

【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26年5月8日(2014.5.8)

【公表番号】特表2014-507484(P2014-507484A)

【公表日】平成26年3月27日(2014.3.27)

【年通号数】公開・登録公報2014-016

【出願番号】特願2013-557930(P2013-557930)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 38/26 (2006.01)

A 6 1 K 38/28 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 K 38/27 (2006.01)

A 6 1 K 47/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 P 3/08 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 37/28

A 6 1 K 37/26

A 6 1 K 37/24

A 6 1 K 37/36

A 6 1 K 47/20

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/36

A 6 1 P 3/08

A 6 1 P 3/10

【手続補正書】

【提出日】平成26年3月24日(2014.3.24)

【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】

非経口注射用の安定な溶液であって、

(a) 緩衝液から乾燥させたグルカゴンまたはその塩であって、該乾燥させたグルカゴ

ンがpH記憶を有する、グルカゴンまたはその塩と；

(b) 非プロトン性極性溶媒と

を含み、

該乾燥させたグルカゴンが、該非プロトン性極性溶媒中で再構成されかつ可溶化された場合に、該pH記憶を維持している、溶液。

【請求項2】

前記溶液の水分含有量が5%未満である、請求項1記載の溶液。

【請求項3】

前記緩衝液が不揮発性緩衝液である、請求項1または2記載の溶液。

【請求項4】

前記不揮発性緩衝液が、グリシン緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、またはそれらの混合物から選択される、請求項3記載の溶液。

【請求項5】

前記pH記憶が前記不揮発性緩衝液中の前記グルカゴンのpHとほぼ等しい、請求項3または4記載の溶液。

【請求項6】

前記乾燥させたグルカゴンのpH記憶が約2から約3である、請求項1または2記載の溶液。

【請求項7】

前記非プロトン性極性溶媒が、ジメチルスルホキシド(DMSO)、n-メチルピロリドン(NMP)、酢酸エチル、およびそれらの混合物から選択される、請求項1または2記載の溶液。

【請求項8】

前記溶液の凍結点を低下させる共溶媒をさらに含み、該共溶媒が、エタノール、プロピレングリコール、グリセロール、およびそれらの混合物から選択される、請求項1または2記載の溶液。

【請求項9】

糖質、デンプン、およびそれらの混合物から選択される安定化賦形剤をさらに含む、請求項1または2記載の溶液。

【請求項10】

約0.1mg/mLから溶解性限度までの前記乾燥させたグルカゴンを含む、請求項1または2記載の溶液。

【請求項11】

約0.1mg/mLから約100mg/mLの前記乾燥させたグルカゴン、または約1mg/mLから約30mg/mLの該乾燥させたグルカゴンを含む、請求項1または2記載の溶液。

【請求項12】

前記緩衝液がグリシン緩衝液であり、かつ、前記非プロトン性溶媒がジメチルスルホキシド(DMSO)である、請求項1または2記載の溶液。

【請求項13】

糖質、デンプン、およびそれらの混合物から選択される安定化賦形剤をさらに含む、請求項12記載の溶液。

【請求項14】

前記安定化賦形剤がトレハロースである、請求項13記載の溶液。

【請求項15】

(a) 乾燥したグルカゴンになるまで、緩衝液中のグルカゴンまたはその塩を含む混合物を乾燥させる段階であって、該乾燥したグルカゴンがpH記憶を有する、段階と；

(b) 該乾燥したグルカゴンを非プロトン性極性溶媒中で再構成する段階とを含み、

溶液の水分含有量が5%未満であり、かつ、該乾燥したグルカゴンが、該非プロトン性極性溶媒中で再構成されかつ可溶化された場合に、該pH記憶を維持している、非経口注射用の安定な該溶液を作製する方法。

## 【請求項 16】

前記非プロトン性極性溶媒中の約0.1mg/mLから溶解性限度までの前記乾燥したグルカゴンを添加する段階を含む、請求項15記載の方法。

## 【請求項 17】

前記非プロトン性極性溶媒中の約0.1mg/mLから約100mg/mLの前記乾燥したグルカゴン、または該非プロトン性極性溶媒中の約1mg/mLから約30mg/mLの該乾燥したグルカゴンを添加する段階を含む、請求項15記載の方法。

## 【請求項 18】

前記緩衝液が、グリシン緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、およびそれらの混合物から選択される不揮発性緩衝液である、請求項15記載の方法。

## 【請求項 19】

前記乾燥したグルカゴンのpH記憶が約2から約3である、請求項15記載の方法。

## 【請求項 20】

前記非プロトン性極性溶媒が、ジメチルスルホキシド（DMSO）、n-メチルピロリドン（NMP）、酢酸エチル、およびそれらの混合物から選択される、請求項15記載の方法。

## 【請求項 21】

前記緩衝液がグリシン緩衝液であり、かつ、前記非プロトン性溶媒がジメチルスルホキシド（DMSO）である、請求項15記載の方法。

## 【請求項 22】

前記混合物が、糖質、デンプン、およびそれらの混合物から選択される安定化賦形剤をさらに含む、請求項21記載の方法。

## 【請求項 23】

前記安定化賦形剤がトレハロースである、請求項22記載の方法。

## 【請求項 24】

非経口的に投与されるように用いられる、請求項1～14のいずれか一項記載の安定な溶液。

## 【請求項 25】

非経口的に投与されるように用いられる、低血糖の処置における使用のための請求項1～14のいずれか一項記載の安定な溶液。

## 【請求項 26】

非経口的に投与されるように用いられる、糖尿病の処置における使用のための請求項1～14のいずれか一項記載の安定な溶液。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

[本発明1001]

非経口注射用の安定な製剤であって、

（a）ペプチドが不揮発性緩衝液中において乾燥されており、かつ、乾燥させた該ペプチドが、該不揮発性緩衝液中の該ペプチドのpHとほぼ等しいpH記憶を有する、該ペプチドまたはその塩と；

（b）非プロトン性極性溶媒と  
を含み、

該製剤の水分含有量が5%未満であり、かつ、該乾燥させたペプチドが、該非プロトン性極性溶媒中で再構成される場合に、該不揮発性緩衝液中のペプチドのpHとほぼ等しいpH記憶を維持する、製剤。

[本発明1002]

前記ペプチドまたはその塩が、グルカゴン、ブラムリンチド、インスリン、ロイプロリ

ド、LHRHアゴニスト、副甲状腺ホルモン（PTH）、アミリン、ボツリヌス毒素、ヘマタイド、アミロイドペプチド、コレシスチキニン、コノトキシニン、胃抑制ペプチド、インスリン様成長因子、成長ホルモン放出因子、抗菌因子、グラチラマー、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）、GLP-1アゴニスト、エキセナチド、それらの類似体、およびそれらの混合物からなる群より選択される、本発明1001の製剤。

[本発明1003]

前記ペプチドがグルカゴンである、本発明1002の製剤。

[本発明1004]

前記ペプチドがグラチラマーである、本発明1002の製剤。

[本発明1005]

前記不揮発性緩衝液が、グリシン緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、およびそれらの混合物から選択される、本発明1001の製剤。

[本発明1006]

前記不揮発性緩衝液がグリシン緩衝液である、本発明1005の製剤。

[本発明1007]

前記不揮発性緩衝液がクエン酸緩衝液およびリン酸緩衝液の混合物である、本発明1005の製剤。

[本発明1008]

前記非プロトン性極性溶媒が、ジメチルスルホキシド（DMSO）、n-メチルピロリドン（NMP）、酢酸エチル、およびそれらの混合物から選択される、本発明1001の製剤。

[本発明1009]

前記非プロトン性極性溶媒がDMSOである、本発明1008の製剤。

[本発明1010]

前記非プロトン性極性溶媒がDMSOおよびNMPの混合物である、本発明1008の製剤。

[本発明1011]

前記非プロトン性極性溶媒がDMSOおよび酢酸エチルの混合物である、本発明1008の製剤

。

[本発明1012]

前記製剤の凍結点を低下させる共溶媒をさらに含み、該共溶媒が、エタノール、プロピレングリコール、グリセロール、およびそれらの混合物から選択される、本発明1001の製剤。

[本発明1013]

前記共溶媒がエタノールまたはプロピレングリコールである、本発明1012の製剤。

[本発明1014]

前記共溶媒が、前記製剤中に約10%（w/v）から約50%（w/v）の範囲の量で存在する、本発明1012の製剤。

[本発明1015]

安定化賦形剤をさらに含む、本発明1001の製剤。

[本発明1016]

前記安定化賦形剤が糖質、デンプン、およびそれらの混合物から選択される、本発明1015の製剤。

[本発明1017]

前記安定化賦形剤が糖質である、本発明1016の製剤。

[本発明1018]

前記糖質がトレハロースである、本発明1017の製剤。

[本発明1019]

前記安定化賦形剤がデンプンである、本発明1016の製剤。

[本発明1020]

前記デンプンがヒドロキシエチルデンプン（HES）である、本発明1019の製剤。

[本発明1021]

前記安定化賦形剤が、前記製剤中に約1% (w/v) から約60% (w/v) の範囲の量で存在する、本発明1015の製剤。

[本発明1022]

前記製剤の水分含有量が約0.01% から約3%である、本発明1001の製剤。

[本発明1023]

前記製剤の水分含有量が約2%未満である、本発明1001の製剤。

[本発明1024]

前記製剤の水分含有量が約1%未満である、本発明1001の製剤。

[本発明1025]

前記非プロトン性極性溶媒中で再構成される場合の前記ペプチドのpH記憶が、前記不揮発性緩衝液中のペプチドのpHの1pH単位以内である、本発明1001の製剤。

[本発明1026]

前記非プロトン性極性溶媒中で再構成される場合の前記ペプチドのpH記憶が、前記不揮発性緩衝液中のペプチドのpHのpH単位の半分以上以内である、本発明1001の製剤。

[本発明1027]

前記ペプチドが約2.0から約3.0のpH記憶を有する、本発明1001の製剤。

[本発明1028]

前記ペプチドが約4.0から約6.0のpH記憶を有する、本発明1001の製剤。

[本発明1029]

前記ペプチドが約6.0から約8.0のpH記憶を有する、本発明1001の製剤。

[本発明1030]

前記ペプチドが、前記製剤中に約0.5mg/mLから約100mg/mLの範囲の量で存在する、本発明1001の製剤。

[本発明1031]

前記ペプチドが、前記製剤中に約1mg/mLから約50mg/mLの範囲の量で存在する、本発明1030の製剤。

[本発明1032]

前記ペプチドが塩酸塩または酢酸塩である、本発明1001の製剤。

[本発明1033]

40 で少なくとも1ヶ月間安定である、本発明1001の製剤。

[本発明1034]

4 で少なくとも1週間安定である、本発明1001の製剤。

[本発明1035]

非経口注射用の安定な製剤であって、

(a) グルカゴンが不揮発性緩衝液中において乾燥されており、かつ、乾燥させた該グルカゴンが、グリシン緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、およびそれらの混合物から選択される該不揮発性緩衝液中の該グルカゴンのpHとほぼ等しいpH記憶を有し、該乾燥させたグルカゴンのpH記憶が約2.0から約3.0である、該グルカゴンと；

(b) ジメチルスルホキシド (DMSO)、n-メチルピロリドン (NMP)、酢酸エチル、およびそれらの混合物から選択される、非プロトン性極性溶媒とを含み、

該製剤の水分含有量が1%未満であり、かつ、該乾燥させたグルカゴンが、該非プロトン性極性溶媒中で再構成される場合に、該不揮発性緩衝液中のグルカゴンのpHとほぼ等しいpH記憶を維持する、製剤。

[本発明1036]

前記製剤の凍結点を低下させる共溶媒をさらに含み、該共溶媒が、エタノール、プロピレングリコール、グリセロール、およびそれらの混合物から選択される、本発明1035の製剤。

[本発明1037]

糖質、デンプン、およびそれらの混合物から選択される安定化賦形剤をさらに含む、本

発明1035の製剤。

[本発明1038]

前記グルカゴンが、前記製剤中に約1mg/mLから約50mg/mLの範囲の量で存在する、本発明1035の製剤。

[本発明1039]

非経口注射用の安定な製剤であって、

(a) 第一のペプチドが第一の不揮発性緩衝液中において乾燥されており、かつ、第一の乾燥させたペプチドが、該第一の不揮発性緩衝液中の該第一のペプチドのpHとほぼ等しい第一のpH記憶を有する、該第一のペプチドまたはその塩と；

(b) 第二のペプチドが第二の不揮発性緩衝液中において乾燥されており、かつ、第二の乾燥させたペプチドが、該第二の不揮発性緩衝液中の該第二のペプチドのpHとほぼ等しい第二のpH記憶を有する、該第二のペプチドまたはその塩と；

(c) 非プロトン性極性溶媒と  
を含み、

該製剤の水分含有量が5%未満であり、該第一の乾燥させたペプチドが、該非プロトン性極性溶媒中で再構成される場合に、該第一の不揮発性緩衝液中の第一のペプチドのpHとほぼ等しい第一のpH記憶を維持し、かつ、該第二の乾燥させたペプチドが、該非プロトン性極性溶媒中で再構成される場合に、該第二の不揮発性緩衝液中の第二のペプチドのpHとほぼ等しい第二のpH記憶を維持する、製剤。

[本発明1040]

前記第一のペプチドまたはその塩および前記第二のペプチドまたはその塩のそれぞれが、グルカゴン、ブラムリンチド、インスリン、ロイプロリド、LHRHアゴニスト、副甲状腺ホルモン(PTH)、アミリン、ボツリヌス毒素、ヘマタイド、アミロイドペプチド、コレシスチキニン、コノトキシニン、胃抑制ペプチド、インスリン様成長因子、成長ホルモン放出因子、抗菌因子、グラチラマー、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、GLP-1アゴニスト、エキセナチド、それらの類似体、およびそれらの混合物からなる群より選択される、本発明1039の製剤。

[本発明1041]

前記第一のペプチドがブラムリンチドであり、かつ、前記第二のペプチドがインスリンである、本発明1040の製剤。

[本発明1042]

前記第一のペプチドがグルカゴンであり、かつ、前記第二のペプチドがエキセナチドである、本発明1040の製剤。

[本発明1043]

前記不揮発性緩衝液が、グリシン緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、およびそれらの混合物から選択される、本発明1039の製剤。

[本発明1044]

前記第一の不揮発性緩衝液および前記第二の不揮発性緩衝液が同じである、本発明1039の製剤。

[本発明1045]

前記第一の不揮発性緩衝液および前記第二の不揮発性緩衝液が異なる、本発明1039の製剤。

[本発明1046]

前記非プロトン性極性溶媒が、ジメチルスルホキシド(DMSO)、n-メチルピロリドン(NMP)、酢酸エチル、およびそれらの混合物から選択される、本発明1039の製剤。

[本発明1047]

前記製剤の凍結点を低下させる共溶媒をさらに含み、該共溶媒が、エタノール、プロピレングリコール、グリセロール、およびそれらの混合物から選択される、本発明1039の製剤。

[本発明1048]

前記第一の不揮発性緩衝液中の第一のペプチドおよび前記第二の不揮発性緩衝液中の第二のペプチドの一方または両方が安定化賦形剤をさらに含む、本発明1039の製剤。

[本発明1049]

前記安定化賦形剤が、糖質、デンプン、およびそれらの混合物から選択される、本発明1048の製剤。

[本発明1050]

前記第一のpH記憶のpHが、前記第二のpH記憶のpHの1pH単位以内である、本発明1039の製剤。

[本発明1051]

前記第一のpH記憶のpHが、前記第二のpH記憶のpHより1pH単位上回る、本発明1039の製剤。

[本発明1052]

前記第一のpH記憶が約3.0から約5.0であり、かつ、前記第二のpH記憶が約6.0から約8.0である、本発明1039の製剤。

[本発明1053]

前記第一のペプチドおよび前記第二のペプチドの一方または両方が、前記製剤中に約0.5mg/mLから約100mg/mLの範囲の量で存在する、本発明1039の製剤。

[本発明1054]

前記製剤の水分含有量が約0.01%から約3%である、本発明1039の製剤。

[本発明1055]

前記製剤の水分含有量が約2%未満である、本発明1039の製剤。

[本発明1056]

非経口注射用の安定な製剤であって、

(a) インスリンが、グリシン緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、およびそれらの混合物から選択される第一の不揮発性緩衝液中において乾燥されており、かつ、乾燥させた該インスリンが、該第一の不揮発性緩衝液中の該インスリンのpHとほぼ等しい第一のpH記憶を有し、該第一のpH記憶が約1.5から約2.5または約6.0から約8.0である、該インスリンと；

(b) プラムリンチドが、グリシン緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、およびそれらの混合物から選択される第二の不揮発性緩衝液中において乾燥されており、かつ、乾燥させた該プラムリンチドが、該第二の不揮発性緩衝液中の該プラムリンチドのpHとほぼ等しい第二のpH記憶を有し、該第二のpH記憶が約3.0から約5.0である、該プラムリンチドと；

(c) ジメチルスルホキシド (DMSO)、n-メチルピロリドン (NMP)、酢酸エチル、およびそれらの混合物から選択される、非プロトン性極性溶媒とを含み、

該製剤の水分含有量が1%未満であり、該乾燥させたインスリンが、該非プロトン性極性溶媒中で再構成される場合に、該第一の不揮発性緩衝液中のインスリンのpHとほぼ等しい第一のpH記憶を維持し、かつ、該乾燥させたプラムリンチドが、該非プロトン性極性溶媒中で再構成される場合に、該第二の不揮発性緩衝液中のプラムリンチドのpHとほぼ等しい第二のpH記憶を維持する、製剤。

[本発明1057]

前記製剤の凍結点を低下させる共溶媒をさらに含み、該共溶媒が、エタノール、プロピレングリコール、グリセロール、およびそれらの混合物から選択される、本発明1056の製剤。

[本発明1058]

前記第一の不揮発性緩衝液中の第一のペプチドおよび前記第二の不揮発性緩衝液中の第二のペプチドの一方または両方が、糖質、デンプン、およびそれらの混合物から選択される安定化賦形剤をさらに含む、本発明1056の製剤。

[本発明1059]

前記第一の不揮発性緩衝液および前記第二の不揮発性緩衝液が同じである、本発明1056の製剤。

[本発明1060]

前記第一の不揮発性緩衝液および前記第二の不揮発性緩衝液が異なる、本発明1056の製剤。

[本発明1061]

前記インスリンおよび前記ブラムリンチドのそれぞれが、前記製剤中に約1mg/mLから約50mg/mLの範囲の量で存在する、本発明1056の製剤。

[本発明1062]

非経口注射用の安定な製剤であって、  
ペプチドまたはその塩と；  
非プロトン性極性溶媒と  
を含み、

該製剤の水分含有量が5%未満である、製剤。

[本発明1063]

前記ペプチドまたはその塩が、グルカゴン、ブラムリンチド、インスリン、ロイプロリド、LHRHアゴニスト、副甲状腺ホルモン（PTH）、アミリン、ボツリヌス毒素、ヘマタイド、アミロイドペプチド、コレシスチキニン、コノトキシニン、胃抑制ペプチド、インスリン様成長因子、成長ホルモン放出因子、抗菌因子、グラチラマー、それらの類似体、およびそれらの混合物からなる群より選択される、本発明1062の製剤。

[本発明1064]

不揮発性緩衝液をさらに含む、本発明1062の製剤。

[本発明1065]

安定化賦形剤をさらに含む、本発明1062の製剤。

[本発明1066]

疾患、状態、または障害を処置、軽減、または予防するのに有効な量の本発明1001～1065のいずれかの安定な製剤を対象に投与することにより処置、軽減、または予防する該疾患、該状態、または該障害を処置するための方法。

[本発明1067]

低血糖を処置するのに有効な量の本発明1035～1038のいずれかの安定な製剤を対象に投与することにより該低血糖を処置するための方法。

[本発明1068]

糖尿病を処置するのに有効な量の本発明1056～1061のいずれかの安定な製剤を対象に投与することにより該糖尿病を処置するための方法。

[本発明1069]

シリンジを用いることにより前記安定な製剤を投与する、本発明1066～1068のいずれかの方法。

[本発明1070]

ペン型注射装置を用いることにより前記安定な製剤を投与する、本発明1066～1068のいずれかの方法。

[本発明1071]

自動注入装置を用いることにより前記安定な製剤を投与する、本発明1066～1068のいずれかの方法。

[本発明1072]

ポンプを用いることにより前記安定な製剤を投与する、本発明1066～1068のいずれかの方法。

[本発明1073]

（a）乾燥したペプチド粉末になるまで、不揮発性緩衝液中のペプチドまたはその塩を含む混合物を乾燥させる段階であって、該乾燥したペプチド粉末が、該不揮発性緩衝液中のペプチドのpHとほぼ等しいpH記憶を有する、段階と；



(b) 該乾燥したペプチド粉末を非プロトン性極性溶媒中で再構成する段階とを含み、

製剤の水分含有量が5%未満であり、かつ、該乾燥したペプチド粉末が、該非プロトン性極性溶媒中で再構成される場合に、該不揮発性緩衝液中のペプチドのpHとほぼ等しいpH記憶を維持する、

非経口注射用の安定な該製剤を作製する方法。

[本発明1074]

前記ペプチドまたはその塩が、グルカゴン、ブラムリンチド、インスリン、ロイプロリド、LHRHアゴニスト、副甲状腺ホルモン(PTH)、アミリン、ボツリヌス毒素、ヘマタイド、アミロイドペプチド、コレシスチキニン、コノトキシニン、胃抑制ペプチド、インスリン様成長因子、成長ホルモン放出因子、抗菌因子、グラチラマー、エキセナチド、それらの類似体、およびそれらの混合物からなる群より選択される、本発明1073の方法。

[本発明1075]

前記ペプチドがグルカゴンである、本発明1074の方法。

[本発明1076]

前記不揮発性緩衝液が、グリシン緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、およびそれらの混合物から選択される、本発明1073の方法。

[本発明1077]

前記非プロトン性極性溶媒が、ジメチルスルホキシド(DMSO)、n-メチルピロリドン(NMP)、酢酸エチル、およびそれらの混合物から選択される、本発明1073の方法。

[本発明1078]

前記ペプチドおよび前記不揮発性緩衝液を安定化賦形剤と共に乾燥させる段階をさらに含み、該安定化賦形剤が糖質、デンプン、およびそれらの混合物から選択される、本発明1073の方法。

[本発明1079]

段階(b)が、非プロトン性極性溶媒と前記製剤の凍結点を低下させる共溶媒とを含む溶液中で、乾燥したペプチド粉末を再構成することを含み、該共溶媒が、エタノール、プロピレングリコール、グリセロール、およびそれらの混合物から選択される、本発明1073の方法。

[本発明1080]

前記不揮発性緩衝液中のペプチドのpHが、前記乾燥したペプチド粉末が約2.0から約3.0のpH記憶を有するようなpHである、本発明1073の方法。

[本発明1081]

前記不揮発性緩衝液中のペプチドのpHが、前記乾燥したペプチド粉末が約4.0から約6.0のpH記憶を有するようなpHである、本発明1073の方法。

[本発明1082]

前記不揮発性緩衝液中のペプチドのpHが、前記乾燥したペプチド粉末が約4.0から約5.0のpH記憶を有するようなpHである、本発明1073の方法。

[本発明1083]

前記ペプチドが、前記混合物中に約0.5mg/mLから約100mg/mLの範囲の量で存在する、本発明1073の方法。

[本発明1084]

前記製剤の水分含有量が約0.01%から約3%である、本発明1073の方法。

[本発明1085]

(a) 第一の乾燥したペプチド粉末になるまで、第一の不揮発性緩衝液中の第一のペプチドまたはその塩を含む第一の混合物を乾燥させる段階であって、該第一の乾燥したペプチド粉末が、該第一の不揮発性緩衝液中の該第一のペプチドのpHとほぼ等しい第一のpH記憶を有する、段階と；

(b) 第二の乾燥したペプチド粉末になるまで、第二の不揮発性緩衝液中の第二のペプチドまたはその塩を含む第二の混合物を乾燥させる段階であって、該第二の乾燥したペプ

チド粉末が、該第二の不揮発性緩衝液中の該第二のペプチドのpHとほぼ等しい第二のpH記憶を有する、段階と；

(c) 該第一の乾燥したペプチド粉末および該第二の乾燥したペプチド粉末を非プロトン性極性溶媒中で再構成する段階とを含み、

製剤の水分含有量が5%未満であり、該第一の乾燥したペプチド粉末が、該非プロトン性極性溶媒中で再構成される場合に、該第一の不揮発性緩衝液中の第一のペプチドのpHとほぼ等しい第一のpH記憶を維持し、かつ、該第二の乾燥したペプチド粉末が、該非プロトン性極性溶媒中で再構成される場合に、該第二の不揮発性緩衝液中の第二のペプチドのpHとほぼ等しい第二のpH記憶を維持する、  
非経口注射用の安定な該製剤を作製する方法。

[本発明1086]

前記第一のペプチドまたはその塩および前記第二のペプチドまたはその塩のそれぞれが、グルカゴン、ブラムリンチド、インスリン、ロイプロリド、LHRHアゴニスト、副甲状腺ホルモン(PTH)、アミリン、ボツリヌス毒素、ヘマタイド、アミロイドペプチド、コレシスチキニン、コノトキシニン、胃抑制ペプチド、インスリン様成長因子、成長ホルモン放出因子、抗菌因子、グラチラマー、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、GLP-1アゴニスト、エキセナチド、それらの類似体、およびそれらの混合物からなる群より選択される、本発明1085の方法。

[本発明1087]

前記第一のペプチドがブラムリンチドであり、かつ、前記第二のペプチドがインスリンである、本発明1085の方法。

[本発明1088]

前記第一のペプチドがグルカゴンであり、かつ、前記第二のペプチドがエキセナチドである、本発明1085の方法。

[本発明1089]

前記不揮発性緩衝液が、グリシン緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、およびそれらの混合物から選択される、本発明1085の方法。

[本発明1090]

前記第一の不揮発性緩衝液および前記第二の不揮発性緩衝液が同じである、本発明1085の方法。

[本発明1091]

前記第一の不揮発性緩衝液および前記第二の不揮発性緩衝液が異なる、本発明1085の方法。

[本発明1092]

前記非プロトン性極性溶媒が、ジメチルスルホキシド(DMSO)、n-メチルピロリドン(NMP)、酢酸エチル、およびそれらの混合物から選択される、本発明1085の方法。

[本発明1093]

前記第一のpH記憶および前記第二のpH記憶の一方または両方が約2.0から約3.0である、本発明1085の方法。

[本発明1094]

前記第一のpH記憶および前記第二のpH記憶の一方または両方が約4.0から約6.0である、本発明1085の方法。

[本発明1095]

前記第一のpH記憶および前記第二のpH記憶の一方または両方が約6.0から約8.0である、本発明1085の方法。

[本発明1096]

前記第一のペプチドおよび前記第二のペプチドの一方または両方が、前記製剤中に約0.5mg/mLから約100mg/mLの範囲の量で存在する、本発明1085の方法。

[本発明1097]

前記製剤の水分含有量が約0.01%から約3%である、本発明1085の方法。

[本発明1098]

前記製剤の水分含有量が約2%未満である、本発明1085の方法。

本発明の他の目的、特徴、および利点は、当業者であれば、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかになると考えられる。