ息を吐き出すのを難しくする閉塞性肺疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患(COPD)および肺気腫; 吸い込むときに肺が広がるのを困難にする時間がある拘束性肺疾患、例えば間質性肺疾患または肺線維症; 睡眠時無呼吸; 長期間にわたる高地領域での生活; および上記条件の様々な組合せを含み得る。

【0025】

一部の実施形態では、慢性肺疾患は、特発性間質性肺炎、例えば特発性肺線維症、特発性非特異的間質性肺炎、呼吸細気管支炎(例えば、間質性肺疾患を伴う呼吸細気管支炎)、剥離性間質性肺炎、急性間質性肺炎; 慢性過敏性肺炎、職業性肺疾患、肺線維症、肺気腫、結合組織疾患、または上記状態の任意の組合せを含んでいてもよい。

40

【0026】

トレプロスチニルまたは薬学的に許容されるその塩、およびイロプロストまたは薬学的に許容されるその塩は、肺高血圧症を治療するのに有効な量であり得る治療有効量で投与されてもよい。

【0027】

本発明はいかなる理論にも拘泥するものではないが、トレプロスチニルは、少なくとも部分的には肺血管系に対するその有益な血管拡張作用および/またはその肺血管系のリモデリングを誘発させる能力に起因して、肺高血圧症(肺動脈高血圧症、または間質性肺疾患を伴う肺高血圧症など)に対して有効である。イロプロストは、トレプロスチニルより

50

も短い半減期を有する。イロプロストも一般に、そのさらに短い半減期により、さらに頻繁に投与される。しかしながらイロプロストは、トレプロスチニルよりも実質的な変力効果を有し、これは心機能に有益とすることができる。比較的短い寿命であるがイロプロストから右心に対する実質的な変力ブーストを持つ、併用トレプロスチニルおよび/またはイロプロストの肺血管系効果は、いずれかの薬物が単剤療法として投与された場合に得られないと思われる、追加の利益を一部の肺高血圧症患者にもたらしし得る。例えば、トレプロスチニルおよびイロプロストの組合せは、状況に応じて（即ち、必要に応じて）、呼吸困難または息切れなどの肺高血圧症の少なくとも1つの望ましくない症状を経験する患者に投与されてもよい。併剤中のイロプロストは、比較的短い寿命であるが実質的な変力ブーストをもたらすことができ、それは呼吸困難または息切れなどの肺高血圧症の少なくとも1つの望ましくない症状を低減させまたは軽減し得る。

10

【0028】

一部の実施形態では、トレプロスチニルと組み合わせて吸入により投与されるイロプロストは、遊離酸としてのイロプロストまたはイロプロストトロメタミンであってもよい。一部の実施形態では、イロプロストと組み合わせて吸入により投与されるトレプロスチニルは、遊離酸としてのトレプロスチニルまたはトレプロスチニルナトリウムであってもよい。

【0029】

一部の実施形態では、イロプロストおよびトレプロスチニルは、同時に投与することができる。例えば、患者には、ネブライザまたは乾燥粉末吸入器などの任意の適切な送達メカニズムを使用して、イロプロストおよびトレプロスチニルの両方を投与することができる。同時送達は、トレプロスチニルおよびイロプロストの両方を含む組成物を使用して投与することができる。トレプロスチニルおよびイロプロストの相対量は、以下にさらに詳細に論じられる所望の投薬量に基づいて当業者により選択することができる。一部の実施形態では、同時投与は、固定量の薬物を送達しまたは送達することのできる投薬量に上限を課す、救援吸入器型デバイスを使用して実現される。

20

【0030】

他の実施形態では、イロプロストおよびトレプロスチニルは、別々に投与することができる。これらの実施形態は、薬物の相対投薬量を調節するのに有用であってもよい。例えばイロプロストは、トレプロスチニルの前にまたは後に投与することができる。薬物は、同じまたは異なる送達メカニズムを使用して投与することができる。薬物は、同じまたは異なる吸入デバイスを使用して投与することができる。例えば一部の実施形態では、一方の薬物をネブライザを使用して投与ことができ、他方を乾燥粉末吸入器を使用して投与することができる。イロプロストおよびトレプロスチニルが別々に投与されるとき、投与は即時とすることができ、例えばトレプロスチニルの投与の直後にイロプロストを投与し（またはその逆）、または時間内に別々に、例えばトレプロスチニルの投与の後に、イロプロストを投与することができる（またはその逆）。例えばイロプロストおよびトレプロスチニルの投与は、約2分、5分、10分、30分、1時間、2時間、3時間、または4時間、間隔を空けることができる。一部の実施形態では、薬物は、種々の頻度で投与される。例えばトレプロスチニルは、1日に1、2、3、または4回投与することができ、イロプロストは、毎日4、5、6、または6回よりも多く投与することができる。一部の実施形態では、イロプロストなどの薬物の一方は必要に応じて投与され、他の薬物は固定投薬レジメンに基づいて、例えば毎日1、2、3、または4回投与される。

30

40

【0031】

一部の実施形態では、イロプロストおよびトレプロスチニルの投与は、単回投与イベントまたは単回用量イベントで行われてもよい。一部の実施形態では、単回投与イベントまたは単回用量イベントでの呼吸回数は、20呼吸（または吸入）または19呼吸（または吸入）または18呼吸（または吸入）または17呼吸（または吸入）または16呼吸（または吸入）または15呼吸（または吸入）または14呼吸（または吸入）または13呼吸（または吸入）または12呼吸（または吸入）または11呼吸（または吸入）または1

50

0呼吸（または吸入）または9呼吸（または呼吸（または吸入）吸入）または8呼吸（または吸入）または7呼吸（または吸入）または6呼吸（または吸入）または5呼吸（または吸入）または4呼吸（または吸入）または3呼吸（または吸入）または2呼吸（または吸入）または1呼吸（または吸入）を超えなくてもよい。

【0032】

吸入によって投与される、トレプロスチニル、そのプロドラッグ、薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグの薬学的に許容される塩を投与するための1日当たりの単回投与イベントの数は、様々であってもよい。例えば1日当たりの単回投与イベントの数は、1日当たり1、2、3、4、5、または6回であってもよい。一部の実施形態では、1日当たりの単回投与イベントの数は、少なくとも2回、例えば1日当たり2から5イベント、または1日当たり2から3イベントであってもよい。

10

【0033】

単回投与イベントで吸入によって投与されるトレプロスチニル、そのプロドラッグ、薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグの薬学的に許容される塩の、用量または量は、様々であってもよい。一部の実施形態では、トレプロスチニルの単回投与イベント用量は、少なくとも5 μ gまたは少なくとも6 μ gであってもよい。一部の実施形態では、トレプロスチニルの単回投与イベント用量は、5 μ gから120 μ gまたは18 μ gから120 μ gまたは6 μ gから96 μ gまたは7.5 μ gから100 μ gまたは10 μ gから100 μ gまたは15 μ gから100 μ g、15 μ gから90 μ gまたは15 μ gから75 μ gまたは30 μ gから75 μ g、またはこれらの範囲内の任意の値もしくはは下

20

【0034】

単回投与イベントで吸入によって投与されるイロプロストまたは薬学的に許容されるその塩の用量または量は、様々であってもよい。一部の実施形態では、イロプロストの単回投与イベント用量は、少なくとも2 μ gまたは少なくとも2.5 μ gであってもよい。一部の実施形態では、イロプロストの単回投与イベント用量は、2 μ gから10 μ gまたは2 μ gから9 μ gまたは2.5 μ gから5 μ gまたはこれらの範囲内の任意の値もしくはは下位範囲であってもよい。一部の実施形態では、1日の投与イベント全てにわたり投与されるイロプロストの日用量は、15 μ g未満もしくはは15 μ g以下、または14 μ g未満もしくはは14 μ g以下、または13 μ g未満もしくはは13 μ g以下、または12 μ g未満もしくはは12 μ g以下、または11 μ g未満もしくはは11 μ g以下、または10 μ g未満もしくはは10 μ g以下、または9 μ g未満もしくはは9 μ g以下、または8 μ g未満もしくはは8 μ g以下、または7 μ g未満もしくはは7 μ g以下、または6 μ g未満もしくはは6 μ g以下、または5 μ g未満でもよい。

30

【0035】

一部の実施形態では、イロプロストおよびトレプロスチニルは、一方がイロプロストを含有しかつ一方がトレプロスチニルを含有する2種の別々の組成物を含有していてもよい、ネプライザまたは乾燥粉末吸入器などの単一吸入デバイスによって投与されてもよい。

【0036】

さらに一部の実施形態では、イロプロストおよびトレプロスチニルは、(a)イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩および(b)トレプロスチニル、そのプロドラッグ、薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグの薬学的に許容される塩を含む、単一組成物で投与されてもよい。本発明はいかなる理論にも拘泥するものではないが、本発明者らは、同じ組成物中でトレプロスチニルと組み合わせられないときのイロプロストの安定性と比較して、トレプロスチニルが、イロプロストと組成物中で組み合わせられるときに安定化効果を発揮し得ることを発見した。一部の実施形態では、そのような単一組成物は、(a)イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩、および(b)トレプロスチニル、そのプロドラッグ、薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグの薬学的に許容される塩を含む溶液であってもよい。そのような溶液中のトレプロスチニルの濃度は、様々であってもよい。一部の実施形態では、トレプロスチニル濃度は、200 μ g/m

40

50

1 から 2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ または 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 1500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ または 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 1200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、またはこれらの範囲内の任意の値もしくは下位範囲であってもよい。例えば、ある特定の実施形態では、トレプロスチニル濃度が 600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であってもよい。そのような溶液中のイロプロストの濃度は、様々であってもよい。一部の実施形態では、イロプロスト濃度は、5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ または 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ または 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、またはこれらの範囲内の任意の値もしくは下位範囲であってもよい。例えば、ある特定の実施形態では、イロプロスト濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ または 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であってもよい。

【0037】

一部の実施形態では、(a) イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩、および (b) トレプロスチニル、そのプロドラッグ、薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグの薬学的に許容される塩を含む組成物は、経口吸入または鼻吸入によって投与されてもよい。一部の実施形態では、(a) イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩、および (b) トレプロスチニル、そのプロドラッグ、薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグの薬学的に許容される塩を含む組成物は、ネブライザなどの吸入デバイスによって投与されてもよい。一部の実施形態では、(a) イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩、および (b) トレプロスチニル、そのプロドラッグ、薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグの薬学的に許容される塩を含む組成物は、例えば定量噴霧吸入器および/またはパルス式ネブライザなどのパルス式吸入デバイスによって投与されてもよい。パルス式吸入デバイスは、例えば、参照によりそのそれぞれの内容全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第 20080200449 号明細書、米国特許第 9,358,240 号明細書；第 9,339,507 号明細書；第 10,376,525 号明細書；および第 10,716,793 号明細書に開示されている。

【0038】

一部の実施形態では、(a) イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩、および (b) トレプロスチニル、そのプロドラッグ、薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグの薬学的に許容される塩を含む組成物は、乾燥粉末組成物として投与されてもよい。乾燥粉末組成物は、パルス式乾燥粉末吸入器であってもよい乾燥粉末吸入器によって投与されてもよい。乾燥粉末吸入器は、例えば、参照によりそのそれぞれが組み込まれる米国特許第 7,305,986 号明細書、第 7,464,706 号明細書、第 8,499,757 号明細書、および第 8,636,001 号明細書、PCT 国際公開第 2019237028 号パンフレットに開示されている。

【0039】

一部の実施形態では、乾燥粉末吸入器は、乾燥粉末組成物を含む、交換可能なカートリッジであってもよいカートリッジを含んでいてもよい。一部の実施形態では、乾燥粉末吸入器は、コンパクトな、再使用可能な、または使い捨て可能な呼吸動作式吸入器であってもよい。乾燥粉末吸入器は、いくつかの様々な形状およびサイズを有していてもよく、肺への粉末医薬の有効で迅速な送達および/または全身循環のための、空気流コンジット経路のシステムを含んでいてもよい。

【0040】

一部の実施形態では、a) イロプロストまたは薬学的に許容されるその塩、および (b) トレプロスチニル、そのプロドラッグ、薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグの薬学的に許容される塩に加え、乾燥粉末組成物はさらに、ジケトピペラジン、例えば (E)-3,6-ビス[4-(N-カルボニル-2-プロベニル)アミドブチル]-2,5-ジケトピペラジン (FDKP) であってもよい。

【0041】

本明細書に記述される方法を使用して治療した患者は、その他の療法で治療されてもよい。一部の実施形態では、対象は、PH に関する基礎療法を受けることになり、かつそれに加えてトレプロスチニルおよびイロプロストの併用を受けることになる。例えばイロプロストおよびトレプロスチニルの組合せが、運動誘発性症状などの急性症状に対処するた

10

20

30

40

50

めに既存の療法に付加されてもよい。基礎療法は、ホスホジエステラーゼ - 5 阻害剤（例えば、シルデナフィルおよびタダラフィル）、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤（s G C S）（例えば、リオシグアト）、エンドテリン受容体アンタゴニスト（E R A）（例えば、ボセンタンおよびアムプリセンタン）、またはその他のプロスタサイクリンを含んでもよい。

【0042】

一部の実施形態では、イロprostおよびトレprostチニルは、単一医薬製剤にあってもよい。一部の実施形態では、医薬製剤は、液体製剤であってもよい。一部の実施形態では、液体医薬製剤などの医薬製剤は、吸入可能な医薬製剤、即ち吸入によって投与される製剤であってもよい。

10

【0043】

液体医薬製剤などの医薬製剤中のトレprostチニルの濃度は、様々であってもよい。一部の実施形態では、トレprostチニル濃度は、 $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $2000 \mu\text{g}/\text{ml}$ または $300 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $1500 \mu\text{g}/\text{ml}$ または $400 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $1200 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、またはこれらの範囲内の任意の値もしくはは下位範囲であってもよい。例えば、ある特定の実施形態では、トレprostチニル濃度は $600 \mu\text{g}/\text{ml}$ であってもよい。液体医薬製剤などの医薬製剤中のイロprostの濃度は、様々であってもよい。一部の実施形態では、イロprost濃度は、 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ または $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $40 \mu\text{g}/\text{ml}$ または $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $30 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、またはこれらの範囲内の任意の値もしくはは下位範囲であってもよい。例えば、ある特定の実施形態では、イロprost濃度は、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ または $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ であってもよい。

20

【0044】

一部の実施形態では、イロprostおよびトレprostチニルに加え、液体医薬製剤などの医薬製剤は、緩衝剤も含んでいてもよい。一部の実施形態では、緩衝剤は、リン酸ナトリウム緩衝剤などのリン酸塩緩衝剤であってもよい。例えば一部の実施形態では、製剤は、約 $5 \sim 15 \text{mM}$ リン酸ナトリウム緩衝剤、より好ましくは約 $9 \sim 11 \text{mM}$ リン酸ナトリウム緩衝剤、最も好ましくは約 10mM リン酸ナトリウム緩衝剤を含んでいてもよい。

【0045】

一部の実施形態では、液体医薬製剤などの医薬製剤は、塩も含んでいてもよい。塩は、例えば塩化ナトリウムまたはヨウ化ナトリウムなどのアルカリ金属のハロゲン化物であってもよい。例えば一部の実施形態では、製剤は、約 20mM から 1000mM または約 50mM から約 500mM または約 100mM から約 200mM または約 115mM から約 125mM を含んでいてもよい。

30

【0046】

一部の実施形態では、液体医薬製剤などの医薬製剤は、等張液であってもよい。

【0047】

一部の実施形態では、液体医薬製剤などの医薬製剤は、約 5.8 から約 7.2 または約 5.9 から約 7.1 または約 6.0 から約 7.0 または約 6.1 から 6.9 または約 6.2 から約 6.8 、または約 6.5 の pH を有していてもよい。

【0048】

一部の実施形態では、液体医薬製剤などの医薬製剤は、約 $200 \text{mOsm}/\text{kg}$ から約 $500 \text{mOsm}/\text{kg}$ または約 $250 \text{mOsm}/\text{kg}$ から約 $400 \text{mOsm}/\text{kg}$ または約 $270 \text{mOsm}/\text{kg}$ から約 $340 \text{mOsm}/\text{kg}$ の浸透圧を有していてもよい。

40

【0049】

一部の実施形態では、液体医薬製剤などの医薬製剤は、イロprostそれ自体、または薬学的に許容されるその塩、例えばトロメタミン塩を含んでいてもよい。一部の実施形態では、液体医薬製剤などの医薬製剤は、遊離塩基としてのトレprostチニル、または薬学的に許容されるその塩、例えばナトリウム塩を含んでいてもよい。

【0050】

液体医薬製剤などの医薬製剤は、人間などの対象に投与することによって肺高血圧症を

50

治療するのに使用されてもよい。一部の実施形態では、液体医薬製剤などの医薬製剤を投与することは、吸入によって行われてもよい。一部の実施形態では、肺高血圧症は、肺動脈高血圧症であってもよい。さらに一部の実施形態では、肺高血圧症は、間質性肺疾患を伴う肺高血圧症であってもよい。

【0051】

一部の実施形態では、液体医薬製剤などの医薬製剤を投与することは、単回投与イベントまたは単回用量イベントで行われてもよい。一部の実施形態では、単回投与イベントまたは単回用量イベントでの呼吸数は、20呼吸（または吸入）または19呼吸（または吸入）または18呼吸（または吸入）または17呼吸（または吸入）または16呼吸（または吸入）または15呼吸（または吸入）または14呼吸（または吸入）または13呼吸（または吸入）または12呼吸（または吸入）または11呼吸（または吸入）または10呼吸（または吸入）または9呼吸（または呼吸（または吸入）吸入）または8呼吸（または吸入）または7呼吸（または吸入）または6呼吸（または吸入）または5呼吸（または吸入）または4呼吸（または吸入）または3呼吸（または吸入）または2呼吸（または吸入）または1呼吸（または吸入）を超えなくてもよい。

10

【0052】

一部の実施形態では、液体医薬製剤などの医薬製剤を投与する単回イベントは、約10、7、5、3、2、または1分未満であってもよい。

【0053】

吸入により、液体医薬製剤などの医薬製剤を投与するための1日当たりの単回投与イベントの回数は、様々であってもよい。例えば、1日当たりの単回投与イベントの回数は、1日当たり1、2、3、4、5、または6回であってもよい。一部の実施形態では、1日当たりの単回投与イベントの回数は、少なくとも2回、例えば1日当たり2から5イベント、または1日当たり2から3イベントであってもよい。

20

【0054】

一部の実施形態では、液体医薬製剤などの医薬製剤は、例えば、定量噴霧吸入器および/またはパルス式ネブライザなどのパルス式吸入デバイスによって投与されてもよい。パルス式吸入デバイスは、例えば、参照によりそのそれぞれの内容全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第20080200449号明細書、米国特許第9,358,240号明細書；第9,339,507号明細書；第10,376,525号明細書；および第10,716,793号明細書に開示されている。

30

【0055】

液体医薬製剤などの医薬製剤の単回投与イベントで吸入によって投与されるイロプロストまたは薬学的に許容されるその塩の用量または量は、様々であってもよい。一部の実施形態では、イロプロストの単回投与イベントの用量は、少なくとも2 μ gまたは少なくとも2.5 μ gであってもよい。一部の実施形態では、イロプロストの単回投与イベントの用量は、2 μ gから10 μ gまたは2 μ gから9 μ gまたは2.5 μ gから5 μ g、またはこれらの範囲内の任意の値もしくは下位範囲であってもよい。一部の実施形態では、1日の投与イベント全てにわたり投与されるイロプロストの日用量は、15 μ g未満もしくは15 μ g以下、または14 μ g未満もしくは14 μ g以下、または13 μ g未満もしくは13 μ g以下、または12 μ g未満もしくは12 μ g以下、または11 μ g未満もしくは11 μ g以下、または10 μ g未満もしくは10 μ g以下、または9 μ g未満もしくは9 μ g以下、または8 μ g未満もしくは8 μ g以下、または7 μ g未満もしくは7 μ g以下、または6 μ g未満もしくは6 μ g以下、または5 μ g未満でもよい。

40

【0056】

液体医薬製剤などの医薬製剤の単回投与イベントで、吸入によって投与されるトレプロスチニル、そのプロドラッグ、薬学的に許容されるその塩、またはそのプロドラッグの薬学的に許容される塩の用量または量は、様々であってもよい。一部の実施形態では、トレプロスチニルの単回投与イベントの用量は、少なくとも5 μ gまたは少なくとも6 μ gであってもよい。一部の実施形態では、トレプロスチニルの単回投与イベントの用量は、5

50

μg から $120\ \mu\text{g}$ または $18\ \mu\text{g}$ から $120\ \mu\text{g}$ または $6\ \mu\text{g}$ から $96\ \mu\text{g}$ または $7.5\ \mu\text{g}$ から $100\ \mu\text{g}$ または $10\ \mu\text{g}$ から $100\ \mu\text{g}$ または $15\ \mu\text{g}$ から $100\ \mu\text{g}$ 、 $15\ \mu\text{g}$ から $90\ \mu\text{g}$ または $15\ \mu\text{g}$ から $75\ \mu\text{g}$ または $30\ \mu\text{g}$ から $75\ \mu\text{g}$ 、またはこれらの範囲内の任意の値もしくはは下位範囲であってもよい。

【0057】

一部の実施形態では、液体医薬製剤などの医薬製剤は、呼吸困難または息切れなどの肺高血圧症の少なくとも1つの望ましくない症状を経験する患者に、状況に応じて（即ち、必要に応じて）で投与されてもよい。

【0058】

イロプロストおよびトレプロスチニルの両方を含有する液体医薬製剤などの医薬製剤は、トレプロスチニルを含有しない以外は同じであるイロプロスト製剤の場合よりも高いイロプロストの安定性を有していてもよい。

10

【0059】

イロプロストおよびトレプロスチニルの両方を含有する液体医薬製剤などの医薬製剤は、新たに調製された製剤であってもよい製剤が保存安定であるようであってもよい。好ましくは製剤は、少なくとも18カ月、より好ましくは少なくとも24カ月、保存することが可能でありまたは保存される。一部の実施形態では、製剤は、少なくとも2週間または少なくとも1カ月または少なくとも6週間または少なくとも2カ月または少なくとも10週間または少なくとも3カ月、または2週間から3カ月または1カ月から3カ月または1カ月から2カ月間、保存することが可能でありまたは保存される。一部の実施形態では、好ましくは保存後の製剤中のイロプロストの量は、保存前の製剤中のイロプロストの量の少なくとも90%または少なくとも91%または少なくとも92%または少なくとも93%または少なくとも94%になり得る。一部の実施形態では、そのような保存は、約20°Cなどの温度よりも下で製剤を冷却することなしに行ってもよい。例えば、一部の実施形態では、保存は、約20°C から約50°C または約22°C から約45°C または約25°C から約40°C の温度で行ってもよい。

20

【0060】

一部の実施形態では、液体医薬製剤などの医薬製剤は、容器に保存されてもよい。一部の実施形態では、容器は密閉容器であってもよい。一部の実施形態では、容器は、バイアルまたはアンブルであってもよい。一部の実施形態では、容器は、ガラス容器、即ちガラスで作製された容器であってもよい。一部の実施形態では、容器は、プラスチック容器、即ちプラスチックで作製された容器であってもよい。プラスチックの非限定的な例には、ポリオレフィン、例えばポリプロピレン、およびポリエチレン、例えば低密度ポリエチレン（LDPE）が含まれる。一部の実施形態では、容器は、開閉することができる取外し可能なキャップ、例えばガラス容器に装着されるゴム密閉キャップを備える。

30

【0061】

液体医薬製剤などの医薬製剤の剤形も、容器内に提供される。一部の実施形態では、剤形は、吸入用の剤形であってもよい。一部の実施形態では、容器は密閉容器であってもよい。一部の実施形態では、容器は、バイアルまたはアンブルであってもよい。一部の実施形態では、容器は、ガラス容器、即ちガラスで作製された容器であってもよい。一部の実施形態では、容器は、プラスチック容器、即ちプラスチックで作製された容器であってもよい。プラスチックの非限定的な例には、ポリオレフィン、例えばポリプロピレン、およびポリエチレン、例えば低密度ポリエチレン（LDPE）が含まれる。容器内の液体医薬製剤などの医薬製剤の量は、様々であってもよい。一部の実施形態では、容器は、液体医薬製剤を0.5 mL から50 mL または1 mL から30 mL または2 mL から20 mL 含有していてもよい。

40

【0062】

本明細書に記述される実施形態は、さらに、以下の実施例により例示されるが決してこれらに限定されるものではない。

【実施例】

50

【 0 0 6 3 】

[実施例 1]

イロプロストおよびトレプロスチニル製剤の開発

この実施例の目的は、イロプロストおよびトレプロスチニルの吸入製剤に関する製剤開発作業について記述することである。等張製剤を、pH 6.5 を目標に開発した。

【 0 0 6 4 】

【表 1】

表 1. 定義

用語	定義
ACN	アセトニトリル
HPLC	高性能液体クロマトグラフィ
H ₃ PO ₄	リン酸
NaCl	塩化ナトリウム
UV	紫外線

10

【 0 0 6 5 】

手順

溶解度評価

100 μg/mL のイロプロストの溶解度を、目視検査および HPLC - UV 分析によって、5 つの異なる pH レベルで評価した。イロプロストのストック溶液を、1 mg/mL でエタノール中に調製した。ストック溶液を、各緩衝剤で 10 倍に希釈し、十分に混合した。緩衝溶液を、任意の沈殿に関して目視検査した。緩衝溶液を、0.45 μm のナイロンフィルタで濾過し、その後、HPLC により分析した。緩衝剤および関連ある pH を、表 2 に示す。溶解度分析に関する HPLC 条件を、表 3 に示す。

20

【 0 0 6 6 】

【表 2】

表 2. 緩衝剤および関連ある pH.

緩衝剤	測定された pH
10 mM クエン酸塩	2.89
10 mM 酢酸塩	5
10 mM リン酸塩	6.23
10 mM リン酸塩	7.27
10 mM リン酸塩	8.60

30

40

【 0 0 6 7 】

50

【表 3】

表 3. 溶解度分析に関する HPLC 条件.

時間(分)	%A (水中 0.1% H ₃ PO ₄)	%B (ACN 中 0.1% H ₃ PO ₄)
0	80	20
5	80	20
15	50	50
25	20	80
25.1	80	20
30	80	20
流量	0.4 mL/分	
カラム	Waters BEH HPLC C8 (1.7µm, 2.1mm x 100mm)	
カラム区画	40°C	
注入体積	2 µL	
収集および速度	205 nm, 5Hz	
ニードル洗浄液	50:50 水:ACN	

10

20

【0068】

製剤開発

イロプロスト製剤開発

イロプロスト製剤を、2つの異なる NaCl 濃度で、10 µg/mL で調製した。5 mg/mL のストックイロプロスト溶液をエタノール中で調製し、製剤中、500 倍に希釈した。製剤を、pH 6.5 で 10 mM リン酸ナトリウム緩衝剤で緩衝させた。NaCl を、115 mM および 125 mM の最終塩濃度に向けて添加した。製剤の浸透圧を評価した。

30

【0069】

イロプロストおよびトレプロスチニル製剤開発

イロプロストおよびトレプロスチニルの2種の製剤を、10 µg/mL のイロプロストおよび 600 µg/mL のトレプロスチニルで調製した。5 mg/mL のストックイロプロスト溶液をエタノール中で調製し、製剤中、500 倍に希釈した。トレプロスチニルを、製剤中に定量的に計量した。製剤を、2つの異なる NaCl 濃度、115 および 125 mM で、10 mM リン酸ナトリウム緩衝剤で緩衝させた。トレプロスチニルの添加後、3 ~ 4 滴の 1 N NaOH を添加して、緩衝剤中にトレプロスチニルを可溶化した。さらなる pH 調節を行って、製剤の pH を目標 6.5 の 0.5 以内にした。製剤の浸透圧を評価した。

40

【0070】

イロプロストおよびトレプロスチニルの2種の製剤を、20 µg/mL のイロプロストおよび 600 µg/mL のトレプロスチニルで調製した。5 mg/mL のストックイロプロスト溶液をエタノール中に調製し、製剤中、250 倍に希釈した。トレプロスチニルを、製剤中に定量的に計量した。製剤を、2つの異なる NaCl 濃度、115 および 125 mM で、10 mM リン酸ナトリウム緩衝剤で緩衝させた。トレプロスチニルの添加後、3 ~ 4 滴の 1 N NaOH を添加して、緩衝剤中にトレプロスチニルを可溶化した。さらな

50

る pH 調節を行って、製剤の pH を目標 6.5 の 0.5 以内にした。製剤の浸透圧を評価した。

【0071】

結果および考察
溶解度評価

目に見える溶解度の課題は示されていない。目視観察および pH を、表 4 に示す。100 μg/mL のイロプロストを含有する 5 つの異なる緩衝溶液のクロマトグラムを、図に示す。目に見える粒子は示されていないが、クロマトグラフィ分析は、pH 6 よりも下で潜在的な溶解度の課題を示す。

【0072】

【表 4】

表 4. 緩衝したイロプロスト溶液の物理的観察および pH.

緩衝剤	初期 pH	最終 pH	観察
10 mM クエン酸塩	2.89	2.99	無色, 粒状物質は目視されず
10 mM 酢酸塩	5.00	5.08	無色, 粒状物質は目視されず
10 mM リン酸塩	6.23	6.36	無色, 粒状物質は目視されず
10 mM リン酸塩	7.27	7.42	無色, 粒状物質は目視されず
10 mM リン酸塩	8.60	8.59	無色, 粒状物質は目視されず

10

20

【0073】

製剤開発

イロプロスト製剤開発

115 および 125 mM の両方の塩濃度は、等張範囲内にあった。125 mM 製剤は、290 mOsm/kg の目標にさらに近かった。製剤および浸透圧を表 5 にまとめる。

【0074】

【表 5】

表 5. イロプロスト製剤および浸透圧.

製剤	測定された pH	測定された浸透圧 (mOsm/kg)
10 μg/mL イロプロスト, pH 6.5, 115 mM NaCl	6.45	272
10 μg/mL イロプロスト, pH 6.5, 125 mM NaCl	6.45	290

30

40

【0075】

イロプロストおよびトレプロスチニル製剤開発

トレプロスチニルは、製剤緩衝剤中に可溶化するため塩基の添加が必要であった。追加の pH 調節は、存在するイオンの増大を引き起こす。追加の pH 調節と組み合わせた第 2 の製剤 (20 μg/mL のイロプロストおよび 600 μg/mL のトレプロスチニル) の 125 mM の塩レベルは、上方の等張範囲近くの浸透圧をもたらす。115 mM の塩レベルが、等張溶液範囲の中心に向かって製剤を保持するのに最も良く適している。製剤および浸透圧を表 6 にまとめる。

【0076】

50

【表 6】

表 6. イロプロストおよびトレプロスチニル製剤および浸透圧.

製剤	測定された pH	測定された浸透圧(mOsm/kg)
10 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル, pH 6.5		
115 mM NaCl	6.51	281
125 mM NaCl	6.52	299
20 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル, pH 6.5		
115 mM NaCl	6.51	314
125 mM NaCl	6.54	337

10

【0077】

結論

pH 6.5 で 125 mM NaCl を含む 10 mM リン酸ナトリウム緩衝剤中 10 µg/mL でのイロプロストに関する製剤を、開発した。イロプロスト (10 および 20 µg/mL) およびトレプロスチニルを 600 µg/mL で、pH 6.5 の 115 mM NaCl を含む 10 mM リン酸ナトリウム緩衝剤中に含有する 2 種の製剤を、開発した。

20

【0078】

[実施例 2]

イロプロスト製剤の安定性試験

【0079】

30

40

50

【表 7】

表 7: 10 µg/mL イロプロスト、pH6.5、125mM NaCl、25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で、5mL
ガラスバイアル、試料の向き:逆さまに関する、安定性試験概要

属性 (試験方法)	試験間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
外観	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える粒状 物質を本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える粒状 物質を本質的に 含まない.	
pH USP <791>	6.6	6.5	6.6	
浸透圧 (mOsm/kg) USP <785>	288 mOsm/kg	290 mOsm/kg	289 mOsm/kg	
イロプロスト アッセイ(%LC) "目的への 適合性"	93.6 %LC	92.7 %LC	75.1 ¹	

10

20

30

¹ 再注入およびバイアル再添加で確認された結果.

【 0 0 8 0 】

40

50

【表 8】

表 8: 10 µg/mL イロプロスト, pH 6.5, 125 mM NaCl, 25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で, 5 mL
ガラスバイアルに関する、個々の不純物の概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
RRT~ 0.059 - 0.062	ND	1.4	0.99	
RRT~ 0.067	ND	ND	0.59	
RRT~ 0.214 - 0.220	0.53	0.5 1	0.55	
RRT~ 0.418	ND	0.3 8	ND	
RRT~ 0.433	ND	ND	0.25	
RRT~ 0.438	ND	ND	0.21	
RRT~ 0.450	ND	ND	0.16	
RRT~ 0.535	ND	ND	1.2	
RRT~ 0.543	ND	ND	0.90	
RRT~ 0.576	ND	ND	0.44	
RRT~ 0.584	ND	ND	0.38	
RRT~ 0.590	ND	ND	0.57	
RRT~ 0.653	ND	ND	0.16	
RRT~ 0.672	ND	ND	0.12	
RRT~ 0.707	ND	ND	0.32	
RRT~ 0.724	ND	ND	0.28	
RRT~ 0.772	ND	ND	1.2	
RRT~ 0.795	ND	ND	0.97	
不特定不純物の合計	0.53	2.3	9.3	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(< LOD). LOD は"検出限界"の略称である.

NR = 報告されず(≥LOD および <0.05%)

NT = 試験されず

【 0 0 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9: 10 µg/mL イロプロスト, pH 6.5, 125 mM NaCl, 40 ± 2 °C/75 ± 5%RH で, 5 mL
ガラスバイアル, 試料の向き: 逆さまに関する、安定性試験概要

属性 (試験方法)	試験間隔 (月数)			
	T=0	1	2	3
外観	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	
pH USP <791>	6.6	6.6	6.6	
浸透圧(mOsm/kg) USP <785>	288 mOsm/ kg	289 mOsm/kg	292 mOsm/kg	
イロプロストアッセイ(%LC) “目的への 適合性”	93.6 %LC	92.9 %LC	88.0 %LC	

10

20

【 0 0 8 2 】

30

40

50

【表 1 0】

表 10: 10 µg/mL イロプロスト, pH 6.5, 125 mM NaCl, 40 ± 2 °C/75 ± 5%RH で、5 mL ガラスバイアルに関する、個々の不純物の概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
RRT ~ 0.059 - 0.062	ND	0.9 9	0.86	
RRT ~ 0.158	ND	ND	0.20	
RRT ~ 0.214 - 0.220	0.53	0.5 6	0.54	
RRT ~ 0.418	ND	0.4 5	ND	
RRT ~ 0.435	ND	ND	0.45	
RRT ~ 0.560	ND	0.1 9	ND	
RRT ~ 0.584	ND	ND	0.76	
RRT ~ 0.743	ND	ND	0.32	
不特定 不純物の合計	0.53	2.2	3.1	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≥LOD および<0.05%)

NT = 試験されず

【 0 0 8 3】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 11: 10 µg/mL イロプロスト, pH 6.5, 125 mM NaCl, 25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で, 3 mL LDPE
 アンプルに関する、安定性試験概要

属性 (試験方法)	試験間隔 (月数)			
	T = 0	1	2	3
外観	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に含まない.	
pH USP <791>	6.6	6.6	6.6	
浸透圧(mOsm/kg) USP <785>	288 mOsm/kg	291 mOsm/kg	286 mOsm/kg	
イロプロストアッセイ(%LC) "目的への適合性"	93.6 %LC	89.2 %LC ¹	84.0 %LC	

10

20

¹ 試料の 2 つの注入は、約 4%異なった。

【 0 0 8 4 】

30

40

50

【表 1 2】

表 12: 10 µg/mL イロプロスト, pH 6.5, 125 mM NaCl, 25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で, 3 mL LDPE アンブルに関する、個々の不純物の概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
RRT ~ 0.059 - 0.062	ND	1.4	0.94	
RRT ~ 0.067	ND	ND	1.2	
RRT ~ 0.128	ND	0.4	0.48	
RRT ~ 0.214 - 0.220	0.53	0.5	ND	
RRT ~ 0.418	ND	0.6 7	ND	
RRT ~ 0.435	ND	ND	0.16	
RRT ~ 0.454 - 0.457	ND	0.1 3	0.12	
RRT ~ 0.462	ND	0.5	ND	
RRT ~ 0.500	ND	0.5 3	ND	
RRT ~ 0.535	ND	ND	0.25	
RRT ~ 0.543	ND	ND	0.20	
RRT ~ 0.576	ND	ND	0.16	
RRT ~ 0.590	ND	ND	0.14	
RRT ~ 0.623	ND	0.2 7	ND	
RRT ~ 0.634	ND	ND	0.29	
RRT ~ 0.654	ND	0.4	ND	
RRT ~ 0.724	ND	ND	0.13	
RRT ~ 0.772	ND	ND	0.13	
RRT ~ 0.795	ND	ND	0.19	
RRT ~ 0.820	ND	ND	0.41	
RRT ~ 0.877	ND	0.3 2	ND	
RRT ~ 0.939	ND	0.4 8	ND	
I RRT ~ 1.088	ND	ND	0.17	
RRT ~ 1.210	ND	0.9 3	ND	
不特定不純物の 合計	0.53	6.5	4.9	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≥LOD および <0.05%)

NT = 試験されず

【 0 0 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 13: 10 µg/mL イロプロスト, pH 6.5, 125 mM NaCl、40 ± 2 °C/75 ± 5%RH で、3 mL LDPE
 アンプルに関する、安定性試験概要

属性 (試験方法)	試験間隔 (月数)			
	T = 0	1	2	3
外観	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	
pH	6.6	6.6	6.6	
USP <791>				
浸透圧 (mOsm/kg)	288 mOsm /kg	289 mOsm/kg	284 mOsm/kg	
USP <785>				
イロプロスト アッセイ (%LC)	93.6 %LC	92.4 %LC	88.7 %LC	
"目的への 適合性"				

10

20

30

【 0 0 8 6 】

40

50

【表 1 4】

表 14: 10 µg/mL イロプロスト, pH 6.5, 125 mM NaCl, 40 ± 2 °C/75 ± 5%RH で, 3 mL LDPE
 アンプルに関する、個々の不純物の概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
RRT ~ 0.059 - 0.062	ND	0.92	0.78	
RRT ~ 0.122	ND	0.13	ND	
RRT ~ 0.127 - 0.128	ND	0.18	0.24	
RRT ~ 0.214 - 0.220	0.53	0.52	0.52	
RRT ~ 0.362	ND	0.13	ND	
RRT ~ 0.418	ND	0.88	ND	
RRT ~ 0.435	ND	ND	1.0	
RRT ~ 0.445	ND	0.51	ND	
RRT ~ 0.450	ND	ND	0.17	
RRT ~ 0.457	ND	ND	0.69	
RRT ~ 0.462	ND	0.63	ND	
RRT ~ 0.471	ND	0.38	ND	
RRT ~ 0.499 - 0.500	ND	0.43	0.22	
RRT ~ 0.623	ND	0.11	ND	
RRT ~ 0.654	ND	0.38	ND	
RRT ~ 0.692	ND	0.18	ND	
RRT ~ 0.707	ND	ND	0.26	
RRT ~ 0.724	ND	ND	0.13	
RRT ~ 1.119	ND	0.62	ND	
RRT ~ 1.367	ND	0.33	ND	
不特定不純物の 合計	0.53	6.3	4.0	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≥LOD および <0.05%)

NT = 試験されず

【 0 0 8 7 】

[実施例 3]

イロプロスト/トレプロスチニル製剤 1 の安定性試験

【 0 0 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 15】

表 15: 10 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル, pH 6.5, 115 mM NaCl,
25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で, 5 mL ガラスバイアルに関する、
安定性試験概要。 試料の向きは逆さま

属性 (試験方法)	試験間隔 (月数)			
	T=0	1	2	3
外観	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない。	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない。	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない。	
pH USP <791>	6.6	6.6	6.4	
浸透圧 (mOsm/kg) USP <785>	280 mOsm/kg	281 mOsm/kg	280 mOsm/kg	
イロプロストアッセイ (%LC) “目的への 適合性”	96.0 %LC	97.2 %LC	92.2 %LC	
トレプロスチニル アッセイ (%LC) “目的への 適合性”	97.6 %LC	96.7 %LC	97.9 %LC	

10

20

30

【0089】

40

50

【表 1 6】

表 16A: 10 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で, 5 mL ガラスバイアルに関する、
イロプロスト不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
RRT ~ 0.059 - 0.062	ND	1.3	3.1	
RRT ~ 0.067	ND	ND	3.7	
RRT ~ 0.214 - 0.220	ND	0.1 4	0.11	
RRT ~ 0.418	ND	0.3 9	ND	
RRT ~ 0.462	ND	0.1 1	ND	
RRT ~ 0.584	ND	ND	0.38	
RRT ~ 0.820	ND	ND	0.10	
イロプロスト 不特定不純物の合計	0.00	1.9	7.4	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≥LOD および<0.05%)

NT = 試験されず

【 0 0 9 0 】

【表 1 7】

表 16B: 10 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で, 5 mL ガラスバイアルに関する、
トレプロスチニル不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
T RRT ~ 1.017	ND	ND	0.10	
T RRT ~ 1.308	0.18	0.11	ND	
T RRT ~ 1.684	0.09	0.06	ND	
T RRT ~ 1.757	ND	ND	ND	
トレプロスチニル 不特定不純物の合計	0.27	0.17	0.10	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≥LOD および <0.05%)

NT = 試験されず

10

20

30

40

50

【 0 0 9 1 】

【 表 1 8 】

表 17: 10 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 40 ± 2 °C/75 ± 5%RH で, 5 mL ガラスバイアル、
試料の向き: 逆さまに関する、安定性試験概要

属性 (試験方法)	試験間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
外観	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	
pH USP <791>	6.6	6.6	6.6	
浸透圧 (mOsm/kg) USP <785>	280 mOsm/kg	280 mOsm/kg	280 mOsm/kg	
イロ [®] ロストアッセイ(%LC) "目的への適合性"	96.0 %LC	96.8 %LC	93.2 %LC	
トレプロスチニル アッセイ(%LC) "目的への適合性"	97.6 %LC	97.0% LC	97.9 %LC	

10

20

30

【 0 0 9 2 】

40

50

【表 1 9】

表 18A: 10 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 40 ± 2 °C/75 ± 5%RH で, 5 mL ガラスバイアルに関する、
イロプロスト不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
RRT ~ 0.059 - 0.062	ND	1.2	0.97	
RRT ~ 0.158	ND	ND	0.16	
RRT ~ 0.214 - 0.220	ND	0.12	0.13	
RRT ~ 0.418	ND	0.57	ND	
RRT ~ 0.435	ND	ND	0.46	
RRT ~ 0.560	ND	0.21	ND	
RRT ~ 0.584	ND	ND	0.66	
RRT ~ 0.743	ND	ND	0.37	
イロプロスト不特定不純物の 合計	0.00	2.1	2.7	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≥LOD および <0.05%)

NT = 試験されず

【 0 0 9 3】

【表 2 0】

表 18B: 10 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 40 ± 2 °C/75 ± 5%RH で, 5 mL ガラスバイアルに関する、
トレプロスチニル不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
TRRT ~ 1.017	ND	ND	0.10	
TRRT ~ 1.308	0.18	ND	ND	
TRRT ~ 1.684	0.09	0.06	0.06	
TRRT ~ 1.757	ND	ND	ND	
トレプロスチニル 不特定不純物の合計	0.27	0.06	0.16	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≥LOD および <0.05%)

NT = 試験されず

【 0 0 9 4】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

表 19: 10 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で, 3 mL LDPE アンプルに関する、
安定性試験概要

属性 (試験方法)	試験間隔(月数)			
	T=0	1	2	3
外観	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	
pH USP <791>	6.6	6.6	6.6	
浸透圧 (mOsm/kg) USP <785>	280 mOsm/kg	280 mOsm/kg	279 mOsm/kg	
イロプロストアッセイ(%LC) "目的への適合性"	96.0 %LC	96.9 %LC	93.8 %LC	
トレプロスチニル アッセイ(%LC) "目的への適合性"	97.6 %LC	96.9% LC	98.0 %LC	

10

20

30

40

50

【 0 0 9 5 】

【表 2 2】

表 20A: 10 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で, 3 mL LDPE アンプルに関する,
イロプロスト不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
RRT ~ 0.059 - 0.062	ND	1.7	0.90	
RRT ~ 0.128	ND	0.16	ND	
RRT ~ 0.214 - 0.220	ND	0.12	0.11	
RRT ~ 0.418	ND	0.6	ND	
RRT ~ 0.435	ND	ND	0.56	
RRT ~ 0.445	ND	0.1	ND	
RRT ~ 0.454	ND	0.51	ND	
RRT ~ 0.457 - 0.462	ND	0.16	0.12	
RRT ~ 0.499 - 0.500	ND	ND	0.13	
RRT ~ 0.654	ND	0.16	ND	
RRT ~ 0.820	ND	ND	0.23	
イロプロスト 不特定不純物の合計	0	3.5	2.1	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≥LOD および<0.05%)

NT = 試験されず

【 0 0 9 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

表 20B: 10 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロステチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で, 3 mL LDPE アンプルに関する、
トレプロステチニル不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
TRRT~ 1.017	ND	ND	0.10	
TRRT~ 1.308	0.18	0.09	0.06	
TRRT~ 1.684	0.09	ND	ND	
TRRT~ 1.757	ND	ND	ND	
トレプロステチニル 不特定不純物の合計	0.27	0.09	0.16	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≥LOD および<0.05%)

NT = 試験されず

【 0 0 9 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 21: 10 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 40 ± 2 °C/75 ± 5%RH で, 3 mL LDPE アンプルに関する、
安定性試験概要

属性(試験方法)	試験間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
外観	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない。	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない。	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない。	
pH USP <791>	6.6	6.6	6.7	
浸透圧 USP <785>	280 mOsm/kg	279 mOsm/kg	276 mOsm/kg	
イロプロストアッセイ(%LC) “目的への適合性”	96.0 %LC	97.7 %LC	93.4 %LC	
トレプロスチニル アッセイ(%LC) “目的への 適合性”	97.6 %LC	97.5 %LC	98.5 %LC	

10

20

30

【 0 0 9 8 】

40

50

【表 2 5】

表 22A: 10 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 40 ± 2 °C/75 ± 5%RH で, 3 mL LDPE アンプルに関する、
イロプロスト不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
RRT ~ 0.059 - 0.062	ND	1.4	0.90	
RRT ~ 0.078	ND	0.14	ND	
RRT ~ 0.122 - 0.127	ND	0.16	0.24	
RRT ~ 0.128	ND	0.11	ND	
RRT ~ 0.214 - 0.220	ND	0.15	0.12	
RRT ~ 0.405	ND	0.12	ND	
RRT ~ 0.418	ND	0.48	ND	
RRT ~ 0.435	ND	ND	1.2	
RRT ~ 0.445	ND	0.48	ND	
RRT ~ 0.454 - 0.457	ND	0.1	0.66	
RRT ~ 0.462	ND	0.41	ND	
RRT ~ 0.471	ND	0.43	ND	
RRT ~ 0.500	ND	0.14	ND	
RRT ~ 0.654	ND	0.17	ND	
RRT ~ 0.672	ND	ND	0.11	
RRT ~ 0.692	ND	0.24	ND	
RRT ~ 0.707	ND	ND	0.24	
RRT ~ 0.724	ND	ND	0.15	
RRT ~ 0.820	ND	ND	0.15	
イロプロスト 不特定不純物の 合計	0	4.6	3.8	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≥LOD および<0.05%)

NT = 試験されず

【 0 0 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

表 22B: 10 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 40 ± 2 °C/75 ± 5%RH で, 3 mL LDPE アンプルに関する、
トレプロスチニル不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
T RRT~ 1.308	ND	ND	0.10	
T RRT~ 1.308	0.18	ND	ND	
T RRT~ 1.684	0.09	ND	ND	
T RRT~ 1.757	ND	ND	ND	
トレプロスチニル 不特定不純物の合計	0.27	0.00	0.10	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≧LOD および<0.05%)

NT = 試験されず

10

20

【 0 1 0 0 】

[実施例 4]

イロプロスト/トレプロスチニル製剤 2 の安定性試験

【 0 1 0 1 】

30

40

50

【表 2 7】

表 23: 20 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl、25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で、5 mL ガラスバイアル
試料の向き: 逆さまに関する、安定性試験概要

属性 (試験方法)	試験間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
外観	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	
pH USP <791>	6.6	6.6	6.6	
浸透圧 (mOsm/kg) USP <785>	315 mOsm/kg	318 mOsm/kg	316 mOsm/kg	
イロプロストアッセイ (%LC) “目的への適合性”	97.1 %LC	95.4 %LC	94.1 %LC	
トレプロスチニル アッセイ(%LC) “目的への適合性”	97.5 %LC	96.9 %LC	97.9 %LC	

10

20

30

【 0 1 0 2 】

40

50

【表 2 8】

表 24A: 20 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で, 5 mL ガラスバイアルに関する、
イロプロスト不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
RRT ~ 0.059	ND	0.93	ND	
RRT ~ 0.214 - 0.220	0.36	0.12	0.10	
RRT ~ 0.435	ND	ND	0.20	
RRT ~ 0.500	ND	0.06	ND	
RRT ~ 0.584	ND	ND	0.21	
RRT ~ 0.916	ND	0.06	ND	
イロプロスト不特定 不純物の合計	0.36	1.2	0.51	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≧LOD および<0.05%)

NT = 試験されず

【 0 1 0 3 】

【表 2 9】

表 24B: 20 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で, 5 mL ガラスバイアルに関する、
トレプロスチニル不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
TRRT ~ 1.308	ND	ND	0.10	
TRRT ~ 1.308	0.18	0.1	0.08	
TRRT ~ 1.684	0.09	0.0	0.06	
TRRT ~ 1.757	ND	ND	ND	
トレプロスチニル 不特定不純物の合計	0.27	0.1	0.24	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≧LOD および<0.05%)

NT = 試験されず

【 0 1 0 4 】

10

20

30

40

50

【表 3 0】

表 25: 20 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 40 ± 2 °C/75 ± 5%RH で, 5 mL ガラスバイアル
試料の向き: 逆さまに関する、安定性試験概要

属性(試験方法)	試験間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
外観	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	
pH USP <791>	6.6	6.6	6.6	
浸透圧(mOsm/kg) USP <785>	315 mOsm/kg	319 mOsm/kg	317 mOsm/kg	
イロプロストアッセイ(%LC) “目的への適合性”	97.1 %LC	97.2 %LC	93.7 %LC	
トレプロスチニル アッセイ(%LC) “目的への 適合性”	97.5 %LC	96.9 %LC	98.2 %LC	

10

20

30

【 0 1 0 5】

40

50

【表 3 1】

表 26A: 20 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 40 ± 2 °C/75 ± 5%RH で, 5 mL ガラスバイアルに関する、
イロプロスト不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
RRT ~ 0.059	ND	0.7 8	ND	
RRT ~ 0.158	ND	ND	0.08	
RRT ~ 0.214 - 0.220	0.36	0.1 2	0.10	
RRT ~ 0.418	ND	0.2 8	ND	
RRT ~ 0.435	ND	ND	0.35	
RRT ~ 0.462	ND	0.0 5	ND	
RRT ~ 0.584	ND	ND	0.38	
RRT ~ 0.743	ND	ND	0.22	
イロプロスト 不特定不純物の 合計	0.36	1.2	1.1	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≧LOD および<0.05%)

NT = 試験されず

【 0 1 0 6 】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

表 26B: 20 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロステニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl、40 ± 2 °C/75 ± 5%RH で、5 mL ガラスバイアルに関する、
トレプロステニル不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
T RRT~ 1.017	ND	ND	0.10	
T RRT~ 1.308	0.18	ND	ND	
T RRT~ 1.684	0.09	0.06	0.06	
T RRT~ 1.757	ND	ND	ND	
トレプロステニル 不特定不純物の合計	0.27	0.06	0.16	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≥LOD および<0.05%)

NT = 試験されず

【 0 1 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

表 27: 20 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl、25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で、3 mL LDPE アンプルに関する、
安定性試験概要

属性 (試験方法)	試験間隔(月数)			
	T=0	1	2	3
外観	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない。	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない。	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない。	
pH USP <791>	6.6	6.6	6.6	
浸透圧 (mOsm/kg) USP <785>	315 mOsm/kg	315 mOsm/kg	314 mOsm/kg	
イロプロストアッセイ (%LC) “目的への適合性”	97.1 %LC	97.8 %LC	94.2 %LC	
トレプロスチニル アッセイ(%LC) “目的への適合性”	97.5 %LC	96.9 %LC	98.1 %LC	

10

20

30

【 0 1 0 8 】

40

50

【表 3 4】

表 28A: 20 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で, 3 mL LDPE アンプルに関する、
イロプロスト不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
RRT ~ 0.059	ND	0.83	ND	
RRT ~ 0.078	ND	0.08	ND	
RRT ~ 0.128	ND	0.18	ND	
RRT ~ 0.214 - 0.220	0.36	0.13	0.11	
RRT ~ 0.397	ND	0.05	ND	
RRT ~ 0.418	ND	0.34	ND	
RRT ~ 0.435	ND	ND	0.24	
RRT ~ 0.454 - 0.457	ND	0.07	0.09	
RRT ~ 0.462	ND	0.24	ND	
RRT ~ 0.500	ND	0.28	ND	
RRT ~ 0.623	ND	0.14	ND	
RRT ~ 0.654	ND	0.2	ND	
RRT ~ 0.707	ND	ND	0.06	
RRT ~ 0.820	ND	ND	0.12	
RRT ~ 0.877	ND	0.07	ND	
RRT ~ 0.939	ND	0.22	ND	
イロプロスト 不特定不純物の 合計	0.36	2.8	0.62	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≥LOD および<0.05%)

NT = 試験されず

【 0 1 0 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

表 28B: 20 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロステニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 25 ± 2 °C/60 ± 5%RH で, 3 mL LDPE アンプルに関する、
トレプロステニル不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
T RRT~ 1.017	ND	ND	0.10	
T RRT~ 1.308	0.18	0.07	0.06	
T RRT~ 1.684	0.09	ND	ND	
T RRT~ 1.757	ND	ND	ND	
トレプロステニル 不特定不純物の合計	0.27	0.07	0.15	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≧LOD および <0.05%)

NT = 試験されず

【 0 1 1 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 29: 20 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl、 40 ± 2 °C/ 75 ± 5 %RH で、3 mL LDPE アンプルに関する、
安定性試験概要

属性 (試験方法)	試験間隔(月数)			
	T=0	1	2	3
外観	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	透明, 無色溶液, 目に見える 粒状物質を 本質的に 含まない.	
pH USP <791>	6.6	6.6	6.6	
浸透圧 (mOsm/kg) USP <785>	315 mOsm/kg	314 mOsm/kg	310 mOsm/kg	
イロプロストアッセイ (%LC) “目的への適合性”	97.1 %LC	97.9 %LC	94.4 %LC	
トレプロスチニル アッセイ(%LC) “目的への 適合性”	97.5 %LC	97.6 %LC	98.6 %LC	

10

20

30

40

50

【 0 1 1 1 】

【表 3 7】

表 30A: 20 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 40 ± 2 °C/75 ± 5%RH で, 3 mL LDPE アンプルに関する、
イロプロスト不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
RRT ~ 0.059 - 0.062	ND	0.73	0.59	
RRT ~ 0.078	ND	0.07	ND	
RRT ~ 0.122 - 0.127	ND	0.06	0.09	
RRT ~ 0.128	ND	0.13	ND	
RRT ~ 0.214 - 0.220	0.36	0.14	0.12	
RRT ~ 0.405	ND	0.07	ND	
RRT ~ 0.418	ND	0.41	ND	
RRT ~ 0.435	ND	ND	0.56	
RRT ~ 0.445	ND	0.26	ND	
RRT ~ 0.454 - 0.457	ND	ND	0.25	
RRT ~ 0.462	ND	0.29	ND	
RRT ~ 0.471	ND	0.18	ND	
RRT ~ 0.500	ND	0.17	ND	
RRT ~ 0.623	ND	0.06	ND	
RRT ~ 0.653 - 0.654	ND	0.22	0.05	
RRT ~ 0.692	ND	0.09	ND	
RRT ~ 0.707	ND	ND	0.10	
RRT ~ 0.724	ND	ND	0.06	
RRT ~ 0.820	ND	ND	0.13	
イロプロスト 不特定不純物の 合計	0.36	2.9	1.9	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≧LOD および<0.05%)

NT = 試験されず

【 0 1 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 8】

表 30B: 20 µg/mL イロプロスト, 600 µg/mL トレプロスチニル,
pH 6.5, 115 mM NaCl, 40 ± 2 °C/75 ± 5%RH で, 3 mL LDPE アンブルに関する、
トレプロスチニル不純物概要

相対保持時間	間隔(月数)			
	T = 0	1	2	3
T _{RRT} ~ 1.017	ND	ND	0.10	
T _{RRT} ~ 1.308	0.18	ND	ND	
T _{RRT} ~ 1.684	0.09	ND	ND	
T _{RRT} ~ 1.757	ND	ND	ND	
トレプロスチニル 不特定不純物の合計	0.27	0.00	0.10	

全ての不純物について、RRT および調整面積が 0.05%以上の不純物の調整面積率を報告

ND = 検出されず(<LOD)

NR = 報告されず(≥LOD および<0.05%)

NT = 試験されず

10

【 0 1 1 3 】

結論

実施例 2 ~ 4 の安定性試験の結果は、イロプロストが意外にも、トレプロスチニルを含有しなかった実施例 2 の製剤と比較して、実施例 3 および 4 のトレプロスチニル含有製剤 1 および 2 においてさらに安定であることを示す。いかなる理論にも拘泥するものではないが、これらの結果は、イロプロスト分子が、実施例 3 および 4 の製剤 1 および 2 においてトレプロスチニル分子に結合している可能性があることを、示し得る。

20

【 0 1 1 4 】

前述の内容は、特定の好ましい実施形態について言及するが、本発明はそのように限定されないことが理解されよう。開示された実施形態に様々な修正を行ってもよく、そのような修正は本発明の範囲内にあるものとするを、当業者なら思い付くであろう。

【 0 1 1 5 】

本明細書で引用される刊行物、特許出願、および特許は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

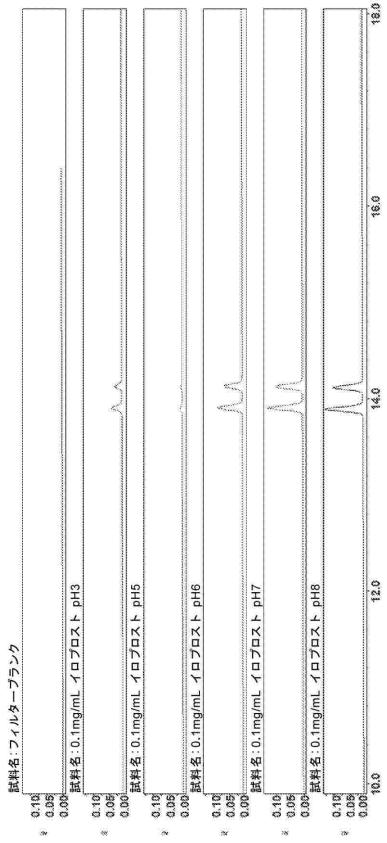
30

40

50

【 図 面 】
【 図 1 】

図



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2023/062136
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K9/00	A61K31/5575	A61K31/5578
		A61P9/04
		A61P9/08
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VOSWINCKEL ROBERT ET AL: "Favorable Effects of Inhaled Treprostinil in Severe Pulmonary Hypertension Results From Randomized Controlled Pilot Studies", JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, vol. 48, no. 8, 2006, pages 1672-1681, XP029654281, ISSN: 0735-1097, DOI: 10.1016/J.JACC.2006.06.062	1, 2, 6-8, 10-12, 15
Y	page 1673, left-hand column	1, 3, 6-21
A	-----	4, 5, 22-84
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/>
		See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 5 May 2023	Date of mailing of the international search report 12/05/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Collura, Alessandra	

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2023/062136

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>GESSLER TOBIAS: "Inhalation of repurposed drugs to treat pulmonary hypertension", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 133, 8 June 2018 (2018-06-08), pages 34-44, XP085525255, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2018.06.003</p>	1-3, 6-21
A	<p>page 38, left-hand column, last paragraph</p>	4, 5, 22-84
Y	<p>VOSWINCKEL R ET AL: "Metered dose inhaler delivery of treprostinil for the treatment of pulmonary hypertension", PULMONARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, ACADEMIC PRESS, GB, vol. 22, no. 1, 1 February 2009 (2009-02-01), pages 50-56, XP025882998, ISSN: 1094-5539, DOI: 10.1016/J.PUPT.2008.11.009 [retrieved on 2008-11-30]</p>	1-3, 6-21
A	<p>page 54, left-hand column, last paragraph - page 55, left-hand column</p>	4, 5, 22-84
Y	<p>M. GOMBERG-MAITLAND ET AL: "Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension", EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, vol. 31, no. 4, 1 April 2008 (2008-04-01), pages 891-901, XP055116868, ISSN: 0903-1936, DOI: 10.1183/09031936.00097107</p>	1-3, 6-21
A	<p>page 895, right-hand column, last paragraph - page 896, right-hand column, paragraph 1 page 898, left-hand column, paragraphs 2, 3, 5</p>	4, 5, 22-84
Y	<p>WO 2011/134478 A2 (THROMBOLOGIC APS [DK]; JOHANSSON PAER [SE]) 3 November 2011 (2011-11-03)</p>	1-3, 6-21
A	<p>page 34, lines 9-15 claims 1-3 page 32, lines 23-30</p>	4, 5, 22-84
Y	<p>WO 2007/134292 A2 (UNITED THERAPEUTICS CORP [US]; OLSCHESKI HORST [DE] ET AL.) 22 November 2007 (2007-11-22)</p>	1-3, 6-21
A	<p>claims 36-43</p>	4, 5, 22-84

2

Form PCTISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/062136

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011134478	A2	03-11-2011	EP 2563369 A2	06-03-2013
			US 2013040898 A1	14-02-2013
			WO 2011134478 A2	03-11-2011

WO 2007134292	A2	22-11-2007	CA 2654492 A1	22-11-2007
			CN 101495122 A	29-07-2009
			EP 2026816 A2	25-02-2009
			ES 2707548 T3	04-04-2019
			JP 5797376 B2	21-10-2015
			JP 2009537246 A	29-10-2009
			JP 2014114269 A	26-06-2014
			JP 2016006066 A	14-01-2016
			JP 2019112434 A	11-07-2019
			KR 20090007797 A	20-01-2009
			US 2008200449 A1	21-08-2008
			US 2010076083 A1	25-03-2010
			US 2012216801 A1	30-08-2012
			US 2016143868 A1	26-05-2016
			US 2019365778 A1	05-12-2019
			US 2020171044 A1	04-06-2020
			US 2022008436 A1	13-01-2022
			US 2022218720 A1	14-07-2022
			US 2022323459 A1	13-10-2022
			US 2023062605 A1	02-03-2023
			WO 2007134292 A2	22-11-2007

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/5575(2006.01)

F I

A 6 1 K 31/5575

A 6 1 P 43/00 1 1 2

テーマコード (参考)

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

4 7 0 2

(72)発明者

パテル, ラヴィ

アメリカ合衆国 ノース カロライナ州 2 7 5 1 9 , ケーリー, マグノリア ベンド ループ 1 2 2 1

(72)発明者

ガーリー, ロバート スチュワート

アメリカ合衆国 オレゴン州 9 7 0 3 4 , レイク オスウィーゴ, フェアウェイ ロード 8 8 8

(72)発明者

フレンチ, エリザベス アン

アメリカ合衆国 ノース カロライナ州 2 7 5 3 9 , アベックス, カンターウッド ドライブ 4 0 9

F ターム (参考)

4C076 AA12 AA29 BB27 CC11 CC15 CC44 DD23 DD26Z DD37 FF14

FF36 FF61 GG45

4C086 AA01 AA02 DA02 MA02 MA03 MA04 MA05 MA13 MA17 MA56

NA03 NA05 ZA42 ZA59 ZC12 ZC51 ZC75