

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6535338号
(P6535338)

(45) 発行日 令和1年6月26日 (2019.6.26)

(24) 登録日 令和1年6月7日 (2019.6.7)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/661 (2006.01)	A 6 1 K 31/661
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 9/19
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18

請求項の数 46 (全 171 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-552486 (P2016-552486)	(73) 特許権者	514284822
(86) (22) 出願日	平成26年11月6日 (2014.11.6)		エアロミクス・インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2016-536370 (P2016-536370A)		Aeromics, Inc.
(43) 公表日	平成28年11月24日 (2016.11.24)		アメリカ合衆国44106-3008オハ
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/064441		イオ州クリーブランド、シダー・アベニュー
(87) 国際公開番号	W02015/069956		11000番、スウィート270
(87) 国際公開日	平成27年5月14日 (2015.5.14)	(74) 代理人	100101454
審査請求日	平成29年11月2日 (2017.11.2)		弁理士 山田 卓二
(31) 優先権主張番号	61/900, 878	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成25年11月6日 (2013.11.6)		弁理士 青山 篠
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100106518
(31) 優先権主張番号	61/900, 946		弁理士 松谷 道子
(32) 優先日	平成25年11月6日 (2013.11.6)	(74) 代理人	100138911
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 櫻井 陽子

最終頁に続く

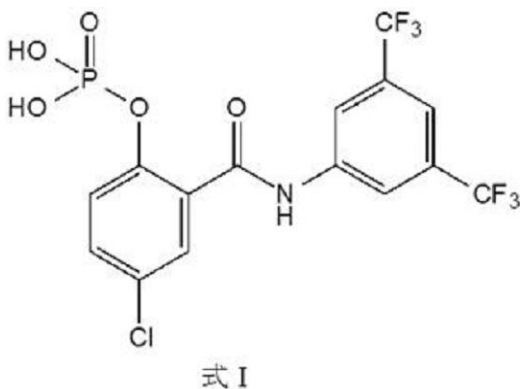
(54) 【発明の名称】 新規製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リン酸二水素 2- {[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル(式 I)

【化 1】



10

および 1 種以上の 固体ブレンステッド塩基 を含む、水溶液で溶解して注射剤を形成するための医薬組成物。

【請求項 2】

0.1 mg ~ 2 g の式 I を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 3】

組成物の水溶液への溶解により、該組成物が 7～10.5、7.5～10.5 または 8～10.5 の pH を有する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

1 種以上の ブレンステッド塩基 の共役酸が 6～11、7～11、8～11、9～11 または 10～11 の pKa を有する、請求項 1～3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

1 種以上の ブレンステッド塩基 が次の 1 個以上である、請求項 1～4 のいずれかに記載の医薬組成物：

- a) C_{1-8} - アルキルモノー、ジーまたはトリカルボン酸塩、
- b) リン酸塩、
- c) アミンおよび／またはその塩、
- d) 酢酸塩、
- e) 水酸化物および／またはアルコキシド塩、
- f) 炭酸塩および／または炭酸水素塩、および／または
- g) ホウ酸塩。

10

【請求項 6】

10mg～1500mg の 1 種以上の ブレンステッド塩基 を含む、請求項 1～5 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7】

20

1 種以上の ブレンステッド塩基 が、金属クエン酸塩、金属リン酸塩、金属炭酸塩、および／またはアミンおよび／またはその塩である、請求項 1～6 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 8】

1 種以上の ブレンステッド塩基 が、 H_2NR^{20} 、 $HNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{21}R^{22}$ 、および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して、場合により 1 個以上の -OH で置換されていてよい C_{1-8} アルキルである〕である、請求項 1～7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 9】

1 種以上の ブレンステッド塩基 が、アルカリ金属炭酸塩、クエン酸ナトリウム、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、メグルミン、エタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩および／またはリン酸ナトリウムである、請求項 1～6 のいずれかに記載の医薬組成物。

30

【請求項 10】

リン酸ナトリウムが Na_2HPO_4 である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

1 種以上の ブレンステッド塩基 がメグルミン および／またはエタノールアミン である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

式 I：1 種以上の ブレンステッド塩基 のモル比が少なくとも 1：2 である、請求項 1～11 のいずれかに記載の医薬組成物。

40

【請求項 13】

式 I と 1 種以上の ブレンステッド塩基 を一緒に製粉する、請求項 1～12 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 14】

静脈内注射用である、請求項 1～13 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 15】

室温で 1 週間後に <5% N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドを有する、請求項 1～14 のいずれかに記載の医薬組成物。

50

【請求項 16】

式 I が凍結乾燥されている、請求項 1 ～ 15 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 17】

式 I が非晶質である、請求項 1 ～ 16 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 18】

水溶液が、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液、または乳酸リンゲルである、請求項 1 ～ 17 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 19】

マンニトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、ソルビトール、グルコース、ラフィノース、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、デキストラン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、エチレンジアミン四酢酸もしくはその塩、またはポリソルベート 80 の 1 種以上をさらに含む、請求項 1 ～ 18 のいずれかに記載の医薬組成物。

10

【請求項 20】

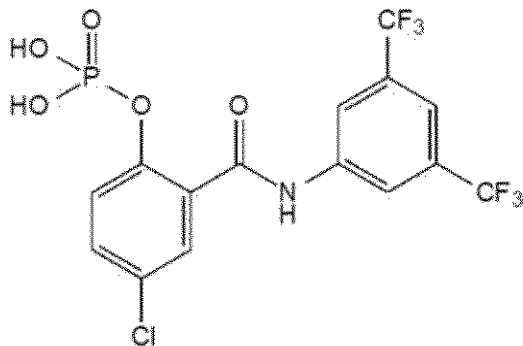
請求項 1 ～ 19 のいずれかに記載の医薬組成物の製造法であって、式 I と 1 種以上のブレンステッド塩基を混合することを含む、方法。

【請求項 21】

リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニル(式 I)

20

【化 2】



式 I

30

および 1 種以上の固体ブレンステッド塩基を含む、式 I および該 1 種以上のブレンステッド塩基を水溶液で溶解して注射剤を形成するためのキット。

【請求項 22】

式 I と 1 種以上のブレンステッド塩基が、同じ容器にあるかまたは 1 個以上の異なる容器内にある、請求項 21 に記載のキット。

【請求項 23】

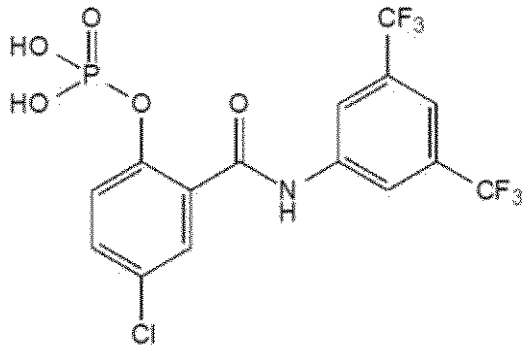
水溶液をさらに含む、請求項 21 または 22 に記載のキット。

【請求項 24】

リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニル(式 I)

40

【化 3】



式 I

10

を第 1 の容器内に含み、水溶液に溶解した 1 種以上のブレンステッド塩基を第 2 の容器内に含む、式 I および該水溶液を混合して注射剤を形成するためのキット。

【請求項 2 5】

1 種以上のブレンステッド塩基の共役酸が 6 ～ 11、7 ～ 11、8 ～ 11、9 ～ 11 または 10 ～ 11 の pKa を有する、請求項 2 1 ～ 2 4 のいずれかに記載のキット。

【請求項 2 6】

1 種以上のブレンステッド塩基が次の 1 個以上である、請求項 2 1 ～ 2 5 のいずれかに記載のキット：

20

- a) C_{1-8} - アルキルモノー、ジーまたはトリカルボン酸塩、
- b) リン酸塩、
- c) アミンおよび／またはその塩、
- d) 酢酸塩、
- e) 水酸化物および／またはアルコキシド塩、
- f) 炭酸塩および／または炭酸水素塩、および／または
- g) ホウ酸塩。

【請求項 2 7】

1 種以上のブレンステッド塩基が、アミンおよび／またはその塩である、請求項 2 1 ～ 2 6 のいずれかに記載のキット。

30

【請求項 2 8】

1 種以上のブレンステッド塩基が、 H 、 NR^{20} 、 $HNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{21}R^{22}$ 、および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して、場合により 1 個以上の $-OH$ で置換されていてよい C_{1-8} アルキルである〕である、請求項 2 1 ～ 2 7 のいずれかに記載のキット。

【請求項 2 9】

1 種以上のブレンステッド塩基が、 H 、 NR^{20} および／またはその塩〔ここで、 R^{20} は、場合により 1 個以上の $-OH$ で置換されていてよい C_{1-8} アルキルである〕である、請求項 2 1 ～ 2 8 のいずれかに記載のキット。

【請求項 3 0】

40

1 種以上のブレンステッド塩基が、アルカリ金属炭酸塩、クエン酸ナトリウム、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、メグルミン、エタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩および／またはリン酸ナトリウムである、請求項 2 1 ～ 2 6 のいずれかに記載のキット。

【請求項 3 1】

リン酸ナトリウムが Na_2HPO_4 である、請求項 3 0 に記載のキット。

【請求項 3 2】

1 種以上のブレンステッド塩基がメグルミンおよび／またはエタノールアミンである、請求項 3 0 に記載のキット。

【請求項 3 3】

50

式 I が凍結乾燥されている、請求項 2 1 ～ 3 2 のいずれかに記載のキット。

【請求項 3 4】

式 I が非晶質である、請求項 2 1 ～ 3 3 のいずれかに記載のキット。

【請求項 3 5】

水溶液が、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液、または乳酸リンゲルである、請求項 2 1 ～ 3 4 のいずれかに記載のキット。

【請求項 3 6】

水溶液が、注射用滅菌水または注射用 0.9 % 塩化ナトリウムである、請求項 3 5 に記載のキット。

【請求項 3 7】

マンニトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、ソルビトール、グルコース、ラフィノース、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、デキストラン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、エチレンジアミン四酢酸またはその塩、およびポリソルベート 80 の 1 種以上をさらに含む、請求項 2 1 ～ 3 6 のいずれかに記載のキット。

【請求項 3 8】

式 I を必要とする患者に投与するための指示をさらに含む、請求項 2 1 ～ 3 7 のいずれかに記載のキット。

【請求項 3 9】

浮腫、てんかん、網膜虚血、心筋虚血、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、片頭痛、視神経脊髄炎、神経膠芽腫、線維筋痛症、多発性硬化症、低ナトリウム血症、過剰な体液貯留、または卵巣過剰刺激症候群を処置または管理するための、請求項 1 ～ 1 9 のいずれかに記載の医薬組成物、または請求項 2 1 ～ 3 8 のいずれかに記載のキット。

【請求項 4 0】

浮腫を処置または管理するための、請求項 3 9 に記載の医薬組成物またはキット。

【請求項 4 1】

浮腫が、脳浮腫、脊髄浮腫、視神経浮腫、網膜浮腫、心性浮腫または肺浮腫である、請求項 4 0 に記載の医薬組成物またはキット。

【請求項 4 2】

浮腫が、脳浮腫である、請求項 4 1 に記載の医薬組成物またはキット。

【請求項 4 3】

脳浮腫が、頭部外傷、卒中、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、てんかん発作、感染、代謝障害、低酸素症、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト・ヤコブ病、ループス脳炎、心停止、微小重力暴露、放射線被曝または侵襲性中枢神経系処置の結果である、請求項 4 2 に記載の医薬組成物またはキット。

【請求項 4 4】

脳浮腫が、虚血性卒中、外傷性脳傷害、閉鎖性頭部外傷、または低酸素症の結果である、請求項 4 2 に記載の医薬組成物またはキット。

【請求項 4 5】

脳浮腫が、虚血性卒中の結果である、請求項 4 4 に記載の医薬組成物またはキット。

【請求項 4 6】

脳浮腫が細胞毒性脳浮腫である、請求項 4 2 ～ 4 5 のいずれかに記載の医薬組成物またはキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2013 年 1 1 月 6 日出願の米国仮出願 61 / 900,878 号、2013 年 1 1 月 6 日出願の米国仮出願 61 / 900,946 号および 2013 年 1 1 月 6 日出願の米国仮出願 61 / 900,919 号に基づく優先権を主張する。

10

20

30

40

50

【0002】

技術分野

提供されるのは、下記リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルの新規製剤およびその使用である。

【背景技術】

【0003】

背景

アクアポリンは、細胞の内外への水の流れを仲介する分子水チャネルとして作用する細胞膜タンパク質である。水が細胞膜を通過するのはある程度の受動的拡散または浸透があるが、細胞内外への水の急速かつ選択的輸送にはアクアポリンが関与する。この水チャネルは、イオンおよび他の溶質の通過を遮断しながら細胞の内外に水分子のみを選択的に導出入し、それにより細胞の膜電位を維持する。アクアポリンは、細菌、植物から動物までの事実上全ての生命体に見られる。ヒトにおいて、それらは全身の細胞に見られる。

10

【0004】

アクアポリン阻害剤、例えば、AQP4および／またはAQP2の阻害剤は、水不均衡の疾患、例えば浮腫(特に脳および脊髄の浮腫)、低ナトリウム血症および過剰な体液貯留、ならびにてんかん、網膜虚血および眼の他の疾患、心筋虚血、心筋虚血／再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症および視神経脊髄炎のような疾患、ならびに片頭痛の処置または管理に有用であり得る。

【0005】

20

アクアポリン、例えばAQP4またはAQP2の特異的かつ証明された阻害剤は、本出願以前には知られていなかった。ある種の抗てんかん剤またはスルホンアミド剤(例えば、アセチルスルファニルアミド、アセタゾラミド、6-エトキシベンゾチアゾール-2-スルホンアミド、トピラメート、ゾニサミド、フェニトイン、ラモトリジンおよびスマトリプタン)がAQP4の阻害剤である可能性が一時期報告されていたが、後にこれは誤りであったことが確認された。Yang et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2008, 16, 7489-7493。AQP2の直接阻害剤は報告されていない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

30

【非特許文献1】Yang et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2008, 16, 7489-7493

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

それゆえに、アクアポリンを選択的に阻害する化合物が必要とされている。さらに、アクアポリンを選択的に阻害する化合物の送達に使用でき、患者に容易に投与できる製剤が必要とされる。

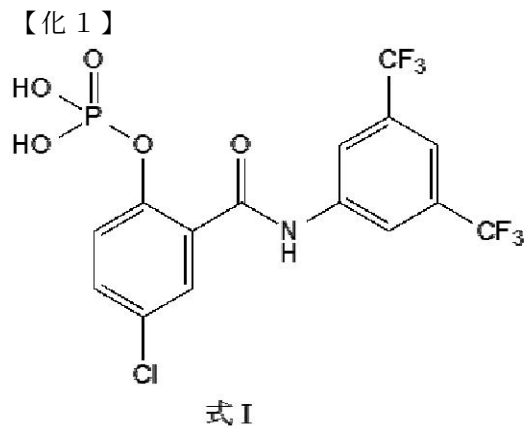
【課題を解決するための手段】

【0008】

40

要約

ここに提供されるのは、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニル(式I)



10

を含む医薬組成物およびその使用である。

【0009】

また、ここに提供されるのは、リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含むキットである。

【0010】

また、ここに提供されるのは、アクアポリンが介在する疾患または状態、例えば、水不均衡疾患または状態およびその他の疾患、例えば、

脳または脊髄の浮腫、例えば、脳浮腫、例えば頭部外傷、虚血性卒中、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、てんかん発作、感染、代謝障害、低酸素症(一般的全身性低酸素症および心停止による低酸素症を含む)、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト・ヤコブ病、ループス脳炎、心停止、微小重力および／または放射線被曝または侵襲性中枢神経系処置、例えば、神経系外科手術、血管内血餅除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または脳深部刺激の結果としての脳浮腫または、例えば、脊髄外傷、例えば、脊髄圧迫の結果としての脊髄浮腫；または視神経浮腫、例えば、微小重力および／または放射線被曝の結果としての視神経浮腫；または

20

網膜浮腫；または

肺浮腫；または

30

例えば、心不全(HF)、肝硬変、ネフローゼ障害、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)または不妊症処置の結果としての低ナトリウム血症または過剰体液貯留；または

卵巣過剰刺激症候群；または

てんかん、網膜虚血または眼内圧および／または組織水和の異常と関係する他の眼疾患、心筋虚血、心筋虚血／再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎または神経膠芽腫；または

線維筋痛症；または

多発性硬化症；または

片頭痛

40

を処置または管理する方法であって、処置を必要とする患者に治療有効量のリン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を投与することを含む、方法である。

【0011】

本開示が適用される他の領域は、以下の詳細な記載から明らかである。詳細な記載および具体例は、本開示の好ましい態様を示しながら、説明の目的のためのみに意図され、本開示の範囲を限定することを意図しないことが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図 1】 0.76 mg/kg N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ

50

ー2-ヒドロキシベンズアミド(化合物1)を使用する水毒性マウスモデルの生存率曲線を示す。

【0013】

【図2】マウス水毒性モデルにおける、MRI脳体積解析によるN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物1)による脳浮腫形成の阻害を示す(n=14マウス/処置)。浮腫形成の時間経過を、薬物を使用しない場合と0.76mg/kgのN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物1)を使用した場合を対比して示す。最初の5.67分の時点は、最初の注射後走査中の脳の中央の走査切片と一致する。その後の各時点と同様に配置する。データは、単一指数方程式：

【数1】

$$V/V_0 = V_i + dV_{max}(1 - e^{(-kt)}) ;$$

〔式中、 V/V_0 = 相対的脳体積、 V_i = 初期相対的脳体積、 dV_{max} = 相対的脳体積の最大変化、 k = 一次速度定数(分⁻¹)および t = 時間(分)である。〕に合致する。

【0014】

【図3】ハイスループットスクリーニングに使用したカルセイン蛍光終点アッセイを示す。

【0015】

【図4】細胞破裂アクアポリンアッセイを使用したヒットバリデーションを示し、挿入図は5-クロロ-N-(3,5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物3)の構造を示す。

【0016】

【図5】マウス水毒性モデルにおける、0.76mg/kgのN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物1)による頭蓋内圧(ICP)の低下を示す。

【0017】

【図6】リン酸2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル二エタノールアミン塩から変換されたN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物1)の血漿レベルおよび血清レベルを示す。

【0018】

【図7】虚血性卒中のマウス中大脳動脈閉塞(MCAo)モデルを示す。

【0019】

【図8】マウス中大脳動脈閉塞(MCAo)モデルにおける半球脳体積の相対的变化を示す。

【0020】

【図9】食塩水(薬物なし、・)またはリン酸2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニル二ナトリウム塩(o)(化合物5)で処置後のマウスにおけるMCAo追跡の神経学的観察を示す。

【0021】

【図10】リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルおよびTris塩基の溶液で変換されたN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物1)の血漿レベルおよび血清レベルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0022】

詳細な記載

好ましい態様についての以下の記載は本質的に単なる例示であり、本開示、その適用ま

10

20

30

40

50

たは使用を如何なる意味においても限定する意図はない。

【0023】

ここで使用する“治療有効量”は、ヒトまたは非ヒト患者に投与したとき、症状の改善、疾患進行の遅延または疾患の予防のような治療効果を提供するのに有効な量である。治療効果を得るために投与する物質の特定の用量は、当然、例えば、投与する特定の物質、投与経路、処置する状態および処置する個体を含む、該症例にかかる特定の状況により決定される。

【0024】

ここで使用する“リン酸ナトリウム”は、リン酸二水素ナトリウム(NaH_2PO_4)、リン酸水素二ナトリウム(Na_2HPO_4)およびリン酸三ナトリウム(Na_3PO_4)をいう。

10

【0025】

ここで使用する“リン酸カリウム”は、リン酸二水素カリウム(KH_2PO_4)、リン酸水素二カリウム(K_2HPO_4)およびリン酸三カリウム(K_3PO_4)をいう。

【0026】

ここで使用する“ボーラス”は、比較的短時間、例えば、約60分以下、約30分以下、約20分以下、約10分以下、約5分以下、例えば、約3分以下の時間で行う単回注射での治療剤の投与をいう。ボーラスは、治療有効量の治療剤を血中に急速に送達し得る。

【0027】

ここで使用する“患者”はヒトまたは非ヒト(すなわち、動物)患者を含む。特定の態様において、本発明はヒトおよび非ヒトの両者を包含する。他の態様において、本発明は非ヒトを包含する。他の態様において、本用語はヒトを包含する。

20

【0028】

作用の発現に関してここで使用する“かなり急速”は、化合物を投与した後応答が観察されるまでにかかる時間が30分以内、例えば20分以内、例えば15分以内、例えば10分以内、例えば5分以内、例えば1分以内であることを意味する。

【0029】

ここで使用する“アルキル”は、直鎖でも分枝鎖でもよい、好ましくは1～6個の炭素原子を有する、好ましくは1～4個の炭素原子を有する、飽和炭化水素基である。“ C_{1-4} -アルキル”は1～4個の炭素原子を有するアルキルである。

30

【0030】

ここで使用する“アルキレン”は、直鎖でも分枝鎖でもよく、2個の結合点を有する、好ましくは1～6個の炭素原子を有する、好ましくは1～4個の炭素原子を有する、飽和炭化水素基である。 C_{1-4} -アルキレンは1～4個の炭素原子を有するアルキレンである。例えば、 C_1 -アルキレンはメチレン($-\text{CH}_2-$)である。

【0031】

ここで使用する“アルコキシ”は、アルキルエーテル基、アルキル-O-(ここで、用語アルキルは上に定義したとおりである)である。“ C_{1-4} -アルコキシ”は1～4個の炭素原子を有するアルコキシである。

【0032】

40

ここで使用する“アリール”は、場合により置換されていてよい、例えば、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)、ハロゲン(例えば、ClまたはF)、 C_{1-6} -ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシおよびカルボキシから独立して選択される1個以上の基で場合により置換されていてよい、単環または多環式(例えば、二環式)芳香族炭化水素、好ましくはフェニルである。ある態様において、アリールは、ここに開示する基で置換されていることに加えて、さらにアリールまたはヘテロアリールで置換されて、例えば、ビフェニルまたはピリジルフェニルを形成する。

【0033】

ここで使用する“ヘテロアリール”は、場合により置換されていてよい、例えば、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)、ハロゲン(例えば、ClまたはF)、 C_{1-6} -ハロアル

50

キル(例えば、トリフルオロメチル)、ヒドロキシおよびカルボキシから独立して選択される1個以上の基で場合により置換されていてよい、芳香環を形成する原子の1個以上が炭素ではなく、硫黄または窒素である、単環または多環式(例えば、二環式)芳香族基、例えば、ピリジルまたはチアジアゾリルである。

【0034】

ここで使用する“ヒドロキシ”は $-OH$ である。

【0035】

ここで使用する“カルボキシ”は $-COOH$ である。

【0036】

ここで使用する“ハロゲン”はF、Cl、BrまたはIである。

10

【0037】

ここで使用する“ハロアルキル”は、直鎖でも分枝鎖でもよく、ハロゲンで1、2または3置換されている、好ましくは1~6個の炭素原子を有する、好ましくは1~4個の炭素原子を有する、飽和炭化水素基である。2または3置換ハロアルキルについて、ハロゲンは同一(例えば、ジクロロメチル)でも異なってもよい(例えば、クロロフルオロメチル)。

【0038】

アクアポリン-4(AQP4)の発現は、外傷、卒中および水中毒の動物モデルならびにヒト悪性脳腫瘍周囲で上方制御されている。アクアポリン-4(AQP4)は、脳および脊髄浮腫の発生に重要な役割を演ずることが示されている。AQP4は、水が血液脳関門(BBB)およびグリア境界膜を通過して移動する主要経路を提供する。AQP4遺伝子を有しないAQP4ノックアウトマウスは、虚血性卒中、水毒性、細菌性髄膜炎および脊髄圧迫のモデルにおいて、野生型マウスと比較して生存が改善する。

20

【0039】

脳浮腫(CE)は、一般に2つの主要なカテゴリー、血管原性および細胞毒性に分類される。血管原性脳浮腫は、BBBにおける割れ目により、水および溶質が脳内へ拡散可能となったときに生じ得る。AQP4ヌルマウスは、クモ膜下出血のモデルで脳浮腫が増加していることが報告されており、AQP4が細胞間隙に集められた水のクリアランスに必要であり得ることを示唆する。対照的に、細胞毒性脳浮腫は、BBBの破壊よりむしろ血漿浸透圧低下をもたらし得る虚血により開始され得る。虚血はATPレベルの低下をもたらし得て、これが $Na-K$ ATPaseポンプを遅延させ、漏出経路を介する Na^+ および Cl^- の取り込みに至ると考えられる。正味の影響は、細胞浸透圧不均衡であり、 H_2O を細胞へ引き込み、星状細胞は神経細胞よりさらにその傾向がある。頭蓋内圧(ICP)増加に至る。虚血性卒中、水毒性、細菌性髄膜炎および脊髄圧迫のマウスモデルはこのカテゴリーに入る。これらのモデルで、AQP4ヌルマウスはCEが減少していることが報告されており、AQP4が細胞毒性CE形成中の脳への水移動の中心経路であることが示される。しかしながら、細胞毒性および血管原性浮腫ははっきりと分けられたカテゴリーではなく、細胞毒性浮腫を最初に起した傷害の後、例えば、数時間~数日以内に、血管原性浮腫が生じ得る。これは、異なる時点での脳浮腫の異なる処置を示唆し得る。

30

【0040】

AQP4阻害剤は、AQP4介在水移動の制御が神経興奮を増強し(神経カリウム恒常性の変更により)、神経興奮の軽減により利益がもたらされ得るある種の病気、例えば線維筋痛症、多発性硬化症、片頭痛および発作(特にてんかんと関係する発作であるが、これに限定されない)のような病気にさらに有用であり得る。

40

【0041】

アクアポリン-2(AQP2)は、腎臓における集合管での水移動の主要経路である。この水チャネルの遮断は、電解質不均衡に陥ることなくまたはバソプレシン受容体介在シグナル伝達を妨害することなく水再吸収を低下させる。AQP2ブロッカーが電解質不均衡を起こさず、それどころか低ナトリウム血症の有効な処置であるとの証拠が、機能的AQP2を欠く尿崩症患者から得られる。彼らは慢性自由水利尿を示すが、正常水和が維

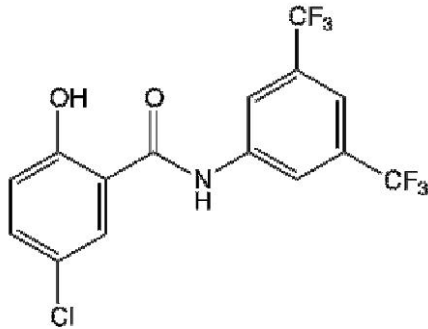
50

持されたら — A Q P 2 機能の長期喪失の他の帰結を示さない。

【0042】

リン酸二水素 2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニルは、N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物 1、下記)のプロドラッグである。

【化 2】



化合物 1

【0043】

リン酸二水素 2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニルおよび N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの使用は、国際特許出願 P C T / U S 2 0 1 3 / 0 4 0 1 9 4 号に記載されており、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【0044】

卒中または他の著しく衰弱性の疾患または状態において、例えば患者が意識を失っているかまたは嚥下不可能である可能性がある場合、I V 点滴または I V ボーラスが恐らく好ましい。さらに、患者が卒中または外傷性脳傷害もしくは脊髄傷害に罹患しているとき、治療剤の治療有効量の急速な到達が、治療成功の結果のために重要であり得る。特に卒中、外傷性脳傷害および心筋梗塞のための、病院での急性期治療環境において、最良の治療は I V による薬剤の投与である。しかしながら、水および／または生理的媒体への限られた溶解度または限られた安定性しか有しない治療剤は、その治療剤を非経腸投与、例えば、静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、皮下投与、硬膜外投与、舌下投与または脳内投与とすることが困難であり得る。N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドはアクアポリン阻害剤であるが、その水への溶解度は 3.8 μg/ml である。N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドのアラニンおよびジアラニンプロドラッグは、水および pH 7.4 水に不溶性である(実施例 16)。N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドのプロドラッグ塩形態は溶解度の改善を示す — 特に、リン酸 2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル二ナトリウム塩の水への溶解度は 1 mg/ml である。しかしながら、N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドのプロドラッグ塩形態は、固体状態でも N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドに戻り得る。例えば、リン酸水素 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルナトリウム塩(“一ナトリウム塩”)、リン酸 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル二ナトリウム塩(“二ナトリウム塩”)およびリン酸 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル二エタノールアミン塩(“二エタノールアミン塩”)は、固体状態で 1 日あたり約 1 % の加水分解を示す。それゆえに、N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの治療有効量の急速な達成を可能にし得る安定な医薬組成物が必要とされる。

10

20

30

40

50

【0045】

したがって、ある態様において、提供されるのは、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの治療有効量の急速な達成を可能とし得る、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルの新規製剤である。

【0046】

ある態様において、提供されるのは、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニル(式I)および薬学的に許容される添加物を含む医薬組成物(組成物I)である。

【0047】

さらに提供されるのは、次の組成物Iである。

1.1 0.1mgまたは0.25mg~2.0g、例えば、約0.1mgまたは0.25mg~75mgまたは600mg、例えば、約0.1mgまたは0.25mgまたは1mgまたは2mgまたは5mgまたは10mgまたは15mgまたは20mg~50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、500mgまたは600mgまたは1g、1.5gまたは2.0g、例えば、約5mg~50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、500mgまたは600mgまたは1g、1.5gまたは2g、例えば、約5mg~500mg、例えば、約5mg~300mgまたは350mg、例えば、約5mg~200mg、例えば、約25mg~500mg、例えば、約25mg~300mgまたは350mg、例えば、約25mg~200mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、35mg、50mgまたは100mg~150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mgまたは600mg、例えば、約0.5mgまたは1mg~50mg、例えば、約0.5mgまたは1mg~20mg、例えば、約0.5mgまたは1mg~10mg、例えば、約1mgまたは2mgまたは5mg~10mgまたは20mg、例えば、約1mgまたは2mgまたは3mgまたは4mg~5mg、例えば、約35mg、例えば、約350mgのリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルを含むまたは0.1mgまたは0.25mg~2.0gのN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの量を提供するのに十分な、例えば、約0.1mgまたは0.25mg~75mgまたは600mg、例えば、約0.1mgまたは0.25mgまたは1mgまたは2mgまたは5mgまたは10mgまたは15mgまたは20mg~50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、500mgまたは600mgまたは1g、1.5gまたは2.0g、例えば、約5mg~50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、500mgまたは600mgまたは1g、1.5gまたは2g、例えば、約5mg~500mg、例えば、約5mg~300mgまたは350mg、例えば、約5mg~200mg、例えば、約25mg~500mg、例えば、約25mg~300mgまたは350mg、例えば、約25mg~200mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、35mg、50mgまたは100mg~150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mgまたは600mg、例えば、約0.5mgまたは1mg~50mg、例えば、約0.5mgまたは1mg~20mg、例えば、約0.5mgまたは1mg~10mg、例えば、約1mgまたは2mgまたは5mg~10mgまたは20mg、例えば、約1mgまたは2mgまたは3mgまたは4mg~5mg、例えば、約35mg、例えば、約350mgの量を提供するのに十分なリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルを含む、組成物I。

【0048】

1.2 0.01mg/kgまたは0.1mg/kgまたは0.5mg/kg~1mg/kgまたは5mg/kgまたは10mg/kgまたは15mg/kg用量の、例えば、約0.05mg/kg~1mg/kgまたは5mg/kg用量の、例えば、約0.05mg/kg~0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、5mg/kg、10mg/kgまたは20mg/kg用量の、例えば、約0.5mg/kg~1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kgまたは10mg/kgまたは20mg/kg用量の、例えば、約1mg/kg~2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、

10

20

30

40

50

5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kgまたは50 mg/kg用量のN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドを提供するのに十分な量のリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルを含む、組成物I。

【0049】

1.3 薬学的に許容される添加物が1種以上の塩基、例えば、組成物を溶媒、例えば、水溶液に溶解したとき、組成物が7、7.5または8~10.5、例えば、約7、7.5または8~9.5、例えば、約7または7.5~8、例えば、約7.5~8.5、例えば、約7.5、例えば、約8.5、例えば、約8~8.5、例えば、約8.2のpHを有する塩基、例えば、共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9のpKaを有するものである塩基を含む、例えば、1種以上の塩基が次の1個以上である、組成物I、1.1または1.2：

a) C_{1-8} -アルキルモノー、ジーまたはトリ-カルボン酸塩、例えば、クエン酸塩、例えば、クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび/またはクエン酸カリウム)、例えば、酒石酸塩(例えば、酒石酸金属塩、酒石酸アルカリ、例えば、酒石酸ナトリウム)、例えば、コハク酸塩(例えば、コハク酸金属塩、例えば、コハク酸アルカリ、例えば、コハク酸二ナトリウム)および/または例えば、乳酸塩(例えば、乳酸金属塩、例えば、乳酸アルカリ、例えば、乳酸ナトリウム)、

b) リン酸塩、例えば、リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および/または Na_2HPO_4) および/またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および/または K_2HPO_4)),

c) アミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、ピペラジン、ベネタミン、ベンザチン、トリメチルグリシン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、アミノ酸(例えば、アルギニンおよび/またはリシン)、モノーおよび/またはポリ-ヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミン、ジメチルエタノールアミン、ジエチルアミン、ジエチルエタノールアミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9のpKaを有する前記のいずれか)、

e) 酢酸塩、例えば、酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび/または酢酸カリウム)、

f) 水酸化物および/またはアルコキシド塩、例えば、金属ヒドロキシドおよび/または金属アルコキシド塩(例えば、四級水酸化アンモニウム、例えば、水酸化アンモニウムおよび/または水酸化コリン、水酸化リチウム、水酸化アルミニウム、例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムおよび/またはマグネシウムエトキシド、例えば、水酸化ナトリウム)および/または

g) 炭酸塩および/または炭酸水素塩、例えば、炭酸金属塩および/または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金

10

20

30

40

50

属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)、

h) ホウ酸塩、例えば、ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、

例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

【0050】

1.4 薬学的に許容される添加物が、1種以上の塩基、例えば、組成物を水溶液に溶解したとき、組成物が7、7.5または8～10.5、例えば、約7、7.5または8～9.5、例えば、約7または7.5～8、例えば、約7.5～8.5、例えば、約7.5、例えば、約8.5、例えば、約8～8.5、例えば、約8.2のpHを有する塩基、例えば、共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有するものである塩基を含む、例えば、1種以上の塩基が次の1個以上である、組成物I、1.1または1.2：

a) クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび／またはクエン酸カリウム)、

b) リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および／または Na_2HPO_4)および／またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および／または K_2HPO_4)、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 Na_2HPO_4))、

c) アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有する前記のいずれか)、

d) 酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび／または酢酸カリウム)、

e) 金属水酸化物塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムおよび／または水酸化マグネシウム、例えば、水酸化ナトリウム)、

f) 炭酸および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および／または

g) ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、

例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、N

10

20

30

40

50

a_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

【0051】

1.5 1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgの1種以上の塩基を含む、組成物1.3または1.4。

【0052】

1.6 1種以上の塩基が1個以上のクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)およびリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、組成物1.3～1.5。

10

【0053】

1.7 1種以上の塩基がクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を含む、組成物1.3～1.6。

【0054】

1.8 1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を含む、組成物1.7。

20

【0055】

1.9 1種以上の塩基がリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、組成物1.3～1.8。

【0056】

1.10 1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのリン酸金属塩、例えば、リン酸ナトリウムを含む、組成物1.9。

30

【0057】

1.11 1種以上の塩基がリン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4 を含む、組成物1.3～1.10。

【0058】

1.12 組成物が1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのリン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4 を含む、組成物1.11。

40

【0059】

1.13 1種以上の塩基がアミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_1-

50

$_6$ -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9の pK_a を有する前記のいずれか)を含む、組成物1.3~1.12。

10

【0060】

1.14 1mgまたは5mg~200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg~15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg~200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのアミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9の pK_a を有する前記のいずれか)を含む、組成物1.13。

20

30

【0061】

1.15 1種以上の塩基がモノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)を含む、組成物1.3~1.14。

40

【0062】

1.16 1mgまたは5mg~200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg~15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg~2

50

0 0 mg、2 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、6 0 0 mg、7 0 0 mg、8 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mgのモノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$)であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)を含む、組成物1.15。

10

【0063】

1.17 1種以上の塩基が $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$)であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)を含む、組成物1.3～1.16。

20

【0064】

1.18 1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgの $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$)であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)を含む、組成物1.17。

30

40

【0065】

1.19 1種以上の塩基がトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよび／またはメグルミン、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、例えば、メグルミンを含む、組成物1.3～1.18。

【0066】

1.20 1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1

50

0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよび／または1 mgまたは5 mg～2 0 0 mgまたは5 0 0 mg、例えば、約1 mgまたは5 mgまたは1 0 mg～1 5 mg、2 0 mg、2 5 mg、3 0 mg、4 0 mg、5 0 mg、7 5 mg、1 0 0 mg、1 5 0 mg、2 0 0 mg、2 5 0 mg、3 0 0 mg、3 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mg、例えば、約1 5 mg、2 0 mg、3 0 mg、5 0 mgまたは1 0 0 mg～2 0 0 mg、2 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、6 0 0 mg、7 0 0 mg、8 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mgのメグルミンを含む、組成物1.19。

【0067】

1.21 1種以上の塩基がトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩を含む、組成物1.3～1.20。

10

【0068】

1.22 1 mgまたは5 mg～2 0 0 mgまたは5 0 0 mg、例えば、約1 mgまたは5 mgまたは1 0 mg～1 5 mg、2 0 mg、2 5 mg、3 0 mg、5 0 mg、7 5 mg、1 0 0 mg、1 5 0 mg、2 0 0 mg、2 5 0 mg、3 0 0 mg、3 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mg、例えば、約1 5 mg、2 0 mg、3 0 mgまたは5 0 mg～1 0 0 mg、2 0 0 mg、2 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、6 0 0 mgまたは7 0 0 mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)、例えば、約1 mgまたは5 mg～2 0 0 mgまたは5 0 0 mg、例えば、約1 mgまたは5 mgまたは1 0 mg～1 5 mg、2 0 mg、2 5 mg、3 0 mg、4 0 mg、5 0 mg、7 5 mg、1 0 0 mg、1 5 0 mg、2 0 0 mg、2 5 0 mg、3 0 0 mg、3 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mg、例えば、約1 5 mg、2 0 mg、3 0 mg、5 0 mgまたは1 0 0 mg～2 0 0 mg、2 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、6 0 0 mg、7 0 0 mg、8 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩を含む、組成物1.21。

20

【0069】

1.23 1種以上の塩基が、共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有するものである塩基、例えば、アミンおよび／またはその塩を含む、組成物1.3～1.22。

【0070】

1.24 1 mgまたは5 mg～2 0 0 mgまたは5 0 0 mg、例えば、約1 mgまたは5 mgまたは1 0 mg～1 5 mg、2 0 mg、2 5 mg、3 0 mg、4 0 mg、5 0 mg、7 5 mg、1 0 0 mg、1 5 0 mg、2 0 0 mg、2 5 0 mg、3 0 0 mg、3 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mg、例えば、約1 5 mg、2 0 mg、3 0 mg、5 0 mgまたは1 0 0 mg～2 0 0 mg、2 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、6 0 0 mg、7 0 0 mg、8 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mgの、共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有するものである塩基、例えば、アミンおよび／またはその塩を含む、組成物1.23。

30

【0071】

1.25 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：1種以上の塩基のモル比が少なくとも1：1である、例えば、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：1種以上の塩基のモル比が少なくとも2：1である、組成物1.1～1.24。

40

【0072】

1.26 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：1種以上の塩基のモル比が少なくとも1：2、例えば、少なくとも約1：2、1：3、1：4または1：5～1：6、1：7、1：8、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5、例えば、少なくとも約1：5、例えば少なくとも約1：10である、組

50

成物 1.1 ~ 1.25。

【0073】

1.27 リン酸二水素 2- {[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：クエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)のモル比が少なくとも 1 : 2、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 である、組成物 1.26。

【0074】

1.28 リン酸二水素 2- {[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)のモル比が少なくとも 1 : 1、例えば、少なくとも 1 : 2、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 である、組成物 1.26。

【0075】

1.29 リン酸二水素 2- {[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：アミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩 [ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$) であり、 n は 1 であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である) であり、各 n が独立して 1 ~ 8 (例えば、1、2、3、4、5 または 6) である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が 6、7、8、9 または 10 ~ 11、例えば、約 6、7、8 または 9 ~ 10、例えば、約 7 ~ 9、例えば、約 8 ~ 9 の pK_a を有する前記のいずれか)のモル比が少なくとも 1 : 2、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 である、組成物 1.26。

【0076】

1.30 リン酸二水素 2- {[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩 [ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$) であり、 n は 1 であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である) であり、各 n が独立して 1 ~ 8 (例えば、1、2、3、4、5 または 6) である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/または

10

20

30

40

50

その塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)のモル比が少なくとも1:2、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5~1:6、1:7、1:8~1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5~1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5、例えば、少なくとも約1:5、例えば少なくとも約1:10である、組成物1.29。

【0077】

1.31 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル: $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)のモル比が1:2、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5~1:6、1:7、1:8~1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5~1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5、例えば、少なくとも約1:5、例えば少なくとも約1:10である、組成物1.30。

【0078】

1.32 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル: トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンのモル比が少なくとも1:2、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5~1:6、1:7、1:8~1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5~1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5、例えば、少なくとも約1:5、例えば少なくとも約1:10である、組成物1.31。

【0079】

1.33 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル: トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)のモル比が少なくとも1:2、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5~1:6、1:7、1:8~1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5~1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5、例えば、少なくとも約1:5、例えば少なくとも約1:10である、例えば、リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル: トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩のモル比が少なくとも1:2、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5~1:6、1:7、1:8~1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5~1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5、例えば、少なくとも約1:5、例えば少なくとも約1:10である、組成物1.31。

【0080】

1.34 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル: 共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、

10

20

30

40

50

8 または 9～10、例えば、約 7～9、例えば、約 8～9 の pK_a を有するものである塩基、例えば、アミンおよび／またはその塩のモル比が少なくとも 1：2、例えば、少なくとも約 1：2、1：3、1：4 または 1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20 または 1：30、例えば、少なくとも約 1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20 または 1：30、例えば、少なくとも約 1：2.5、例えば、少なくとも約 1：5、例えば少なくとも約 1：10 である、組成物 1.26。

【0081】

1.35 凍結乾燥塊に十分な構造を提供し得る 1 種以上の充填剤、例えば、マンニトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、ソルビトール、グルコース、ラフィノース、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、デキストラン(例えば、デキストラン 40)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールの 1 種以上、例えば、マンニトール、グルコース、スクロース、ラクトース、トレハロースおよびデキストラン(例えば、デキストラン 40)の 1 種以上を含む、組成物 I または 1.1～1.34。

10

【0082】

1.36 5mg または 10mg または 50mg～2g または 5g の 1 種以上の充填剤、例えば、約 50mg または 100mg～200mg、300mg、500mg または 800mg または 1g、1.5g、2g、3g、4g または 5g の 1 種以上の充填剤を含む、組成物 I または 1.1～1.35。

20

【0083】

1.37 デキストラン(例えば、デキストラン 40)を含む、組成物 I または 1.1～1.36。

【0084】

1.38 5mg または 10mg または 50mg～2g または 5g のデキストラン(例えば、デキストラン 40)、例えば、約 50mg または 100mg～200mg、300mg、500mg または 800mg または 1g、1.5g、2g、3g、4g または 5g のデキストラン(例えば、デキストラン 40)を含む、組成物 1.37。

【0085】

1.39 1 種以上の可溶化剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその塩(例えば、カルシウムジナトリウム EDTA、ジナトリウム EDTA、ナトリウム EDTA)、アルファシクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ポリソルベート 80、tert-ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、エタノール、アセトンおよびグリセロール；総崩壊温度を高くシフトさせ得る 1 種以上の崩壊温度修飾剤、例えば、デキストラン、フィコール(登録商標)、ゼラチンおよびヒドロキシエチルデンプンの 1 種以上；1 種以上の張性修飾剤、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロース、マンニトール、グルコースおよびラクトースの 1 種以上；および 1 種以上の抗微生物剤、例えば、ベンジルアルコール、フェノール、2-フェノキシエタノール、m-クレゾール、クロロブタノール、パラベン類(例えば、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン)、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ミリスチルガンマーピコリニウム塩(例えば、塩化ミリスチルガンマーピコリニウム)および有機水銀化合物および塩類(例えば、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀およびチメロサル)の 1 種以上を含む、組成物 I または 1.1～1.38。

30

40

【0086】

1.40 固体である、例えば薬学的に許容される添加物、例えば、1 種以上の塩基が固体である、組成物 I または 1.1～1.39。

【0087】

1.41 凍結乾燥されている、組成物 I または 1.1～1.40。

【0088】

1.42 リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]

50

ー４クロロフェニルが、例えば、凍結、一次乾燥および二次乾燥により凍結乾燥されている、組成物Ⅰまたは１．１～１．４１。

【００８９】

１．４３ リン酸二水素２－{[３，５－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ー４クロロフェニルが、薬学的に許容される添加物との混合前に、例えば、凍結、一次乾燥および二次乾燥により凍結乾燥されている、組成物１．４２。

【００９０】

１．４４ リン酸二水素２－{[３，５－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ー４クロロフェニルが結晶である、組成物Ⅰまたは１．１～１．４３。

【００９１】

１．４５ リン酸二水素２－{[３，５－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ー４クロロフェニルが非晶質である、組成物Ⅰまたは１．１～１．４４。

【００９２】

１．４６ 溶媒、例えば、水溶液で、薬学的に許容される液体(例えば、溶液または懸濁液、例えば、溶液)を構成または凍結乾燥されているならば再構成するのに適する、組成物Ⅰまたは１．１～１．４５。

【００９３】

１．４７ 溶媒、例えば、滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液(例えば、デキストロース注射５％)、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、０．９％塩化ナトリウム注射)、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液(例えば、ベンジルアルコールと注射するための静菌性水またはベンジルアルコールと注射するための静菌性塩化ナトリウム)または乳酸リンゲルと混合された、組成物Ⅰまたは１．１～１．４６。

【００９４】

１．４８ ０．５ｍＬ～５００ｍＬ、例えば、約１ｍＬまたは２ｍＬ～５００ｍＬ、例えば、約１ｍＬまたは２ｍＬ～５ｍＬ、１０ｍＬ、２５ｍＬ、３０ｍＬ、３５ｍＬ、５０ｍＬ、７５ｍＬ、１００ｍＬ、１５０ｍＬ、２００ｍＬ、３００ｍＬまたは５００ｍＬ、例えば、約１ｍＬまたは２ｍＬ～５ｍＬ、１０ｍＬ、２５ｍＬ、５０ｍＬ、７５ｍＬ、１００ｍＬまたは２００ｍＬ、例えば、約３．５ｍＬまたは５ｍＬ～１０ｍＬ、２５ｍＬ、５０ｍＬまたは１００ｍＬ、例えば、約３．５ｍＬまたは３５ｍＬの溶媒、例えば、水溶液と混合する、組成物Ⅰまたは１．１～１．４７。

【００９５】

１．４９ ０．５ｍＬ～５００ｍＬ、例えば、約１ｍＬまたは２ｍＬ～５００ｍＬ、例えば、約１ｍＬまたは２ｍＬ～５ｍＬ、１０ｍＬ、２５ｍＬ、３０ｍＬ、３５ｍＬ、５０ｍＬ、７５ｍＬ、１００ｍＬ、１５０ｍＬ、２００ｍＬ、３００ｍＬまたは５００ｍＬ、例えば、約１ｍＬまたは２ｍＬ～５ｍＬ、１０ｍＬ、２５ｍＬ、５０ｍＬ、７５ｍＬ、１００ｍＬまたは２００ｍＬ、例えば、約３．５ｍＬまたは５ｍＬ～１０ｍＬ、２５ｍＬ、５０ｍＬまたは１００ｍＬ、例えば、約３．５ｍＬまたは３５ｍＬの滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液(例えば、デキストロース注射５％)、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、０．９％塩化ナトリウム注射)、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液(例えば、ベンジルアルコールと注射するための静菌性水またはベンジルアルコールと注射するための静菌性塩化ナトリウム)または乳酸リンゲルと混合する、組成物Ⅰまたは１．１～１．４８。

【００９６】

１．５０ 注射用滅菌水または塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、０．９％塩化ナトリウム注射)と混合する、組成物Ⅰまたは１．１～１．４９。

【００９７】

１．５１ 注射用滅菌水と混合する、組成物Ⅰまたは１．１～１．５０。

【００９８】

１．５２ ０．５ｍＬ～５００ｍＬ、例えば、約１ｍＬまたは２ｍＬ～５００ｍＬ、例えば、約１ｍＬまたは２ｍＬ～５ｍＬ、１０ｍＬ、２５ｍＬ、３０ｍＬ、３５ｍＬ、５０ｍＬ、７５ｍＬ、１００ｍＬ、１５０ｍＬ、２００ｍＬ、３００ｍＬまたは５００ｍＬ、例えば、約１ｍＬまたは２ｍＬ～５ｍＬ、１０ｍＬ、２５ｍＬ、５０ｍＬ、７５ｍＬ、１００ｍＬまたは２００ｍＬ、例えば、約３．５ｍＬまたは５ｍＬ～１０

10

20

30

40

50

L、2.5 mL、5.0 mLまたは10.0 mL、例えば、約3.5 mLまたは3.5 mLの注射用滅菌水と混合する、組成物1.51。

【0099】

1.53 塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)と混合する、組成物Iまたは1.1~1.52。

【0100】

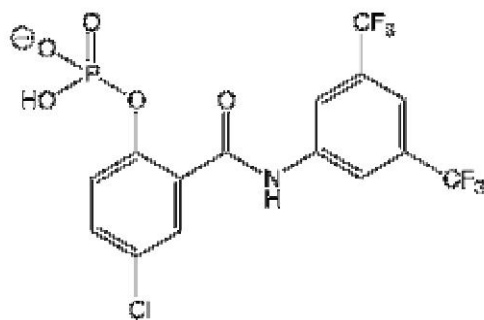
1.54 0.5 mL~5.0 mL、例えば、約1 mLまたは2 mL~5.0 mL、例えば、約1 mLまたは2 mL~5 mL、1.0 mL、2.5 mL、3.0 mL、3.5 mL、5.0 mL、7.5 mL、10.0 mL、15.0 mL、20.0 mL、30.0 mLまたは50.0 mL、例えば、約1 mLまたは2 mL~5 mL、1.0 mL、2.5 mL、5.0 mL、7.5 mL、10.0 mLまたは20.0 mL、例えば、約3.5 mLまたは5 mL~10 mL、2.5 mL、5.0 mLまたは10.0 mL、例えば、約3.5 mLまたは3.5 mLの塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)と混合する、組成物1.53。

10

【0101】

1.55 式II

【化3】



20

式 II

を含む、組成物1.47~1.54。

【0102】

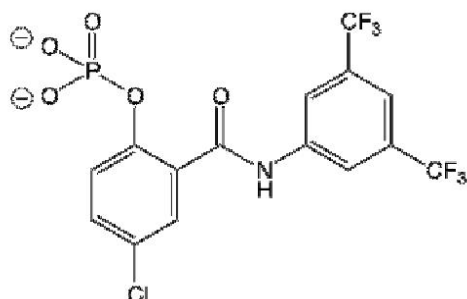
1.56 少なくとも1:1モル比の式II:塩基のカチオン、例えば、少なくとも2:1モル比の式II:塩基のカチオンを含む、組成物1.47~1.55。

30

【0103】

1.57 式III

【化4】



40

式 III

を含む、組成物1.47~1.54。

【0104】

1.58 少なくとも1:2モル比、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5~1:6、1:7、1:8~1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5~1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5、例えば、少なくとも約1:5、例えば少なくとも約1:10モル比の式III:塩基のカチオンを含む、組

50

成物 1.47～1.54 または 1.57。

【0105】

1.59 式IIまたは式IIIの濃度、例えば、式IIの濃度、例えば、式IIIの濃度が0.01 mMまたは0.02 mMまたは0.05 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mMまたは1 mMまたは2 mM～250 mM、例えば、約0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mM～1 mM、2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mM、60 mM、75 mM、100 mM、125 mM、150 mM、175 mM、200 mM、250 mMまたは1000 mM、例えば約1 mM～2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mMまたは60 mM、例えば、約5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mMまたは50 mM～100 mM、200 mM、250 mM、300 mM、400 mM、500 mMまたは1000 mM、例えば、約2 mM、20 mMまたは200 mM、例えば、約5 mM、10 mM、50 mM、500 mM、500 mMまたは1000 mMである、組成物 1.47～1.58。

10

【0106】

1.60 溶媒、例えば、滅菌溶液が1種以上の薬学的に許容される塩基、例えば、組成物が溶媒、例えば、水溶液に溶解したとき、該組成物が7、7.5または8～10.5、例えば、約7、7.5または8～9.5、例えば、約7または7.5～8、例えば、約7.5～8.5、例えば、約7.5、例えば、約8.5、例えば、約8～8.5、例えば、約8.2のpHを有する塩基、例えば、該薬学的に許容される塩基の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有するものである塩基を含む、例えば、1種以上の薬学的に許容される塩基が次の1種以上である、組成物 1.47～1.59：

20

a) C_{1-8} -アルキルモノー、ジーまたはトリ-カルボン酸塩、例えば、クエン酸塩、例えば、クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび／またはクエン酸カリウム)、例えば、酒石酸塩(例えば、金属酒石酸塩、酒石酸アルカリ、例えば、酒石酸ナトリウム)、例えば、コハク酸塩(例えば、コハク酸金属塩、例えば、コハク酸アルカリ、例えば、コハク酸二ナトリウム)および／または例えば、乳酸塩(例えば、乳酸金属塩、例えば、乳酸アルカリ、例えば、乳酸ナトリウム)、

b) リン酸塩、例えば、リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および／または Na_2HPO_4) および／またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および／または K_2HPO_4))、

30

c) アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、ピペラジン、ベネタミン、ベンザチン、トリメチルグリシン、ヒドラバミン、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、アミノ酸(例えば、アルギニンおよび／またはリシン)、モノーおよび／またはポリ-ヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミン、ジメチルエタノールアミン、ジエチルアミン、ジエチルエタノールアミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有する前記のいずれか)、

40

e) 酢酸塩、例えば、酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属

50

酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび／または酢酸カリウム)、

f) 水酸化物および／またはアルコキシド塩、例えば、金属水酸化物および／またはアルコキシド塩(例えば、四級水酸化アンモニウム、例えば、水酸化アンモニウムおよび／または水酸化コリン、水酸化リチウム、水酸化アルミニウム、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムおよび／またはマグネシウムエトキシド、例えば、水酸化ナトリウム)、

g) 炭酸塩および／または炭酸水素塩、例えば、炭酸金属塩および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および／または

h) ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、
例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

【0107】

1.61 溶媒、例えば、滅菌溶液が1種以上の薬学的に許容される塩基、例えば、組成物が溶媒、例えば、滅菌溶液に溶解したとき、該組成物が7、7.5または8～10.5、例えば、約7、7.5または8～9.5、例えば、約7または7.5～8、例えば、約7.5～8.5、例えば、約7.5、例えば、約8.5、例えば、約8～8.5、例えば、約8.2のpHを有する塩基、例えば、該薬学的に許容される塩基の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有するものである塩基を含む、例えば、1種以上の薬学的に許容される塩基が次の1個以上である、組成物1.47～1.60:

a) クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび／またはクエン酸カリウム)、

b) リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および／または Na_2HPO_4)および／またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および／または K_2HPO_4))、

c) アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有する前記のいずれか)、

d) 酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび／または酢酸カリウム)、

e) 金属水酸化物塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムおよび／または水酸化マグネシウム、例えば、水酸化ナトリウム)、

f) 炭酸および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および／または

g) ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、
例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン
およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例
えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1
個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、
例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

10

【0108】

1.62 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-
4-クロロフェニルと塩基、例えば、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム(例えば、
 Na_2HPO_4)、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、トリス(ヒドロキシメチル)
アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)および／また
はメグルミンが塩を形成する、組成物1.61。

【0109】

1.63 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば
、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、
75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、4
50mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、
50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg
、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgの1種以上の塩基を含む、組成物1
.60～1.62。

20

【0110】

1.64 1種以上の塩基の各々の濃度が0.01mMまたは0.02mMまたは0.05mMまた
は0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは
0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、
50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250
mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、4
0mM、50mMまたは60mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは5
0mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM
、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM
、500mMまたは1000mMである、例えば、1種以上の塩基の各々の濃度が式IIの2当
量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば
、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例
えば、1種以上の塩基の各々の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当
量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5～10当量、例えば約5当量、例
えば、約10当量である、組成物1.60～1.63。

30

40

【0111】

1.65 1種以上の塩基が1個以上のクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)お
よびリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、組成物
1.60～1.64。

【0112】

1.66 1種以上の塩基がクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を含む、組成
物1.60～1.65。

【0113】

1.67 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば

50

、約 1 mg または 5 mg または 10 mg ～ 15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、1000 mg または 1500 mg、例えば、約 15 mg、20 mg、30 mg、50 mg または 100 mg ～ 200 mg、250 mg、400 mg、450 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、1000 mg または 1500 mg のクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を含む、組成物 1.66。

【0114】

1.68 クエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)の濃度が 0.01 mM または 0.02 mM または 0.05 mM または 0.1 mM または 0.5 mM または 1 mM または 2 mM ～ 250 mM、例えば、約 0.01 mM または 0.1 mM または 0.5 mM ～ 1 mM、2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mM、60 mM、75 mM、100 mM、125 mM、150 mM、175 mM、200 mM、250 mM または 1000 mM、例えば約 1 mM ～ 2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mM または 60 mM、例えば、約 5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM または 50 mM ～ 100 mM、200 mM、250 mM、300 mM、400 mM、500 mM または 1000 mM、例えば、約 2 mM、20 mM または 200 mM、例えば、約 5 mM、10 mM、50 mM、500 mM、500 mM または 1000 mM である、例えば、クエン酸金属塩の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5当量または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、クエン酸金属塩の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、組成物 1.66。

10

20

【0115】

1.69 1種以上の塩基がリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、組成物 1.60 ～ 1.68。

【0116】

1.70 溶媒、例えば、滅菌溶液が 1 mg または 5 mg ～ 200 mg または 500 mg、例えば、約 1 mg または 5 mg または 10 mg ～ 15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、1000 mg または 1500 mg、例えば、約 15 mg、20 mg、30 mg、50 mg または 100 mg ～ 200 mg、250 mg、400 mg、450 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、1000 mg または 1500 mg のリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、組成物 1.69。

30

【0117】

1.71 リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)の濃度が 0.01 mM または 0.02 mM または 0.05 mM または 0.1 mM または 0.5 mM または 1 mM または 2 mM ～ 250 mM、例えば、約 0.01 mM または 0.1 mM または 0.5 mM ～ 1 mM、2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mM、60 mM、75 mM、100 mM、125 mM、150 mM、175 mM、200 mM、250 mM または 1000 mM、例えば約 1 mM ～ 2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mM または 60 mM、例えば、約 5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM または 50 mM ～ 100 mM、200 mM、250 mM、300 mM、400 mM、500 mM または 1000 mM、例えば、約 2 mM、20 mM または 200 mM、例えば、約 5 mM、10 mM、50 mM、500 mM、500 mM または 1000 mM である、例えば、リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)の各々の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5当量または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、組成物 1.69。

40

【0118】

50

1.72 1種以上の塩基がアミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアシルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9の pK_a を有する前記のいずれか)を含む、組成物1.60~1.71。

10

【0119】

1.73 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg~200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg~15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg~200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのアミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアシルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9の pK_a を有する前記のいずれか)を含む、組成物1.72。

20

30

【0120】

1.74 アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアシルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、

40

50

、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)の濃度が0.01mMまたは0.02mMまたは0.05mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、アミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)の各々の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、アミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)の各々の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、組成物1.72。

【0121】

1.75 1種以上の塩基がモノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、

10

20

30

40

50

例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)を含む、組成物 1.60～1.74。

【0122】

1.76 溶媒、例えば、滅菌溶液が 1mg または 5mg～200mg または 500mg、例えば、約 1mg または 5mg または 10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mg または 1500mg、例えば、約 15mg、20mg、30mg、50mg または 100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mg または 1500mg のモノーおよび／またはポリーヒドロキシアシルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は 1 であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して 1～8 (例えば、1、2、3、4、5 または 6) である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)を含む、組成物 1.75。

【0123】

1.77 モノーおよび／またはポリーヒドロキシアシルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は 1 であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して 1～8 (例えば、1、2、3、4、5 または 6) である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)の濃度が 0.01mM または 0.02mM または 0.05mM または 0.1mM または 0.5mM または 1mM または 2mM～250mM、例えば、約 0.01mM または 0.1mM または 0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mM または 1000mM、例えば約 1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM または 60mM、例えば、約 5mM、10mM、15mM、20mM、25mM または 50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mM または 1000mM、例えば、約 2mM、20mM または 200mM、例えば、約 5mM、10mM、50mM、500mM、500mM または 1000mM である、例えば、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアシルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は 1 であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して 1～8 (例えば、1、2、3、4、5 または 6) である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩

基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、組成物1.75。

10

【0124】

1.78 1種以上の塩基が $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)を含む、組成物1.60～1.77。

20

【0125】

1.79 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgの $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)を含む、組成物1.78。

30

40

【0126】

1.80 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、

50

nは1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)の濃度が0.01mMまたは0.02mMまたは0.05mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM~250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM~1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM~2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、 $(HO)_n R^8 NH_2$ 、 $[(HO)_n R^8]_2 NH$ 、 $[(HO)_n R^8]_3 N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)の濃度が式IIの2当量または3当量~5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量~10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、 $(HO)_n R^8 NH_2$ 、 $[(HO)_n R^8]_2 NH$ 、 $[(HO)_n R^8]_3 N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)の濃度が式IIIの2当量または3当量~5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量~10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、組成物1.78。

【0127】

1.81 1種以上の塩基がトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよび/またはメグルミン、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、例えば、メグルミンを含む、組成物1.60~1.80。

【0128】

1.82 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg~200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg~15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mgまたは50mg~100mg、200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mgまたは700mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含むおよび/または組成物が1mgまたは5mg~200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg~1

10

20

30

40

50

5 mg、20 mg、25 mg、30 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、1000 mgまたは1500 mg、例えば、約15 mg、20 mg、30 mg、50 mgまたは100 mg～200 mg、250 mg、400 mg、450 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、1000 mgまたは1500 mgのメグルミンを含む、組成物1.81。

【0129】

1.83 トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの濃度が0.01 mMまたは0.02 mMまたは0.05 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mMまたは1 mMまたは2 mM～250 mM、例えば、約0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mM～1 mM、2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mM、60 mM、75 mM、100 mM、125 mM、150 mM、175 mM、200 mM、250 mMまたは1000 mM、例えば約1 mM～2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mMまたは60 mM、例えば、約5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mMまたは50 mM～100 mM、200 mM、250 mM、300 mM、400 mM、500 mMまたは1000 mM、例えば、約2 mM、20 mMまたは200 mM、例えば、約5 mM、10 mM、50 mM、500 mM、500 mMまたは1000 mMである、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5当量または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量であるおよび/またはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの濃度が0.01 mMまたは0.02 mMまたは0.05 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mMまたは1 mMまたは2 mM～250 mM、例えば、約0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mM～1 mM、2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mM、60 mM、75 mM、100 mM、125 mM、150 mM、175 mM、200 mM、250 mMまたは1000 mM、例えば約1 mM～2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mMまたは60 mM、例えば、約5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mMまたは50 mM～100 mM、200 mM、250 mM、300 mM、400 mM、500 mMまたは1000 mM、例えば、約2 mM、20 mMまたは200 mM、例えば、約5 mM、10 mM、50 mM、500 mM、500 mMまたは1000 mMである、例えば、メグルミンの濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5当量または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、メグルミンの濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、組成物1.81。

【0130】

1.84 1種以上の塩基がトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)を含む、組成物1.60～1.83。

【0131】

1.85 溶媒、例えば、滅菌溶液が1 mgまたは5 mg～200 mgまたは500 mg、例えば、約1 mgまたは5 mgまたは10 mg～15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、1000 mgまたは1500 mg、例えば、約15 mg、20 mg、30 mg、50 mgまたは100 mg～200 mg、250 mg、400 mg、450 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、1000 mgまたは1500 mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)を含む、組成物1.84。

【0132】

1.86 トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)の濃度が0.01 mMまたは0.02 mMまたは0.05 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mMまたは1 mMまたは2 mM～250 mM、例えば、約0.01 mMまたは0.1 mMま

たは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～1000mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、組成物1.84。

10

【0133】

1.87 1種以上の塩基が緩衝剤、例えば、アミンおよび/またはその塩を含み、ここで、該塩基の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有する、組成物1.60～1.86。

【0134】

20

1.88 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgの塩基を含む、組成物1.87。

【0135】

1.89 塩基の濃度が0.01mMまたは0.02mMまたは0.05mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、1種以上の塩基の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、1種以上の塩基の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、組成物1.87。

30

40

【0136】

1.90 溶媒、例えば、滅菌溶液が1種以上の充填剤、例えば、マルトース、マンノース、リボース、シクロデキストリン、マンニトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、ソルビトール、グルコース、ラフィノース、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、デキストラン(例えば、デキストラン40)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールの1種以上、例えば、マンニトール、グルコース、スクロース、ラクトース、トレハロースおよびデキストラン(例えば、デキストラン40)の1種以上を含む、組成物1.44～1.89。

【0137】

50

1.91 溶媒、例えば、滅菌溶液が5mgまたは10mgまたは50mg～2gまたは5gの1種以上の充填剤、例えば、約50mgまたは100mg～200mg、300mg、500mgまたは800mgまたは1g、1.5g、2g、3g、4gまたは5gの1種以上の充填剤を含む、組成物1.44～1.90。

【0138】

1.92 溶媒、例えば、滅菌溶液がデキストラン(例えば、デキストラン40)を含む、組成物1.44～1.91。

【0139】

1.93 溶媒、例えば滅菌溶液が5mgまたは10mgまたは50mg～2gまたは5gのデキストラン(例えば、デキストラン40)、例えば、約50mgまたは100mg～200mg、300mg、500mgまたは800mgまたは1g、1.5g、2g、3g、4gまたは5gのデキストラン(例えば、デキストラン40)を含む、組成物1.92。

10

【0140】

1.94 溶媒、例えば、滅菌溶液が1種以上の可溶化剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその塩(例えば、カルシウムジナトリウムEDTA、ジナトリウムEDTA、ナトリウムEDTA)、アルファシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルβシクロデキストリン、ポリソルベート80、tertブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、エタノール、アセトンおよびグリセロール；総崩壊温度(overall collapse temperature)を高くシフトさせ得る1種以上の崩壊温度修飾剤、例えば、デキストラン、フィコール(登録商標)、ゼラチンおよびヒドロキシエチルデンプンの1種以上；1種以上の張性修飾剤、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロース、マンニトールおよびグルコースの1種以上；および1種以上の抗微生物剤、例えば、ベンジルアルコール、フェノール、2フェノキシエタノール、mクレゾール、クロロブタノール、パラベン類(例えば、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン)、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ミリスチルガンマーピコリニウム塩(例えば、塩化ミリスチルガンマーピコリニウム)および有機水銀化合物および塩類(例えば、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀およびチメロサル)の1種以上を含む、組成物1.44～1.93。

20

【0141】

1.95 溶媒、例えば、水溶液と混合後のpHがpH7～pH10.5、例えば、pH7～pH9.5、例えば、pH7～pH8、例えば、pH7.5～pH8.5、例えば、pH7.5、例えば、pH8.5、例えば、pH8.2である、組成物1.44～1.94。

30

【0142】

1.96 溶媒、例えば、水溶液と混合後のpHがさらに調節されている、例えば、pH7～pH10.5、例えば、pH7～pH9.5、例えば、pH7～pH8、例えば、pH7.5～pH8.5、例えば、pH7.5、例えば、pH8.5、例えば、pH8.2を達成するように調節されており、例えば、pHをNaOHで調節する、組成物1.44～1.95。

【0143】

1.97 溶媒、例えば、水溶液と混合後に、粒子および微生物を除去するために濾過する、例えば、注射前に濾過する、組成物1.44～1.96。

40

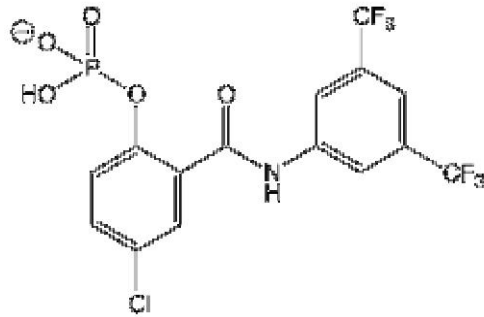
【0144】

1.98 混合後約24時間、12時間、10時間、8時間、2時間、1時間、30分、20分、15分、10分、5分、3分、2分または1分以内に投与する、組成物1.44～1.97。

【0145】

1.99 式II

【化 5】



式 II

10

を含む、組成物 1.44 ~ 1.98。

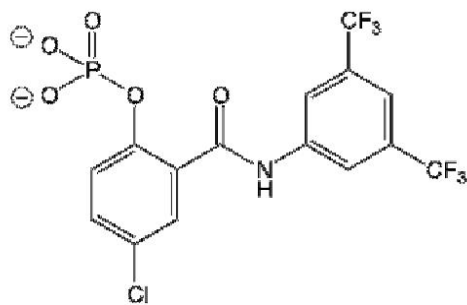
【0146】

1.100 少なくとも 1 : 1 モル比の式 II : 塩基のカチオンを含む、組成物 1.44 ~ 1.99。

【0147】

1.101 式 III

【化 6】



式 III

20

を含む、組成物 1.44 ~ 1.98。

30

【0148】

1.102 少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 モル比の式 III : 塩基のカチオンを含む、組成物 1.44 ~ 1.98 または 1.101。

【0149】

1.103 例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内、例えば、筋肉内または静脈内に注射するための、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内に注射するボラスである、組成物 I または 1.1 ~ 1.102。

40

【0150】

1.104 静脈内注射、例えば、IV ボラスおよび／または IV 点滴用である、例えば、IV ボラスと続く IV 点滴、例えば、初期ボラス(例えば、1 日あたり 10 mg または 20 mg ~ 30 mg、50 mg、70 mg、75 mg、100 mg、140 mg、150 mg、200 mg、300 mg または 400 mg を初期ボラス用量により投与、例えば、1 日あたり約 50 mg ~ 200 mg または 250 mg を初期ボラス用量で投与、例えば、1 日あたり約 70 mg ~ 140 mg を初期ボラス用量で投与、例えば、初期ボラス用量により投与される溶解塩の濃度 1 日あたり 1 mM ~ 4 mM、5 mM、8 mM、10 mM、15 mM、20 mM、30 mM または 50 mM、例えば、初期ボラス用量により投与される溶解塩の濃度 1 日あたり約 2 mM ~ 5 mM、

50

10 mM、15 mMまたは20 mM、例えば、初期ボーラス用量により投与される溶解塩の濃度1日あたり約4 mM～8 mMまたは9 mM)と、その後3日間24時間にわたるIV点滴(例えば、24時間について1 mg/時間、2 mg/時間、3 mg/時間、5 mg/時間、6 mg/時間、7 mg/時間、8 mg/時間、10 mg/時間、15 mg/時間、20 mg/時間、25 mg/時間、30 mg/時間または50 mg/時間の速度、例えば、3 mg/時間、6 mg/時間または15 mg/時間の速度)で投与する、組成物1.103。

【0151】

1.105 筋肉内注射用、例えば、IMボーラスおよび/またはIM輸液、例えば、IMボーラスと続くIM輸液用である、組成物1.103。

【0152】

1.106 点滴、例えば、IVまたはIMを約10分または30分～72時間、例えば、約30分～24時間、例えば、約30分～12時間、例えば、約30分～8時間、例えば、約30分～6時間、例えば、約30分～4時間、例えば、約30分～2時間、例えば、約30分～1時間、例えば、約72時間にわたり投与する、組成物1.104または1.105。

【0153】

1.107 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニルと1種以上の塩基を一緒に製粉する、組成物1.2～1.106。

【0154】

1.108 経口投与用に製剤される、組成物I。

【0155】

1.109 錠剤、カプセル剤、液剤、懸濁液剤などである、組成物1.108。

【0156】

1.110 20 mg～500 mg、例えば、約25 mg～450 mg、例えば、約30 mg～400 mg、例えば、約35 mg～350 mgのリン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル(式I)および1種以上の塩基、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、 Na_2HPO_4 、メグルミンおよびクエン酸ナトリウムの1種以上、例えば、10 mg～1500 mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、 Na_2HPO_4 、メグルミンおよびクエン酸ナトリウムの1種以上、例えば、約15 mg～1000 mg、例えば、約20 mg～600 mg、例えば、約50 mg～200 mg、例えば、約50 mg～150 mg、例えば、10 mg～1500 mg、例えば、約15 mg～1000 mg、例えば、約20 mg～600 mg、例えば、約50 mg～200 mg、例えば、約50 mg～150 mgの塩基を含む、組成物I。

【0157】

1.111 20 mg～500 mg、例えば、約25 mg～450 mg、例えば、約30 mg～400 mg、例えば、約35 mg～350 mgのリン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル(式I)およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、例えば、10 mg～600 mg、例えば、約20 mg～500 mg、例えば、約40 mg～500 mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む、組成物1.110。

【0158】

1.112 20 mg～500 mg、例えば、約25 mg～450 mg、例えば、約30 mg～400 mg、例えば、約35 mg～350 mgのリン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル(式I)および Na_2HPO_4 、例えば、10 mg～600 mg、例えば、約20 mg～500 mg、例えば、約40 mg～500 mgの Na_2HPO_4 を含む、組成物1.110。

【0159】

1.113 20 mg～500 mg、例えば、約25 mg～450 mg、例えば、約30 mg～400 mg、例えば、約35 mg～350 mgのリン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル(式I)およびメグルミン、例えば、2

10

20

30

40

50

0 mg～900 mg、例えば、約30 mg～800 mg、例えば、約60 mg～500 mg、例えば、約70 mg～400 mgのメグルミンを含む、組成物1.110。

【0160】

1.114 20 mg～500 mg、例えば、約25 mg～450 mg、例えば、約30 mg～400 mg、例えば、約35 mg～350 mgのリン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル(式I)およびクエン酸ナトリウム、例えば、30 mg～1500 mg、例えば、約40 mg～1200 mg、例えば、約50 mg～1000 mg、例えば、約80 mg～600 mg、例えば、約100 mg～500 mgのクエン酸ナトリウムを含む、組成物1.110。

【0161】

1.115 溶媒、例えば、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液(例えば、デキストロース注射5%)、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液(例えば、ベンジルアルコールと注射するための静菌性水またはベンジルアルコールと注射するための静菌性塩化ナトリウム)または乳酸リンゲルと混合する、例えば、1 mL～100 mL、例えば、約3 mL～50 mL、例えば、約3.5 mL～35 mLと混合する、組成物1.110～1.114。

【0162】

1.116 注射用滅菌水と混合する、例えば、1 mL～100 mL、例えば、約3 mL～50 mL、例えば、約3.5 mL～35 mLと混合する、組成物1.110～1.115。

【0163】

1.117 塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)と混合する、例えば、1 mL～100 mL、例えば、約3 mL～50 mL、例えば、約3.5 mL～35 mLと混合する、組成物1.110～1.115。

【0164】

1.118 1種以上の付加的治療剤、例えば、脳浮腫、卒中、外傷性脳傷害、神経膠腫(例えば、神経膠芽腫)、髄膜炎、急性高山病、感染、代謝障害、低酸素症、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト・ヤコブ病、ループス脳炎、視神経浮腫、低ナトリウム血症、体液貯留、卵巣過剰刺激症候群、てんかん、網膜虚血または眼内圧および／または組織水和の異常と関係する眼の他の疾患、心筋虚血、心筋虚血／再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎または片頭痛のための1種以上の付加的治療剤を含む、組成物Iまたは1.1～1.117。

【0165】

1.119 1種以上の付加的治療剤、例えば、肺浮腫、線維筋痛症または多発性硬化症のための1種以上の付加的治療剤を含む、組成物Iまたは1.1～1.118。

【0166】

1.120 室温で少なくとも1週間、例えば、少なくとも1ヶ月、2ヶ月、4ヶ月、6ヶ月、8ヶ月または12ヶ月安定である、例えば、<20%N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<15%N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<10%N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<5%N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<2%N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、1%N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドまたは<1%N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドを有する、組成物Iまたは1.1～1.119。

【0167】

1.121 少なくとも1週間、例えば、少なくとも1ヶ月、2ヶ月、4ヶ月、6ヶ月、8ヶ月または12ヶ月にわたり10%未満、15%未満または20%未満のN-〔3,5-

10

20

30

40

50

ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ー5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、例えば、5%未満、4%未満、3%未満または2%未満のN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ー5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドを含む、組成物Iまたは1.1~1.120。

【0168】

1.122 1種以上の付加的治療剤、例えば、脳浮腫、卒中、外傷性脳傷害、神経膠腫(例えば、神経膠芽腫)、髄膜炎、急性高山病、感染、代謝障害、低酸素症、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト・ヤコブ病、ループス脳炎、視神経浮腫、低ナトリウム血症、体液貯留、卵巣過剰刺激症候群、てんかん、網膜虚血または眼内圧および／または組織水和の異常と関係する眼の他の疾患、心筋虚血、心筋虚血／再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎または片頭痛のための1種以上の付加的治療剤と同時にまたはいずれかの順序で逐次的に投与する、組成物Iまたは1.1~1.121。

10

【0169】

1.123 1種以上の付加的治療剤、例えば、肺浮腫、線維筋痛症または多発性硬化症のための1種以上の付加的治療剤と同時にまたはいずれかの順序で逐次的に投与する、組成物Iまたは1.1~1.122。

【0170】

1.124 ここに記載する方法のいずれかで使用するための、例えば、方法A、例えば、方法A.1~A.58で使用するための、方法B、例えば、方法B.1~B.41で使用するための、例えば、方法C、例えば、C.1~C.8で使用するための、例えば、方法D、例えば、D.1~D.19で使用するための、例えば、方法E、例えば、E.1~E.59で使用するための、例えば、方法F、例えば、F.1~F.5で使用するための、例えば、方法G、例えば、G.1~G.58で使用するための、例えば、方法H、例えば、H.1~H.9で使用するための(下記参照)、組成物Iまたは1.1~1.123。

20

【0171】

ある態様において、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルが、薬学的に許容される液体を提供するために溶媒、例えば、滅菌溶液と混合すべき固体として提供されるとき、典型的に粉末として提供され、患者への投与の直前または少し前に混合する。ある態様において、粉末化リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを容器、例えば、バイアルに包装してよく、そこに溶媒、例えば、滅菌溶液を添加する。あるいは、バイアルの中味を別容器の溶媒、例えば、滅菌溶液に添加し得る。ある態様において、粉末化リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを、開けて、中味を溶媒、例えば、滅菌溶液に添加できるホイル・パッケージのような小袋に包装する。ある態様において、粉末化リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを、溶媒、例えば、滅菌溶液に添加したとき溶解する錠剤として製剤する。

30

【0172】

さらに他の態様において、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物、例えば、組成物I、例えば、組成物1.1~1.124を、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルと薬学的に許容される添加物の混合により製造する。ある態様において、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルおよび薬学的に許容される添加物を一緒に製粉する。ある態様において、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルが結晶である。ある態様において、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルが非晶質である。ある態様において、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを凍結乾燥する。ある態様において、

40

50

リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルおよび薬学的に許容される添加物、例えば、組成物 I、例えば、組成物 1.1~1.124 を凍結乾燥する。

【0173】

さらに他の態様において、リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物、例えば、組成物 I、例えば、組成物 1.1~1.124 を、薬学的に許容される液体を形成するためにリン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルと滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水または塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)の混合により製造する。ある態様において、リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを、投与の直前または少し前に滅菌溶液と混合する。ある態様において、リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを、塩基、例えば、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム(例えば、 Na_2HPO_4)、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよび/またはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)と混合し、その後滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水または塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)と混合する。ある態様において、リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを塩基、例えば、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム(例えば、 Na_2HPO_4)、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよび/またはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)および/または充填剤、例えば、デキストラン(例えば、デキストラン 40)と混合し、その後滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水または塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)と混合する。ある態様において、塩基および/または充填剤と混合したリン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを凍結乾燥する。ある態様において、塩基および/または充填剤と混合したリン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルと一緒に製粉する。ある態様において、リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを塩基、例えば、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム(例えば、 Na_2HPO_4)、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよび/またはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)を含む滅菌溶液と混合する。ある態様において、リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを塩基、例えば、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム(例えば、 Na_2HPO_4)、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩基および/またはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)および/または充填剤を含む滅菌溶液と混合する。ある態様において、リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルと滅菌溶液の混合物を、例えば、透明液体を生じる任意のモードの攪拌、例えば、機械的攪拌、超音波処理、慣用の混合、慣用の攪拌およびそれらの組み合わせで攪拌する。ある態様において、滅菌溶液と混合したリン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを凍結乾燥する。ある態様において、滅菌溶液と混合したリン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルが結晶である。ある態様において、滅菌溶液と混合したリン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルが非晶質である。

【0174】

ある態様において、組成物 I、例えば、組成物 1.1~1.124 を、リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルと溶媒、例えば、注射用滅菌水または塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)の混合により製造する。ある態様において、リン酸二水素 2-[[3,5-ビ

ス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを塩基、例えば、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム(例えば、 Na_2HPO_4)、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよび/またはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)および/または充填剤、例えば、デキストラン(例えば、デキストラン40)と混合し、その後溶媒、例えば水溶液と混合する。ある態様において、溶媒、例えば、水溶液は塩基、例えば、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム(例えば、 Na_2HPO_4)、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよび/またはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)および/または充填剤、例えば、デキストラン(例えば、デキストラン40)を含む。ある態様において、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルと溶媒、例えば、水溶液の混合物を混合後、例えば、透明液体を生じる任意のモードの攪拌、例えば、機械的攪拌、超音波処理、慣用の混合、慣用の攪拌およびそれらの組み合わせにより攪拌する。ある態様において、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを凍結乾燥する。ある態様において、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルと塩基および/または充填剤の混合物を凍結乾燥する。ある態様において、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルと塩基および/または充填剤の混合物と一緒に製粉する。ある態様において、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを、投与の直前または少し前に溶媒、例えば、滅菌溶液と混合する。

10

20

【0175】

ここに開示する医薬組成物、例えば、組成物I、例えば、組成物1.1~1.124は、種々の大きさおよび容量のシリンジ、バイアルまたはアンプルのような滅菌容器に入れられ得る。

【0176】

ここに開示する医薬組成物、例えば、組成物I、例えば、組成物1.1~1.124のpHは、溶媒、例えば、水溶液に溶解したとき、該組成物に金属水酸化物塩(例えば、 NaOH および/または KOH 、例えば、 NaOH)を添加することにより所望のpHを達成するように調節し得る。

30

【0177】

ある態様において、塩基は固体である。

【0178】

ここで使用する塩基は、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルと緩衝液を形成し得る。ここに記載する塩基とリン酸二水素ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルの溶液が塩基性でありすぎるならば、リン酸基を切断し得る。他方で、溶液が酸性でありすぎるならば、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルの溶解度を下げ得る。

【0179】

ある態様において、“塩基”は、あらゆる無機または有機のブレンステッド塩基である。

40

【0180】

さらに提供されるのは、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む固体状態製剤の安定性を増加する方法であって、該方法は、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルと塩基、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを粉砕し、その後、注射用に水溶液として再構成することを含む。

【0181】

さらに提供されるのは、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニ

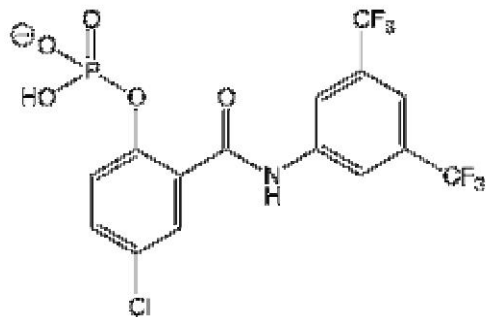
50

ル]カルバモイル}-4-クロロフェニルと塩基、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを粉砕し、注射用に水溶液として再構成することを含む、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの沈殿の可能性を減らし、IV投与を可能とする方法である。

【0182】

さらに提供されるのは、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの水溶性、溶解およびバイオアベイラビリティを増加する方法であって、式II

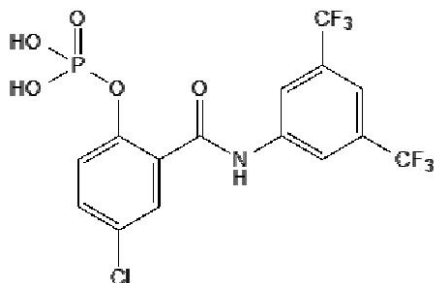
【化7】



式II

を、式I

【化8】



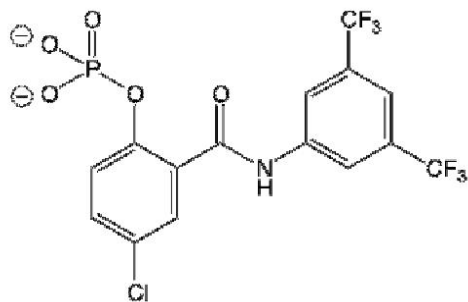
式I

の化合物と遊離塩基、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、例えば、メグルミンの反応により製造することを含む、方法である。

【0183】

さらに提供されるのは、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの水溶性、溶解およびバイオアベイラビリティを増加する方法であって、式III

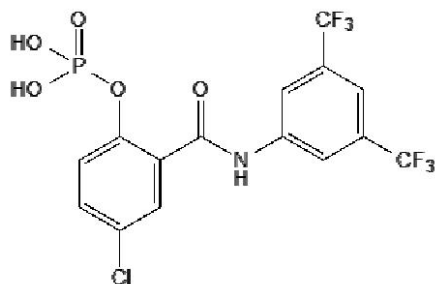
【化9】



式III

を、式I

【化 10】



式 I

10

の化合物と遊離塩基、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、例えば、メグルミンの反応により製造することを含む、方法である。

【0184】

さらに提供されるのは、リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物、例えば、組成物 I、例えば、組成物 1.1~1.124 を製造する方法(方法 I)であって、該方法はリン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルと薬学的に許容される添加物の混合を含む。

【0185】

20

さらに提供されるのは、次のとおりの方法 I である。

1.1 薬学的に許容される添加物が 1 種以上の塩基を含む、方法 I。

【0186】

1.2 0.1mg または 0.25mg~2.0g、例えば、約 0.1mg または 0.25mg~75mg または 600mg、例えば、約 0.1mg または 0.25mg または 1mg または 2mg または 5mg または 10mg または 15mg または 20mg~50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、500mg または 600mg または 1g、1.5g または 2.0g、例えば、約 5mg~50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、500mg または 600mg または 1g、1.5g または 2g、例えば、約 5mg~500mg、例えば、約 5mg~300mg または 350mg、例えば、約 5mg~200mg、例えば、約 25mg~500mg、例えば、約 25mg~300mg または 350mg、例えば、約 25mg~200mg、例えば、約 15mg、20mg、30mg、35mg、50mg または 100mg~150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg または 600mg、例えば、約 0.5mg または 1mg~50mg、例えば、約 0.5mg または 1mg~20mg、例えば、約 0.5mg または 1mg~10mg、例えば、約 1mg または 2mg または 5mg~10mg または 20mg、例えば、約 1mg または 2mg または 3mg または 4mg~5mg、例えば、約 35mg、例えば、約 350mg のリン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルまたは 0.1mg または 0.25mg~2.0g、例えば、約 0.1mg または 0.25mg~75mg または 600mg、例えば、約 0.1mg または 0.25mg または 1mg または 2mg または 5mg または 10mg または 15mg または 20mg~50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、500mg または 600mg または 1g、1.5g または 2.0g、例えば、約 5mg~50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、500mg または 600mg または 1g、1.5g または 2g、例えば、約 5mg~500mg、例えば、約 5mg~300mg または 350mg、例えば、約 5mg~200mg、例えば、約 25mg~500mg、例えば、約 25mg~300mg または 350mg、例えば、約 25mg~200mg、例えば、約 15mg、20mg、30mg、35mg、50mg または 100mg~150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg または 600mg、例えば、約 0.5mg または 1mg~50mg、例えば、約 0.5mg または 1mg~20mg、例えば、約 0.5mg または 1mg~10mg、例えば、約

30

40

50

1 mgまたは2 mgまたは5 mg～10 mgまたは20 mg、例えば、約1 mgまたは2 mgまたは3 mgまたは4 mg～5 mg、例えば、約3.5 mg、例えば、約350 mgのN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドを提供するのに十分な量のリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルを1種以上の塩基と混合することを含む、方法Iまたは1.1。

【0187】

1.3 0.01 mg/kgまたは0.1 mg/kgまたは0.5 mg/kg～1 mg/kgまたは5 mg/kgまたは10 mg/kgまたは15 mg/kg用量、例えば、約0.05 mg/kg～0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.3 mg/kg、0.4 mg/kgまたは0.5 mg/kg用量、例えば、約0.05 mg/kg～1 mg/kgまたは5 mg/kg用量のN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドを提供するのに十分な量のリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルと1種以上の塩基を混合することを含む、方法I、1.1または1.2。

【0188】

1.4 組成物を溶媒、例えば、水溶液に溶解したとき、該組成物が7、7.5または8～10.5、例えば、約7、7.5または8～9.5、例えば、約7または7.5～8、例えば、約7.5～8.5、例えば、約7.5、例えば、約8.5、例えば、約8～8.5、例えば、約8.2のpHを有する、例えば、共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有するものである塩基、例えば、1種以上の塩基が次の1個以上である、方法1.1～1.3：

a) C_{1-8} -アルキルモノー、ジーまたはトリカルボン酸塩、例えば、クエン酸塩、例えば、クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび/またはクエン酸カリウム)、例えば、酒石酸塩(例えば、金属酒石酸塩、酒石酸アルカリ、例えば、酒石酸ナトリウム)、例えば、コハク酸塩(例えば、コハク酸金属塩、例えば、コハク酸アルカリ、例えば、コハク酸二ナトリウム)および/または例えば、乳酸塩(例えば、乳酸金属塩、例えば、乳酸アルカリ、例えば、乳酸ナトリウム)、

b) リン酸塩、例えば、リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および/または Na_2HPO_4) および/またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および/または K_2HPO_4)),

c) アミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニンおよび/またはリシン)、モノーおよび/またはポリヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミン、ジメチルエタノールアミン、ジエチルアミン、ジエチルエタノールアミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有する前記のいずれか)、

e) 酢酸塩、例えば、酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび/または酢酸カリウム)、

f) 水酸化物および/またはアルコキシド塩、例えば、金属水酸化物および/またはア

10

20

30

40

50

ルコキシド塩(例えば、四級水酸化アンモニウム、例えば、水酸化アンモニウムおよび／または水酸化コリン、水酸化リチウム、水酸化アルミニウム、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムおよび／またはマグネシウムエトキシド、例えば、水酸化ナトリウム)、

g) 炭酸塩および／または炭酸水素塩、例えば、炭酸金属塩および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および／または

h) ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、

10

例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

【0189】

1.5 組成物を溶媒、例えば、水溶液に溶解したとき、該組成物が7、7.5または8～10.5、例えば、約7、7.5または8～9.5、例えば、約7または7.5～8、例えば、約7.5～8.5、例えば、約7.5、例えば、約8.5、例えば、約8～8.5、例えば、約8.2のpHを有する、例えば、共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有するものである塩基である、例えば、1種以上の塩基が次の1個以上である、方法1.1～1.4:

20

a) クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび／またはクエン酸カリウム)、

b) リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および／または Na_2HPO_4)および／またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および／または K_2HPO_4))、

30

c) アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有する前記のいずれか)、

40

d) 酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび／または酢酸カリウム)、

e) 金属水酸化物塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムおよび／または水酸化マグネシウム、例えば、水酸化ナトリウム)、

f) 炭酸および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ

50

土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および／または

g) ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

【0190】

1.6 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルと1mgまたは5mg~200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg~15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg~200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgの1種以上の塩基の混合を含む、方法1.1~1.5。

10

【0191】

1.7 1種以上の塩基が1個以上のクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)およびリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、方法1.1~1.6。

20

【0192】

1.8 1種以上の塩基がクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を含む、方法1.1~1.7。

【0193】

1.9 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを1mgまたは5mg~200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg~15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg~200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)と混合する、方法1.8。

30

【0194】

1.10 1種以上の塩基がリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、方法1.1~1.9。

【0195】

1.11 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを1mgまたは5mg~200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg~15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg~200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)と混合する、方法1.10。

40

【0196】

1.12 1種以上の塩基が Na_2HPO_4 を含む、方法1.1~1.11。

【0197】

1.13 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを1mgまたは5mg~200mgまたは500mg、例えば、約1mgまた

50

は5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgの Na_2HPO_4 と混合する、方法1.12。

【0198】

1.14 1種以上の塩基がアミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)を含む、方法1.1～1.13。

【0199】

1.15 リン酸二水素2- $\{[3,5\text{-ビス(トリフルオロメチル)フェニル}]カルバモイル\}$ -4-クロロフェニルを1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのアミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)と混合する、方法1.14。

【0200】

1.16 1種以上の塩基がモノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{C}$

$\text{H}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)を含む、方法1.1～1.15。

【0201】

1.17 リン酸二水素2- $\{[3,5\text{-ビス(トリフルオロメチル)フェニル}]カルバモイル\}$ -4-クロロフェニルを1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのモノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)と混合する、方法1.16。

【0202】

1.18 1種以上の塩基が $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)を含む、方法1.1～1.17。

【0203】

1.19 リン酸二水素2- $\{[3,5\text{-ビス(トリフルオロメチル)フェニル}]カルバモイル\}$ -4-クロロフェニルを1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgの $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)を含む、方法1.1～1.17。

H₂)₆ーである)であり、各nが独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)と混合する、方法1.18。

【0204】

1.20 1種以上の塩基がトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよび/またはメグルミン、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、例えば、メグルミンを含む、方法1.1～1.19。

【0205】

1.21 リン酸二水素2ー{[3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ー4ークロロフェニルを1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンと混合するおよび/またはリン酸二水素2ー{[3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ー4ークロロフェニルを1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのメグルミンと混合する、方法1.20。

【0206】

1.22 1種以上の塩基がトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩を含む、方法1.1～1.21。

【0207】

1.23 リン酸二水素2ー{[3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ー4ークロロフェニルを1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)、例えば、1mgまたは5mg～200mgまたは500mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩と混合する、方法1.22。

【0208】

1.24 1種以上の塩基が、共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpK_aを有するものである塩基を含む、方法1.1～1.23。

【0209】

1.25 リン酸二水素2ー{[3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}

10

20

30

40

50

－4－クロロフェニルを1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgの塩基と混合する、方法1.24。

【0210】

1.26 リン酸二水素2－{[3,5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}－4－クロロフェニル：1種以上の塩基のモル比が少なくとも1：1である、方法1.1～1.25。

10

【0211】

1.27 リン酸二水素2－{[3,5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}－4－クロロフェニル：1種以上の塩基のモル比が少なくとも1：2、例えば、少なくとも約1：2、1：3、1：4または1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5、例えば、少なくとも約1：5、例えば少なくとも約1：10である、方法1.1～1.26。

【0212】

1.28 リン酸二水素2－{[3,5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}－4－クロロフェニル：クエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)のモル比が少なくとも1：2、例えば、少なくとも約1：2、1：3、1：4または1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5、例えば、少なくとも約1：5、例えば少なくとも約1：10である、方法1.27。

20

【0213】

1.29 リン酸二水素2－{[3,5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}－4－クロロフェニル：リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)のモル比が少なくとも1：2、例えば、少なくとも約1：2、1：3、1：4または1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5、例えば、少なくとも約1：5、例えば少なくとも約1：10である、方法1.27。

30

【0214】

1.30 リン酸二水素2－{[3,5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}－4－クロロフェニル；アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} －アルキル、例えば、 C_{1-4} －アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} －アルキレン(例えば、 C_{1-6} －アルキレン、例えば、 C_{1-4} －アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)のモル比が少

40

50

なくとも 1 : 2、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 である、方法 1.27。

【0215】

1.31 リン酸二水素 2- {[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$) であり、 n は 1 であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である) であり、各 n が独立して 1 ~ 8 (例えば、1、2、3、4、5 または 6) である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)のモル比が少なくとも 1 : 2、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 である、方法 1.27。

【0216】

1.32 リン酸二水素 2- {[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル： $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$) であり、 n は 1 であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である) であり、各 n が独立して 1 ~ 8 (例えば、1、2、3、4、5 または 6) である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が 6、7、8、9 または 10 ~ 11、例えば、約 6、7、8 または 9 ~ 10、例えば、約 7 ~ 9、例えば、約 8 ~ 9 の pK_a を有する前記のいずれかのモル比が 1 : 2、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 である、方法 1.27。

【0217】

1.33 リン酸二水素 2- {[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンのモル比が少なくとも 1 : 2、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 である、方法 1.27。

【0218】

1.34 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル: トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)のモル比が少なくとも1:2、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5~1:6、1:7、1:8~1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5~1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5、例えば、少なくとも約1:5、例えば少なくとも約1:10である、方法1.27。

【0219】

1.35 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル: 共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9のpKaを有するものである塩基のモル比が少なくとも1:2、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5~1:6、1:7、1:8~1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5~1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5、例えば、少なくとも約1:5、例えば少なくとも約1:10である、方法1.27。

【0220】

1.36 凍結乾燥塊に十分な構造を提供し得る1種以上の充填剤、例えば、マンニトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、ソルビトール、グルコース、ラフィノース、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、デキストラン(例えば、デキストラン40)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールの1種以上、例えば、マンニトール、グルコース、スクロース、ラクトース、トレハロースおよびデキストラン(例えば、デキストラン40)の1種以上の混合をさらに含む、方法Iまたは1.1~1.35。

【0221】

1.37 5mgまたは10mgまたは50mg~2gまたは5gの1種以上の充填剤、例えば、約50mgまたは100mg~200mg、300mg、500mgまたは800mgまたは1g、1.5g、2g、3g、4gまたは5gの1種以上の充填剤と混合することをさらに含む、方法Iまたは1.1~1.36。

【0222】

1.38 デキストラン(例えば、デキストラン40)と混合することをさらに含む、方法Iまたは1.1~1.37。

【0223】

1.39 5mgまたは10mgまたは50mg~2gまたは5gのデキストラン(例えば、デキストラン40)、例えば、約50mgまたは100mg~200mg、300mg、500mgまたは800mgまたは1g、1.5g、2g、3g、4gまたは5gのデキストラン(例えば、デキストラン40)と混合することをさらに含む、方法Iまたは1.1~1.38。

【0224】

1.40 1種以上の可溶化剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその塩(例えば、カルシウムジナトリウムEDTA、ジナトリウムEDTA、ナトリウムEDTA)、アルファシクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ポリソルベート80、tert-ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、エタノール、アセトンおよびグリセロール; 総崩壊温度を高くシフトさせ得る1種以上の崩壊温度修飾剤、例えば、デキストラン、フィコール(登録商標)、ゼラチンおよびヒドロキシエチルデンプンの1種以上; 1種以上の張性修飾剤、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロース、マンニトール、グルコースおよびラクトースの1種以上; および1種以上の抗微生物剤、例えば、ベンジルアルコール、フェノール、2-フェノキシエタノール、m-クレゾール、クロロブタノール、パラベン類(例えば、メチルパラベン、エチル

10

20

30

40

50

パラベン、プロピルパラベン)、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ミリスチルガンマーピコリニウム塩(例えば、塩化ミリスチルガンマーピコリニウム)および有機水銀化合物および塩類(例えば、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀およびチメロサル)の1種以上と混合することをさらに含む、方法Iまたは1.1~1.39。

【0225】

1.41 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルと1種以上の塩基の混合をさらに含む、方法Iまたは1.1~1.40。

【0226】

1.42 例えば、凍結、一次乾燥および二次乾燥により、リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルおよび1種以上の塩基を凍結乾燥することをさらに含む、方法Iまたは1.1~1.41。

【0227】

1.43 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルが、薬学的に許容される添加物との混合前に、例えば、凍結、一次乾燥および二次乾燥により凍結乾燥されている、方法Iまたは1.1~1.42。

【0228】

1.44 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルが結晶である、方法Iまたは1.1~1.43。

【0229】

1.45 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルが非晶質である、方法Iまたは1.1~1.44。

【0230】

1.46 組成物を、溶媒、例えば、水溶液を用いて薬学的に許容される液体(例えば、溶液または懸濁液、例えば、溶液)を構成または凍結乾燥されているならば再構成することをさらに含む、方法Iまたは1.1~1.45。

【0231】

1.47 組成物と溶媒、例えば、滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液(例えば、デキストロース注射5%)、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液(例えば、ベンジルアルコールと注射するための静菌性水またはベンジルアルコールと注射するための静菌性塩化ナトリウム)または乳酸リンゲルの混合をさらに含む、方法Iまたは1.1~1.46。

【0232】

1.48 組成物と0.5mL~500mL、例えば、約1mLまたは2mL~500mL、例えば、約1mLまたは2mL~5mL、10mL、25mL、30mL、35mL、50mL、75mL、100mL、150mL、200mL、300mLまたは500mL、例えば、約1mLまたは2mL~5mL、10mL、25mL、50mL、75mL、100mLまたは200mL、例えば、約3.5mLまたは5mL~10mL、25mL、50mLまたは100mL、例えば、約3.5mLまたは35mLの溶媒、例えば、水溶液の混合をさらに含む、方法Iまたは1.1~1.47。

【0233】

1.49 組成物と0.5mL~500mL、例えば、約1mLまたは2mL~500mL、例えば、約1mLまたは2mL~5mL、10mL、25mL、30mL、35mL、50mL、75mL、100mL、150mL、200mL、300mLまたは500mL、例えば、約1mLまたは2mL~5mL、10mL、25mL、50mL、75mL、100mLまたは200mL、例えば、約3.5mLまたは5mL~10mL、25mL、50mLまたは100mL、例えば、約3.5mLまたは35mLの滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液(例えば、デキストロース注射5%)、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液(例えば、ベンジルアルコールと注射するための静菌性水また

10

20

30

40

50

はベンジルアルコールと注射するための静菌性塩化ナトリウム)または乳酸リンゲルの混合をさらに含む、方法 I または 1.1 ~ 1.48。

【0234】

1.50 組成物と注射用滅菌水または塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)の混合をさらに含む、方法 I または 1.1 ~ 1.49。

【0235】

1.51 組成物と注射用滅菌水を混合することをさらに含む、方法 I または 1.1 ~ 1.50。

【0236】

1.52 組成物を 0.5 mL ~ 500 mL、例えば、約 1 mL または 2 mL ~ 500 mL、例えば、約 1 mL または 2 mL ~ 5 mL、10 mL、25 mL、30 mL、35 mL、50 mL、75 mL、100 mL、150 mL、200 mL、300 mL または 500 mL、例えば、約 1 mL または 2 mL ~ 5 mL、10 mL、25 mL、50 mL、75 mL、100 mL または 200 mL、例えば、約 3.5 mL または 5 mL ~ 10 mL、25 mL、50 mL または 100 mL、例えば、約 3.5 mL または 35 mL の注射用滅菌水と混合する、方法 1.51。

10

【0237】

1.53 組成物と塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)の混合をさらに含む、方法 I または 1.1 ~ 1.52。

【0238】

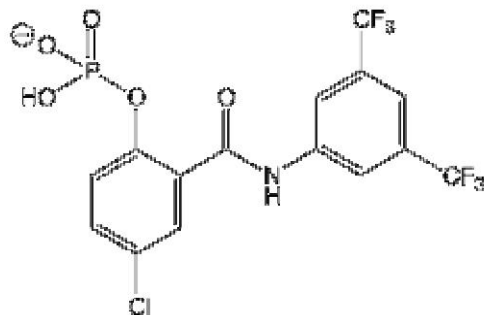
1.54 組成物を 0.5 mL ~ 500 mL、例えば、約 1 mL または 2 mL ~ 500 mL、例えば、約 1 mL または 2 mL ~ 5 mL、10 mL、25 mL、30 mL、35 mL、50 mL、75 mL、100 mL、150 mL、200 mL、300 mL または 500 mL、例えば、約 1 mL または 2 mL ~ 5 mL、10 mL、25 mL、50 mL、75 mL、100 mL または 200 mL、例えば、約 3.5 mL または 5 mL ~ 10 mL、25 mL、50 mL または 100 mL、例えば、約 3.5 mL または 35 mL の塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)と混合する、方法 1.53。

20

【0239】

1.55 組成物が式 II

【化 11】



30

式 II

を含む、方法 1.47 ~ 1.54。

40

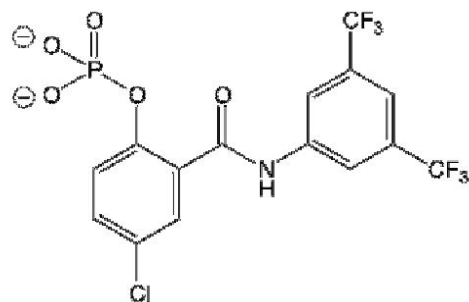
【0240】

1.56 組成物が少なくとも 1 : 1 モル比の式 II : 塩基のカチオンを含む、方法 1.47 ~ 1.55。

【0241】

1.57 組成物が式 III

【化 1 2】



式 III

を含む、方法 1.47 ~ 1.54。

【0 2 4 2】

1.58 組成物が少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 モル比の式 III : 塩基のカチオンを含む、方法 1.47 ~ 1.54 または 1.57。

【0 2 4 3】

1.59 式 II または式 III の濃度、例えば、式 II の濃度、例えば、式 III の濃度が 0.01 mM または 0.02 mM または 0.05 mM または 0.1 mM または 0.5 mM または 1 mM または 2 mM ~ 250 mM、例えば、約 0.01 mM または 0.1 mM または 0.5 mM ~ 1 mM、2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mM、60 mM、75 mM、100 mM、125 mM、150 mM、175 mM、200 mM、250 mM または 1000 mM、例えば約 1 mM ~ 2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mM または 60 mM、例えば、約 5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM または 50 mM ~ 1000 mM、200 mM、250 mM、300 mM、400 mM、500 mM または 1000 mM、例えば、約 2 mM、20 mM または 200 mM、例えば、約 5 mM、10 mM、50 mM、500 mM、500 mM または 1000 mM である、方法 1.47 ~ 1.58。

【0 2 4 4】

1.60 溶媒、例えば、滅菌溶液が塩基、例えば、組成物が溶媒、例えば、滅菌溶液に溶解したとき、該組成物が 7、7.5 または 8 ~ 10.5、例えば、約 7、7.5 または 8 ~ 9.5、例えば、約 7 または 7.5 ~ 8、例えば、約 7.5 ~ 8.5、例えば、約 7.5、例えば、約 8.5、例えば、約 8 ~ 8.5、例えば、約 8.2 の pH を有する塩基、例えば、6、7、8、9 または 10 ~ 11、例えば、約 6、7、8 または 9 ~ 10、例えば、約 7 ~ 9、例えば、約 8 ~ 9、6 ~ 11、例えば、6.5 ~ 10、例えば、7 ~ 9 の pKa を有する塩基を含む、例えば、塩基が次の一個以上である、方法 1.47 ~ 1.59 :

a) C_{1-8} -アルキルモノー、ジーまたはトリカルボン酸塩、例えば、クエン酸塩、例えば、クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび/またはクエン酸カリウム)、例えば、酒石酸塩(例えば、金属酒石酸塩、酒石酸アルカリ、例えば、酒石酸ナトリウム)、例えば、コハク酸塩(例えば、コハク酸金属塩、例えば、コハク酸アルカリ、例えば、コハク酸二ナトリウム)および/または例えば、乳酸塩(例えば、乳酸金属塩、例えば、乳酸アルカリ、例えば、乳酸ナトリウム)、

b) リン酸塩、例えば、リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および/または Na_2HPO_4) および/またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および/または K_2HPO_4))、

a) アミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、ピペラジン、ベネタミン、ベン

10

20

30

40

50

ザチン、トリメチルグリシン、ヒドラバミン、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、アミノ酸(例えば、アルギニンおよび/またはリシン)、モノーおよび/またはポリ-ヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミン、ジメチルエタノールアミン、ジエチルアミン、ジエチルエタノールアミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9の pK_a を有する前記のいずれか)、

10

c) 酢酸塩、例えば、酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび/または酢酸カリウム)、

d) 水酸化物および/またはアルコキシド塩、例えば、金属水酸化物および/またはアルコキシド塩(例えば、四級水酸化アンモニウム、例えば、水酸化アンモニウムおよび/または水酸化コリン、水酸化リチウム、水酸化アルミニウム、例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムおよび/またはマグネシウムエトキシド、例えば、水酸化ナトリウム)、

20

e) 炭酸塩および/または炭酸水素塩、例えば、炭酸金属塩および/または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および/または

f) ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

30

【0245】

1.61 溶媒、例えば、滅菌溶液が塩基、例えば、組成物が溶媒、例えば、滅菌溶液に溶解したとき、該組成物が7、7.5または8~10.5、例えば、約7、7.5または8~9.5、例えば、約7または7.5~8、例えば、約7.5~8.5、例えば、約7.5、例えば、約8.5、例えば、約8~8.5、例えば、約8.2の pH を有する塩基、例えば、6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9の pK_a を有する塩基を含む、例えば、塩基が次の1個以上である、方法1.47~1.60:

40

a) クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび/またはクエン酸カリウム)、

b) リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および/または Na_2HPO_4)および/またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および/または K_2HPO_4))、

50

c) アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9の pK_a を有する前記のいずれか)、

d) 酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび／または酢酸カリウム)、

e) 金属水酸化物塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムおよび／または水酸化マグネシウム、例えば、水酸化ナトリウム)、

f) 炭酸および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および／または

g) ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

【0246】

1.62 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル-4-クロロフェニルと塩基、例えば、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム(例えば、 Na_2HPO_4)、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよび／またはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)が塩を形成する、方法1.61。

【0247】

1.63 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg~200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg~15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg~200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgの1種以上の塩基を含む、方法1.60~1.62。

【0248】

1.64 1種以上の塩基の各々の濃度が0.01mMまたは0.02mMまたは0.05mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM~250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM~1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM~2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM

10

20

30

40

50

、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、1種以上の塩基の各々の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、1種以上の塩基の各々の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、方法1.60～1.63。

【0249】

10

1.65 1種以上の塩基が1個以上のクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)およびリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、方法1.60～1.64。

【0250】

1.66 1種以上の塩基がクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を含む、方法1.60～1.65。

【0251】

1.67 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を含む、方法1.66。

20

【0252】

1.68 クエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)の濃度が0.01mMまたは0.02mMまたは0.05mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、クエン酸金属塩の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5当量または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、クエン酸金属塩の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、方法1.67。

30

40

【0253】

1.69 1種以上の塩基がリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、方法1.60～1.68。

【0254】

1.70 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、

50

50 mgまたは100 mg～200 mg、250 mg、400 mg、450 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、1000 mgまたは1500 mgのリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、方法1.69。

【0255】

1.71 リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)の濃度が0.01 mMまたは0.02 mMまたは0.05 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mMまたは1 mMまたは2 mM～250 mM、例えば、約0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mM～1 mM、2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mM、60 mM、75 mM、100 mM、125 mM、150 mM、175 mM、200 mM、250 mMまたは1000 mM、例えば約1 mM～2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mMまたは60 mM、例えば、約5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mMまたは50 mM～100 mM、200 mM、250 mM、300 mM、400 mM、500 mMまたは1000 mM、例えば、約2 mM、20 mMまたは200 mM、例えば、約5 mM、10 mM、50 mM、500 mM、500 mMまたは1000 mM、例えば、約5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mMまたは50 mM～100 mM、200 mM、250 mM、300 mM、400 mM、500 mMまたは1000 mM、例えば、約2 mM、20 mMまたは200 mM、例えば、約5 mM、10 mM、50 mM、500 mM、500 mMまたは1000 mMである、例えば、リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、方法1.70。

【0256】

1.72 1種以上の塩基がアミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)を含む、方法1.60～1.71。

【0257】

1.73 溶媒、例えば、滅菌溶液が1 mgまたは5 mg～200 mgまたは500 mg、例えば、約1 mgまたは5 mgまたは10 mg～15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、1000 mgまたは1500 mg、例えば、約15 mg、20 mg、30 mg、50 mgまたは100 mg～200 mg、250 mg、400 mg、450 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、1000 mgまたは1500 mgのアミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)を含む、方法1.60～1.71。

CH_2CH_3 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6~11、例えば、6.5~10、例えば、7~9の pK_a を有する前記のいずれか)を含む、方法1.72。

【0258】

1.74 アミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9の pK_a を有する前記のいずれか)の濃度が0.01mMまたは0.02mMまたは0.05mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM~250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM~1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM~2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、アミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン))の濃度が式IIの2当量または3当量~5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量~10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、アミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび/またはポリーヒドロキシ

10

20

30

40

50

アルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン))の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、方法1.72。

10

【0259】

1.75 1種以上の塩基がモノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)を含む、方法1.60～1.74。

20

【0260】

1.76 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのモノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)を含む、方法1.75。

30

40

【0261】

1.77 モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、

50

C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、
 例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各
 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(
 ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例
 えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メ
 グルミンおよび/またはジエタノールアミン)の濃度が0.01mMまたは0.02mMまたは
 0.05mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM~250mM、例えば、約0.
 01mMまたは0.1mMまたは0.5mM~1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25
 mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、20
 0mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM~2mM、5mM、10mM、15mM、20mM 10
 、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、2
 5mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまた
 は1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50
 mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、
 25mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまた
 は1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、5
 0mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、モノーおよび/またはポリ
 ーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(HO)_n R^8 NH_2$ 、 $[(HO)_n R^8]_2 NH$ 、 $[(HO)_n R^8]_3 N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立し
 て C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例え 20
 ば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アル
 キレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-C$
 CH_2-CH_2- 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり
 、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、
 3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス
 塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノ
 メタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールア
 ミン)の濃度が式IIの2当量または3当量~5当量、6当量、8当量、10当量、15当
 量または20当量、例えば、約2.5または5当量~10当量、例えば約2.5当量、例え 30
 ば、約5当量である、例えば、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンお
 よび/またはその塩、例えば、 $(HO)_n R^8 NH_2$ 、 $[(HO)_n R^8]_2 NH$ 、 $[(HO)_n R^8]_3 N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、
 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、
 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アル
 キレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C$ (
 $CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$
 である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]
 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および
 /またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとし
 ても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)の濃度が式IIIの2当量 40
 または3当量~5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、
 約5当量~10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、方法1.76。

【0262】

1.78 1種以上の塩基が $(HO)_n R^8 NH_2$ 、 $[(HO)_n R^8]_2 NH$ 、 $[(HO)_n R^8]_3 N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例 50

えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)を含む、方法1.60～1.77。

【0263】

1.79 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgの $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)を含む、方法1.78。

【0264】

1.80 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)の濃度が0.01mMまたは0.02mMまたは0.05mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス

塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)の濃度が式IIの2当量または3当量~5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量~10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)の濃度が式IIIの2当量または3当量~5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量~10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、方法1.78。

【0265】

1.81 1種以上の塩基がトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよび/またはメグルミン、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、例えば、メグルミンを含む、方法1.60~1.80。

【0266】

1.82 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg~200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg~15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg~200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含むおよび/または溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg~200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg~15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg~200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのメグルミンを含む、方法1.81。

【0267】

1.83 トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの濃度が0.01mMまたは0.02mMまたは0.05mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM~250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM~1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM~2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの濃度が式IIの2当量または3当量~5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5当量または5当量~10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメ

10

20

30

40

50

タンの濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量であるおよび／またはメグルミンの濃度が0.01mMまたは0.02mMまたは0.05mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、メグルミンの濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5当量または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、メグルミンの濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、方法1.81。

10

【0268】

20

1.84 1種以上の塩基がトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)を含む、方法1.60～1.83。

【0269】

1.85 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)を含む、方法1.84

30

【0270】

1.86 トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)の濃度が0.01mMまたは0.02mMまたは0.05mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、方法1.84。

40

【0271】

1.87 1種以上の塩基が、共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有するものである塩基を含む、方法1.60～1.86。

【0272】

1.88 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、4

50

50 mg、500 mg、1000 mgまたは1500 mg、例えば、約15 mg、20 mg、30 mg、50 mgまたは100 mg～200 mg、250 mg、400 mg、450 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、1000 mgまたは1500 mgの塩基を含む、方法1.87。

【0273】

1.89 塩基の濃度が0.01 mMまたは0.02 mMまたは0.05 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mMまたは1 mMまたは2 mM～250 mM、例えば、約0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mM～1 mM、2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mM、60 mM、75 mM、100 mM、125 mM、150 mM、175 mM、200 mM、250 mMまたは1000 mM、例えば約1 mM～2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mMまたは60 mM、例えば、約5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mMまたは50 mM～100 mM、200 mM、250 mM、300 mM、400 mM、500 mMまたは1000 mM、例えば、約2 mM、20 mMまたは200 mM、例えば、約5 mM、10 mM、50 mM、500 mM、500 mMまたは1000 mM、例えば、約5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mMまたは50 mM～100 mM、200 mM、250 mM、300 mM、400 mM、500 mMまたは1000 mM、例えば、約2 mM、20 mMまたは200 mM、例えば、約5 mM、10 mM、50 mM、500 mM、500 mMまたは1000 mMである、例えば、塩基の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、塩基の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、方法1.87。

10

20

【0274】

1.90 溶媒、例えば、滅菌溶液が1種以上の充填剤、例えば、マルトース、マンノース、リボース、シクロデキストリン、マンニトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、ソルビトール、グルコース、ラフィノース、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、デキストラン(例えば、デキストラン40)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールの1種以上、例えば、マンニトール、グルコース、スクロース、ラクトース、トレハロースおよびデキストラン(例えば、デキストラン40)の1種以上を含む、方法1.47～1.89。

【0275】

1.91 溶媒、例えば、滅菌溶液が5 mgまたは10 mgまたは50 mg～2 gまたは5 gの1種以上の充填剤、例えば、約50 mgまたは100 mg～200 mg、300 mg、500 mgまたは800 mgまたは1 g、1.5 g、2 g、3 g、4 gまたは5 gの1種以上の充填剤を含む、方法1.47～1.90。

30

【0276】

1.92 溶媒、例えば、滅菌溶液がデキストラン(例えば、デキストラン40)を含む、方法1.47～1.91。

【0277】

1.93 溶媒、例えば滅菌溶液が5 mgまたは10 mgまたは50 mg～2 gまたは5 gのデキストラン(例えば、デキストラン40)、例えば、約50 mgまたは100 mg～200 mg、300 mg、500 mgまたは800 mgまたは1 g、1.5 g、2 g、3 g、4 gまたは5 gのデキストラン(例えば、デキストラン40)を含む、方法1.92。

40

【0278】

1.94 溶媒、例えば、滅菌溶液が1種以上の可溶化剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその塩(例えば、カルシウムジナトリウムEDTA、ジナトリウムEDTA、ナトリウムEDTA)、アルファシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン、ポリソルベート80、tert-ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、エタノール、アセトンおよびグリセロール；総崩壊温度を高くシフトさせ得る1種以上の崩壊温度修飾剤、例えば、デキストラン、フィコール(登録商標)、ゼラチンおよびヒドロキシエチルデンプンの1種以上；1種以上の張性修飾剤、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロース、マンニトールおよびグルコースの1種以上

50

；および１種以上の抗微生物剤、例えば、ベンジルアルコール、フェノール、２－フェノキシエタノール、ｍ－クレゾール、クロロブタノール、パラベン類(例えば、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン)、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ミリスチルガンマーピコリニウム塩(例えば、塩化ミリスチルガンマーピコリニウム)および有機水銀化合物および塩類(例えば、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀およびチメロサル)の１種以上を含む、方法１．４７～１．９３。

【０２７９】

１．９５ 溶媒、例えば、水溶液と混合後のｐＨがｐＨ７～ｐＨ１０．５、例えば、ｐＨ７～ｐＨ９．５、例えば、ｐＨ７～ｐＨ８、例えば、ｐＨ７．５～ｐＨ８．５、例えば、ｐＨ７．５、例えば、ｐＨ８．５、例えば、ｐＨ８．２である、方法１．４７～１．９４。

10

【０２８０】

１．９６ 溶媒、例えば、水溶液と混合後のｐＨがさらに調節されており、例えば、ｐＨ７～ｐＨ１０．５、例えば、ｐＨ７～ｐＨ９．５、例えば、ｐＨ７～ｐＨ８、例えば、ｐＨ７．５～ｐＨ８．５、例えば、ｐＨ７．５、例えば、ｐＨ８．５、例えば、ｐＨ８．２を達成するように調節されており、例えば、ｐＨをＮａＯＨで調節する、方法１．４７～１．９５。

【０２８１】

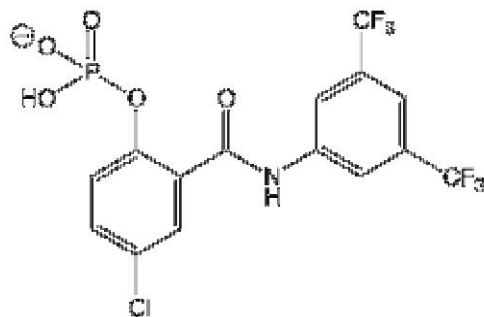
１．９７ 粒子および微生物を除去するために溶媒、例えば、水溶液との混合後に濾過する、例えば、注射前に濾過することをさらに含む、方法１．４７～１．９６。

【０２８２】

20

１．９８ 組成物が式II

【化１３】



30

式 II

を含む、方法１．４７～１．９７。

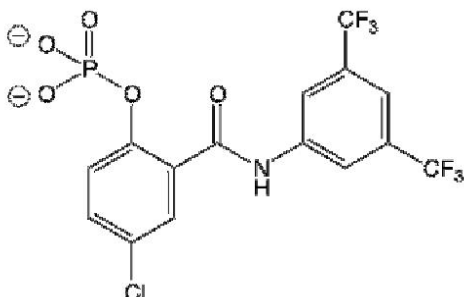
【０２８３】

１．９９ 組成物が少なくとも１：１モル比の式II：塩基のカチオンを含む、方法１．４７～１．９８。

【０２８４】

１．１００ 組成物が式III

【化１４】



40

式 III

50

を含む、方法1.47～1.96。

【0285】

1.101 組成物が少なくとも1：2比、例えば、少なくとも約1：2、1：3、1：4または1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5、例えば、少なくとも約1：5、例えば少なくとも約1：10比の式III：塩基のカチオンを含む、方法1.47～1.96または1.100。

【0286】

1.102 組成物の溶媒、例えば、水溶液への溶解により、該組成物が7、7.5または8～10.5、例えば、約7、7.5または8～9.5、例えば、約7または7.5～8、例えば、約7.5～8.5、例えば、約7.5、例えば、約8.5、例えば、約8～8.5、例えば、約8.2のpHを有する、方法1.47～1.101。

【0287】

1.103 組成物と1種以上の付加的治療剤、例えば、脳浮腫、卒中、外傷性脳傷害、神経膠腫(例えば、神経膠芽腫)、髄膜炎、急性高山病、感染、代謝障害、低酸素症、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト・ヤコブ病、ループス脳炎、視神経浮腫、低ナトリウム血症、体液貯留、卵巢過剰刺激症候群、てんかん、網膜虚血または眼内圧および／または組織水和の異常と関係する眼の他の疾患、心筋虚血、心筋虚血／再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎または片頭痛のための1種以上の付加的治療剤の混合をさらに含む、方法Iまたは1.1～1.102。

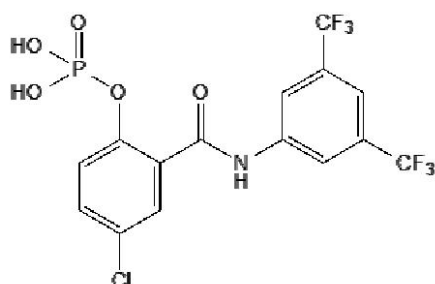
【0288】

1.104 組成物と1種以上の付加的治療剤、例えば、肺浮腫、線維筋痛症または多発性硬化症のための1種以上の付加的治療剤の混合をさらに含む、方法Iまたは1.1～1.103。

【0289】

さらに他の態様において、提供されるのは、溶媒、例えば、水溶液および式I

【化15】



式I

の化合物と、アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、ピペラジン、ベネタミン、ベンザチン、トリメチルグリシン、ヒドラバミン、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、アミノ酸(例えば、アルギニンおよび／またはリシン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、

トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミン、ジメチルエタノールアミン、ジエチルアミン、ジエチルエタノールアミン、および／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpK_aを有する前記のいずれか)から形成された塩を含む、塩溶液(塩溶液I)である。

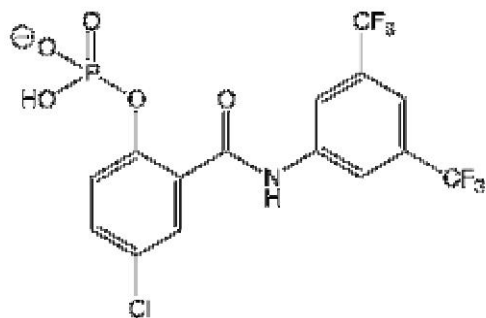
【0290】

さらに提供されるのは、次のとおりの塩溶液Iである。

1.1 式II

10

【化16】



式II

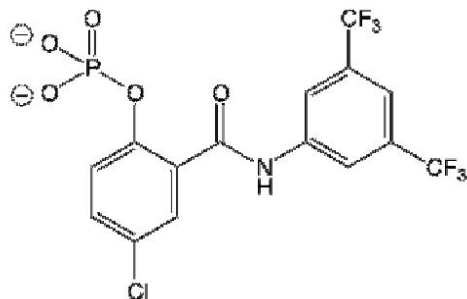
20

を含む、塩溶液I。

【0291】

1.2 式III

【化17】



式III

30

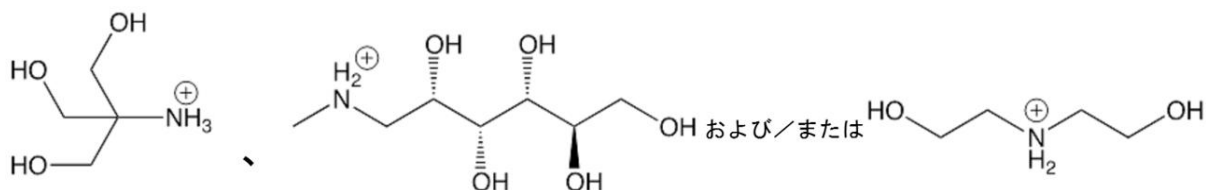
を含む、塩溶液Iまたは1.1。

【0292】

1.3 プロトン化および／または非プロトン化モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミン、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_3$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{NH}$ 、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_3$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{NH}^+$ 〔式中、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、

40

【化 18】

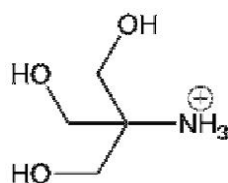


を含む、塩溶液 I、1.1 または 1.2。

【0293】

1.4

【化 19】

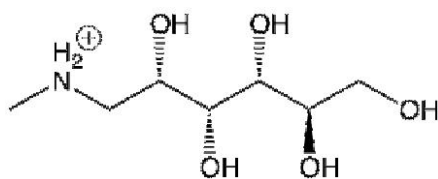


を含む、塩溶液 I または 1.1 ~ 1.3。

【0294】

1.5

【化 20】

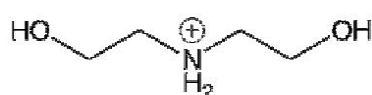


を含む、塩溶液 I または 1.1 ~ 1.4。

【0295】

1.6

【化 21】



を含む、塩溶液 I または 1.1 ~ 1.5。

【0296】

1.7 少なくとも 1 : 1 モル比の式 II : プロトン化アミンを含む、塩溶液 I または 1.1 ~ 1.6。

【0297】

1.8 少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 モル比の式 II : プロトン化アミンを含む、塩溶液 I または 1.1 ~ 1.7。

【0298】

1.9 少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 モル比の式 II : プロトン化モノーおよび／またはポリヒドロキシアルキルアミン、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_3^+$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}_2^+$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{NH}^+$ [式中、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば

10

20

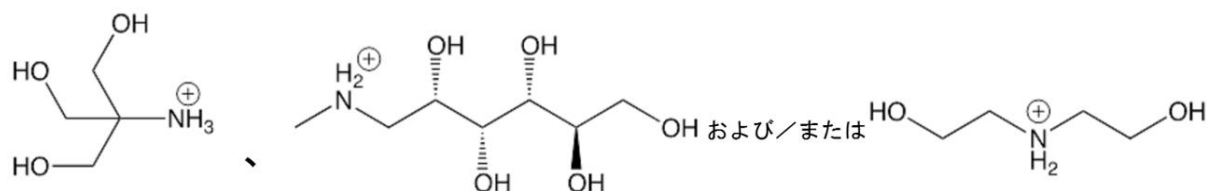
30

40

50

、 $C_1 - 6$ - アルキル、例えば、 $C_1 - 4$ - アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$) であり、 n は 1 であるかまたは $C_1 - 8$ - アルキレン (例えば、 $C_1 - 6$ - アルキレン、例えば、 $C_1 - 4$ - アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である) であり、各 n が独立して 1 ~ 8 (例えば、1、2、3、4、5 または 6) である]、例えば、

【化 2 2】



10

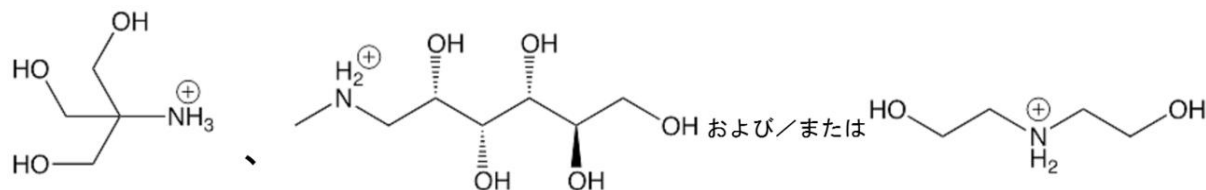
を含む、塩溶液 1.8。

【0 2 9 9】

1.10 少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 モル比の式 II : $(HO)_n R^8 NH_3^+$ 、 $[(HO)_n R^8]_2 NH_2^+$ 、 $[(HO)_n R^8]_3 NH^+$ [式中、各 R^8 は独立して $C_1 - 8$ アルキル (例えば、 $C_1 - 6$ - アルキル、例えば、 $C_1 - 4$ - アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$) であり、 n は 1 であるかまたは $C_1 - 8$ - アルキレン (例えば、 $C_1 - 6$ - アルキレン、例えば、 $C_1 - 4$ - アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である) であり、各 n が独立して 1 ~ 8 (例えば、1、2、3、4、5 または 6) である]、例えば、

20

【化 2 3】



30

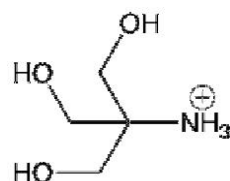
を含む、塩溶液 1.8 ~ 1.10。

【0 3 0 0】

1.11 少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 モル比の式 II :

【化 2 4】

40



を含む、塩溶液 1.8 ~ 1.10。

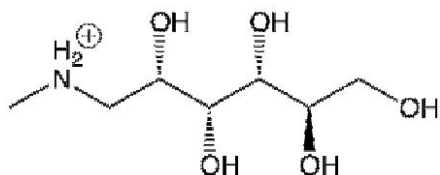
【0 3 0 1】

1.12 少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、

50

1 : 15、1 : 20または1 : 30、例えば、少なくとも約1 : 2.5、例えば、少なくとも約1 : 5、例えば少なくとも約1 : 10比の式II :

【化25】



を含む、塩溶液1.8~1.10。

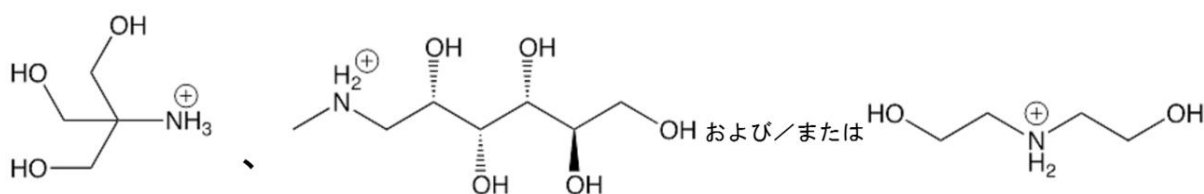
【0302】

1.13 少なくとも1 : 2モル比、例えば、少なくとも約1 : 2、1 : 3、1 : 4または1 : 5~1 : 6、1 : 7、1 : 8~1 : 10、1 : 15、1 : 20または1 : 30、例えば、少なくとも約1 : 2.5~1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20または1 : 30、例えば、少なくとも約1 : 2.5、例えば、少なくとも約1 : 5、例えば少なくとも約1 : 10比の式III : プロトン化アミンを含む、塩溶液Iまたは1.1~1.6。

【0303】

1.14 少なくとも1 : 2モル比、例えば、少なくとも約1 : 2、1 : 3、1 : 4または1 : 5~1 : 6、1 : 7、1 : 8~1 : 10、1 : 15、1 : 20または1 : 30、例えば、少なくとも約1 : 2.5~1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20または1 : 30、例えば、少なくとも約1 : 2.5、例えば、少なくとも約1 : 5、例えば少なくとも約1 : 10比の式III : プロトン化モノーおよび/またはポリ-ヒドロキシアルキルアミン、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_3^+$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}_2^+$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{NH}^+$ 〔式中、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、

【化26】

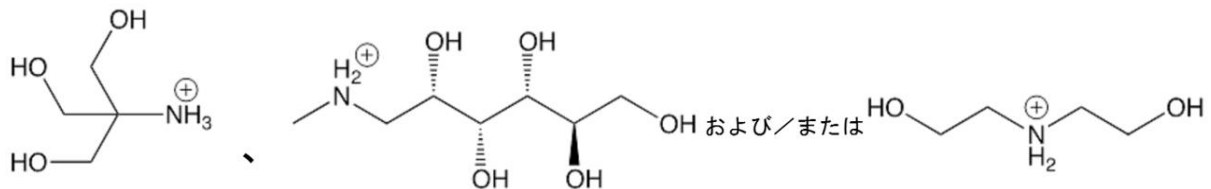


を含む、塩溶液1.13。

【0304】

1.15 少なくとも1 : 2モル比、例えば、少なくとも約1 : 2、1 : 3、1 : 4または1 : 5~1 : 6、1 : 7、1 : 8~1 : 10、1 : 15、1 : 20または1 : 30、例えば、少なくとも約1 : 2.5~1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20または1 : 30、例えば、少なくとも約1 : 2.5、例えば、少なくとも約1 : 5、例えば少なくとも約1 : 10比の式III : $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_3^+$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}_2^+$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{NH}^+$ 〔式中、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、

【化 27】



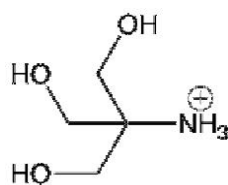
を含む、塩溶液 1.13 ~ 1.14。

【0305】

1.16 少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 比の式 III :

10

【化 28】

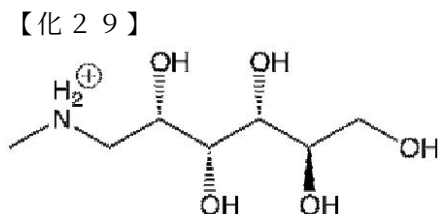


を含む、塩溶液 1.13 ~ 1.15。

20

【0306】

1.17 少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 比の式 III :



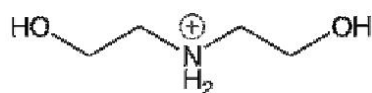
30

を含む、塩溶液 1.14 ~ 1.16。

【0307】

1.18 少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 比の式 III :

【化 30】



40

を含む、塩溶液 1.14 ~ 1.16。

【0308】

1.19 溶媒が滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液(例えば、デキストロース注射 5%)、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9% 塩化ナトリウム注射)、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液(例えば、ベンジルアルコールと注射するための静菌性水またはベンジルアルコールと注射するための静菌性塩化ナトリウム)または乳酸リンゲルである、塩溶液 I または 1.1 ~ 1.18。

50

【0309】

1.20 0.5mL～500mL、例えば、約1mLまたは2mL～500mL、例えば、約1mLまたは2mL～5mL、10mL、25mL、30mL、35mL、50mL、75mL、100mL、150mL、200mL、300mLまたは500mL、例えば、約1mLまたは2mL～5mL、10mL、25mL、50mL、75mL、100mLまたは200mL、例えば、約3.5mLまたは5mL～10mL、25mL、50mLまたは100mL、例えば、約3.5mLまたは35mLの溶媒、例えば、水溶液を含む、塩溶液Iまたは1.1～1.19。

【0310】

1.21 0.5mL～500mL、例えば、約1mLまたは2mL～500mL、例えば、約1mLまたは2mL～5mL、10mL、25mL、30mL、35mL、50mL、75mL、100mL、150mL、200mL、300mLまたは500mL、例えば、約1mLまたは2mL～5mL、10mL、25mL、50mL、75mL、100mLまたは200mL、例えば、約3.5mLまたは5mL～10mL、25mL、50mLまたは100mL、例えば、約3.5mLまたは35mLの滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液(例えば、デキストロース注射5%)、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液(例えば、ベンジルアルコールと注射するための静菌性水またはベンジルアルコールと注射するための静菌性塩化ナトリウム)または乳酸リンゲルを含む、塩溶液Iまたは1.1～1.20。

10

【0311】

1.22 注射用滅菌水または塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)を含む、塩溶液Iまたは1.1～1.21。

20

【0312】

1.23 注射用滅菌水を含む、塩溶液Iまたは1.1～1.22。

【0313】

1.24 0.5mL～500mL、例えば、約1mLまたは2mL～500mL、例えば、約1mLまたは2mL～5mL、10mL、25mL、30mL、35mL、50mL、75mL、100mL、150mL、200mL、300mLまたは500mL、例えば、約1mLまたは2mL～5mL、10mL、25mL、50mL、75mL、100mLまたは200mL、例えば、約3.5mLまたは5mL～10mL、25mL、50mLまたは100mL、例えば、約3.5mLまたは35mLの注射用滅菌水を含む、塩溶液1.23。

30

【0314】

1.25 塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)を含む、塩溶液Iまたは1.1～1.24。

【0315】

1.26 0.5mL～500mL、例えば、約1mLまたは2mL～500mL、例えば、約1mLまたは2mL～5mL、10mL、25mL、30mL、35mL、50mL、75mL、100mL、150mL、200mL、300mLまたは500mL、例えば、約1mLまたは2mL～5mL、10mL、25mL、50mL、75mL、100mLまたは200mL、例えば、約3.5mLまたは5mL～10mL、25mL、50mLまたは100mL、例えば、約3.5mLまたは35mLの塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)を含む、塩溶液1.25。

40

【0316】

1.27 式IIまたは式IIIの濃度、例えば、式IIの濃度、例えば、式IIIの濃度が0.01mMまたは0.02mMまたは0.05mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、塩溶液Iま

50

たは 1.1 ~ 1.26。

【0317】

1.28 1種以上の充填剤、例えば、マルトース、マンノース、リボース、シクロデキストリン、マンニトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、ソルビトール、グルコース、ラフィノース、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、デキストラン(例えば、デキストラン40)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールの1種以上、例えば、マンニトール、グルコース、スクロース、ラクトース、トレハロースおよびデキストラン(例えば、デキストラン40)の1種以上を含む、塩溶液 I または 1.1 ~ 1.27。

【0318】

1.29 5mgまたは10mgまたは50mg~2gまたは5gの1種以上の充填剤、例えば、約50mgまたは100mg~200mg、300mg、500mgまたは800mgまたは1g、1.5g、2g、3g、4gまたは5gの1種以上の充填剤を含む、塩溶液 I または 1.1 ~ 1.28。

【0319】

1.30 デキストラン(例えば、デキストラン40)を含む、塩溶液 I または 1.1 ~ 1.29。

【0320】

1.31 5mgまたは10mgまたは50mg~2gまたは5gのデキストラン(例えば、デキストラン40)、例えば、約50mgまたは100mg~200mg、300mg、500mgまたは800mgまたは1g、1.5g、2g、3g、4gまたは5gのデキストラン(例えば、デキストラン40)を含む、塩溶液 1.30。

【0321】

1.32 1種以上の可溶化剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその塩(例えば、カルシウムジナトリウムEDTA、ジナトリウムEDTA、ナトリウムEDTA)、アルファシクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ポリソルベート80、tert-ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、エタノール、アセトンおよびグリセロール；総崩壊温度を高くシフトさせ得る1種以上の崩壊温度修飾剤、例えば、デキストラン、フィコール(登録商標)、ゼラチンおよびヒドロキシエチルデンプンの1種以上；1種以上の張性修飾剤、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロース、マンニトールおよびグルコースの1種以上；および1種以上の抗微生物剤、例えば、ベンジルアルコール、フェノール、2-フェノキシエタノール、m-クレゾール、クロロブタノール、パラベン類(例えば、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン)、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ミリスチルガンマーピコリニウム塩(例えば、塩化ミリスチルガンマーピコリニウム)および有機水銀化合物および塩類(例えば、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀およびチメロサル)の1種以上を含む、塩溶液 I または 1.1 ~ 1.31。

【0322】

1.33 塩溶液のpHがpH7~pH10.5、例えば、pH7~pH9.5、例えば、pH7~pH8、例えば、pH7.5~pH8.5、例えば、pH7.5、例えば、pH8.5、例えば、pH8.2である、塩溶液 I または 1.1 ~ 1.32。

【0323】

1.34 粒子および微生物を除去するために濾過する、例えば、注射前に濾過する、塩溶液 I または 1.1 ~ 1.33。

【0324】

1.35 例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内、例えば、筋肉内または静脈内への注射のための、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内に注射するボーラスである、塩溶液 I または 1.1 ~ 1.34。

【0325】

1.36 静脈内注射、例えば、IVボーラスおよび/またはIV点滴用である、例えば

10

20

30

40

50

、I Vボーラスと続くI V点滴、例えば、初期ボーラス(例えば、1日あたり10mgまたは20mg～30mg、50mg、70mg、75mg、100mg、140mg、150mg、200mg、300mgまたは400mgを初期ボーラス用量により投与、例えば、1日あたり約50mg～200mgまたは250mgを初期ボーラス用量で投与、例えば、1日あたり約70mg～140mgを初期ボーラス用量で投与、例えば、初期ボーラス用量により投与される溶解塩の濃度1日あたり1mM～4mM、5mM、8mM、10mM、15mM、20mM、30mMまたは50mM、例えば、初期ボーラス用量により投与される溶解塩の濃度1日あたり約2mM～5mM、10mM、15mMまたは20mM、例えば、初期ボーラス用量により投与される溶解塩の濃度1日あたり約4mM～8mMまたは9mM)と、その後3日間24時間にわたるI V点滴(例えば、24時間について1mg/時間、2mg/時間、3mg/時間、5mg/時間、6mg/時間、7mg/時間、8mg/時間、10mg/時間、15mg/時間、20mg/時間、25mg/時間、30mg/時間または50mg/時間の速度、例えば、3mg/時間、6mg/時間または15mg/時間の速度)のためである、塩溶液1.35。

10

【0326】

1.37 筋肉内注射用、例えば、I Mボーラスおよび/またはI M輸液、例えば、I Mボーラスと続くI M点滴用である、塩溶液1.35。

【0327】

1.38 点滴、例えば、I VまたはI Mを約10分または30分～72時間、例えば、約30分～24時間、例えば、約30分～12時間、例えば、約30分～8時間、例えば、約30分～6時間、例えば、約30分～4時間、例えば、約30分～2時間、例えば、約30分～1時間、例えば、約72時間にわたり投与する、塩溶液1.36または1.37。

20

【0328】

1.39 1種以上の付加的治療剤、例えば、脳浮腫、卒中、外傷性脳傷害、神経膠腫(例えば、神経膠芽腫)、髄膜炎、急性高山病、感染、代謝障害、低酸素症、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト・ヤコブ病、ループス脳炎、視神経浮腫、低ナトリウム血症、体液貯留、卵巣過剰刺激症候群、てんかん、網膜虚血または眼内圧および/または組織水和の異常と関係する眼の他の疾患、心筋虚血、心筋虚血/再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎または片頭痛のための1種以上の付加的治療剤を含む、塩溶液Iまたは1.1～1.38。

30

【0329】

1.40 1種以上の付加的治療剤、例えば、肺浮腫、線維筋痛症または多発性硬化症のための1種以上の付加的治療剤を含む、塩溶液Iまたは1.1～1.39。

【0330】

1.41 室温で、少なくとも1週間、例えば、少なくとも1ヶ月、2ヶ月、4ヶ月、6ヶ月、8ヶ月または12ヶ月安定である、例えば、組成物が<20%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<15%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<10%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<5%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<2%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、1%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドまたは<1%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドを有する、塩溶液Iまたは1.1～1.40。

40

【0331】

1.42 少なくとも1週間、例えば、少なくとも1ヶ月、2ヶ月、4ヶ月、6ヶ月、8ヶ月または12ヶ月にわたり10%未満、15%未満または20%未満のN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、例えば

50

、5%未満、4%未満、3%未満または2%未満のN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドを含む、塩溶液Iまたは1.1~1.41。

【0332】

1.43 1種以上の付加的治療剤、例えば、脳浮腫、卒中、外傷性脳傷害、神経膠腫(例えば、神経膠芽腫)、髄膜炎、急性高山病、感染、代謝障害、低酸素症、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト・ヤコブ病、ループス脳炎、視神経浮腫、低ナトリウム血症、体液貯留、卵巣過剰刺激症候群、てんかん、網膜虚血または眼内圧および／または組織水和の異常と関係する眼の他の疾患、心筋虚血、心筋虚血／再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎または片頭痛のための1種以上の付加的治療剤と同時にまたはいずれかの順序で逐次的に投与する、塩溶液Iまたは1.1~1.42。

10

【0333】

1.44 1種以上の付加的治療剤、例えば、肺浮腫、線維筋痛症または多発性硬化症のための1種以上の付加的治療剤と同時にまたはいずれかの順序で逐次的に投与する、塩溶液Iまたは1.1~1.43。

【0334】

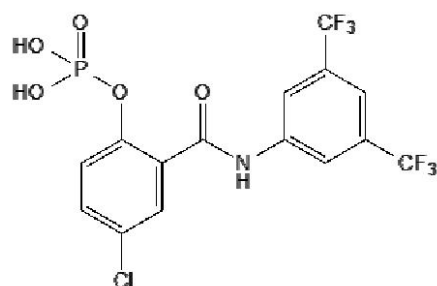
1.45 ここに記載する方法のいずれかで使用するための、例えば、方法A、例えば、方法A.1~A.58で使用するための、方法B、例えば、方法B.1~B.41で使用するための、例えば、方法C、例えば、C.1~C.8で使用するための、例えば、方法D、例えば、D.1~D.19で使用するための、例えば、方法E、例えば、E.1~E.59で使用するための、例えば、方法F、例えば、F.1~F.5で使用するための、例えば、方法G、例えば、G.1~G.58で使用するための、方法H、例えば、H.1~H.9で使用するための(下記参照)、塩溶液Iまたは1.1~1.44。

20

【0335】

さらに他の態様において、提供されるのは、塩溶液、例えば、塩溶液I、例えば、塩溶液1.1~1.46を製造するための方法(方法II)であって、式I

【化31】



30

式I

の化合物と、アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、ピペラジン、ベネタミン、ベンザチン、トリメチルグリシン、ヒドラバミン、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、アミノ酸(例えば、アルギニンおよび／またはリシン)、モノ-および／またはポリ-ヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはそ

40

50

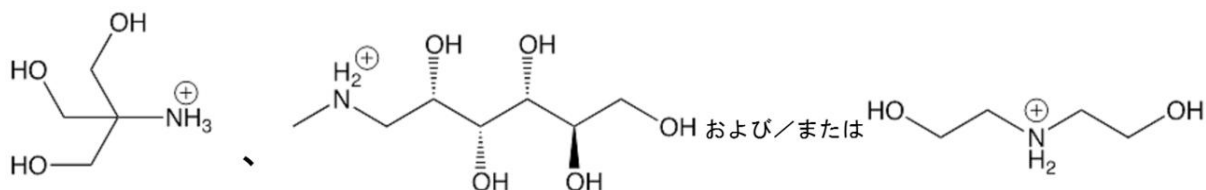
の塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミン、ジメチルエタノールアミン、ジエチルアミン、ジエチルエタノールアミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9のpKaを有する前記のいずれか)を、溶媒、例えば、水溶液中で混合することを含む、方法である。

【0336】

さらに提供されるのは、次のとおりの方法IIである。

2.1 式Iの化合物とモノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ および/または $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および/またはその塩〔式中、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、

【化32】

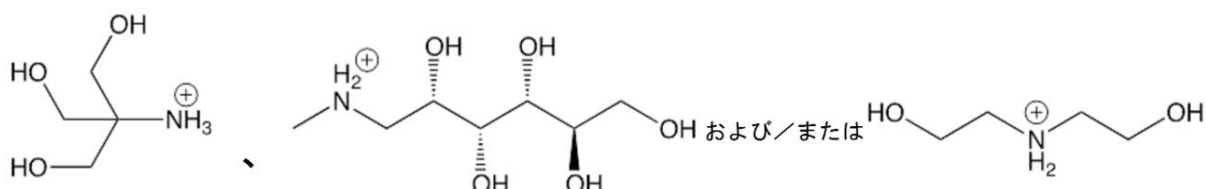


および/またはその塩、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9のpKaを有する前記のいずれかを混合することを含む、方法II。

【0337】

2.2 式Iの化合物と $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ および/または $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および/またはその塩(例えば、酢酸塩、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)〔式中、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、

【化33】

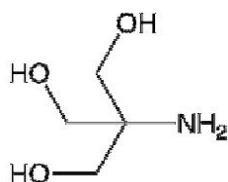


および/またはその塩を混合することを含む、方法IIまたは2.1。

【0338】

2.3 式Iの化合物と

【化34】



10

20

30

40

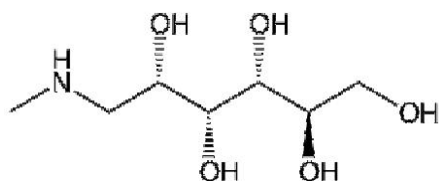
50

および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)を混合することを含む、方法II、2.1または2.2。

【0339】

2.4 式Iの化合物と

【化35】



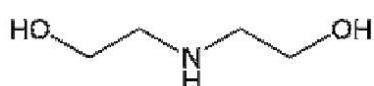
10

および／またはその塩を混合することを含む、方法IIまたは2.1～2.3。

【0340】

2.5 式Iの化合物と

【化36】



および／またはその塩を混合することを含む、方法IIまたは2.1～2.4。

【0341】

2.6 式Iとアミンおよび／またはその塩を少なくとも1:1モル比で混合する、方法I
Iまたは2.1～2.5。

20

【0342】

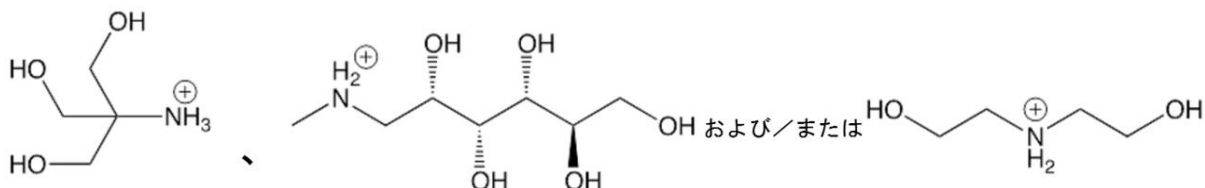
2.7 式Iとアミンおよび／またはその塩を少なくとも1:2モル比、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5～1:6、1:7、1:8～1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5～1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5、例えば、少なくとも約1:5、例えば少なくとも約1:10モル比で混合する、方法IIまたは2.1～2.6。

【0343】

2.8 式Iとモノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ および／または $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩および／またはその塩(例えば、酢酸塩、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)〔式中、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、

30

【化37】



40

および／またはその塩、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれかを、少なくとも1:2モル比、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5～1:6、1:7、1:8～1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5～1:5、1:6、1

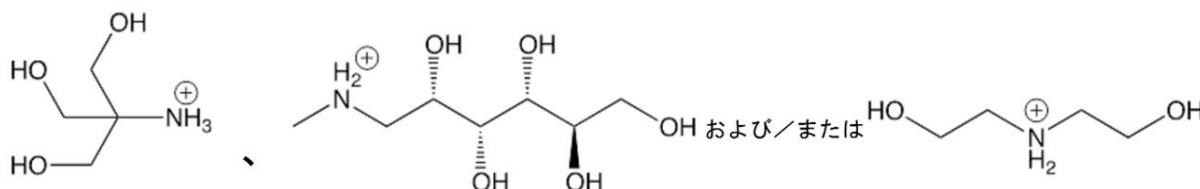
50

: 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 モル比で混合する、方法IIまたは 2.1 ~ 2.7。

【0344】

2.9 式Iおよび $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ および／または $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩(例えば、酢酸塩、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)〔式中、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して 1 ~ 8 (例えば、1、2、3、4、5 または 6) である〕、例えば、

【化38】

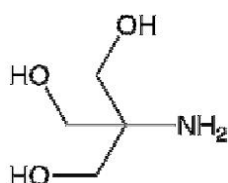


および／またはその塩を、少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 モル比で混合する、方法IIまたは 2.1 ~ 2.8。

【0345】

2.10 式Iと

【化39】

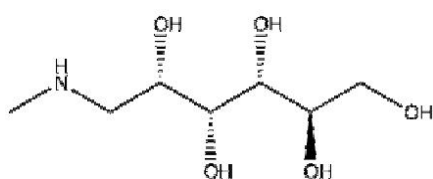


および／またはその塩を少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 モル比で混合する、方法IIまたは 2.1 ~ 2.9。

【0346】

2.11 式Iと

【化40】



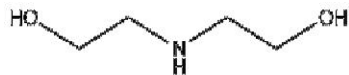
および／またはその塩を少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例

えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 モル比で混合する、方法IIまたは 2.1 ~ 2.10。

【0347】

2.12 式Iと

【化41】



および／またはその塩を少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 モル比で混合する、方法IIまたは 2.1 ~ 2.11。

【0348】

2.13 溶媒が滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液(例えば、デキストロース注射 5%)、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9% 塩化ナトリウム注射)、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液(例えば、ベンジルアルコールと注射するための静菌性水またはベンジルアルコールと注射するための静菌性塩化ナトリウム)または乳酸リンゲルである、方法IIまたは 2.1 ~ 2.12。

【0349】

2.14 0.5 mL ~ 500 mL、例えば、約 1 mL または 2 mL ~ 500 mL、例えば、約 1 mL または 2 mL ~ 5 mL、10 mL、25 mL、30 mL、35 mL、50 mL、75 mL、100 mL、150 mL、200 mL、300 mL または 500 mL、例えば、約 1 mL または 2 mL ~ 5 mL、10 mL、25 mL、50 mL、75 mL、100 mL または 200 mL、例えば、約 3.5 mL または 5 mL ~ 10 mL、25 mL、50 mL または 100 mL、例えば、約 3.5 mL または 35 mL の溶媒、例えば、水溶液が存在する、方法IIまたは 2.1 ~ 2.13。

【0350】

2.15 0.5 mL ~ 500 mL、例えば、約 1 mL または 2 mL ~ 500 mL、例えば、約 1 mL または 2 mL ~ 5 mL、10 mL、25 mL、30 mL、35 mL、50 mL、75 mL、100 mL、150 mL、200 mL、300 mL または 500 mL、例えば、約 1 mL または 2 mL ~ 5 mL、10 mL、25 mL、50 mL、75 mL、100 mL または 200 mL、例えば、約 3.5 mL または 5 mL ~ 10 mL、25 mL、50 mL または 100 mL、例えば、約 3.5 mL または 35 mL の滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液(例えば、デキストロース注射 5%)、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9% 塩化ナトリウム注射)、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液(例えば、ベンジルアルコールと注射するための静菌性水またはベンジルアルコールと注射するための静菌性塩化ナトリウム)または乳酸リンゲルが存在する、方法IIまたは 2.1 ~ 2.14。

【0351】

2.16 溶媒が注射用滅菌水または塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9% 塩化ナトリウム注射)を含む、方法IIまたは 2.1 ~ 2.15。

【0352】

2.17 溶媒が注射用滅菌水を含む、方法IIまたは 2.1 ~ 2.16。

【0353】

2.18 溶媒が 0.5 mL ~ 500 mL、例えば、約 1 mL または 2 mL ~ 500 mL、例えば、約 1 mL または 2 mL ~ 5 mL、10 mL、25 mL、30 mL、35 mL、50 mL、75 mL、100 mL、150 mL、200 mL、300 mL または 500 mL、例えば、約 1 mL または 2 mL ~ 5 mL、10 mL、25 mL、50 mL、75 mL、100 mL または 200 mL、例えば、約 3.5 mL または 5 mL ~ 10 mL、25 mL、50 mL または 100 mL、例えば、約 3.5 mL または 35 mL の注射用滅菌水を含む、方法IIまたは 2.1 ~ 2.17。

【0354】

2.19 溶媒が塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)を含む、方法IIまたは2.1~2.18。

【0355】

2.20 溶媒が0.5mL~500mL、例えば、約1mLまたは2mL~500mL、例えば、約1mLまたは2mL~5mL、10mL、25mL、30mL、35mL、50mL、75mL、100mL、150mL、200mL、300mLまたは500mL、例えば、約1mLまたは2mL~5mL、10mL、25mL、50mL、75mL、100mLまたは200mL、例えば、約3.5mLまたは5mL~10mL、25mL、50mLまたは100mL、例えば、約3.5mLまたは35mLの塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)を含む、方法2.19。

【0356】

2.21 式Iの化合物の濃度が0.01mMまたは0.02mMまたは0.05mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM~250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM~1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM~2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM~1000mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、方法IIまたは2.1~2.20。

【0357】

2.22 溶媒、例えば、水溶液が1種以上の充填剤、例えば、マルトース、マンノース、リボース、シクロデキストリン、マンニトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、ソルビトール、グルコース、ラフィノース、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、デキストラン(例えば、デキストラン40)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールの1種以上、例えば、マンニトール、グルコース、スクロース、ラクトース、トレハロースおよびデキストラン(例えば、デキストラン40)の1種以上を含む、方法IIまたは2.1~2.21。

【0358】

2.23 溶媒、例えば、水溶液が5mgまたは10mgまたは50mg~2gまたは5gの1種以上の充填剤、例えば、約50mgまたは100mg~200mg、300mg、500mgまたは800mgまたは1g、1.5g、2g、3g、4gまたは5gの1種以上の充填剤を含む、方法IIまたは2.1~2.22。

【0359】

2.24 溶媒、例えば、水溶液がデキストラン(例えば、デキストラン40)を含む、方法IIまたは2.1~2.23。

【0360】

2.25 溶媒、例えば、水溶液が5mgまたは10mgまたは50mg~2gまたは5gのデキストラン(例えば、デキストラン40)、例えば、約50mgまたは100mg~200mg、300mg、500mgまたは800mgまたは1g、1.5g、2g、3g、4gまたは5gのデキストラン(例えば、デキストラン40)を含む、方法IIまたは2.1~2.24。

【0361】

2.26 溶媒、例えば、水溶液が1種以上の可溶化剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその塩(例えば、カルシウムジナトリウムEDTA、ジナトリウムEDTA、ナトリウムEDTA)、アルファシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリン、ポリソルベート80、tert-ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、エタノール、アセトンおよびグリセロール；総崩壊温度を高くシフトさせ得る1種以上の崩壊温度修飾剤、例えば、デキストラン、フィコール(登録商標)、ゼラチンおよびヒドロキシエチルデンプンの1種以上；1種以上の張性修飾剤、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロース、マンニトールおよびグルコースの1種以上；および1種以上の抗微生物剤、例えば、ベンジルアルコール、フェノール、2-フェノキ

10

20

30

40

50

シエタノール、m-クレゾール、クロロブタノール、パラベン類(例えば、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン)、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ミリスチルガンマーピコリニウム塩(例えば、塩化ミリスチルガンマーピコリニウム)および有機水銀化合物および塩類(例えば、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀およびチメロサル)の1種以上を含む、方法IIまたは2.1~2.25。

【0362】

2.27 塩溶液のpHがpH7~pH10.5、例えば、pH7~pH9.5、例えば、pH7~pH8、例えば、pH7.5~pH8.5、例えば、pH7.5、例えば、pH8.5、例えば、pH8.2である、方法IIまたは2.1~2.26。

【0363】

2.28 塩溶液を粒子および微生物を除去するために濾過する、例えば、注射前に濾過することをさらに含む、方法IIまたは2.1~2.27。

【0364】

2.29 塩溶液と1種以上の付加的治療剤、例えば、脳浮腫、卒中、外傷性脳傷害、神経膠腫(例えば、神経膠芽腫)、髄膜炎、急性高山病、感染、代謝障害、低酸素症、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト・ヤコブ病、ループス脳炎、視神経浮腫、低ナトリウム血症、体液貯留、卵巣過剰刺激症候群、てんかん、網膜虚血または眼内圧および／または組織水和の異常と関係する眼の他の疾患、心筋虚血、心筋虚血／再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎または片頭痛のための1種以上の付加的治療剤の混合をさらに含む、方法IIまたは2.1~2.28。

【0365】

2.30 塩溶液と1種以上の付加的治療剤、例えば、肺浮腫、線維筋痛症または多発性硬化症のための1種以上の付加的治療剤の混合をさらに含む、方法IIまたは2.1~2.29。

【0366】

さらに他の態様において、提供されるのは、リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含むキット(キットI)である。

【0367】

さらに提供されるのは、次のとおりのキットIである。

1.1 0.1mgまたは0.25mg~2.0g、例えば、約0.1mgまたは0.25mg~75mgまたは600mg、例えば、約0.1または0.25または1または2mg~50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、500mgまたは600mgまたは1g、1.5gまたは2.0g、例えば、約5mg~50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、500mgまたは600mgまたは1g、1.5gまたは2g、例えば、約5mg~500mg、例えば、約5mg~300mgまたは350mg、例えば、約5mg~200mg、例えば、約25mg~500mg、例えば、約25mg~300mgまたは350mg、例えば、約25mg~200mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、35mg、50mgまたは100mg~150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mgまたは600mg、例えば、約0.5mgまたは1mg~50mg、例えば、約0.5mgまたは1mg~20mg、例えば、約0.5mgまたは1mg~10mg、例えば、約1mgまたは2mgまたは5mg~10mgまたは20mg、例えば、約1または2または3または4または5mg、例えば、約35mg、例えば約35mgのリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含むまたは0.1mgまたは0.25mg~2.0g、例えば、約0.1mgまたは0.25mg~75mgまたは600mg、例えば、約0.1または0.25または1または2mg~50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、300mg、350mg、400mg、500mgまたは600mgまたは1g、1.5gまたは2.0g、例えば、約5mg~50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、300mg、350mg、40

10

20

30

40

50

0 mg、500 mgまたは600 mgまたは1 g、1.5 gまたは2 g、例えば、約5 mg～500 mg、例えば、約5 mg～300 mgまたは350 mg、例えば、約5 mg～200 mg、例えば、約25 mg～500 mg、例えば、約25 mg～300 mgまたは350 mg、例えば、約25 mg～200 mg、例えば、約15 mg、20 mg、30 mg、35 mg、50 mgまたは100 mg～150 mg、200 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mgまたは600 mg、例えば、約0.5 mgまたは1 mg～50 mg、例えば、約0.5 mgまたは1 mg～20 mg、例えば、約0.5 mgまたは1 mg～10 mg、例えば、約1 mgまたは2 mgまたは5 mg～10 mgまたは20 mg、例えば、約1 または2 または3 または4 または5 mg、例えば、約35 mg、例えば約35 mgのN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドを提供するのに十分な量のリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルを含む、キットI。

10

【0368】

1.2 1種以上の薬学的に許容される添加物を含む、キットIまたは1.1。

【0369】

1.3 1種以上の薬学的に許容される添加物が1種以上の塩基、充填剤、可溶化剤、崩壊温度修飾剤、張性修飾剤および抗微生物剤を含む、キット1.2。

【0370】

1.4 1種以上の薬学的に許容される添加物が1種以上の塩基、例えば、該組成物を溶媒、例えば、水溶液に溶解したとき、該溶液が7、7.5または8～10.5、例えば、約7、7.5または8～9.5、例えば、約7または7.5～8、例えば、約7.5～8.5、例えば、約7.5、例えば、約8.5、例えば、約8～8.5、例えば、約8.2のpHを有する塩基、例えば、共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有するものである塩基を含む、例えば、1種以上の塩基が次の1個以上である、キット1.2または1.3：

20

a) C_{1-8} -アルキルモノー、ジーまたはトリカルボン酸塩、例えば、クエン酸塩、例えば、クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび/またはクエン酸カリウム)、例えば、酒石酸塩(例えば、金属酒石酸塩、酒石酸アルカリ、例えば、酒石酸ナトリウム)、例えば、コハク酸塩(例えば、コハク酸金属塩、例えば、コハク酸アルカリ、例えば、コハク酸二ナトリウム)および/または例えば、乳酸塩(例えば、乳酸金属塩、例えば、乳酸アルカリ、例えば、乳酸ナトリウム)、

30

b) リン酸塩、例えば、リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および/またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および/または Na_2HPO_4) および/またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および/または K_2HPO_4))、

c) アミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、ピペラジン、ベネタミン、ベンザチン、トリメチルグリシン、ヒドラバミン、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、アミノ酸(例えば、アルギニンおよび/またはリシン)、モノーおよび/またはポリ-ヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミン、ジメチルエタノールアミン、ジエチルアミン、ジエチルエタノールアミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6

40

50

、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9、6～11、例えば、6.5～10、例えば、7～9のpKaを有する前記のいずれか)、

e) 酢酸塩、例えば、酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび／または酢酸カリウム)、

f) 水酸化物および／またはアルコキシド塩、例えば、金属水酸化物および／またはアルコキシド塩(例えば、四級水酸化アンモニウム、例えば、水酸化アンモニウムおよび／または水酸化コリン、水酸化リチウム、水酸化アルミニウム、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムおよび／またはマグネシウムエトキシド、例えば、水酸化ナトリウム)、

g) 炭酸塩および／または炭酸水素塩、例えば、炭酸金属塩および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)、

h) ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、

例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

【0371】

1.5 1種以上の薬学的に許容される添加物が1種以上の塩基、例えば、該組成物を溶媒、例えば、水溶液に溶解したとき、該溶液が7、7.5または8～10.5、例えば、約7、7.5または8～9.5、例えば、約7または7.5～8、例えば、約7.5～8.5、例えば、約7.5、例えば、約8.5、例えば、約8～8.5、例えば、約8.2のpHを有する塩基、例えば、共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有するものである塩基を含む、例えば、1種以上の塩基が次の1個以上である、キット1.2～1.4:

a) クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび／またはクエン酸カリウム)、

b) リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および／または Na_2HPO_4)および／またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および／または K_2HPO_4))、

c) アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有する前記のいずれか)、

d) 酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび／または酢酸カリウム)、

e) 金属水酸化物塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムおよび／または水酸化マグネシウム、例えば、水酸化ナトリウム)、

f) 炭酸および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および／または

g) ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、

例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

【0372】

1.6 1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgの1種以上の塩基を含む、キット1.3～1.5。

【0373】

1.7 1種以上の塩基の各々の濃度が0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5～50mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、1種以上の塩基の各々の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、1種以上の塩基の各々の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.3～1.5。

【0374】

1.8 1種以上の塩基が1個以上のクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)およびリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、キット1.3～1.6。

【0375】

1.9 1種以上の塩基がクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を含む、キット1.3～1.8。

【0376】

1.10 1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mg

0 mgまたは1 5 0 0 mg、例えば、約1 5 mg、2 0 mg、3 0 mg、5 0 mgまたは1 0 0 mg～2 0 0 mg、2 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、6 0 0 mg、7 0 0 mg、8 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mgのクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を含む、キット1.9。

【0377】

1.11 クエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)の濃度が0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mMまたは1 mMまたは2 mM～2 5 0 mM、例えば、約0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mM～1 mM、2 mM、5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mM、4 0 mM、5 0 mM、6 0 mM、7 5 mM、1 0 0 mM、1 2 5 mM、1 5 0 mM、1 7 5 mM、2 0 0 mM、2 5 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば約1 mM～2 mM、5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mM、4 0 mM、5 0 mMまたは6 0 mM、例えば、約5～5 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mMまたは5 0 mM～1 0 0 mM、2 0 0 mM、2 5 0 mM、3 0 0 mM、4 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば、約2 mM、2 0 mMまたは2 0 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、5 0 mM、5 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mMまたは5 0 mM～1 0 0 mM、2 0 0 mM、2 5 0 mM、3 0 0 mM、4 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば、約2 mM、2 0 mMまたは2 0 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、5 0 mM、5 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mMである、例えば、クエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)の濃度が式IIの2 当量または3 当量～5 当量、6 当量、8 当量、1 0 当量、1 5 当量または2 0 当量、例えば、約2.5または5 当量～1 0 当量、例えば約2.5 当量、例えば、約5 当量である、例えば、クエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)の濃度が式IIIの2 当量または3 当量～5 当量、6 当量、8 当量、1 0 当量、1 5 当量または2 0 当量、例えば、約5 当量～1 0 当量、例えば約5 当量、例えば、約1 0 当量である、キット1.9。

【0378】

1.12 1 種以上の塩基がリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、キット1.3～1.11。

【0379】

1.13 1 mgまたは5 mg～2 0 0 mgまたは5 0 0 mg、例えば、約1 mgまたは5 mgまたは1 0 mg～1 5 mg、2 0 mg、2 5 mg、3 0 mg、4 0 mg、5 0 mg、7 5 mg、1 0 0 mg、1 5 0 mg、2 0 0 mg、2 5 0 mg、3 0 0 mg、3 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mg、例えば、約1 5 mg、2 0 mg、3 0 mg、5 0 mgまたは1 0 0 mg～2 0 0 mg、2 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、6 0 0 mg、7 0 0 mg、8 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mgのリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、キット1.12。

【0380】

1.14 リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)の濃度が0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mMまたは1 mMまたは2 mM～2 5 0 mM、例えば、約0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mM～1 mM、2 mM、5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mM、4 0 mM、5 0 mM、6 0 mM、7 5 mM、1 0 0 mM、1 2 5 mM、1 5 0 mM、1 7 5 mM、2 0 0 mM、2 5 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば約1 mM～2 mM、5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mM、4 0 mM、5 0 mMまたは6 0 mM、例えば、約5～5 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mMまたは5 0 mM～1 0 0 mM、2 0 0 mM、2 5 0 mM、3 0 0 mM、4 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば、約2 mM、2 0 mMまたは2 0 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、5 0 mM、5 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mMまたは5 0 mM～1 0 0 mM、2 0 0 mM、2 5 0 mM、3 0 0 mM、4 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば、約2 mM、2 0 mMまたは2 0 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、5 0 mM、5 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mMである、例えば、リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)の濃度が式IIの2 当量または3 当量～5 当量、6 当量、8 当量、1 0 当量、1 5 当量または2 0 当量、例えば、約2.5または5 当量～1 0 当量、例えば約2.5 当量、例えば、約5 当量である、例えば

、リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.12。

【0381】

1.15 Na_2HPO_4 を含む、キット1.3～1.14。

【0382】

1.16 1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgの Na_2HPO_4 を含む、キット1.15。

10

【0383】

1.17 Na_2HPO_4 の濃度が0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5～50mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、 Na_2HPO_4 の各々の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、 Na_2HPO_4 の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.15。

20

30

【0384】

1.18 1種以上の塩基がアミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)を含む、キット1.3～1.17。

40

【0385】

1.19 1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150

50

mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのアミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)を含む、キット1.18。

【0386】

1.20 アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)の濃度が0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5～50mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mMまたは1000mMである、例えば、アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例え

10

20

30

40

50

ば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン))の各々の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、アミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン))の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.18。

【0387】

1.21 1種以上の塩基がモノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)を含む、キット1.3～1.20。

【0388】

1.22 1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのモノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/

またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)を含む、キット1.21。

【0389】

1.23 モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各

n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)の濃度が0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM~250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM~1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM~2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5~50mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各

n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)の各々の濃度が式IIの2当量または3当量~5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量~10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各

n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)剤の濃度が式IIIの2当量または3当量~5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量~10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.21。

1.2.4 1種以上の塩基が $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)を含む、キット1.3～1.23。

10

1.25 1mgまたは5mg~200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg~15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg~200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgの $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)を含む、キット1.24。

20

1.26 (HO)_nR⁸NH₂、[(HO)_nR⁸]₂NH、[(HO)_nR⁸]₃Nおよび／またはその塩〔ここで、各R⁸は独立してC₁₋₈アルキル(例えば、C₁₋₆-アルキル、例えば、C₁₋₄-アルキル、例えば、-CH₂CH₃、例えば、-CH₃)であり、nは1であるかまたはC₁₋₈-アルキレン(例えば、C₁₋₆-アルキレン、例えば、C₁₋₄-アルキレン、例えば、-CH₂-CH₂-, 例えば、-C(CH₂)₃であり、例えば、一方のR⁸が-CH₃であり、他方のR⁸が-(CH₂)₆-である)であり、各nが独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)の濃度が0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM~250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM~1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM~2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5~50mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、(HO)_nR⁸NH₂、[(HO)_nR⁸]

30

40

50

$^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.24。

【0393】

1.27 1種以上の塩基がトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよび／またはメグルミン、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、例えば、メグルミンを含む、キット1.3～1.26。

【0394】

1.28 1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含むおよび／または1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのメグルミンを含む、キット1.27。

【0395】

1.29 トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)の濃度が0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5～50mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mMまたは1

10

20

30

40

50

0 0 0 mMである、キット 1.27。

【0396】

1.30 1種以上の塩基がトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩を含む、キット 1.3～1.29。

【0397】

1.31 組成物が1 mgまたは5 mg～2 0 0 mgまたは5 0 0 mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)、例えば、約1 mgまたは5 mgまたは1 0 mg～1 5 mg、2 0 mg、2 5 mg、3 0 mg、5 0 mg、7 5 mg、1 0 0 mg、1 5 0 mg、2 0 0 mg、2 5 0 mg、3 0 0 mg、3 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)、例えば、1 mgまたは5 mg～2 0 0 mgまたは5 0 0 mg、例えば、約1 mgまたは5 mgまたは1 0 mg～1 5 mg、2 0 mg、2 5 mg、3 0 mg、4 0 mg、5 0 mg、7 5 mg、1 0 0 mg、1 5 0 mg、2 0 0 mg、2 5 0 mg、3 0 0 mg、3 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mg、例えば、約1 5 mg、2 0 mg、3 0 mg、5 0 mgまたは1 0 0 mg～2 0 0 mg、2 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、6 0 0 mg、7 0 0 mg、8 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩を含む、キット 1.30。

10

【0398】

1.32 トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)の濃度が0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mMまたは1 mMまたは2 mM～2 5 0 mM、例えば、約0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mM～1 mM、2 mM、5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mM、4 0 mM、5 0 mM、6 0 mM、7 5 mM、1 0 0 mM、1 2 5 mM、1 5 0 mM、1 7 5 mM、2 0 0 mM、2 5 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば約1 mM～2 mM、5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mM、4 0 mM、5 0 mMまたは6 0 mM、例えば、約5～5 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mMまたは5 0 mM～1 0 0 mM、2 0 0 mM、2 5 0 mM、3 0 0 mM、4 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば、約2 mM、2 0 mMまたは2 0 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、5 0 mM、5 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mMまたは5 0 mM～1 0 0 mM、2 0 0 mM、2 5 0 mM、3 0 0 mM、4 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば、約2 mM、2 0 mMまたは2 0 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、5 0 mM、5 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mMである、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、1 0当量、1 5当量または2 0当量、例えば、約2.5または5当量～1 0当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)の濃度が式I IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、1 0当量、1 5当量または2 0当量、例えば、約5当量～1 0当量、例えば約5当量、例えば、約1 0当量である、キット 1.30。

20

30

【0399】

1.33 1種以上の塩基が、共役酸が6、7、8、9または1 0～1 1、例えば、約6、7、8または9～1 0、例えば、約7～9、例えば、約8～9のp K aを有するものである塩基、例えば、アミンおよび／またはその塩を含む、キット 1.3～1.32。

40

【0400】

1.34 1 mgまたは5 mg～2 0 0 mgまたは5 0 0 mg、例えば、約1 mgまたは5 mgまたは1 0 mg～1 5 mg、2 0 mg、2 5 mg、3 0 mg、4 0 mg、5 0 mg、7 5 mg、1 0 0 mg、1 5 0 mg、2 0 0 mg、2 5 0 mg、3 0 0 mg、3 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mg、例えば、約1 5 mg、2 0 mg、3 0 mg、5 0 mgまたは1 0 0 mg～2 0 0 mg、2 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、6 0 0 mg、7 0 0 mg、8 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mgの塩基を含む、キット 1.33。

【0401】

50

1.35 塩基の濃度が0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5～50mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、塩基の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、塩基の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.34。

10

【0402】

1.36 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル：1種以上の塩基のモル比が少なくとも1：1である、キット1.3～1.35。

20

【0403】

1.37 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル：1種以上の塩基のモル比が少なくとも1：2、例えば、少なくとも約1：2、1：3、1：4または1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5、例えば、少なくとも約1：5、例えば少なくとも約1：10である、キット1.3～1.36。

【0404】

1.38 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル：クエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)のモル比が少なくとも1：2、例えば、少なくとも約1：2、1：3、1：4または1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5、例えば、少なくとも約1：5、例えば少なくとも約1：10である、キット1.37。

30

【0405】

1.39 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル：リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)のモル比が少なくとも1：2、例えば、少なくとも約1：2、1：3、1：4または1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5、例えば、少なくとも約1：5、例えば少なくとも約1：10である、キット1.37。

40

【0406】

1.40 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル：アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6}

50

ーアルキル、例えば、 C_{1-4} ーアルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} ーアルキレン(例えば、 C_{1-6} ーアルキレン、例えば、 C_{1-4} ーアルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$)であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9の pK_a を有する前記のいずれか)のモル比が少なくとも1:2、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5~1:6、1:7、1:8~1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5~1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5、例えば、少なくとも約1:5、例えば少なくとも約1:10である、キット1.37。

【0407】

1.41 リン酸二水素2- $\{[3,5-$ ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル:モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} ーアルキル、例えば、 C_{1-4} ーアルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} ーアルキレン(例えば、 C_{1-6} ーアルキレン、例えば、 C_{1-4} ーアルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$)であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)のモル比が少なくとも1:2、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5~1:6、1:7、1:8~1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5~1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5、例えば、少なくとも約1:5、例えば少なくとも約1:10である、キット1.40。

【0408】

1.42 リン酸二水素2- $\{[3,5-$ ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル: $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} ーアルキル、例えば、 C_{1-4} ーアルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} ーアルキレン(例えば、 C_{1-6} ーアルキレン、例えば、 C_{1-4} ーアルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$)であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)のモル比が1:2、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5~1:6、1:7、1:8~1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5~1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5、例えば、少なくとも約1:5、例えば少なくとも約1:10である、キット1.41。

10

20

30

40

50

【0409】

1.43 リン酸二水素2- {[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンのモル比が少なくとも1：2、例えば、少なくとも約1：2、1：3、1：4または1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5、例えば、少なくとも約1：5、例えば少なくとも約1：10である、キット1.42。

【0410】

1.44 リン酸二水素2- {[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)のモル比が少なくとも1：2、例えば、少なくとも約1：2、1：3、1：4または1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5、例えば、少なくとも約1：5、例えば少なくとも約1：10である、キット1.42。

10

【0411】

1.45 リン酸二水素2- {[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有するものである塩基、例えば、アミンおよび／またはその塩のモル比が少なくとも1：2、例えば、少なくとも約1：2、1：3、1：4または1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5、例えば、少なくとも約1：5、例えば少なくとも約1：10である、キット1.37。

20

【0412】

1.46 凍結乾燥塊に十分な構造を提供し得る1種以上の充填剤、例えば、マンニトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、ソルビトール、グルコース、ラフィノース、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、デキストラン(例えば、デキストラン40)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールの1種以上、例えば、マンニトール、グルコース、スクロース、ラクトース、トレハロースおよびデキストラン(例えば、デキストラン40)の1種以上を含む、キット1.2～1.45。

30

【0413】

1.47 5mgまたは10mgまたは50mg～2gまたは5gの1種以上の充填剤、例えば、約50mgまたは100mg～200mg、300mg、500mgまたは800mgまたは1g、1.5g、2g、3g、4gまたは5gの1種以上の充填剤を含む、キット1.46。

【0414】

1.48 デキストラン(例えば、デキストラン40)を含む、キット1.2～1.47。

40

【0415】

1.49 5mgまたは10mgまたは50mg～2gまたは5gのデキストラン(例えば、デキストラン40)、例えば、約50または100mg～200mg、300mg、500mgまたは800mg、1g、1.5g、2g、3g、4gまたは5gのデキストラン(例えば、デキストラン40)を含む、キット1.48。

【0416】

1.50 組成物が1種以上の可溶化剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその塩(例えば、カルシウムジナトリウムEDTA、ジナトリウムEDTA、ナトリウムEDTA)、アルファシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン、ポリソルベート80、tert-ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタ

50

ン、エタノール、アセトンおよびグリセロール；総崩壊温度を高くシフトさせ得る１種以上の崩壊温度修飾剤、例えば、デキストラン、フィコール^(登録商標)、ゼラチンおよびヒドロキシエチルデンプンの１種以上；１種以上の張性修飾剤、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロース、マンニトール、グルコースおよびラクトースの１種以上；および１種以上の抗微生物剤、例えば、ベンジルアルコール、フェノール、２－フェノキシエタノール、ｍ－クレゾール、クロロブタノール、パラベン類(例えば、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン)、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ミリスチルガンマーピコリニウム塩(例えば、塩化ミリスチルガンマーピコリニウム)および有機水銀化合物および塩類(例えば、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀およびチメロサル)の１種以上を含む、キット１．２～１．４９。

10

【０４１７】

１．５１ リン酸二水素２－{[３，５－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}－４－クロロフェニルと１種の薬学的に許容される添加物が同じ容器内にあるまたは１個以上の異なる容器内にある、キット１．２～１．５０。

【０４１８】

１．５２ １種以上の薬学的に許容される添加物が１種以上の塩基、例えば、組成物を溶媒、例えば、水溶液に溶解したとき、該溶液が７、７．５または８～１０．５、例えば、約７、７．５または８～９．５、例えば、約７または７．５～８、例えば、約７．５～８．５、例えば、約７．５、例えば、約８．５、例えば、約８～８．５、例えば、約８．２のｐＨを有する塩基、例えば、共役酸が６、７、８、９または１０～１１、例えば、約６、７、８または９～１０、例えば、約７～９、例えば、約８～９のｐＫ_aを有するものである塩基を含む、例えば、１種以上の塩基が次の１個以上であり、１種以上の塩基がリン酸二水素２－{[３，５－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}－４－クロロフェニルと同じ容器内にあるかまたは１個以上の異なる容器内にある、キット１．５１：

20

a) C_{1-8} －アルキルモノー、ジ－またはトリ－カルボン酸塩、例えば、クエン酸塩、例えば、クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび／またはクエン酸カリウム)、例えば、酒石酸塩(例えば、金属酒石酸塩、酒石酸アルカリ、例えば、酒石酸ナトリウム)、例えば、コハク酸塩(例えば、コハク酸金属塩、例えば、コハク酸アルカリ、例えば、コハク酸二ナトリウム)および／または例えば、乳酸塩(例えば、乳酸金属塩、例えば、乳酸アルカリ、例えば、乳酸ナトリウム)、

30

b) リン酸塩、例えば、リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および／または Na_2HPO_4) および／またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および／または K_2HPO_4)),

c) アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、ピペラジン、ベネタミン、ベンザチン、トリメチルグリシン、ヒドラバミン、４－(２－ヒドロキシエチル)モルホリン、１－(２－ヒドロキシエチル)－ピロリジン、アミノ酸(例えば、アルギニンおよび／またはリシン)、モノーおよび／またはポリ－ヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は１であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して１～８(例えば、１、２、３、４、５または６)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミン、ジメチルエタノールアミン、ジエチルアミン、ジエチルエタノールアミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が６

40

50

、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有する前記のいずれか)、

e) 酢酸塩、例えば、酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび／または酢酸カリウム)、

f) 水酸化物および／またはアルコキシド塩、例えば、金属水酸化物および／またはアルコキシド塩(例えば、四級水酸化アンモニウム、例えば、水酸化アンモニウムおよび／または水酸化コリン、水酸化リチウム、水酸化アルミニウム、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムおよび／またはマグネシウムエトキシド、例えば、水酸化ナトリウム)、

10

g) 炭酸塩および／または炭酸水素塩、例えば、炭酸金属塩および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および／または

h) ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、

例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

20

【0419】

1.53 1種以上の薬学的に許容される添加物が1種以上の塩基、例えば、該組成物を溶媒、例えば、水溶液に溶解したとき、該溶液が7、7.5または8～10.5、例えば、約7、7.5または8～9.5、例えば、約7または7.5～8、例えば、約7.5～8.5、例えば、約7.5、例えば、約8.5、例えば、約8～8.5、例えば、約8.2のpHを有する塩基、例えば、共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有するものである塩基を含む、例えば、1種以上の塩基が次の1個以上であり、ここで、1種以上の塩基はリン酸二水素2- $\{[3,5\text{-ビス(トリフルオロメチル)フェニル}]カルバモイル\}$ -4-クロロフェニルと同じ容器内にあるかまたは1個以上の異なる容器内にある、キット1.51または1.52:

30

a) クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび／またはクエン酸カリウム)、

b) リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および／または Na_2HPO_4)および／またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および／または K_2HPO_4))、

c) アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミン

40

50

および／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が 6、7、8、9 または 10～11、例えば、約 6、7、8 または 9～10、例えば、約 7～9、例えば、約 8～9 の pK_a を有する前記のいずれか)、

d) 酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび／または酢酸カリウム)、

e) 金属水酸化物塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムおよび／または水酸化マグネシウム、例えば、水酸化ナトリウム)、

f) 炭酸および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および／または

g) ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の 1 個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの 1 個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の 1 個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

【0420】

1.54 リン酸二水素 2- $\{[3,5\text{-ビス(トリフルオロメチル)フェニル}]カルバモイル\}$ -4-クロロフェニルおよび 1 種以上のクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)およびリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)が同一容器内にあるかまたは 1 個以上の異なる容器内にある、キット 1.52 または 1.53。

【0421】

1.55 リン酸二水素 2- $\{[3,5\text{-ビス(トリフルオロメチル)フェニル}]カルバモイル\}$ -4-クロロフェニルおよびクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)が同一容器内にあるかまたは異なる容器内にある、キット 1.54。

【0422】

1.56 リン酸二水素 2- $\{[3,5\text{-ビス(トリフルオロメチル)フェニル}]カルバモイル\}$ -4-クロロフェニルおよびリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)が同一容器内にあるかまたは異なる容器内にある、キット 1.54。

【0423】

1.57 リン酸二水素 2- $\{[3,5\text{-ビス(トリフルオロメチル)フェニル}]カルバモイル\}$ -4-クロロフェニルおよび 1 種以上のアミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は 1 であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して 1～8 (例えば、1、2、3、4、5 または 6) である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が 6、7、8、9 または 10～11、例えば、約 6、7、8 または 9～10、例えば、約 7～9、例えば、約 8～9 の pK_a を有する前記のいずれか)が同一容器内にあるかまたは異なる容器内にある、キット 1.52 または 1.53。

【0424】

1.58 リン酸二水素 2- $\{[3,5\text{-ビス(トリフルオロメチル)フェニル}]カルバモイル\}$ -4-クロロフェニルおよび 1 種以上のモノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキル

10

20

30

40

50

アミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)が同一容器内にあるかまたは異なる容器内にある、キット1.57。

10

【0425】

1.59 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニルおよび1種以上の $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)が同一容器内にあるかまたは異なる容器内にある、キット1.58。

20

【0426】

1.60 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニルおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンが同一容器内にあるかまたは異なる容器内にある、キット1.59。

【0427】

1.61 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニルおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩が同一容器内にあるかまたは異なる容器内にある、キット1.59。

30

【0428】

1.62 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニルおよび、共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有するものである塩基、例えば、アミンおよび／またはその塩が同一容器内にあるかまたは異なる容器内にある、キット1.53。

【0429】

1.63 1種以上の充填剤、例えば、マンニトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、ソルビトール、グルコース、ラフィノース、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、デキストラン(例えば、デキストラン40)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールの1種以上、例えば、マンニトール、グルコース、スクロース、ラクトース、トレハロースおよびデキストラン(例えば、デキストラン40)の1種以上を含み、ここで、1種以上の充填剤がリン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニルまたは該キットの任意の他の成分と同じ容器内にあるかまたは1個以上の異なる容器内にある、キット1.51～1.62。

40

【0430】

1.64 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}

50

ー４クロロフェニルおよびデキストラン(例えば、デキストラン４０)が同一容器内にあるかまたは異なる容器内にある、キット１．６３。

【０４３１】

１．６５ １種以上の可溶化剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸(ＥＤＴＡ)またはその塩(例えば、カルシウムジナトリウムＥＤＴＡ、ジナトリウムＥＤＴＡ、ナトリウムＥＤＴＡ)、アルファシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルーβシクロデキストリン、ポリソルベート８０、tertブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、エタノール、アセトンおよびグリセロール；１種以上の崩壊温度修飾剤、例えば、デキストラン、フィコール(登録商標)、ゼラチンおよびヒドロキシエチルデンプンの１種以上；１種以上の張性修飾剤、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロース、マンニトール、グルコースおよびラクトースの１種以上；および１種以上の抗微生物剤、例えば、ベンジルアルコール、フェノール、２フェノキシエタノール、mクレゾール、クロロブタノール、パラベン類(例えば、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン)、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ミリスチルガンマーピコリニウム塩(例えば、塩化ミリスチルガンマーピコリニウム)および有機水銀化合物および塩類(例えば、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀およびチメロサル)の１種以上を含み、ここで、該１種以上の可溶化剤、崩壊温度修飾剤、張性修飾剤および抗微生物剤がリン酸二水素２－{[３，５－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ー４クロロフェニルまたは該キットの任意の他の成分と同じ容器内にあるかまたは１個以上の異なる容器、例えば、任意の組み合わせの任意の数の異なる容器内にある、キット１．５１～１．６４。

10

20

【０４３２】

１．６６ リン酸二水素２－{[３，５－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ー４クロロフェニルが結晶である、キットⅠまたは１．１～１．６５。

【０４３３】

１．６７ リン酸二水素２－{[３，５－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ー４クロロフェニルが非晶質である、キットⅠまたは１．１～１．６５。

【０４３４】

１．６８ リン酸二水素２－{[３，５－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ー４クロロフェニルが、例えば、凍結、一次乾燥および二次乾燥により凍結乾燥されている、キットⅠまたは１．１～１．６５。

30

【０４３５】

１．６９ リン酸二水素２－{[３，５－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ー４クロロフェニルおよび１種以上の薬学的に許容される添加物が凍結乾燥されている、キット１．２～１．６８。

【０４３６】

１．７０ リン酸二水素２－{[３，５－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ー４クロロフェニルが、溶媒、例えば、水溶液で薬学的に許容される液体(例えば、溶液または懸濁液、例えば、溶液)を構成または凍結乾燥されているならば再構成するのに適している、キットⅠまたは１．１～１．６９。

40

【０４３７】

１．７１ 溶媒、例えば、滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液(例えば、デキストロース注射５％)、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、０．９％塩化ナトリウム注射)、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液(例えば、ベンジルアルコールと注射するための静菌性水またはベンジルアルコールと注射するための静菌性塩化ナトリウム)または乳酸リンゲルを含む、キットⅠまたは１．１～１．７０。

【０４３８】

１．７２ ０．５ｍＬ～５００ｍＬ、例えば、約１ｍＬまたは２ｍＬ～５００ｍＬ、例えば、約１ｍＬまたは２ｍＬ～５ｍＬ、１０ｍＬ、２５ｍＬ、３０ｍＬ、３５ｍＬ、５０ｍＬ、７５ｍＬ、１００ｍＬ、１５０ｍＬ、２００ｍＬ、３００ｍＬまたは５００ｍＬ、例えば、約１ｍＬまたは２ｍＬ～５ｍＬ、１０ｍＬ、２

50

5 mL、50 mL、75 mL、100 mLまたは200 mL、例えば、約3.5 mLまたは5 mL～10 mL、25 mL、50 mLまたは100 mL、例えば、約3.5 mLまたは35 mLの溶媒、例えば、水溶液を含む、キット I または 1.1～1.71。

【0439】

1.73 0.5 mL～500 mL、例えば、約1 mLまたは2 mL～500 mL、例えば、約1 mLまたは2 mL～5 mL、10 mL、25 mL、50 mL、75 mL、100 mL、150 mL、200 mL、300 mLまたは500 mL、例えば、約1 mLまたは2 mL～5 mL、10 mL、25 mL、30 mL、35 mL、50 mL、75 mL、100 mLまたは200 mL、例えば、約3.5 mLまたは5 mL～10 mL、25 mL、50 mLまたは100 mL、例えば、約3.5 mLまたは35 mLの滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液(例えば、デキストロース注射5%)、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液(例えば、ベンジルアルコールと注射するための静菌性水またはベンジルアルコールと注射するための静菌性塩化ナトリウム)または乳酸リンゲルを含む、キット I または 1.1～1.72。

10

【0440】

1.74 注射用滅菌水または塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)を含む、キット I または 1.1～1.73。

【0441】

1.75 0.5 mL～500 mL、例えば、約1 mLまたは2 mL～500 mL、例えば、約1 mLまたは2 mL～5 mL、10 mL、25 mL、30 mL、35 mL、50 mL、75 mL、100 mL、150 mL、200 mL、300 mLまたは500 mL、例えば、約1 mLまたは2 mL～5 mL、10 mL、25 mL、50 mL、75 mL、100 mLまたは200 mL、例えば、約3.5 mLまたは5 mL～10 mL、25 mL、50 mLまたは100 mL、例えば、約3.5 mLまたは35 mLの注射用滅菌水を含む、キット 1.74。

20

【0442】

1.76 塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)を含む、キット I または 1.1～1.75。

【0443】

1.77 0.5 mL～500 mL、例えば、約1 mLまたは2 mL～500 mL、例えば、約1 mLまたは2 mL～5 mL、10 mL、25 mL、50 mL、75 mL、100 mL、150 mL、200 mL、300 mLまたは500 mL、例えば、約1 mLまたは2 mL～5 mL、10 mL、25 mL、30 mL、35 mL、50 mL、75 mL、100 mLまたは200 mL、例えば、約3.5 mLまたは5 mL～10 mL、25 mL、50 mLまたは100 mL、例えば、約3.5 mLまたは35 mLの塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)を含む、キット 1.76。

30

【0444】

1.78 溶媒、例えば、滅菌溶液が1種以上の塩基、例えば、該組成物を溶媒、例えば、水溶液に溶解したとき、該溶液が7、7.5または8～10.5、例えば、約7、7.5または8～9.5、例えば、約7または7.5～8、例えば、約7.5～8.5、例えば、約7.5、例えば、約8.5、例えば、約8～8.5、例えば、約8.2のpHを有する塩基、例えば、共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有するものである塩基を含む、例えば、1種以上の塩基が次の1個以上である、キット 1.71～1.77：

40

a) C_{1-8} -アルキルモノー、ジーまたはトリーカルボン酸塩、例えば、クエン酸塩、例えば、クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび／またはクエン酸カリウム)、例えば、酒石酸塩(例えば、金属酒石酸塩、酒石酸アルカリ、例えば、酒石酸ナトリウム)、例えば、コハク酸塩(例えば、コハク酸金属塩、例えば、コハク酸アルカリ、例えば、コハク酸二ナトリウム)および／または例えば、乳酸塩(例えば、乳酸金属塩、例えば、乳酸アルカリ、例えば、乳酸ナトリウム)、

b) リン酸塩、例えば、リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土

50

金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および／または Na_2HPO_4) および／またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および／または K_2HPO_4)),

c) アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、ピペラジン、ベネタミン、ベンザチン、トリメチルグリシン、ヒドラバミン、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、アミノ酸(例えば、アルギニンおよび／またはリシン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミン、ジメチルエタノールアミン、ジエチルアミン、ジエチルエタノールアミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9の pK_a を有する前記のいずれか)、

e) 酢酸塩、例えば、酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび／または酢酸カリウム)、

f) 水酸化物および／またはアルコキシド塩、例えば、金属水酸化物および／またはアルコキシド塩(例えば、四級水酸化アンモニウム、例えば、水酸化アンモニウムおよび／または水酸化コリン、水酸化リチウム、水酸化アルミニウム、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムおよび／またはマグネシウムエトキシド、例えば、水酸化ナトリウム)、

g) 炭酸塩および／または炭酸水素塩、例えば、炭酸金属塩および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および／または

h) ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

【0445】

1.79 溶媒、例えば、滅菌溶液が1種以上の薬学的に許容される塩基、例えば、組成物を溶媒に溶解したとき、該溶液が7、7.5または8~10.5、例えば、約7、7.5または8~9.5、例えば、約7または7.5~8、例えば、約7.5~8.5、例えば、約7.5、例えば、約8.5、例えば、約8~8.5、例えば、約8.2の pH を有する1種以上の塩基、例えば、共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9の pK_a を有するものである塩基を含む、例えば、1種以上の塩基が次の1個以上である、キット1.71~1.78:

a) クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび／またはクエン酸カリウム)、

b) リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および／または Na_2HPO_4) および／またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および／または K_2HPO_4)),

c) アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は 1 であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して 1～8 (例えば、1、2、3、4、5 または 6) である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が 6、7、8、9 または 10～11、例えば、約 6、7、8 または 9～10、例えば、約 7～9、例えば、約 8～9 の pK_a を有する前記のいずれか)、

d) 酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび／または酢酸カリウム)、

e) 金属水酸化物塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムおよび／または水酸化マグネシウム、例えば、水酸化ナトリウム)、

f) 炭酸および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および／または

g) ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の 1 個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの 1 個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の 1 個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

【0446】

1.80 溶媒、例えば、滅菌溶液が 1mg または 5mg～200mg または 500mg、例えば、約 1mg または 5mg または 10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mg または 1500mg、例えば、約 15mg、20mg、30mg、50mg または 100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mg または 1500mg の塩基を含む、キット 1.78 または 1.79。

【0447】

1.81 1 種以上の塩基の各々の濃度が 0.01mM または 0.1mM または 0.5mM または 1mM または 2mM～250mM、例えば、約 0.01mM または 0.1mM または 0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mM または 1000mM、例えば約 1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM または 60mM、例えば、約 5～50mM、例えば、約 5mM、10mM、15mM、20mM、25mM または 50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mM または 1000mM、例えば、約 2mM、20mM または 200mM、例えば、約 5mM、10mM、50mM、500mM、500mM または 1000mM、例えば、約 5mM、10mM、15mM、20mM、25mM または 50mM～

10

20

30

40

50

100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、1種以上の塩基の各々の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、1種以上の塩基の各々の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.78または1.79。

【0448】

1.82 溶媒、例えば滅菌溶液が1種以上のクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)およびリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、キット1.78～1.81。

10

【0449】

1.83 溶媒、例えば滅菌溶液がクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を含む、キット1.78～1.82。

【0450】

1.84 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)を含む、キット1.83。

20

【0451】

1.85 クエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)の濃度が約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5～50mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、クエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、クエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.83。

30

40

【0452】

1.86 溶媒、例えば、滅菌溶液がリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、キット1.78～1.85。

【0453】

1.87 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、2

50

0 0 mg、2 5 0 mg、3 0 0 mg、3 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mg、例えば、約1 5 mg、2 0 mg、3 0 mg、5 0 mgまたは1 0 0 mg～2 0 0 mg、2 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、6 0 0 mg、7 0 0 mg、8 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mgのリン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)を含む、キット1.86。

【0454】

1.88 リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)の濃度が0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mMまたは1 mMまたは2 mM～2 5 0 mM、例えば、約0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mM～1 mM、2 mM、5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mM、4 0 mM、5 0 mM、6 0 mM、7 5 mM、1 0 0 mM、1 2 5 mM、1 5 0 mM、1 7 5 mM、2 0 0 mM、2 5 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば約1 mM～2 mM、5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mM、4 0 mM、5 0 mMまたは6 0 mM、例えば、約5～5 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mMまたは5 0 mM～1 0 0 mM、2 0 0 mM、2 5 0 mM、3 0 0 mM、4 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば、約2 mM、2 0 mMまたは2 0 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、5 0 mM、5 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mMまたは5 0 mM～1 0 0 mM、2 0 0 mM、2 5 0 mM、3 0 0 mM、4 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば、約2 mM、2 0 mMまたは2 0 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、5 0 mM、5 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mMである、例えば、リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)の各々の濃度が式IIの2 当量または3 当量～5 当量、6 当量、8 当量、1 0 当量、1 5 当量または2 0 当量、例えば、約2.5または5 当量～1 0 当量、例えば約2.5 当量、例えば、約5 当量である、例えば、リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)の濃度が式IIIの2 当量または3 当量～5 当量、6 当量、8 当量、1 0 当量、1 5 当量または2 0 当量、例えば、約5 当量～1 0 当量、例えば約5 当量、例えば、約1 0 当量である、キット1.86。

【0455】

1.89 溶媒、例えば、滅菌溶液が Na_2HPO_4 を含む、キット1.78～1.88。

【0456】

1.90 溶媒、例えば、滅菌溶液が1 mgまたは5 mg～2 0 0 mgまたは5 0 0 mg、例えば、約1 mgまたは5 mgまたは1 0 mg～1 5 mg、2 0 mg、2 5 mg、3 0 mg、4 0 mg、5 0 mg、7 5 mg、1 0 0 mg、1 5 0 mg、2 0 0 mg、2 5 0 mg、3 0 0 mg、3 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mg、例えば、約1 5 mg、2 0 mg、3 0 mg、5 0 mgまたは1 0 0 mg～2 0 0 mg、2 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、6 0 0 mg、7 0 0 mg、8 0 0 mg、1 0 0 0 mgまたは1 5 0 0 mgの Na_2HPO_4 を含む、キット1.89。

【0457】

1.91 Na_2HPO_4 の濃度が0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mMまたは1 mMまたは2 mM～2 5 0 mM、例えば、約0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mM～1 mM、2 mM、5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mM、4 0 mM、5 0 mM、6 0 mM、7 5 mM、1 0 0 mM、1 2 5 mM、1 5 0 mM、1 7 5 mM、2 0 0 mM、2 5 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば約1 mM～2 mM、5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mM、4 0 mM、5 0 mMまたは6 0 mM、例えば、約5～5 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mMまたは5 0 mM～1 0 0 mM、2 0 0 mM、2 5 0 mM、3 0 0 mM、4 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば、約2 mM、2 0 mMまたは2 0 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、5 0 mM、5 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mMまたは5 0 mM～1 0 0 mM、2 0 0 mM、2 5 0 mM、3 0 0 mM、4 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mM、例えば、約2 mM、2 0 mMまたは2 0 0 mM、例えば、約5 mM、1 0 mM、5 0 mM、5 0 0 mM、5 0 0 mMまたは1 0 0 0 mMである、例えば、 Na_2HPO_4 の濃度が式IIの2 当量または3 当量～5 当量、6 当量、8 当量、1 0 当量、1 5 当量または2 0 当量、例えば、約2.5または5 当量～1 0 当量、例えば約2.5 当量、例えば、約5 当量である、例えば、 Na_2HPO_4

4の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.89。

【0458】

1.92 溶媒、例えば、滅菌溶液がアミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)を含む、キット1.78～1.91。

【0459】

1.93 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのアミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)を含む、キット1.92。

【0460】

1.94 アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒ

ドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有する前記のいずれか)の濃度が0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5～50mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～1000mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～1000mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン))の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各nが独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン))の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.92。

【0461】

1.95 溶媒、例えば、滅菌溶液がモノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、nは1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6}

10

20

30

40

50

ーアルキレン、例えば、 C_{1-4} ーアルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)を含む、キット1.78~1.94。

【0462】

1.96 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg~200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg~15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg~200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのモノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(HO)_n R^8 NH_2$ 、 $[(HO)_n R^8]_2 NH$ 、 $[(HO)_n R^8]_3 N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} ーアルキル、例えば、 C_{1-4} ーアルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} ーアルキレン(例えば、 C_{1-6} ーアルキレン、例えば、 C_{1-4} ーアルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)を含む、キット1.95。

【0463】

1.97 モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(HO)_n R^8 NH_2$ 、 $[(HO)_n R^8]_2 NH$ 、 $[(HO)_n R^8]_3 N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} ーアルキル、例えば、 C_{1-4} ーアルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} ーアルキレン(例えば、 C_{1-6} ーアルキレン、例えば、 C_{1-4} ーアルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)の濃度が0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM~250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM~1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM~2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5~50mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(HO)_n R^8 NH_2$ 、 $[(HO)_n R^8]_2 NH$ 、 $[(HO)_n R^8]_3 N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8}

10

20

30

40

50

$-_8$ アルキル(例えば、 C_{1-6} −アルキル、例えば、 C_{1-4} −アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} −アルキレン(例えば、 C_{1-6} −アルキレン、例えば、 C_{1-4} −アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)の各々の濃度が式IIの2当量または3当量~5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量~10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} −アルキル、例えば、 C_{1-4} −アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} −アルキレン(例えば、 C_{1-6} −アルキレン、例えば、 C_{1-4} −アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)の濃度が式IIIの2当量または3当量~5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量~10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.95。

【0464】

1.98 溶媒、例えば、滅菌溶液が $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} −アルキル、例えば、 C_{1-4} −アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} −アルキレン(例えば、 C_{1-6} −アルキレン、例えば、 C_{1-4} −アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)を含む、キット1.78~1.97。

【0465】

1.99 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg~200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg~15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg~200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgの $(HO)_nR^8NH_2$ 、 $[(HO)_nR^8]_2NH$ 、 $[(HO)_nR^8]_3N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} −アルキル、例えば、 C_{1-4} −アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} −アルキレン(例えば、 C_{1-6} −アルキレン、例えば、 C_{1-4} −アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタ

10

20

30

40

50

ン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)を含む、キット1.98。

【0466】

1.100 (HO)_nR⁸NH₂、[(HO)_nR⁸]₂NH、[(HO)_nR⁸]₃Nおよび／またはその塩〔ここで、各R⁸は独立してC₁₋₈アルキル(例えば、C₁₋₆アルキル、例えば、C₁₋₄アルキル、例えば、-CH₂CH₃、例えば、-CH₃)であり、nは1であるかまたはC₁₋₈アルキレン(例えば、C₁₋₆アルキレン、例えば、C₁₋₄アルキレン、例えば、-CH₂-CH₂-、例えば、-C(CH₂)₃であり、例えば、一方のR⁸が-CH₃であり、他方のR⁸が-(CH₂)₆-である)であり、各nが独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)の濃度が0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM~250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM~1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM~2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5~50mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM~100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、(HO)_nR⁸NH₂、[(HO)_nR⁸]₂NH、[(HO)_nR⁸]₃Nおよび／またはその塩〔ここで、各R⁸は独立してC₁₋₈アルキル(例えば、C₁₋₆アルキル、例えば、C₁₋₄アルキル、例えば、-CH₂CH₃、例えば、-CH₃)であり、nは1であるかまたはC₁₋₈アルキレン(例えば、C₁₋₆アルキレン、例えば、C₁₋₄アルキレン、例えば、-CH₂-CH₂-、例えば、-C(CH₂)₃であり、例えば、一方のR⁸が-CH₃であり、他方のR⁸が-(CH₂)₆-である)であり、各nが独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)の濃度が式IIの2当量または3当量~5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量~10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、(HO)_nR⁸NH₂、[(HO)_nR⁸]₂NH、[(HO)_nR⁸]₃Nおよび／またはその塩〔ここで、各R⁸は独立してC₁₋₈アルキル(例えば、C₁₋₆アルキル、例えば、C₁₋₄アルキル、例えば、-CH₂CH₃、例えば、-CH₃)であり、nは1であるかまたはC₁₋₈アルキレン(例えば、C₁₋₆アルキレン、例えば、C₁₋₄アルキレン、例えば、-CH₂-CH₂-、例えば、-C(CH₂)₃であり、例えば、一方のR⁸が-CH₃であり、他方のR⁸が-(CH₂)₆-である)であり、各nが独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)の濃度が式IIIの2当量または3当量~5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量~10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.98。

【0467】

1.101 溶媒、例えば、滅菌溶液がトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む、キット1.78~1.100。

【0468】

1.102 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む、キット1.101。

【0469】

1.103 トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの濃度が0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約5～50mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mM、例えば、約5mM、10mM、15mM、20mM、25mMまたは50mM～100mM、200mM、250mM、300mM、400mM、500mMまたは1000mM、例えば、約2mM、20mMまたは200mM、例えば、約5mM、10mM、50mM、500mM、500mMまたは1000mMである、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5当量または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.101。

【0470】

1.104 溶媒、例えば、滅菌溶液がトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩を含む、キット1.78～1.103。

【0471】

1.105 溶媒、例えば、滅菌溶液が1mgまたは5mg～200mgまたは500mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mgまたは500mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)、例えば、1mgまたは5mg～200mgまたは500mg、例えば、約1mgまたは5mgまたは10mg～15mg、20mg、25mg、30mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、1000mgまたは1500mg、例えば、約15mg、20mg、30mg、50mgまたは100mg～200mg、250mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mgまたは1500mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩を含む、キット1.104。

【0472】

1.106 トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)の濃度が0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mMまたは1mMまたは2mM～250mM、例えば、約0.01mMまたは0.1mMまたは0.5mM～1mM、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mM、60mM、75mM、100mM、125mM、150mM、175mM、200mM、250mMまたは1000mM、例えば約1mM～2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、40mM、50mMまたは60mM、例えば、約

10

20

30

40

50

5～50 mM、例えば、約5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mMまたは50 mM～100 mM、200 mM、250 mM、300 mM、400 mM、500 mMまたは1000 mM、例えば、約2 mM、20 mMまたは200 mM、例えば、約5 mM、10 mM、50 mM、500 mM、500 mMまたは1000 mM、例えば、約5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mMまたは50 mM～100 mM、200 mM、250 mM、300 mM、400 mM、500 mMまたは1000 mM、例えば、約2 mM、20 mMまたは200 mM、例えば、約5 mM、10 mM、50 mM、500 mM、500 mMまたは1000 mMである、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.105。

10

【0473】

1.107 溶媒、例えば、滅菌溶液が、共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有するものである塩基、例えば、アミンおよび／またはその塩を含む、キット1.78～1.106。

【0474】

20

1.108 溶媒、例えば、滅菌溶液が1 mgまたは5 mg～200 mgまたは500 mg、例えば、約1 mgまたは5 mgまたは10 mg～15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、40 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、1000 mgまたは1500 mg、例えば、約15 mg、20 mg、30 mg、50 mgまたは100 mg～200 mg、250 mg、400 mg、450 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、1000 mgまたは1500 mgの塩基を含む、キット1.107。

【0475】

1.109 塩基の濃度が0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mMまたは1 mMまたは2 mM～250 mM、例えば、約0.01 mMまたは0.1 mMまたは0.5 mM～1 mM、2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mM、60 mM、75 mM、100 mM、125 mM、150 mM、175 mM、200 mM、250 mMまたは1000 mM、例えば約1 mM～2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、40 mM、50 mMまたは60 mM、例えば、約5～50 mM、例えば、約5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mMまたは50 mM～100 mM、200 mM、250 mM、300 mM、400 mM、500 mMまたは1000 mM、例えば、約2 mM、20 mMまたは200 mM、例えば、約5 mM、10 mM、50 mM、500 mM、500 mMまたは1000 mM、例えば、約5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mMまたは50 mM～100 mM、200 mM、250 mM、300 mM、400 mM、500 mMまたは1000 mM、例えば、約2 mM、20 mMまたは200 mM、例えば、約5 mM、10 mM、50 mM、500 mM、500 mMまたは1000 mMである、例えば、塩基の濃度が式IIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約2.5または5当量～10当量、例えば約2.5当量、例えば、約5当量である、例えば、塩基の濃度が式IIIの2当量または3当量～5当量、6当量、8当量、10当量、15当量または20当量、例えば、約5当量～10当量、例えば約5当量、例えば、約10当量である、キット1.107。

30

40

【0476】

1.110 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：1種以上の塩基のモル比が少なくとも1：1である、キット1.78～1.109。

【0477】

1.111 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイ

50

ル}-4-クロロフェニル：1種以上の塩基のモル比が少なくとも1：2、例えば、少なくとも約1：2、1：3、1：4または1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5、例えば、少なくとも約1：5、例えば少なくとも約1：10である、キット1.78～1.110。

【0478】

1.112 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：クエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)のモル比が少なくとも1：2、例えば、少なくとも約1：2、1：3、1：4または1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5、例えば、少なくとも約1：5、例えば少なくとも約1：10である、キット1.111。

10

【0479】

1.113 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)のモル比が少なくとも1：2、例えば、少なくとも約1：2、1：3、1：4または1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5、例えば、少なくとも約1：5、例えば少なくとも約1：10である、キット1.111。

20

【0480】

1.114 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：アミンおよび/またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1～8(例えば、1、2、3、4、5または6)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび/またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)のモル比が少なくとも1：2、例えば、少なくとも約1：2、1：3、1：4または1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20または1：30、例えば、少なくとも約1：2.5、例えば、少なくとも約1：5、例えば少なくとも約1：10である、キット1.111。

30

40

【0481】

1.115 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル：モノーおよび/またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび/またはその塩、例えば、 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$ および/またはその塩〔ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキ

50

レン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)のモル比が少なくとも1:2、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5~1:6、1:7、1:8~1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5~1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5、例えば、少なくとも約1:5、例えば少なくとも約1:10である、キット1.114。

10

【0482】

1.116 リン酸二水素2- $\{[3,5-$ ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル $\}-4$ -クロロフェニル: $(HO)_n R^8 NH_2$ 、 $[(HO)_n R^8]_2 NH$ 、 $[(HO)_n R^8]_3 N$ および/またはその塩[ここで、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば、 C_{1-4} -アルキル、例えば、 $-CH_2CH_3$ 、例えば、 $-CH_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} -アルキレン(例えば、 C_{1-6} -アルキレン、例えば、 C_{1-4} -アルキレン、例えば、 $-CH_2-CH_2-$ 、例えば、 $-C(CH_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-CH_3$ であり、他方の R^8 が $-(CH_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1~8(例えば、1、2、3、4、5または6)である]、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および/またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび/またはジエタノールアミン)のモル比が1:2、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5~1:6、1:7、1:8~1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5~1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5、例えば、少なくとも約1:5、例えば少なくとも約1:10である、キット1.115。

20

【0483】

1.117 リン酸二水素2- $\{[3,5-$ ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル $\}-4$ -クロロフェニル:トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンのモル比が少なくとも1:2、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8~1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:10である、キット1.116。

30

【0484】

1.118 リン酸二水素2- $\{[3,5-$ ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル $\}-4$ -クロロフェニル:トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)のモル比が少なくとも1:2、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5~1:6、1:7、1:8~1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5~1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20または1:30、例えば、少なくとも約1:2.5、例えば、少なくとも約1:5、例えば少なくとも約1:10である、キット1.116。

40

【0485】

1.119 リン酸二水素2- $\{[3,5-$ ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル $\}-4$ -クロロフェニル:共役酸が6、7、8、9または10~11、例えば、約6、7、8または9~10、例えば、約7~9、例えば、約8~9の pK_a を有するものである塩基、例えば、アミンおよび/またはその塩のモル比が少なくとも1:2、例えば、少なくとも約1:2、1:3、1:4または1:5~1:6、1:7、1:8~1:10、

50

1 : 15、1 : 20または1 : 30、例えば、少なくとも約1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20または1 : 30、例えば、少なくとも約1 : 2.5、例えば、少なくとも約1 : 5、例えば少なくとも約1 : 10である、キット1.111。

【0486】

1.120 溶媒、例えば、滅菌溶液が1種以上の充填剤、例えば、マルトース、マンノース、リボース、シクロデキストリン、マンニトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、ソルビトール、グルコース、ラフィノース、アルギニン、グリシン、ヒスチジン、デキストラン(例えば、デキストラン40)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールの1種以上、例えば、マンニトール、グルコース、スクロース、ラクトース、トレハロースおよびデキストラン(例えば、デキストラン40)の1種以上を含む、キット1.71 ~ 1.119。

10

【0487】

1.121 溶媒、例えば、滅菌溶液が5mgまたは10mgまたは50mg ~ 2gまたは5gの1種以上の充填剤、例えば、約50mgまたは100mg ~ 200mg、300mg、500mgまたは800mgまたは1g、1.5g、2g、3g、4gまたは5gの1種以上の充填剤を含む、キット1.71 ~ 1.120。

【0488】

1.122 溶媒、例えば、滅菌溶液がデキストラン(例えば、デキストラン40)を含む、キット1.71 ~ 1.121。

20

【0489】

1.123 溶媒、例えば滅菌溶液が5mgまたは10mgまたは50mg ~ 2gまたは5gのデキストラン(例えば、デキストラン40)、例えば、約50mgまたは100mg ~ 200mg、300mg、500mgまたは800mgまたは1g、1.5g、2g、3g、4gまたは5gのデキストラン(例えば、デキストラン40)を含む、キット1.122。

【0490】

1.124 溶媒、例えば、滅菌溶液が1種以上の可溶化剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその塩(例えば、カルシウムジナトリウムEDTA、ジナトリウムEDTA、ナトリウムEDTA)、アルファシクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ポリソルベート80、tert-ブタノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、エタノール、アセトンおよびグリセロール；総崩壊温度を高くシフトさせ得る1種以上の崩壊温度修飾剤、例えば、デキストラン、フィコール(登録商標)、ゼラチンおよびヒドロキシエチルデンプンの1種以上；1種以上の張性修飾剤、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロース、マンニトールおよびグルコースの1種以上；および1種以上の抗微生物剤、例えば、ベンジルアルコール、フェノール、2-フェノキシエタノール、m-クレゾール、クロロブタノール、パラベン類(例えば、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン)、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ミリスチルガンマーピコリニウム塩(例えば、塩化ミリスチルガンマーピコリニウム)および有機水銀化合物および塩類(例えば、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀およびチメロサル)の1種以上を含む、キット1.71 ~ 1.123。

30

40

【0491】

1.125 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを溶媒、例えば、水溶液と混合して、pHがpH7 ~ pH10.5、例えば、pH7 ~ pH9.5、例えば、pH7 ~ pH8である溶液を形成する、キット1.71 ~ 1.124。

【0492】

1.126 溶液を粒子および微生物を除去するために濾過する、例えば、注射前に濾過する、キット1.71 ~ 1.125。

【0493】

1.127 溶液を混合後約24時間、12時間、10時間、8時間、2時間、1時間、

50

30分、20分、15分、10分、5分、3分、2分または1分以内に投与する、キット1.71～1.126。

【0494】

1.128 1種以上の付加的治療剤、例えば、脳浮腫、卒中、外傷性脳傷害、神経膠腫(例えば、神経膠芽腫)、髄膜炎、急性高山病、感染、代謝障害、低酸素症、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト・ヤコブ病、ループス脳炎、視神経浮腫、低ナトリウム血症、体液貯留、卵巢過剰刺激症候群、てんかん、網膜虚血または眼内圧および／または組織水和の異常と関係する眼の他の疾患、心筋虚血、心筋虚血／再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎または片頭痛のための1種以上の付加的治療剤を含む、キットIまたは1.1～1.127。

10

【0495】

1.129 1種以上の付加的治療剤、例えば、肺浮腫、線維筋痛症または多発性硬化症のための1種以上の付加的治療剤を含む、キットIまたは1.1～1.128。

【0496】

1.130 アクアポリンが介在する疾患または状態、例えば、水不均衡の疾患または状態および他の疾患、例えば、脳または脊髄の浮腫、例えば、脳浮腫、例えば頭部外傷、虚血性卒中、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、てんかん発作、感染、代謝障害、低酸素症(一般的全身性低酸素症および心停止による低酸素症を含む)、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト・ヤコブ病、ループス脳炎、心停止、微小重力および／または放射線被曝または侵襲性中枢神経系処置、例えば、神経系外科手術、血管内血餅除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または脳深部刺激の結果としての脳浮腫または、例えば、脊髄外傷、例えば、脊髄圧迫の結果としての脊髄浮腫；または視神経浮腫、例えば、微小重力および／または放射線被曝の結果としての視神経浮腫；または網膜浮腫；または例えば、心不全(HF)、肝硬変、ネフローゼ障害、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)または不妊症処置の結果としての低ナトリウム血症または過剰な体液貯留；または卵巢過剰刺激症候群；またはてんかん、網膜虚血または眼内圧および／または組織水和の異常と関係する眼の他の疾患、心筋虚血、心筋虚血／再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎または神経膠芽腫；または片頭痛の処置または管理のためにリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを使用する指示を含む、キットIまたは1.1～1.129。

20

30

【0497】

1.131 アクアポリンが介在する疾患または状態、例えば、水不均衡の疾患または状態および他の疾患、例えば、肺浮腫、線維筋痛症または多発性硬化症の処置または管理のためにリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを使用する指示を含む、キットIまたは1.1～1.130。

【0498】

1.132 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを、処置を必要とする患者に投与するための指示を含む、キットIまたは1.1～1.131。

40

【0499】

1.133 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルと1種以上の薬学的に許容される添加物の混合についての指示を含む、キットIまたは1.1～1.132。

【0500】

1.134 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物、例えば、組成物I、例えば、1.1～1.73の組成物を含む、キットI。

【0501】

50

1.135 アクアポリンが介在する疾患または状態、例えば、水不均衡の疾患または状態および他の疾患、例えば、脳または脊髄の浮腫、例えば、脳浮腫、例えば頭部外傷、虚血性卒中、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、てんかん発作、感染、代謝障害、低酸素症(一般的全身性低酸素症および心停止による低酸素症を含む)、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト・ヤコブ病、ループス脳炎、心停止、微小重力および／または放射線被曝または侵襲性中枢神経系処置、例えば、神経系外科手術、血管内血餅除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または脳深部刺激の結果としての脳浮腫または、例えば、脊髄外傷、例えば、脊髄圧迫の結果としての脊髄浮腫；または視神経浮腫、例えば、微小重力および／または放射線被曝の結果としての視神経浮腫；または網膜浮腫；または例えば、心不全(HF)、肝硬変、ネフローゼ障害、抗利尿ホルモン不適分泌症候群(SIADH)または不妊症処置の結果としての低ナトリウム血症または過剰な体液貯留；卵巣過剰刺激症候群；またはてんかん、網膜虚血または眼内圧および／または組織水和の異常と関係する眼の他の疾患、心筋虚血、心筋虚血／再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎または神経膠芽腫；または片頭痛の処置または管理のために医薬組成物を使用する指示を含む、キット1.134。

10

【0502】

1.136 アクアポリンが介在する疾患または状態、例えば、水不均衡の疾患または状態および他の疾患、例えば、肺浮腫、線維筋痛症または多発性硬化症の処置または管理のために医薬組成物を使用する指示を含む、キット1.134。

【0503】

20

1.137 医薬組成物を、処置を必要とする患者に投与するための指示を含む、キット1.134。

【0504】

1.138 医薬組成物の製造についての指示を含む、キット1.134。

【0505】

1.139 ここに記載する方法のいずれかで使用するための、例えば、方法A、例えば、方法A.1～A.58で使用するための、方法B、例えば、方法B.1～B.41で使用するための、例えば、方法C、例えば、C.1～C.8で使用するための、例えば、方法D、例えば、D.1～D.19で使用するための、例えば、方法E、例えば、E.1～E.59で使用するための、例えば、方法F、例えば、F.1～F.5で使用するための、例えば、方法G、例えば、G.1～G.58で使用するための、例えば、方法H、例えば、H.1～H.9で使用するための(下記参照)、キットIまたは1.1～1.138。

30

【0506】

ある態様において、キットを、先ずリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む液体を、予定した体積で容器、例えば、バイアルに移し、続いて該液体を凍結乾燥工程に付すことにより製造する。あるいは、液体を高体積で凍結乾燥してよく、続いて凍結製剤の予定量を容器に入れてよい。

【0507】

さらに他の態様において、提供されるのは、処置を必要とする患者にリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物、例えば、組成物I、例えば、組成物1.1～1.124を投与することを含む、アクアポリンが介在する疾患または状態を処置または管理する方法(方法A)である。

40

【0508】

さらに提供されるのは、次のとおりの方法Aである。

A.1 アクアポリンがAQP4である、方法A。

【0509】

A.2 処置または管理されるべき状態が浮腫、例えば脳または脊髄の浮腫、例えば、脳浮腫、例えば頭部外傷、虚血性卒中、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、てんかん発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果としての脳浮腫または、例えば、脊髄浮腫、例えば、脊髄外傷、例えば、脊髄圧迫の結果として

50

の脊髄浮腫である、方法AまたはA.1。

【0510】

A.3 静脈流出を促すための最適な頭部および頸部位置調整、例えば頭部挙上30°；脱水回避；全身性低血圧；正常体温または低体温の維持；積極的な対策；例えば、マンニトールまたは高張食塩水を使用する浸透圧療法；過換気症；脳灌流を増強するための昇圧療法；脳代謝(CMO₂)を低下させるためのバルビツレート剤投与；半頭蓋切除；アスピリン投与；アマンタジン投与；静脈内血栓溶解(例えばrtPAを使用)；機械的血餅除去；血管形成術；および／またはステントから選択される1個以上の処置をさらに含む、方法A、A.1またはA.2。

【0511】

A.4 患者が、例えば、頭部外傷、虚血性卒中、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、てんかん発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスにより脳浮腫の高リスクにある、方法A.2。

【0512】

A.5 患者が卒中、頭部傷害または脊髄傷害を起している、方法A.2。

【0513】

A.6 患者が処置開始前12時間以内、例えば6時間以内、好ましくは3時間以内に卒中、頭部傷害または脊髄傷害を起こした、方法A.5。

【0514】

A.7 患者が、例えば、戦闘または運動競技において卒中、頭部傷害または脊髄傷害を有する高リスクにある、方法A.2。

【0515】

A.8 患者が既に脳浮腫を有する、方法AまたはA.1～A.7。

【0516】

A.9 処置または管理すべき状態が卒中または外傷性脳傷害の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.8。

【0517】

A.10 処置または管理すべき状態が中大脳動脈卒中の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.9。

【0518】

A.11 処置または管理すべき状態が閉鎖性頭部外傷の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.9。

【0519】

A.12 処置または管理すべき状態がてんかん発作の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.4。

【0520】

A.13 処置または管理すべき状態が感染の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.4。

【0521】

A.14 処置または管理すべき状態が代謝障害の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.4。

【0522】

A.15 処置または管理すべき状態が神経膠腫の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.4。

【0523】

A.16 処置または管理すべき状態が髄膜炎の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.4。

【0524】

A.17 処置または管理すべき状態が急性高山病の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.4。

10

20

30

40

50

【0525】

A.18 処置または管理すべき状態が水中毒の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.4。

【0526】

A.19 処置または管理すべき状態が肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.4。

【0527】

A.20 処置または管理すべき状態が膿瘍の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.3。

【0528】

A.21 処置または管理すべき状態が子癇の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.3。

【0529】

A.22 処置または管理すべき状態がクロイツフェルト・ヤコブ病の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.3。

【0530】

A.23 処置または管理すべき状態がループス脳炎の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.3。

【0531】

A.24 処置または管理すべき状態が低酸素症、例えば、一般的全身性低酸素症、例えば、血液灌流の中断により引き起こされる低酸素症の結果としての浮腫である、例えば浮腫が心停止、卒中または脳への血液灌流の他の妨害により引き起こされる低酸素症の結果としての脳浮腫であるまたは浮腫が心虚血または心臓への血流の他の妨害の結果としての心性浮腫である、方法AまたはA.1～A.3。

【0532】

A.25 処置または管理すべき状態が微小重力および／または放射線被曝、例えば、宇宙飛行または放射性物質を用いる作業もしくは放射能区域での作業による暴露の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.3。

【0533】

A.26 処置または管理すべき状態が侵襲性中枢神経系処置、例えば、神経系外科手術、血管内血餅除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または脳深部刺激の結果としての脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.3。

【0534】

A.27 患者が、例えば、微小重力および／または放射線被曝、神経系外科手術、血管内血餅除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または脳深部刺激により浮腫のリスクが高まっている、方法A.25またはA.26。

【0535】

A.28 患者が既に浮腫を有している、方法A.25またはA.26。

【0536】

A.29 浮腫が細胞毒性脳浮腫であるかまたは主に細胞毒性脳浮腫である、方法AまたはA.1～A.28。

【0537】

A.30 浮腫が細胞毒性脳浮腫であるかまたは主に細胞毒性脳浮腫である、方法A、A.1～A.19またはA.24。

【0538】

A.31 処置または管理すべき状態が脊髄浮腫、例えば、脊髄外傷、例えば、脊髄圧迫の結果としての脊髄浮腫である、方法A、A.1またはA.2。

【0539】

A.32 処置または管理すべき状態が脊髄圧迫の結果としての脊髄浮腫である、方法A.31。

10

20

30

40

50

【0540】

A.33 処置または管理すべき状態が視神経浮腫、例えば、微小重力および／または放射線被曝、例えば、宇宙飛行または放射性物質を用いる作業もしくは放射能区域での作業による暴露の結果としての視神経浮腫である、方法A、A.1またはA.2。

【0541】

A.34 処置または管理すべき状態が網膜浮腫である、方法A、A.1またはA.2。

【0542】

A.35 処置または管理すべき状態が肺浮腫である、方法A、A.1またはA.2。

【0543】

A.36 処置または管理すべき状態がてんかんである、方法AまたはA.1。

10

【0544】

A.37 処置または管理すべき状態が網膜虚血または眼内圧および／または組織水和の異常と関係する眼の他の疾患である、方法AまたはA.1。

【0545】

A.38 処置または管理すべき状態が心筋虚血である、方法AまたはA.1。

【0546】

A.39 処置または管理すべき状態が心筋虚血／再灌流傷害である、方法AまたはA.1。

【0547】

A.40 処置または管理すべき状態が心筋梗塞である、方法AまたはA.1。

20

【0548】

A.41 処置または管理すべき状態が心筋低酸素症である、方法AまたはA.1。

【0549】

A.42 処置または管理すべき状態がうっ血性心不全である、方法AまたはA.1。

【0550】

A.43 処置または管理すべき状態が敗血症である、方法AまたはA.1。

【0551】

A.44 処置または管理すべき状態が片頭痛である、方法AまたはA.1。

【0552】

A.45 処置または管理すべき状態が視神経脊髄炎である、方法AまたはA.1。

30

【0553】

A.46 処置または管理すべき状態が神経膠芽腫である、方法AまたはA.1。

【0554】

A.47 処置または管理すべき状態が線維筋痛症である、方法AまたはA.1。

【0555】

A.48 処置または管理すべき状態が多発性硬化症である、方法AまたはA.1。

【0556】

A.49 アクアポリンがAQP2である、方法A。

【0557】

A.50 処置または管理すべき状態が例えば、心不全(HF)、例えばうっ血性心不全、肝硬変、ネフローゼ障害、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)または不妊症処置の結果としての低ナトリウム血症または過剰な体液貯留である、方法AまたはA.49。

40

【0558】

A.51 処置または管理すべき状態が卵巣過剰刺激症候群である、方法A、A.49またはA.50。

【0559】

A.52 食事性ナトリウム、液体および／またはアルコールの制限の一つ以上；および／または利尿剤、バソプレシン受容体アンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アルドステロン阻害剤、アンギオテンシン受容体ブロッカー(ARBs)、ベ

50

ーターアドレナリンアンタゴニスト(ベータブロッカー)および／またはジゴキシンの1種以上の投与をさらに含む、方法A、A.49またはA.50。

【0560】

A.53 医薬組成物を経口投与する、方法AまたはA.1～A.42。

【0561】

A.54 医薬組成物を非経腸投与する、方法AまたはA.1～A.52。

【0562】

A.55 医薬組成物を、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内への注射により投与する、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内に注射するボーラスである、方法A.54。

【0563】

A.56 医薬組成物を静脈内に、例えば、IVボーラスおよび／またはIV点滴、例えば、IVボーラスと続くIV点滴により投与する、方法A.55。

【0564】

A.57 患者がヒトである、方法AまたはA.1～A.56。

【0565】

A.58 医薬組成物投与後の作用の発現がかなり急速である、方法AまたはA.1～A.57。

【0566】

さらに他の態様において、提供されるのは、処置を必要とする患者にリン酸二水素2-
 {[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含
 む医薬組成物、例えば、組成物I、例えば、組成物1.1～1.124を投与することを含
 む、浮腫、例えば脳または脊髄の浮腫、例えば、脳浮腫、例えば頭部外傷、虚血性卒中、
 神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、てんかん発作、感染、代謝障害、低酸素症、水中毒、肝
 不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト・ヤコブ病
 、ループス脳炎、心停止、微小重力および／または放射線被曝または侵襲性中枢神経系処
 置、例えば、神経系外科手術、血管内血餅除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または脳深部刺激
 の結果としての脳浮腫または、例えば、視神経浮腫、例えば、微小重力および／または放
 射線被曝の結果としての視神経浮腫または、例えば、網膜浮腫または、例えば、脊髄浮腫
 、例えば、脊髄外傷、例えば、脊髄圧迫の結果としての脊髄浮腫または例えば、肺浮腫を
 処置または管理する方法(方法B)である。

【0567】

さらに提供されるのは、次のとおりの方法Bである。

B.1 静脈流出を促すための最適な頭部および頸部位置調整、例えば頭部挙上30°；
 脱水回避；全身性低血圧；正常体温または低体温の維持；積極的な対策；例えば、マンニ
 トールまたは高張食塩水を使用する浸透圧療法；過換気症；脳灌流を増強するための治療
 的昇圧療法；脳代謝(CMO₂)を低下させるためのバルビツレート剤投与；半頭蓋切除；
 アスピリン投与；アマンタジン投与；静脈内血栓溶解(例えばrtPAを使用)；機械的血
 餅除去；血管形成術；および／またはステントから選択される1個以上の処置をさらに含
 む、方法B。

【0568】

B.2 患者が、例えば、頭部外傷、虚血性卒中、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、てん
 かん発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシス
 により脳浮腫の高リスクにある、方法B。

【0569】

B.3 患者が卒中、頭部傷害または脊髄傷害を起こしている、方法B。

【0570】

B.4 患者が処置開始前12時間以内、例えば6時間以内、好ましくは3時間以内に卒
 中、頭部傷害または脊髄傷害を起こした、方法B.3。

【0571】

10

20

30

40

50

B.5 患者が、例えば、戦闘または運動競技において卒中、頭部傷害または脊髄傷害を有する高リスクにある、方法B。

【0572】

B.6 患者が既に脳浮腫を有する、方法BまたはB.1～B.5。

【0573】

B.7 処置または管理すべき状態が卒中または外傷性脳傷害の結果としての脳浮腫である、方法BまたはB.1～B.6。

【0574】

B.8 処置または管理すべき状態が中大脳動脈卒中の結果としての脳浮腫である、方法BまたはB.1～B.7。

10

【0575】

B.9 処置または管理すべき状態が閉鎖性頭部外傷の結果としての脳浮腫である、方法BまたはB.1～B.7。

【0576】

B.10 処置または管理すべき状態がてんかん発作の結果としての脳浮腫である、方法B、B.1またはB.2。

【0577】

B.11 処置または管理すべき状態が感染の結果としての脳浮腫である、方法B、B.1またはB.2。

【0578】

20

B.12 処置または管理すべき状態が代謝障害の結果としての脳浮腫である、方法B、B.1またはB.2。

【0579】

B.13 処置または管理すべき状態が神経膠腫の結果としての脳浮腫である、方法B、B.1またはB.2。

【0580】

B.14 処置または管理すべき状態が髄膜炎の結果としての脳浮腫である、方法B、B.1またはB.2。

【0581】

B.15 処置または管理すべき状態が急性高山病の結果としての脳浮腫である、方法B、B.1またはB.2。

30

【0582】

B.16 処置または管理すべき状態が水中毒の結果としての脳浮腫である、方法B、B.1またはB.2。

【0583】

B.17 処置または管理すべき状態が肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果としての脳浮腫である、方法B、B.1またはB.2。

【0584】

B.18 処置または管理すべき状態が膿瘍の結果としての脳浮腫である、方法BまたはB.1。

40

【0585】

B.19 処置または管理すべき状態が子癇の結果としての脳浮腫である、方法BまたはB.1。

【0586】

B.20 処置または管理すべき状態がクロイツフェルト・ヤコブ病の結果としての脳浮腫である、方法BまたはB.1。

【0587】

B.21 処置または管理すべき状態がループス脳炎の結果としての脳浮腫である、方法BまたはB.1。

【0588】

50

B.22 処置または管理すべき状態が低酸素症、例えば、一般的全身性低酸素症、例えば、血液灌流の中断により引き起こされる低酸素症の結果としての浮腫である、例えば浮腫が心停止、卒中または脳への血液灌流の他の妨害により引き起こされる低酸素症の結果としての脳浮腫であるまたは浮腫が心虚血または心臓への血流の他の妨害の結果としての心性浮腫である、方法BまたはB.1。

【0589】

B.23 処置または管理すべき状態が微小重力および／または放射線曝露、例えば、宇宙飛行または放射性物質を用いる作業もしくは放射能区域での作業による暴露の結果としての脳浮腫である、方法BまたはB.1。

【0590】

B.24 処置または管理すべき状態が侵襲性中枢神経系処置、例えば、神経系外科手術、血管内血餅除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または脳深部刺激の結果としての脳浮腫である、方法BまたはB.1。

【0591】

B.25 患者が、例えば、微小重力および／または放射線被曝、神経系外科手術、血管内血餅除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または脳深部刺激により浮腫のリスクが高まっている、方法B.23またはB.24。

【0592】

B.26 患者が既に浮腫を有している、方法B.23またはB.24。

【0593】

B.27 浮腫が細胞毒性脳浮腫であるかまたは主に細胞毒性脳浮腫である、方法BまたはB.1～B.26。

【0594】

B.28 浮腫が細胞毒性脳浮腫であるかまたは主に細胞毒性脳浮腫である、方法B、B.1～B.17またはB.22。

【0595】

B.29 処置または管理すべき状態が脊髄浮腫、例えば、脊髄外傷、例えば、脊髄圧迫の結果としての脊髄浮腫である、方法B。

【0596】

B.30 処置または管理すべき状態が脊髄圧迫の結果としての脊髄浮腫である、方法B.29。

【0597】

B.31 処置または管理すべき状態が視神経浮腫、例えば、微小重力および／または放射線被曝、例えば、宇宙飛行または放射性物質を用いる作業もしくは放射能区域での作業による暴露の結果としての視神経浮腫である、方法B。

【0598】

B.32 処置または管理すべき状態が網膜浮腫である、方法B。

【0599】

B.33 処置または管理すべき状態が肺浮腫である、方法B。

【0600】

B.34 医薬組成物での処置期間が21日以下、例えば、2週間以下、例えば、1週間以下である、方法BまたはB.1～B.33。

【0601】

B.35 医薬組成物を経口投与する、方法BまたはB.1～B.34。

【0602】

B.36 医薬組成物を非経腸投与する、方法BまたはB.1～B.34。

【0603】

B.37 医薬組成物を、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内への注射により投与する、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内に投与するポーラスである、方法B.36。

10

20

30

40

50

【0604】

B.38 医薬組成物を静脈内に、例えば、I Vボラスおよび／またはI V点滴、例えば、I Vボラスと続くI V点滴により投与する、方法B.37。

【0605】

B.39 患者がヒトである、方法BまたはB.1～B.38。

【0606】

B.40 医薬組成物投与後の作用の発現がかなり急速である、方法BまたはB.1～B.39。

【0607】

B.41 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニルがAQP4に結合する、方法BまたはB.1～B.40。 10

【0608】

さらに他の態様において、提供されるのは、処置を必要とする患者にリン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物、例えば、組成物I、例えば、組成物1.1～1.124を投与することを含む、例えば、心不全(HF)、例えばうっ血性心不全、肝硬変、ネフローゼ障害、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)または不妊症処置の結果としての低ナトリウム血症および過剰な体液貯留から選択される状態を処置または管理する方法(方法C)である。

【0609】

さらに提供されるのは、次のとおりの方法Cである。 20

C.1 食事性ナトリウム、液体および／またはアルコールの制限の一つ以上；および／または利尿剤、バソプレシン受容体アンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アルドステロン阻害剤、アンギオテンシン受容体ブロッカー(ARBs)、ベータアドレナリンアンタゴニスト(ベータブロッカー)および／またはジゴキシンの1種以上の投与をさらに含む、方法C。

【0610】

C.2 医薬組成物を経口投与する、方法CまたはC.1。

【0611】

C.3 医薬組成物を非経腸投与する、方法CまたはC.1。

【0612】

C.4 医薬組成物を、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内への注射により投与する、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内に注射するボラスである、方法C.3。 30

【0613】

C.5 医薬組成物を静脈内に、例えば、I Vボラスおよび／またはI V点滴、例えば、I Vボラスと続くI V点滴により投与する、方法C.4。

【0614】

C.6 患者がヒトである、方法CまたはC.1～C.5。

【0615】

C.7 医薬組成物投与後の作用の発現がかなり急速である、方法CまたはC.1～C.6 40

【0616】

C.8 リン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニルがAQP2に結合する、方法CまたはC.1～C.7。

【0617】

さらに他の態様において、提供されるのは、処置を必要とする患者にリン酸二水素2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物、例えば、組成物I、例えば、組成物1.1～1.124を投与することを含む、てんかん、網膜虚血または眼内圧および／または組織水和の異常と関係する眼の他の疾患、心筋虚血、心筋虚血／再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗 50

血症、視神経脊髄炎、神経膠芽腫、線維筋痛症、多発性硬化症および片頭痛から選択される状態を処置または管理する方法(方法D)である。

【0618】

さらに提供されるのは、次のとおりの方法Dである。

D.1 処置または管理すべき状態が網膜虚血または眼内圧および／または組織水和の異常と関係する眼の他の疾患である、方法D。

【0619】

D.2 処置または管理すべき状態が心筋虚血である、方法D。

【0620】

D.3 処置または管理すべき状態が心筋虚血／再灌流傷害である、方法D。

10

【0621】

D.4 処置または管理すべき状態が心筋梗塞である、方法D。

【0622】

D.5 処置または管理すべき状態が心筋低酸素症である、方法D。

【0623】

D.6 処置または管理すべき状態がうっ血性心不全である、方法D。

【0624】

D.7 処置または管理すべき状態が敗血症である、方法D。

【0625】

D.8 処置または管理すべき状態が視神経脊髄炎である、方法D。

20

【0626】

D.9 処置または管理すべき状態が神経膠芽腫である、方法D。

【0627】

D.10 処置または管理すべき状態が線維筋痛症である、方法D。

【0628】

D.11 処置または管理すべき状態が多発性硬化症である、方法D。

【0629】

D.12 処置または管理すべき状態が片頭痛である、方法D。

【0630】

D.13 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を経口投与する、方法DまたはD.1～D.12。

30

【0631】

D.14 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を非経腸投与する、方法DまたはD.1～D.12。

【0632】

D.15 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内に注射することにより投与する、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内に注射するボーラスである、方法D.14。

40

【0633】

D.16 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を静脈内に、例えば、IVボーラスおよび／またはIV点滴、例えば、IVボーラスと続くIV点滴により投与する、方法D.15。

【0634】

D.17 患者がヒトである、方法DまたはD.1～D.16。

【0635】

D.18 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物の投与後の作用の発現がかなり急速である、方法DまたはD.1～D.17。

50

【0636】

D.19 リン酸二水素2- {[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルがAQP4に結合する、方法DまたはD.1～D.18。

【0637】

さらに他の態様において、提供されるのは、例えば、アクアポリンを阻害する有効量のリン酸二水素2- {[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物、例えば、組成物I、例えば、組成物1.1～1.124を、処置を必要とする患者に投与することを含む、アクアポリンが介在する疾患または状態を処置または管理する方法(方法E)である。

【0638】

さらに提供されるのは、次のとおりの方法Eである。

E.1 アクアポリンがAQP4である、方法E。

【0639】

E.2 処置または管理すべき状態が浮腫、例えば脳または脊髄の浮腫、例えば、脳浮腫、例えば頭部外傷、虚血性卒中、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、てんかん発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果としての脳浮腫または、例えば、脊髄浮腫、例えば、脊髄外傷、例えば、脊髄圧迫の結果としての脊髄浮腫から選択される、方法EまたはE.1。

【0640】

E.3 静脈流出を促すための最適な頭部および頸部位置調整、例えば頭部挙上30°；脱水回避；全身性低血圧；正常体温または低体温の維持；積極的な対策；例えば、マンニトールまたは高張食塩水を使用する浸透圧療法；過換気症；脳灌流を増強するための治療的昇圧療法；脳代謝(CMO₂)を低下させるためのバルビツレート剤投与；半頭蓋切除；アスピリン投与；アマンタジン投与；静脈内血栓溶解(例えばrtPAを使用)；機械的血餅除去；血管形成術；および／またはステントから選択される1個以上の処置をさらに含む、方法E、E.1またはE.2。

【0641】

E.4 患者が、例えば、頭部外傷、虚血性卒中、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、てんかん発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスにより脳浮腫の高リスクにある、方法E.2。

【0642】

E.5 患者が卒中、頭部傷害または脊髄傷害を有している、方法E.2。

【0643】

E.6 患者が処置開始12時間以内、例えば6時間以内、好ましくは3時間以内に卒中、頭部傷害または脊髄傷害を有している、方法E.5。

【0644】

E.7 患者が、例えば、戦闘または運動競技において卒中、頭部傷害または脊髄傷害を有する高リスクにある、方法E.2。

【0645】

E.8 患者が既に脳浮腫を有する、方法EまたはE.1～E.7。

【0646】

E.9 処置または管理すべき状態が卒中または外傷性脳傷害の結果としての脳浮腫である、方法EまたはE.1～E.8。

【0647】

E.10 処置または管理すべき状態が中大脳動脈卒中の結果としての脳浮腫である、方法EまたはE.1～E.9。

【0648】

E.11 処置または管理すべき状態が閉鎖性頭部外傷の結果としての脳浮腫である、方法EまたはE.1～E.9。

【0649】

10

20

30

40

50

E.12 処置または管理すべき状態がてんかん発作の結果としての脳浮腫である、方法 E または E.1～E.4。

【0650】

E.13 処置または管理すべき状態が感染の結果としての脳浮腫である、方法 E または E.1～E.4。

【0651】

E.14 処置または管理すべき状態が代謝障害の結果としての脳浮腫である、方法 E または E.1～E.4。

【0652】

E.15 処置または管理すべき状態が神経膠腫の結果としての脳浮腫である、方法 E または E.1～E.4。

10

【0653】

E.16 処置または管理すべき状態が髄膜炎の結果としての脳浮腫である、方法 E または E.1～E.4。

【0654】

E.17 処置または管理すべき状態が急性高山病の結果としての脳浮腫である、方法 E または E.1～E.4。

【0655】

E.18 処置または管理すべき状態が水中毒の結果としての脳浮腫である、方法 E または E.1～E.4。

20

【0656】

E.19 処置または管理すべき状態が肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果としての脳浮腫である、方法 E または E.1～E.4。

【0657】

E.20 処置または管理すべき状態が膿瘍の結果としての脳浮腫である、方法 E または E.1～E.3。

【0658】

E.21 処置または管理すべき状態が子癇の結果としての脳浮腫である、方法 E または E.1～E.3。

【0659】

30

E.22 処置または管理すべき状態がクロイツフェルト・ヤコブ病の結果としての脳浮腫である、方法 E または E.1～E.3。

【0660】

E.23 処置または管理すべき状態がループス脳炎の結果としての脳浮腫である、方法 E または E.1～E.3。

【0661】

E.24 処置または管理すべき状態が低酸素症、例えば、一般的全身性低酸素症、例えば、血液灌流の中断により引き起こされる低酸素症の結果としての浮腫である、例えば浮腫が心停止、卒中または脳への血液灌流の他の妨害により引き起こされる低酸素症の結果としての脳浮腫であるまたは浮腫が心虚血または心臓への血流の他の妨害の結果としての心性浮腫である、方法 E または E.1～E.3。

40

【0662】

E.25 処置または管理すべき状態が微小重力および／または放射線被曝、例えば、宇宙飛行または放射性物質を用いる作業もしくは放射能区域での作業による暴露の結果としての脳浮腫である、方法 E または E.1～E.3。

【0663】

E.26 処置または管理すべき状態が侵襲性中枢神経系処置、例えば、神経系外科手術、血管内血餅除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または脳深部刺激の結果としての脳浮腫である、方法 E または E.1～E.3。

【0664】

50

E.27 患者が、例えば、微小重力および／または放射線被曝、神経系外科手術、血管内血餅除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または脳深部刺激により浮腫のリスクが高まっている、方法E.25またはE.26。

【0665】

E.28 患者が既に浮腫を有している、方法E.25またはE.26。

【0666】

E.29 浮腫が細胞毒性脳浮腫であるかまたは主に細胞毒性脳浮腫である、方法EまたはE.1～E.28。

【0667】

E.30 浮腫が細胞毒性脳浮腫であるかまたは主に細胞毒性脳浮腫である、方法E、E.1～E.19またはE.24。 10

【0668】

E.31 処置または管理すべき状態が脊髄浮腫、例えば、脊髄外傷、例えば、脊髄圧迫の結果としての脊髄浮腫である、方法E、E.1またはE.2。

【0669】

E.32 処置または管理すべき状態が脊髄圧迫の結果としての脊髄浮腫である、方法E.31。

【0670】

E.33 処置または管理すべき状態が視神経浮腫、例えば、微小重力および／または放射線被曝、例えば、宇宙飛行または放射性物質を用いる作業もしくは放射能区域での作業による暴露の結果としての視神経浮腫である、方法E、E.1またはE.2。 20

【0671】

E.34 処置または管理すべき状態が網膜浮腫である、方法E、E.1またはE.2。

【0672】

E.35 処置または管理すべき状態が肺浮腫である、方法E、E.1またはE.2。

【0673】

E.36 処置または管理すべき状態がてんかんである、方法EまたはE.1。

【0674】

E.37 処置または管理すべき状態が網膜虚血または眼内圧および／または組織水和の異常と関係する眼の他の疾患である、方法EまたはE.1。 30

【0675】

E.38 処置または管理すべき状態が心筋虚血である、方法EまたはE.1。

【0676】

E.39 処置または管理すべき状態が心筋虚血／再灌流傷害である、方法EまたはE.1。

【0677】

E.40 処置または管理すべき状態が心筋梗塞である、方法EまたはE.1。

【0678】

E.41 処置または管理すべき状態が心筋低酸素症である、方法EまたはE.1。

【0679】 40

E.42 処置または管理すべき状態がうっ血性心不全である、方法EまたはE.1。

【0680】

E.43 処置または管理すべき状態が敗血症である、方法EまたはE.1。

【0681】

E.44 処置または管理すべき状態が片頭痛である、方法EまたはE.1。

【0682】

E.45 処置または管理すべき状態が視神経脊髄炎である、方法EまたはE.1。

【0683】

E.46 処置または管理すべき状態が神経膠芽腫である、方法EまたはE.1。

【0684】 50

E.47 処置または管理すべき状態が線維筋痛症である、方法EまたはE.1。

【0685】

E.48 処置または管理すべき状態が多発性硬化症である、方法EまたはE.1。

【0686】

E.49 アクアポリンがAQP2である、方法E。

【0687】

E.50 処置または管理すべき状態が例えば、心不全(HF)、例えばうっ血性心不全、肝硬変、ネフローゼ障害、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)または不妊症処置の結果としての低ナトリウム血症または過剰な体液貯留である、方法EまたはE.49。

10

【0688】

E.51 処置または管理すべき状態が卵巣過剰刺激症候群である、方法E、E.49またはE.50。

【0689】

E.52 食事性ナトリウム、液体および／またはアルコールの制限の一つ以上；および／または利尿剤、バソプレシン受容体アンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アルドステロン阻害剤、アンギオテンシン受容体ブロッカー(ARBs)、ベータアドレナリンアンタゴニスト(ベータブロッカー)および／またはジゴキシンの1種以上の投与をさらに含む、方法E、E.49またはE.50。

【0690】

20

E.53 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物での処置期間が21日以下、例えば、2週間以下、例えば、1週間以下である、方法EまたはE.1～E.52。

【0691】

E.54 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を経口投与する、方法EまたはE.1～E.53。

【0692】

E.55 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を非経腸投与する、方法EまたはE.1～E.53。

30

【0693】

E.56 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内に注射することにより投与する、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内に注射するボーラスである、方法E.55。

【0694】

E.57 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を静脈内に、例えば、IVボーラスおよび／またはIV点滴、例えば、IVボーラスと続くIV点滴により投与する、方法E.56。

【0695】

40

E.58 患者がヒトである、方法EまたはE.1～E.57。

【0696】

E.59 リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物の投与後の作用の発現がかなり急速である、方法EまたはE.1～E.58。

【0697】

さらなる態様において、提供されるのは、アクアポリン阻害有効量のリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物、例えば、組成物I、例えば、組成物1.1～1.124を投与することを含む、インビボでアクアポリンを阻害する方法(方法F)である。

50

【0698】

さらに提供されるのは、次のとおりの方法Fである。

F.1 アクアポリンがAQP4である、方法F。

【0699】

F.2 アクアポリンがAQP2である、方法F。

【0700】

F.3 医薬組成物を経口投与する、方法F、F.1またはF.2。

【0701】

F.4 医薬組成物を非経腸投与する、方法F、F.1またはF.2。

【0702】

F.5 医薬組成物を静脈内に、例えば、IVボラスおよび／またはIV点滴、例えば、IVボラスと続くIV点滴により投与する、方法F.4。

【0703】

さらなる態様において、提供されるのは、アクアポリンを阻害する有効量のリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルを含む医薬組成物、例えば、組成物I、例えば、組成物1.1~1.124を投与することを含む、アクアポリンが介在する疾患または状態を有する患者におけるアクアポリンを阻害する方法(方法G)である。

【0704】

さらに提供されるのは、次のとおりの方法Gである。

G.1 アクアポリンがAQP4である、方法G。

【0705】

G.2 処置または管理されるべき状態が浮腫、例えば脳または脊髄の浮腫、例えば、脳浮腫、例えば頭部外傷、虚血性卒中、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、てんかん発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果としての脳浮腫または、例えば、脊髄浮腫、例えば、脊髄外傷、例えば、脊髄圧迫の結果としての脊髄浮腫である、方法GまたはG.1。

【0706】

G.3 静脈流出を促すための最適な頭部および頸部位置調整、例えば頭部挙上30°；脱水回避；全身性低血圧；正常体温または低体温の維持；積極的な対策；例えば、マンニトールまたは高張食塩水を使用する浸透圧療法；過換気症；脳灌流を増強するための治療的昇圧療法；脳代謝(CMO₂)を低下させるためのバルビツレート剤投与；半頭蓋切除；アスピリン投与；アマンタジン投与；静脈内血栓溶解(例えばrtPAを使用)；機械的血餅除去；血管形成術；および／またはステントから選択される1個以上の処置をさらに含む、方法G、G.1またはG.2。

【0707】

G.4 患者が、例えば、頭部外傷、虚血性卒中、神経膠腫、髄膜炎、急性高山病、てんかん発作、感染、代謝障害、水中毒、肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスにより脳浮腫の高リスクにある、方法G.2。

【0708】

G.5 患者が卒中、頭部傷害または脊髄傷害を有している、方法G.2。

【0709】

G.6 患者が処置開始12時間以内、例えば6時間以内、好ましくは3時間以内に卒中、頭部傷害または脊髄傷害を有している、方法G.5。

【0710】

G.7 患者が、例えば、戦闘または運動競技において卒中、頭部傷害または脊髄傷害を有する高リスクにある、方法G.2。

【0711】

G.8 患者が既に脳浮腫を有する、方法GまたはG.1~G.7。

【0712】

10

20

30

40

50

G. 9 処置または管理すべき状態が卒中または外傷性脳傷害の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 8。

【0713】

G. 10 処置または管理すべき状態が中大脳動脈卒中の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 9。

【0714】

G. 11 処置または管理すべき状態が閉鎖性頭部外傷の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 9。

【0715】

G. 12 処置または管理すべき状態がてんかん発作の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 4。

10

【0716】

G. 13 処置または管理すべき状態が感染の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 4。

【0717】

G. 14 処置または管理すべき状態が代謝障害の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 4。

【0718】

G. 15 処置または管理すべき状態が神経膠腫の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 4。

20

【0719】

G. 16 処置または管理すべき状態が髄膜炎の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 4。

【0720】

G. 17 処置または管理すべき状態が急性高山病の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 4。

【0721】

G. 18 処置または管理すべき状態が水中毒の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 4。

【0722】

30

G. 19 処置または管理すべき状態が肝不全、肝性脳症または糖尿病性ケトアシドーシスの結果としての脳浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 4。

【0723】

G. 20 処置または管理すべき状態が膿瘍の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 3。

【0724】

G. 21 処置または管理すべき状態が子癇の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 3。

【0725】

G. 22 処置または管理すべき状態がクロイツフェルト・ヤコブ病の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 3。

40

【0726】

G. 23 処置または管理すべき状態がループス脳炎の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 3。

【0727】

G. 24 処置または管理すべき状態が低酸素症、例えば、一般的全身性低酸素症、例えば、血液灌流の中断により引き起こされる低酸素症の結果としての浮腫である、例えば浮腫が心停止、卒中または脳への血液灌流の他の妨害により引き起こされる低酸素症の結果としての脳浮腫であるまたは浮腫が心虚血または心臓への血流の他の妨害の結果としての心性浮腫である、方法GまたはG. 1 ~ G. 3。

50

【0728】

G.25 処置または管理すべき状態が微小重力および／または放射線被曝、例えば、宇宙飛行または放射性物質を用いる作業もしくは放射能区域での作業による暴露の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG.1～G.3。

【0729】

G.26 処置または管理すべき状態が侵襲性中枢神経系処置、例えば、神経系外科手術、血管内血餅除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または脳深部刺激の結果としての脳浮腫である、方法GまたはG.1～G.3。

【0730】

G.27 患者が、例えば、微小重力および／または放射線被曝、神経系外科手術、血管内血餅除去、脊椎穿刺、動脈瘤修復または脳深部刺激により浮腫のリスクが高まっている、方法G.25またはG.26。

10

【0731】

G.28 患者が既に浮腫を有している、方法G.25またはG.26。

【0732】

G.29 浮腫が細胞毒性脳浮腫であるかまたは主に細胞毒性脳浮腫である、方法GまたはG.1～G.28。

【0733】

G.30 浮腫が細胞毒性脳浮腫であるかまたは主に細胞毒性脳浮腫である、方法G、G.1～G.19またはG.24。

20

【0734】

G.31 処置または管理すべき状態が脊髄浮腫、例えば、脊髄外傷、例えば、脊髄圧迫の結果としての脊髄浮腫である、方法G、G.1またはG.2。

【0735】

G.32 処置または管理すべき状態が脊髄圧迫の結果としての脊髄浮腫である、方法G.31。

【0736】

G.33 処置または管理すべき状態が視神経浮腫、例えば、微小重力および／または放射線被曝、例えば、宇宙飛行または放射性物質を用いる作業もしくは放射能区域での作業による暴露の結果としての視神経浮腫である、方法G、G.1またはG.2。

30

【0737】

G.34 処置または管理すべき状態が網膜浮腫である、方法G、G.1またはG.2。

【0738】

G.35 処置または管理すべき状態が肺浮腫である、方法G、G.1またはG.2。

【0739】

G.36 処置または管理すべき状態がてんかんである、方法GまたはG.1。

【0740】

G.37 処置または管理すべき状態が網膜虚血または眼内圧および／または組織水和の異常と関係する眼の他の疾患である、方法GまたはG.1。

【0741】

40

G.38 処置または管理すべき状態が心筋虚血である、方法GまたはG.1。

【0742】

G.39 処置または管理すべき状態が心筋虚血／再灌流傷害である、方法GまたはG.1。

【0743】

G.40 処置または管理すべき状態が心筋梗塞である、方法GまたはG.1。

【0744】

G.41 処置または管理すべき状態が心筋低酸素症である、方法GまたはG.1。

【0745】

G.42 処置または管理すべき状態がうっ血性心不全である、方法GまたはG.1。

50

【0746】

G.43 処置または管理すべき状態が敗血症である、方法GまたはG.1。

【0747】

G.44 処置または管理すべき状態が片頭痛である、方法GまたはG.1。

【0748】

G.45 処置または管理すべき状態が視神経脊髄炎である、方法GまたはG.1。

【0749】

G.46 処置または管理すべき状態が神経膠芽腫である、方法GまたはG.1。

【0750】

G.47 処置または管理すべき状態が線維筋痛症である、方法GまたはG.1。

10

【0751】

G.48 処置または管理すべき状態が多発性硬化症である、方法GまたはG.1。

【0752】

G.49 アクアポリンがAQP2である、方法G。

【0753】

G.50 処置または管理すべき状態が例えば、心不全(HF)、例えばうっ血性心不全、肝硬変、ネフローゼ障害、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)または不妊症処置の結果としての低ナトリウム血症または過剰な体液貯留である、方法GまたはG.49。

【0754】

20

G.51 処置または管理すべき状態が卵巣過剰刺激症候群である、方法G、G.49またはG.50。

【0755】

G.52 食事性ナトリウム、液体および／またはアルコールの制限の一つ以上；および／または利尿剤、バソプレシン受容体アンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アルドステロン阻害剤、アンギオテンシン受容体ブロッカー(ARBs)、ベータアドレナリンアンタゴニスト(ベータブロッカー)および／またはジゴキシンの1種以上の投与をさらに含む、方法G、G.49またはG.50。

【0756】

G.53 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を経口投与する、方法GまたはG.1～G.52。

30

【0757】

G.54 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を非経腸投与する、方法GまたはG.1～G.52。

【0758】

G.55 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内に注射することにより投与する、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内に注射するボーラスである、方法G.54。

40

【0759】

G.56 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を静脈内に、例えば、IVボーラスおよび／またはIV点滴、例えば、IVボーラスと続くIV点滴により投与する、方法G.55。

【0760】

G.57 患者がヒトである、方法GまたはG.1～G.56。

【0761】

G.58 リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを含む医薬組成物の投与後の作用の発現がかなり急速である、方法GまたはG.1～G.57。

50

【0762】

さらに他の態様において、提供されるのは、処置を必要とする患者にリン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルを含む医薬組成物、例えば、組成物 I、例えば、組成物 1.1~1.124 を投与することを含む、線維筋痛症および多発性硬化症から選択される状態を処置または管理する方法(方法 H)である。

【0763】

さらに提供されるのは、次のとおりの方法 H である。

H.1 処置または管理すべき状態が線維筋痛症である、方法 H。

【0764】

H.2 処置または管理すべき状態が多発性硬化症である、方法 H。

【0765】

H.3 リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を経口投与する、方法 H、H.1 または H.2。

【0766】

H.4 リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を非経腸投与する、方法 H、H.1 または H.2。

【0767】

H.5 リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内に注射することにより投与する、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内に注射するボーラスである、方法 H.4。

【0768】

H.6 リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルを含む医薬組成物を静脈内に、例えば、IV ボーラスおよび/または IV 点滴、例えば、IV ボーラスと続く IV 点滴により投与する、方法 H.5。

【0769】

H.7 患者がヒトである、方法 H または H.1~H.6。

【0770】

H.8 リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルを含む医薬組成物の投与後の作用の発現がかなり急速である、方法 H または H.1~H.7。

【0771】

H.9 リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルが AQP4 に結合する、方法 H または H.1~H.8。

【0772】

さらに他の態様において、提供されるのは、アクアポリンが介在する疾患または状態を処置または管理に使用する、リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルを含む医薬組成物、例えば、組成物 I、例えば、組成物 1.1~1.124 である。

【0773】

さらに他の態様において、提供されるのは、方法 A、例えば、A.1~A.58 のいずれか、方法 B、例えば、B.1~B.41 のいずれか、方法 C、例えば、C.1~C.8 のいずれか、方法 D、例えば、D.1~D.19 のいずれか、方法 E、例えば、E.1~E.59 のいずれか、方法 F、例えば、F.1~F.5 のいずれか、方法 G、例えば、G.1~G.58 のいずれかおよび方法 H、例えば、H.1~H.9 のいずれかにおいて使用するための、リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルを含む医薬組成物、例えば、組成物 I、例えば、組成物 1.1~1.124 である。

【0774】

10

20

30

40

50

本発明の用量または該用量の投与方法は特に限定されない。本発明の実施に際して用いる用量は、当然、例えば処置する特定の疾患または状態、使用する特定の化合物、投与方法および望む治療により変わる。医薬組成物は、経口、非経腸、経皮または吸入を含む、あらゆる適当な経路により投与し得る。卒中または他の著しく衰弱性の疾患または状態において、例えば患者が意識を失っているかまたは嚥下不可能である可能性がある場合、I V点滴および／またはI Vボラスが恐らく好ましい。一般に、例えば、上に挙げた疾患の処置のための、満足のいく結果が約0.01～15.0mg/kgの桁の用量での経口投与により得られることが示される。大型哺乳動物、例えばヒトにおいて、経口投与で指示される1日用量は、したがって1日あたり約0.75～1000mgの範囲であり、簡便には1日1回または2～3回に分割してまたは徐放性形態で投与する。経口投与用単位投与形態は、それゆえに、例えば約0.2mg～75mgまたは150mg、例えば約0.2mgまたは2.0mg～50mg、75mg、100mg、125mg、150mgまたは200mgのリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを、そのための薬学的に許容される希釈剤または担体とともに含む。医薬組成物を注射(皮下、筋肉内または静脈内)により使用するとき、用量は、ボラスまたはI Vがボラスまたは点滴によるならば1日あたり0.1mgまたは0.25mg～500mg、例えば、約0.25mg～75mgまたは150mg、例えば、約0.1mgまたは0.25mgまたは2.0mg～50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、300mg、400mgまたは500mgであり得る。

【0775】

本発明の方法において使用するための前記医薬組成物は唯一の治療剤として使用し得るが、他の活性剤との組み合わせまたは併用投与のために、例えば脳浮腫、卒中、外傷性脳傷害、神経膠腫(例えば、神経膠芽腫)、髄膜炎、急性高山病、感染、代謝障害、低酸素症、水中毒、肝不全、肝性脳症、糖尿病性ケトアシドーシス、膿瘍、子癇、クロイツフェルト・ヤコブ病、ループス脳炎、視神経浮腫、低ナトリウム血症、体液貯留、卵巢過剰刺激症候群、てんかん、網膜虚血または眼内圧および／または組織水和の異常と関係する眼の他の疾患、心筋虚血、心筋虚血／再灌流傷害、心筋梗塞、心筋低酸素症、うっ血性心不全、敗血症、視神経脊髄炎または片頭痛のための従来の治療剤と共に使用してもよい。

【0776】

さらに提供されるのは、結晶リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルである。

【0777】

リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルはその多形、水和物、溶媒和物および複合体を含む。

【0778】

リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルはここに記載し、例示する方法を使用しておよびそれに類似する方法および化学分野で知られる方法により製造し得る。このような方法は、下記のものを含むが、これらに限定されない。これらの方法のための出発物質は、市販されていないならば、既知化合物の合成に類するまたは準じる方法を使用して化学技術から選択される方法により製造し得る。

【0779】

全体を通して、範囲は、該範囲内のありとあらゆる値を記載するための簡潔表現として使用する。該範囲内のあらゆる値を、該範囲の終点として選択できる。さらに、ここに引用する全ての文献は、その全体を引用により本明細書に包含させる。本開示と引用文献の間に定義の矛盾が存在するならば、本開示が支配する。

【0780】

用語および略語：

a l a = アラニン

B o c = t e r t - ブチルオキシカルボニル

10

20

30

40

50

D C C = ジシクロヘキシルカルボジイミド

D M A P = 4-(ジメチルアミノ)ピリジン

D M F = ジメチルホルムアミド

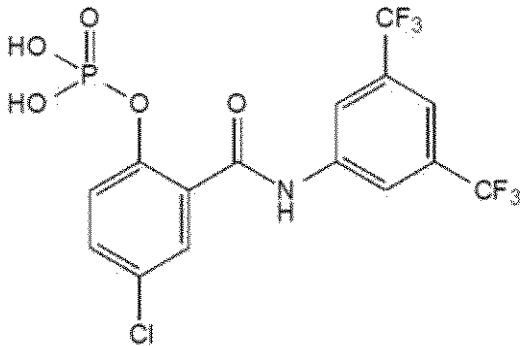
ヒューニッヒ塩基 = N,N-ジイソプロピルエチルアミン

T F A = トリフルオロ酢酸

本発明の好ましい態様を次に挙げる：

[項 1]

リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニル(式 I)



式 I

および薬学的に許容される添加物を含む、医薬組成物。

[項 2]

10 mg ~ 600 mg の式 I を含む、上記項 1 に記載の医薬組成物。

[項 3]

薬学的に許容される添加物が 1 種以上の塩基を含む、上記項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

[項 4]

組成物の水溶液への溶解により、該組成物が 7、7.5 または 8 ~ 10.5、例えば、約 7、7.5 または 8 ~ 9.5、例えば、約 7 または 7.5 ~ 8、例えば、約 7.5 ~ 8.5、例えば、約 7.5、例えば、約 8.5、例えば、約 8 ~ 8.5、例えば、約 8.2 の pH を有する、上記項 3 に記載の医薬組成物。

[項 5]

1 種以上の塩基の共役酸が 6、7、8、9 または 10 ~ 11、例えば、約 6、7、8 または 9 ~ 10、例えば、約 7 ~ 9、例えば、約 8 ~ 9 の pKa を有する、上記項 3 または 4 に記載の医薬組成物。

[項 6]

1 種以上の塩基が次の 1 個以上である、上記項 3 ~ 5 のいずれかに記載の医薬組成物：

a) C₁ - 8 - アルキルモノー、ジーまたはトリカルボン酸塩、例えば、クエン酸塩、例えば、クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび／またはクエン酸カリウム)、例えば、酒石酸塩(例えば、金属酒石酸塩、酒石酸アルカリ、例えば、酒石酸ナトリウム)、例えば、コハク酸塩(例えば、コハク酸金属塩、例えば、コハク酸アルカリ、例えば、コハク酸二ナトリウム)および／または例えば、乳酸塩(例えば、乳酸金属塩、例えば、乳酸アルカリ、例えば、乳酸ナトリウム)、

b) リン酸塩、例えば、リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、NaH₂PO₄ および／または Na₂HPO₄) および／またはリン酸カリウム(例えば、KH₂PO₄ および／または K₂HPO₄))、

c) アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、ピペラジン、ベネタミン、ベンザチン、トリメチルグリシン、ヒドラバミン、アミノ酸(例えば、アルギニンおよび／ま

10

20

30

40

50

たはリシン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアシルアミンおよび／またはその塩、例えば、 H_2NR^{20} 、 $HNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{21}R^{22}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して場合により1個以上の-OHで置換されていてよい(例えば、場合により1～8個、例えば、1個、2個、3個、4個、5個または6個の-OHで置換されていてよい) C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば C_{1-4} -アルキル、例えば、 C_2 -アルキル、例えば、 $-CH_3$)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミン、ジメチルエタノールアミン、ジエチルアミン、ジエチルエタノールアミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有する前記のいずれか)、

d) 酢酸塩、例えば、酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび／または酢酸カリウム)、

e) 水酸化物および／またはアルコキシド塩、例えば、金属ヒドロキシドおよび／または金属アルコキシド塩(例えば、水酸化コリン、水酸化リチウム、水酸化アルミニウム、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムおよび／またはマグネシウムエトキシド、例えば、水酸化ナトリウム)、

f) 炭酸塩および／または炭酸水素塩、例えば、炭酸金属塩および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および／または

g) ホウ酸塩、例えば、ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、

例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

[項7]

1種以上の塩基が次の1個以上である、上記項3～5のいずれかに記載の医薬組成物：

a) クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび／またはクエン酸カリウム)、

b) リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および／または Na_2HPO_4)および／またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および／または K_2HPO_4)、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 Na_2HPO_4))、

c) アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアシルアミンおよび／またはその塩、例えば、 H_2NR^{20} 、 $HNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{21}R^{22}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して場合により1個以上の-OHで置換されていてよい(例えば、場合により1～8個、例えば、1個、2個、3個、4個、5個または6個の-OHで置換されていてよい) C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば C_{1-4} -アルキル、例えば、 C_2 -アルキル、例えば、 $-CH_3$)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／また

10

20

30

40

50

はその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)、

d) 酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび／または酢酸カリウム)、

e) 金属水酸化物塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムおよび／または水酸化マグネシウム、例えば、水酸化ナトリウム)、

f) 炭酸および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および／または

g) ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

[項8]

10mg～1500mgの1種以上の塩基を含む、上記項3～7のいずれかに記載の医薬組成物。

[項9]

1種以上の塩基がクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)、リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)およびアミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアシルアミンおよび／またはその塩、例えば、 H_2NR^{20} 、 $HNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{21}R^{22}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して場合により1個以上の $-OH-OH$ で置換されていてよい(例えば、場合により1～8個、例えば、1個、2個、3個、4個、5個または6個の $-OH$ で置換されていてよい) C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば C_{1-4} アルキル、例えば、 $-C_2$ アルキル、例えば、 $-CH_3$)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン))を含む、上記項3～8のいずれかに記載の医薬組成物。

[項10]

1種以上の塩基がアミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアシルアミンおよび／またはその塩、例えば、 H_2NR^{20} 、 $HNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{21}R^{22}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して場合により1個以上の $-OH-OH$ で置換されていてよい(例えば、場合により1～8個、例えば、1個、2個、3個、4個、5個または6個の $-OH$ で置換されていてよい) C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば C_{1-4} アルキル、例えば、 $-C_2$ アルキル、例えば、 $-CH_3$)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン))を含む、上記項3～9のいずれかに記載の医薬組成物。

[項11]

1種以上の塩基がモノーおよび／またはポリーヒドロキシアシルアミンおよび／またはその塩、例えば、 H_2NR^{20} 、 $HNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{21}R^{22}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して場合により1個以上の $-OH$ 置換されていてよい(例えば、場合により1～8個、例えば、1個、2個、3個、4個、5個または6個の $-OH$ で置換されていてよい) C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6}

10

20

30

40

50

ーアルキル、例えば C_{1-4} ーアルキル、例えば、 $-C_2$ ーアルキル、例えば、 $-CH_3$)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン))を含む、上記項 3～10 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 1 2]

1 種以上の塩基が H_2NR^{20} 、 $HNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{21}R^{22}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して場合により 1 個以上の $-OH$ 置換されていてよい(例えば、場合により 1～8 個、例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個または 6 個の $-OH$ で置換されていてよい) C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} ーアルキル、例えば C_{1-4} ーアルキル、例えば、 $-C_2$ ーアルキル、例えば、 $-CH_3$)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)を含む、上記項 3～11 のいずれかに記載の医薬組成物。

10

[項 1 3]

1 種以上の塩基がトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、メグルミンおよびまたはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)を含む、上記項 3～12 のいずれかに記載の医薬組成物。

20

[項 1 4]

1 種以上の塩基が、共役酸が 6、7、8、9 または 10～11、例えば、約 6、7、8 または 9～10、例えば、約 7～9、例えば、約 8～9 の pK_a を有するものである塩基を含む、上記項 3～13 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 1 5]

リン酸二水素 2ー{[3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ー4ークロロフェニル：1 種以上の塩基のモル比が少なくとも 1：1 である、上記項 3～14 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 1 6]

リン酸二水素 2ー{[3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ー4ークロロフェニル：1 種以上の塩基のモル比が少なくとも 1：2、例えば、少なくとも約 1：2、1：3、1：4 または 1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20 または 1：30、例えば、少なくとも約 1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20 または 1：30、例えば、少なくとも約 1：2.5、例えば、少なくとも約 1：5、例えば少なくとも約 1：10 である、上記項 3～15 のいずれかに記載の医薬組成物。

30

[項 1 7]

固体である、例えば、薬学的に許容される添加物、例えば、1 種以上の塩基が固体である、上記項 1～16 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 1 8]

リン酸二水素 2ー{[3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}ー4ークロロフェニルと 1 種以上の塩基と一緒に製粉する、上記項 3～17 のいずれかに記載の医薬組成物。

40

[項 1 9]

水溶液を用いて薬学的に許容される液体(例えば、溶液または懸濁液、例えば、溶液)を構成または凍結乾燥されているならば再構成するのに適する、上記項 1～18 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 2 0]

水溶液、例えば、滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液(例えば、デキストロース注射 5%)、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9% 塩化ナトリウム注射)、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液(例えば、ベンジルアルコールと

50

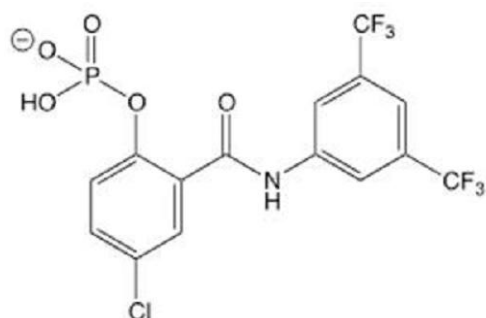
注射するための静菌性水またはベンジルアルコールと注射するための静菌性塩化ナトリウム)または乳酸リンゲルと混合する、上記項 1～19 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 2 1]

0.5 mL～500 mLの水溶液と混合する、上記項 20 に記載の医薬組成物。

[項 2 2]

式II



式 II

10

を含む、上記項 20 または 21 に記載の医薬組成物。

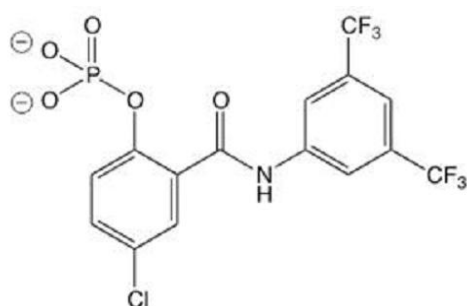
[項 2 3]

少なくとも 1：1 モル比の式II：塩基のカチオンを含む、上記項 20～22 のいずれかに記載の医薬組成物。

20

[項 2 4]

式III



式 III

30

を含む、上記項 20 または 21 に記載の医薬組成物。

[項 2 5]

少なくとも 1：2 モル比、例えば、少なくとも約 1：2、1：3、1：4 または 1：5～1：6、1：7、1：8～1：10、1：15、1：20 または 1：30、例えば、少なくとも約 1：2.5～1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、1：10、1：15、1：20 または 1：30、例えば、少なくとも約 1：2.5、例えば、少なくとも約 1：5、例えば少なくとも約 1：10 モル比の式III：塩基のカチオンを含む、上記項 20、21 または 24 に記載の医薬組成物。

40

[項 2 6]

式IIまたは式IIIの濃度、例えば、式IIの濃度、例えば、式IIIの濃度が 1 mM～250 mM である、上記項 20～25 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 2 7]

水溶液、例えば、滅菌溶液が 1 種以上の塩基を含む、上記項 20～26 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 2 8]

組成物の水溶液への溶解により、該組成物が 7、7.5 または 8～10.5、例えば、約 7、7.5 または 8～9.5、例えば、約 7 または 7.5～8、例えば、約 7.5～8.5、

50

例えば、約 7.5、例えば、約 8.5、例えば、約 8～8.5、例えば、約 8.2 の pH を有する、上記項 27 に記載の医薬組成物。

[項 29]

該塩基の共役酸が 6、7、8、9 または 10～11、例えば、約 6、7、8 または 9～10、例えば、約 7～9、例えば、約 8～9 の pK_a を有する、上記項 27 または 28 に記載の医薬組成物。

[項 30]

1 種以上の塩基が次の 1 個以上である、上記項 27～29 のいずれかに記載の医薬組成物：

a) C_{1-8} - アルキルモノー、ジーまたはトリーカルボン酸塩、例えば、クエン酸塩、例えば、クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび／またはクエン酸カリウム)、例えば、酒石酸塩(例えば、金属酒石酸塩、酒石酸アルカリ、例えば、酒石酸ナトリウム)、例えば、コハク酸塩(例えば、コハク酸金属塩、例えば、コハク酸アルカリ、例えば、コハク酸二ナトリウム)および／または例えば、乳酸塩(例えば、乳酸金属塩、例えば、乳酸アルカリ、例えば、乳酸ナトリウム)、

b) リン酸塩、例えば、リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および／または Na_2HPO_4) および／またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および／または K_2HPO_4)),

c) アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、ピペラジン、ベネタミン、ベンザチン、トリメチルグリシン、ヒドラバミン、アミノ酸(例えば、アルギニンおよび／またはリシン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 H_2NR^{20} 、 $HNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{21}R^{22}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して場合により 1 個以上の -OH で置換されていてよい(例えば、場合により 1～8 個、例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個または 6 個の -OH で置換されていてよい) C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} - アルキル、例えば C_{1-4} - アルキル、例えば、 C_2 - アルキル、例えば、 $-CH_3$) である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる) および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミン、ジメチルエタノールアミン、ジエチルアミン、ジエチルエタノールアミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が 6、7、8、9 または 10～11、例えば、約 6、7、8 または 9～10、例えば、約 7～9、例えば、約 8～9 の pK_a を有する前記のいずれか)、

d) 酢酸塩、例えば、酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび／または酢酸カリウム)、

e) 水酸化物および／またはアルコキシド塩、例えば、金属ヒドロキシドおよび／または金属アルコキシド塩(例えば、四級水酸化アンモニウム、例えば、水酸化アンモニウム および／または水酸化コリン、水酸化リチウム、水酸化アルミニウム、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムおよび／またはマグネシウムエトキシド、例えば、水酸化ナトリウム)、

f) 炭酸塩および／または炭酸水素塩、例えば、炭酸金属塩および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および／または

g) ホウ酸塩、例えば、ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、

例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン

10

20

30

40

50

およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

[項31]

1種以上の塩基が次の1個以上である、上記項27～30のいずれかに記載の医薬組成物：

a) クエン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属クエン酸塩、例えば、クエン酸アルカリ塩、例えば、クエン酸ナトリウムおよび／またはクエン酸カリウム)、

10

b) リン酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属リン酸塩、例えば、リン酸アルカリ塩、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 NaH_2PO_4 および／または Na_2HPO_4)および／またはリン酸カリウム(例えば、 KH_2PO_4 および／または K_2HPO_4)、例えば、リン酸ナトリウム(例えば、 Na_2HPO_4))、

c) アミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 H_2NR^{20} 、 $\text{HNR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して場合により1個以上の-OHで置換されていてよい(例えば、場合により1～8個、例えば、1個、2個、3個、4個、5個または6個の-OHで置換されていてよい) C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば C_{1-4} -アルキル、例えば、 C_2 -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_3$)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9の pK_a を有する前記のいずれか)、

20

d) 酢酸金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属酢酸塩、例えば、酢酸アルカリ塩、例えば、酢酸ナトリウムおよび／または酢酸カリウム)、

e) 金属水酸化物塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属水酸化物塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムおよび／または水酸化マグネシウム、例えば、水酸化ナトリウム)、

30

f) 炭酸および／または炭酸水素金属塩(例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸塩、例えば、アルカリ金属および／またはアルカリ土金属炭酸水素塩、例えば、重炭酸ナトリウム)および／または

g) ホウ酸金属塩(例えば、ホウ酸アルカリ塩、例えば、ホウ酸ナトリウム)、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、酢酸トリス)の1個以上、例えば、クエン酸ナトリウム、 Na_2HPO_4 およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンの1個以上、例えば、クエン酸ナトリウムおよび Na_2HPO_4 の1個以上、例えば、 Na_2HPO_4 、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン。

40

[項32]

1種以上の塩基がクエン酸金属塩(例えば、クエン酸ナトリウム)、リン酸金属塩(例えば、リン酸ナトリウム、例えば、 Na_2HPO_4)およびアミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 H_2NR^{20} 、 $\text{HNR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して場合により1個以上の-OHで置換されていてよい(例えば、場合により1～8個、例えば、1個、2個、3個、4個、5個または6個の-OHで置換されていてよい) C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば C_{1-4} -アルキル、例えば、 C_2 -アルキル、例えば、 $-\text{CH}_3$)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミ

50

ノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン))を含む、上記項 27～31 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 33]

1 種以上の塩基がアミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、アミノ酸(例えば、アルギニン)、モノーおよび／またはポリーヒドロキシアシルアミンおよび／またはその塩、例えば、 H_2NR^{20} 、 $HNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{21}R^{22}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して場合により 1 個以上の $-OH$ で置換されていてよい(例えば、場合により 1～8 個、例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個または 6 個の $-OH$ で置換されていてよい) C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} 10
-アルキル、例えば C_{1-4} -アルキル、例えば、 C_2 -アルキル、例えば、 $-CH_3$) である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン))を含む、上記項 27～32 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 34]

1 種以上の塩基がモノーおよび／またはポリーヒドロキシアシルアミンおよび／またはその塩、例えば、 H_2NR^{20} 、 $HNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{21}R^{22}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して場合により 1 個以上の $-OH$ で置換されていてよい(例えば、場合により 1～8 個、例えば、1 個、2 個、3 個、
20
4 個、5 個または 6 個の $-OH$ で置換されていてよい) C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば C_{1-4} -アルキル、例えば、 C_2 -アルキル、例えば、 $-CH_3$) である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン))を含む、上記項 27～33 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 35]

1 種以上の塩基が例えば、 H_2NR^{20} 、 $HNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{21}R^{22}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して場合により 1 個以上の $-OH$ で置換されていてよい(例えば、場合により 1～8 個、例えば、1 個、2 個、
30
3 個、4 個、5 個または 6 個の $-OH$ で置換されていてよい) C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば C_{1-4} -アルキル、例えば、 C_2 -アルキル、例えば、 $-CH_3$) である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミンおよび／またはジエタノールアミン))を含む、上記項 27～34 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 36]

1 種以上の塩基がトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、メグルミンおよび／またはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩)を含む、上記項 27～35 のいずれかに記載の医薬組成物。
40

[項 37]

1 種以上の塩基が、共役酸が 6、7、8、9 または 10～11、例えば、約 6、7、8 または 9～10、例えば、約 7～9、例えば、約 8～9 の pK_a を有するものである塩基を含む、上記項 27～36 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 38]

水溶液と混合後の pH が $pH 7 \sim pH 10.5$ 、例えば、 $pH 7 \sim pH 9.5$ 、例えば、 $pH 7 \sim pH 8$ 、例えば、 $pH 7.5 \sim pH 8.5$ 、例えば、 $pH 7.5$ 、例えば、 $pH 8.5$ 、例えば、 $pH 8.2$ である、上記項 27～37 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 39]

式II

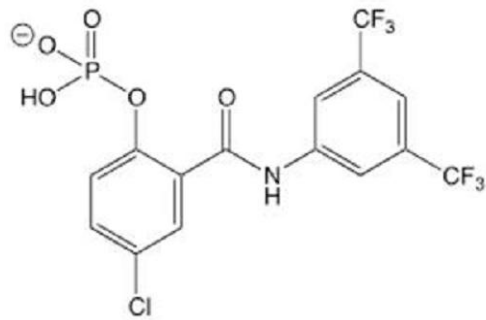
10

20

30

40

50



式 II

10

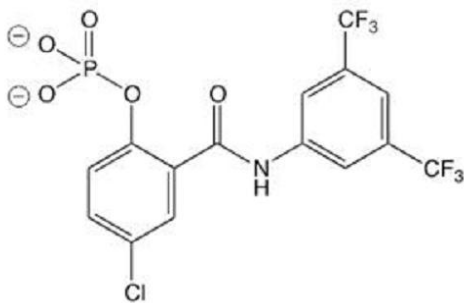
を含む、上記項 27～38 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 40]

少なくとも 1 : 1 モル比の式 II : 塩基のカチオンを含む、上記項 39 に記載の医薬組成物。

[項 41]

式 III



式 III

20

を含む、上記項 39 に記載の医薬組成物。

[項 42]

少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 モル比の式 III : 塩基のカチオンを含む、上記項 41 に記載の医薬組成物。

30

[項 43]

例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内、例えば、筋肉内または静脈内に注射するための、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内に注射するボラスである、上記項 1～42 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 44]

40

静脈内注射、例えば、I V ボラスおよび／または I V 点滴用である、例えば、I V ボラスと続く I V 点滴、例えば、初期ボラス(例えば、1 日あたり 10 mg または 20 mg ~ 30 mg、50 mg、70 mg、75 mg、100 mg、140 mg、150 mg、200 mg、300 mg または 400 mg を初期ボラス用量により投与、例えば、1 日あたり約 50 mg ~ 200 mg または 250 mg を初期ボラス用量で投与、例えば、1 日あたり約 70 mg ~ 140 mg を初期ボラス用量で投与、例えば、初期ボラス用量により投与される溶解塩の濃度 1 日あたり 1 mM ~ 4 mM、5 mM、8 mM、10 mM、15 mM、20 mM、30 mM または 50 mM、例えば、初期ボラス用量により投与される溶解塩の濃度 1 日あたり約 2 mM ~ 5 mM、10 mM、15 mM または 20 mM、例えば、初期ボラス用量により投与される溶解塩の濃度 1 日あたり約 4 mM ~ 8 mM または 9 mM) と、その後 3 日間 24 時間にわたる I V 点滴(例えば、24 時間

50

について1 mg/時間、2 mg/時間、3 mg/時間、5 mg/時間、6 mg/時間、7 mg/時間、8 mg/時間、10 mg/時間、15 mg/時間、20 mg/時間、25 mg/時間、30 mg/時間または50 mg/時間の速度、例えば、3 mg/時間、6 mg/時間または15 mg/時間の速度)のためである、上記項1～43のいずれかに記載の医薬組成物。

[項45]

筋肉内注射用、例えば、IMボーラスおよび/またはIM点滴、例えば、IMボーラスと続くIM点滴用である、上記項1～43のいずれかに記載の医薬組成物。

[項46]

点滴、例えば、IVまたはIMを約10分または30分～72時間、例えば、約30分～24時間、例えば、約30分～12時間、例えば、約30分～8時間、例えば、約30分～6時間、例えば、約30分～4時間、例えば、約30分～2時間、例えば、約30分～1時間、例えば、約72時間にわたり投与する、上記項44または45に記載の医薬組成物。

10

[項47]

20 mg～500 mg、例えば、約25 mg～450 mg、例えば、約30 mg～400 mg、例えば、約35 mg～350 mgのリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル(式I)および塩基、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、 Na_2HPO_4 、メグルミンおよびクエン酸ナトリウムの1種以上、例えば、10 mg～1500 mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、 Na_2HPO_4 、メグルミンおよびクエン酸ナトリウムの1種以上、例えば、約15 mg～1000 mg、例えば、約20 mg～600 mg、例えば、約50 mg～200 mg、例えば、約50 mg～150 mg、例えば、10 mg～1500 mg、例えば、約15 mg～1000 mg、例えば、約20 mg～600 mg、例えば、約50 mg～200 mg、例えば、約50 mg～150 mgの塩基を含む、上記項1に記載の医薬組成物。

20

[項48]

20 mg～500 mg、例えば、約25 mg～450 mg、例えば、約30 mg～400 mg、例えば、約35 mg～350 mgのリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル(式I)およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、例えば、10 mg～600 mg、例えば、約20 mg～500 mg、例えば、約40 mg～500 mgのトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む、上記項47に記載の医薬組成物。

30

[項49]

20 mg～500 mg、例えば、約25 mg～450 mg、例えば、約30 mg～400 mg、例えば、約35 mg～350 mgのリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル(式I)および Na_2HPO_4 、例えば、10 mg～600 mg、例えば、約20 mg～500 mg、例えば、約40 mg～500 mgの Na_2HPO_4 を含む、上記項47に記載の医薬組成物。

[項50]

20 mg～500 mg、例えば、約25 mg～450 mg、例えば、約30 mg～400 mg、例えば、約35 mg～350 mgのリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル(式I)およびメグルミン、例えば、20 mg～900 mg、例えば、約30 mg～800 mg、例えば、約60 mg～500 mg、例えば、約70 mg～400 mgのメグルミンを含む、上記項47に記載の医薬組成物。

40

[項51]

20 mg～500 mg、例えば、約25 mg～450 mg、例えば、約30 mg～400 mg、例えば、約35 mg～350 mgのリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル(式I)およびクエン酸ナトリウム、例えば、30 mg～1500 mg、例えば、約40 mg～1200 mg、例えば、約50 mg～1000 mg、例えば、約80 mg～600 mg、例えば、約100 mg～500 mgのクエン酸ナトリウムを含む、上記項47に記載の医薬組成物。

50

[項 5 2]

水溶液、例えば、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液(例えば、デキストロース注射 5%)、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液(例えば、ベンジルアルコールと注射するための静菌性水またはベンジルアルコールと注射するための静菌性塩化ナトリウム)または乳酸リンゲルと混合する、例えば、1 mL~100 mL、例えば、約 3 mL~50 mL、例えば、約 3.5 mL~35 mLの水溶液と混合する、上記項 47~51 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 5 3]

注射用滅菌水と混合する、例えば、1 mL~100 mL、例えば、約 3 mL~50 mL、例えば、約 3.5 mL~35 mLの注射用滅菌水と混合する、上記項 47~52 のいずれかに記載の医薬組成物。

10

[項 5 4]

塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)と混合する、例えば、1 mL~100 mL、例えば、約 3 mL~50 mL、例えば、約 3.5 mL~35 mLの塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)と混合する、上記項 47~53 のいずれかに記載の医薬組成物。

[項 5 5]

室温で少なくとも 1 週間、例えば、少なくとも 1 ヶ月、2 ヶ月、4 ヶ月、6 ヶ月、8 ヶ月または 12 ヶ月安定である、例えば、組成物が<20%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<15%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<10%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<5%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<2%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、1%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドまたは<1%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドを有する、上記項 1~54 のいずれかに記載の医薬組成物。

20

[項 5 6]

ここに記載する方法のいずれかで使用するための、例えば、方法 A、例えば、方法 A.1~A.58 で使用するための、方法 B、例えば、方法 B.1~B.41 で使用するための、例えば、方法 C、例えば、C.1~C.8 で使用するための、例えば、方法 D、例えば、D.1~D.19 で使用するための、例えば、方法 E、例えば、E.1~E.59 で使用するための、例えば、方法 F、例えば、F.1~F.5 で使用するための、例えば、方法 G、例えば、G.1~G.58 で使用するための、例えば、方法 H、例えば、H.1~H.9 で使用するための、上記項 1~55 のいずれかに記載の医薬組成物。

30

[項 5 7]

上記項 1~56 のいずれかに記載の医薬組成物の製造法であって、リン酸二水素 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニルと薬学的に許容される添加物を混合することを含む、方法。

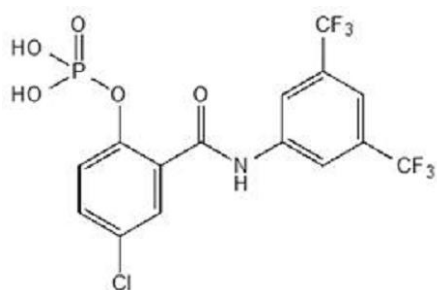
40

[項 5 8]

上記項 1~56 のいずれかに記載の医薬組成物を含む、キット。

[項 5 9]

式 I



式 I

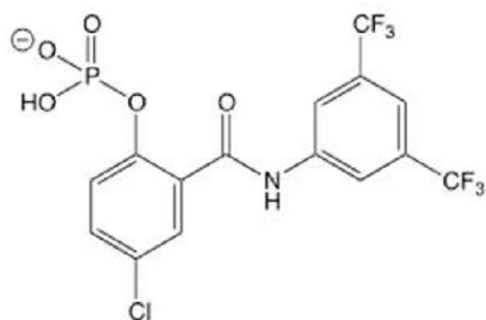
10

の化合物とアミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、ピペラジン、ベネタミン、ベンザチン、トリメチルグリシン、ヒドラバミン、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、1-2-ヒドロキシエチル-ピロリジン、アミノ酸(例えば、アルギニンおよび／またはリシン)、モノ-および／またはポリ-ヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 H_2NR^{20} 、 $HNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{21}R^{22}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して場合により1個以上の-OHで置換されていてよい(例えば、場合により1～8個、例えば、1個、2個、3個、4個、5個または6個の-OHで置換されていてよい) C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば C_{1-4} -アルキル、例えば、 C_2 -アルキル、例えば、 $-CH_3$)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミン、ジメチルエタノールアミン、ジエチルアミン、ジエチルエタノールアミン、および／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有する前記のいずれか)と形成される塩を含む、塩溶液。

20

[項60]

式 II



式 II

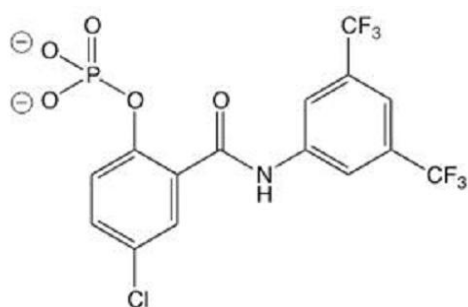
30

を含む、塩溶液。

40

[項61]

式 III



式 III

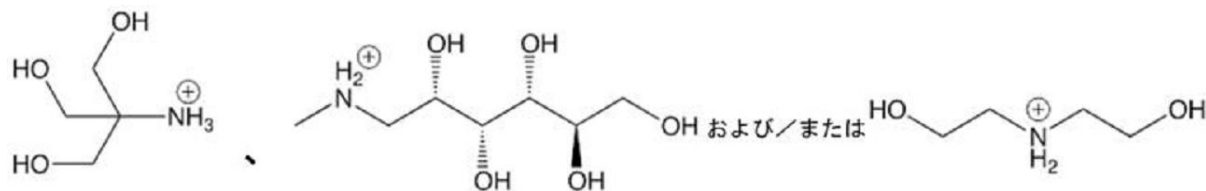
10

を含む、塩溶液。

[項 6 2]

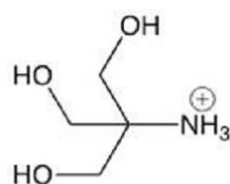
プロトン化および／または非プロトン化モノーおよび／またはポリーヒドロキシアルキルアミン、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_2$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{N}$ 、例えば、 $(\text{HO})_n \text{R}^8 \text{NH}_3^+$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_2 \text{NH}_2^+$ 、 $[(\text{HO})_n \text{R}^8]_3 \text{NH}^+$ 〔式中、各 R^8 は独立して C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル、例えば、 C_{1-4} アルキル、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、例えば、 $-\text{CH}_3$)であり、 n は1であるかまたは C_{1-8} アルキレン(例えば、 C_{1-6} アルキレン、例えば、 C_{1-4} アルキレン、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、例えば、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_3$ であり、例えば、一方の R^8 が $-\text{CH}_3$ であり、他方の R^8 が $-(\text{CH}_2)_6-$ である)であり、各 n が独立して1

20



を含む、上記項 5 9～6 1 のいずれかに記載の塩溶液。

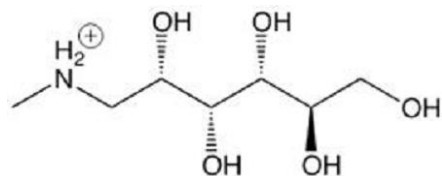
[項 6 3]



30

を含む、上記項 5 9～6 2 のいずれかに記載の塩溶液。

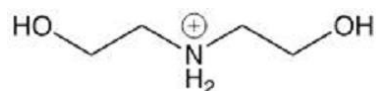
[項 6 4]



40

を含む、上記項 5 9～6 2 のいずれかに記載の塩溶液。

[項 6 5]



を含む、上記項 5 9～6 2 のいずれかに記載の塩溶液。

[項 6 6]

少なくとも 1：1 モル比の式 II：プロトン化アミンを含む、上記項 5 9～6 5 のいずれかに記載の塩溶液。

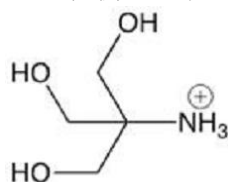
[項 6 7]

50

少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 比の式II：プロトン化アミンを含む、上記項 59 ~ 65 のいずれかに記載の塩溶液。

[項 68]

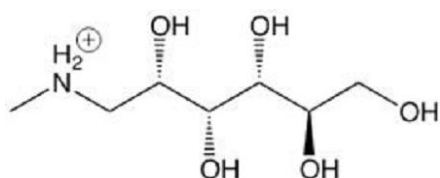
少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 比の式II：



を含む、上記項 59 ~ 62 のいずれかに記載の塩溶液。

[項 69]

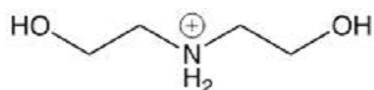
少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 比の式II：



を含む、上記項 59 ~ 62 のいずれかに記載の塩溶液。

[項 70]

少なくとも 1 : 2 モル比、例えば、少なくとも約 1 : 2、1 : 3、1 : 4 または 1 : 5 ~ 1 : 6、1 : 7、1 : 8 ~ 1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5 ~ 1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 15、1 : 20 または 1 : 30、例えば、少なくとも約 1 : 2.5、例えば、少なくとも約 1 : 5、例えば少なくとも約 1 : 10 比の式II：



を含む、上記項 59 ~ 62 のいずれかに記載の塩溶液。

[項 71]

滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液(例えば、デキストロース注射 5%)、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液(例えば、ベンジルアルコールと注射するための静菌性水またはベンジルアルコールと注射するための静菌性塩化ナトリウム)または乳酸リンゲルを含む、上記項 59 ~ 70 のいずれかに記載の塩溶液。

[項 72]

0.5 mL ~ 500 mLの水を含む、上記項 59 ~ 71 のいずれかに記載の塩溶液。

[項 73]

注射用滅菌水を含む、上記項 59 ~ 72 のいずれかに記載の塩溶液。

10

20

30

40

50

[項 7 4]

塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)を含む、上記項 5 9～7 3 のいずれかに記載の塩溶液。

[項 7 5]

式IIまたは式IIIの濃度、例えば、式IIの濃度、例えば、式IIIの濃度が1 mM～2 5 0 mMである、上記項 5 9～7 4 のいずれかに記載の塩溶液。

[項 7 6]

塩溶液のpHがpH 7～pH 10.5、例えば、pH 7～pH 9.5、例えば、pH 7～pH 8、例えば、pH 7.5～pH 8.5、例えば、pH 7.5、例えば、pH 8.5、例えば、pH 8.2である、上記項 5 9～7 5 のいずれかに記載の塩溶液。

10

[項 7 7]

例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内、例えば、筋肉内または静脈内への注射のための、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または髄腔内に注射するボーラスである、上記項 5 9～7 6 のいずれかに記載の塩溶液。

[項 7 8]

静脈内注射、例えば、I Vボーラスおよび／またはI V点滴用である、例えば、I Vボーラスと続くI V点滴用である、上記項 7 7 に記載の塩溶液。

[項 7 9]

筋肉内注射用、例えば、I Mボーラスおよび／またはI M輸液、例えば、I Mボーラスと続くI M輸液用である、上記項 7 7 に記載の塩溶液。

20

[項 8 0]

少なくとも1週間、例えば、少なくとも1ヶ月、2ヶ月、4ヶ月、6ヶ月、8ヶ月または12ヶ月安定である、上記項 5 9～7 9 のいずれかに記載の塩溶液。

[項 8 1]

室温で、少なくとも1週間、例えば、少なくとも1ヶ月、2ヶ月、4ヶ月、6ヶ月、8ヶ月または12ヶ月安定である、例えば、組成物が<20%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<15%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<10%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<5%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、<2%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド、1%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドまたは<1%N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドを有する、上記項 5 9～8 0 のいずれかに記載の塩溶液。

30

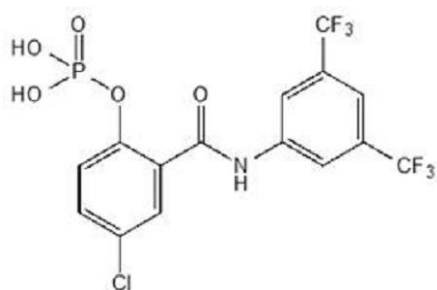
[項 8 2]

ここに記載する方法のいずれかで使用するための、例えば、方法A、例えば、方法A.1～A.58で使用するための、方法B、例えば、方法B.1～B.41で使用するための、例えば、方法C、例えば、C.1～C.8で使用するための、例えば、方法D、例えば、D.1～D.19で使用するための、例えば、方法E、例えば、E.1～E.59で使用するための、例えば、方法F、例えば、F.1～F.5で使用するための、例えば、方法G、例えば、G.1～G.58で使用するための、方法H、例えば、H.1～H.9で使用するための、上記項 5 9～8 1 のいずれかに記載の塩溶液。

40

[項 8 3]

上記項 5 9～8 2 のいずれかに記載の塩溶液の製造法であって、式 I



式 I

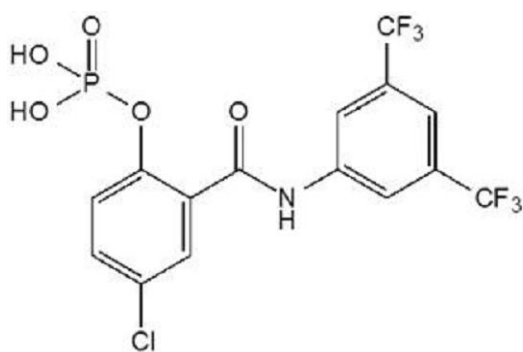
10

の化合物とアミンおよび／またはその塩(例えば、モルホリン、ピペラジン、ベネタミン、ベンザチン、トリメチルグリシン、ヒドラバミン、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、1-2-ヒドロキシエチル-ピロリジン、アミノ酸(例えば、アルギニンおよび／またはリシン)、モノ-および／またはポリ-ヒドロキシアルキルアミンおよび／またはその塩、例えば、 H_2NR^{20} 、 $HNR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{21}R^{22}$ および／またはその塩〔ここで、各 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は独立して場合により1個以上の-OHで置換されていてよい(例えば、場合により1～8個、例えば、1個、2個、3個、4個、5個または6個の-OHで置換されていてよい) C_{1-8} アルキル(例えば、 C_{1-6} -アルキル、例えば C_{1-4} -アルキル、例えば、 C_2 -アルキル、例えば、 $-CH_3$)である〕、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス塩基としても知られる)および／またはその塩(例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酢酸塩(酢酸トリスとしても知られる)、メグルミン、ジメチルエタノールアミン、ジエチルアミン、ジエチルエタノールアミンおよび／またはジエタノールアミン)、例えば、アミンおよび／またはその塩の共役酸が6、7、8、9または10～11、例えば、約6、7、8または9～10、例えば、約7～9、例えば、約8～9のpKaを有する前記のいずれか)を、水溶液中で混合することを含む、方法。

20

[項84]

リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニル(式I)



式 I

30

およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む、医薬組成物。

[項85]

リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニル：トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンのモル比が1：2～1：10である、上記項84に記載の医薬組成物。

[項86]

リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニル：トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンのモル比が1：2.5～1：5である、上記項84または85に記載の医薬組成物。

[項87]

40

50

水溶液、例えば、滅菌溶液、例えば、注射用滅菌水、デキストロースを含む滅菌溶液(例えば、デキストロース注射5%)、塩化ナトリウムを含む滅菌溶液(例えば、0.9%塩化ナトリウム注射)、ベンジルアルコールを含む滅菌溶液(例えば、ベンジルアルコールと注射するための静菌性水またはベンジルアルコールと注射するための静菌性塩化ナトリウム)または乳酸リンゲルと混合する、上記項84~86のいずれかに記載の医薬組成物。

【実施例】

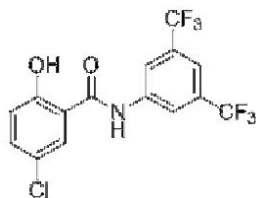
【0781】

実施例1

リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]-4-クロロフェニル

工程1: N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド

【化42】

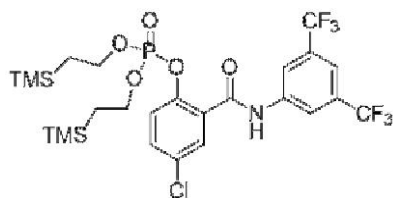


5-クロロサリチル酸(8.75 g、50 mmol、1当量)を、N₂雰囲気下、トルエン(300 mL)に溶解し、三塩化リン(2.2 mL、25 mmol、0.5当量)を滴下し、続いて3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(10 g、43.7 mmol、0.87当量)を添加する。反応混合物を12時間還流下に攪拌し、室温に冷却する。反応混合物をNaHCO₃飽和溶液で反応停止し、10分攪拌する。この溶液に1M HCl(100 mL)を水層のpHが5になるまで添加し、水層を酢酸エチル(2×300 mL)で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して粗製の生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(5~20% EtOAc/hex)で精製する。白色固体としての純粋性生物の収量は16 g(収率85%)であり、これは¹H NMRで>95%純度である。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.35 (bs, 1H), 10.85 (bs, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.80-7.79 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H)

【0782】

工程2: 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルビス(2-(トリメチルシリル)エチル)ホスフェート

【化43】



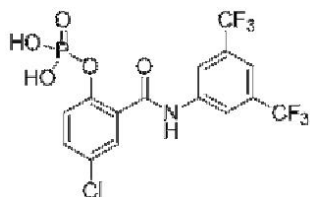
N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(4.0 g、0.01 mol、1当量)をCH₃CN(104 mL)に溶解し、DMA P(0.08 g、0.001 mol、0.06当量)、ヒューニツヒ塩基(7.36 mL、0.021 mol、2当量)およびCCl₄(8.02 g、0.052 mol、5当量)をこの順に添加する。溶液を0℃に冷却し、ビス[2-(トリメチルシリル)エチル]ホスホネート(HP(O)(OCH₂CH₂Si(CH₃)₃)₂(4.66 g、0.016 mol、1.5当量)のCH₃CN(5 mL)溶液を滴下する。反応混合物を室温で20時間攪拌し、水を添加し、EtOAcで2回抽出する。合わせた有機層を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下濃縮して粗製物質を得て、これをそのまま次工程で使用する。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 10.20 (bs, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45-7.40 (

m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 4H), 1.20-1.00 (m, 4H), 0.0 (s, 18H)

【0783】

工程3：リン酸二水素2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル

【化44】



10

2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルビス(2-(トリメチルシリル)エチル)ホスフェート(6.64 g、0.01 mol、1当量)を混合物TFA：水(5：1、50 mL)に溶解する。反応混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を減圧下濃縮する。得られた白色固体をEt₂O(20 mL)に溶解し、減圧下濃縮する。この操作を2回または化合物のEt₂Oへの可溶性がはるかに低くなり始めるまで繰り返す。得られ物質を混合物Et₂O：Hex(6：1、50 mL)に懸濁し、濾過して、薄赤色固体として所望の物質を得る。最後に、固体を水(100 mL)に溶解し、濾過し、得られた水溶液を凍結乾燥して、所望の生成物を白色固体として得る(収率2工程で76%、HPLCで97%純度)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.38 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H)

20

【0784】

実施例2

95%純度ロットのリン酸二水素2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルを次のとおり精製する。15 gを120 mMの水酸化ナトリウムを含む1.2 Lの水に溶解し、500 mL 酢酸エチルで抽出して、フェノールおよび非酸不純物を除去する。水層を濃HClでpH 1.2まで酸性化し、酢酸エチル1 L、続いて600 mLで抽出する。酢酸エチル層をMgSO₄および硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発して、約13 gの98%純度リン酸二水素2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルを得る。NMRは、固体に1 mol eの酢酸エチルが捕捉されていることを示した。酢酸エチルを100 mLのメタノールの添加および蒸発により除去する。リン酸二水素2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルはRTで1週間以上安定である。サンプルをRTで保管する。5 mg/mLで1% Na₂HPO₄に可溶性であり、約7のpHとなる。2% Na₂HPO₄への5 mg/mLの溶解により7.4のpHとなる

30

【0785】

実施例3

マウス水毒性モデル — 生存曲線：化合物のインビボ有効性を、マウスにその体重の20%の水を注射する、マウス水毒性モデルを使用して試験する。Manley, G. T. et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. Nat Med 6, 159-163 (2000); Gullans, S. R. & Verbalis, J. G. Control of brain volume during hyperosmolar and hypoosmolar conditions. Annual Review of Medicine 44, 289-301 (1993)。生じた正常血液量低ナトリウム血症は急速にCEを引き起こし、CNSアクアポリン、AQP4bの阻害剤を試験するための実際的モデルとなる。

40

【0786】

マウスがH₂O毒性で生き残る能力を、各10～12匹のマウス(16～19週齢雄/雌)を使用する3実験で測定する。脱イオン水を、0.39 mg/kg フェニルベンズアミド(プラセボ)または0.76 mg/kgの試験化合物を用いて注射用に調製する。図1はこれらの実験の合わせた結果を示す(n=33 プラセボ、n=34 N-[3,5-ビス(トリフ

50

ルオロメチル)フェニル]ー5ークロロー2ーヒドロキシベンズアミド)。Nー[3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]ー5ークロロー2ーヒドロキシベンズアミドコホートの生存パーセントは3.2倍改善し、Nー[3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]ー5ークロロー2ーヒドロキシベンズアミドで処置した動物の50%生存は約52分改善する。

【0787】

マウス水毒性モデルー磁気共鳴画像(MRI)による脳体積：MRIを使用して、水毒性モデルを使用する水ショックに対する応答における脳体積変化を測定する。上の生存および脳含水量試験に記載したとおり、マウスに水ボラス単独または水ボラスと0.76 mg/kgの試験化合物をIP注射し、MRIで検出される脳体積の変化をモニターする。マウス脳体積を、Case Center for Imaging Research at Case Western Reserve Universityでの9.4T Bruker Biospec MRI scannerを用いて集めたMRI走査を使用して評価する。この造影法は、脳浮腫のマウス水毒性モデルにおける総脳体積の変化を高感度に検出するための十分なコントラストおよび解像度を提供することが判明する。マウス頭部の高解像度T2荷重矢状面走査(分割=0.1 mm×0.1 mm×0.7 mm)を水注射前、水注射5.67分後、その後動物の水負荷が終了するまで5.2分毎に得る。各走査は25個の0.7 mm隣接撮像スライスを含み、そのうち14～15個のスライスが脳の一部を含む。各撮像スライスにおける脳の断面面積を、ImageJを使用する手動の目的領域選択により測定する。次いで、脳体積を、各走査について、個々の断面脳面積を和し、スライス厚(0.7 mm)を乗ずることにより計算する。

【0788】

0.76 mg/kgのNー[3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]ー5ークロロー2ーヒドロキシベンズアミド(化合物1)での処置は、CE進展速度を0.081分⁻¹から0.032分⁻¹(または2.5倍)に減らし、単一指数モデルに適合させる(図2)。また、観察期間中のCEの程度が軽減する(図2)。さらに、同じアッセイにおける血漿レベルは、LC-MS/MS(Lerner Center, Cleveland Clinic, Cleveland, OHで実施)で測定して0.03～0.06 μgの範囲であり、CEについてのこのモデルにおける有効性を示すのに十分である。

【表1】

表1. マウス水毒性モデルにおけるCE形成に対する化合物の有効性

化合物	AQP阻害細胞アッセイ(%)	MRIによる脳浮腫速度(分 ⁻¹)
薬物なし	0	0.081
Nー[3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]ー5ークロロー2ーヒドロキシベンズアミド	47.9	0.032

薬物なしおよびNー[3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]ー5ークロロー2ーヒドロキシベンズアミドについて、各n=14マウス。

【0789】

実施例4ーハイスループットスクリーニングアッセイ

低浸透圧性ショック下、非形質導入細胞および無関係な膜貫通型タンパク質(CD81、AQP4bに等しいレベル)を発現する細胞はゆっくり膨潤するが、無傷のままである。これらの観察を使用して、我々のハイスループットスクリーニングアッセイ(HTS)を開発する。

【0790】

384ウェルプレート形式での低浸透圧性ショック後、我々は、カルセインの非蛍光アセトキシメチル誘導体(カルセインーAM)で2 μMに補われた2倍濃縮リン酸緩衝化食塩

水の各ウェルへの添加により、浸透圧を正常(300mOsm)に戻す。無傷細胞はカルセイン-A Mを取り込み、蛍光色素カルセインに変換する。残った無傷細胞の定量的測定となる。破裂細胞は前駆体を色素に変換しない。A Q P 4 発現細胞の水取り込みは相対的に急速であり、ほとんどの試験細胞が低浸透圧性ショック4分以内に破裂するが、一方ほとんどのC D 8 1 発現細胞は8分後に生存可能である。カルセイン-A Mの細胞内変換は、我々のアッセイで535nMで強力かつ容易に検出可能なシグナルを提供する(図3)。

【0791】

カルセイン蛍光終点アッセイ：細胞をアッセイ24時間前に播種し、100%コンフルエンスに到達させる。培養培地を5:30分H₂Oに置き換える(浸透圧性ショック)。2倍P B Sと2μMカルセイン-A Mの添加により浸透圧を正常化する。細胞を37℃でさらに30分インキュベートし、蛍光をプレートリーダーで測定する。列1~22にC H O-A Q P 4細胞を播種し、列23~24にC H O-C D 8 1細胞を播種する(384ウェルプレート)。注：プレートの全ての端は廃棄する。相対的蛍光強度を、D M S Oで処置したA Q P 4細胞の平均蛍光強度(F I)(対照)で除した各ウェルのF Iとして計算する。アッセイ成功の基準：変動係数(C V)<15%およびZ値>0.5。統計解析は、5.5分の浸透圧性ショックが最適シグナル・ノイズ比を提供することを示す。

【表2】

表2. 図3における終点‘カルセイン’アッセイ；5:30分時点は：

	平均	標準偏差	C V	Z'	S/B
A Q P 4	581618	66311	11%	0.629	5.0
C D 8 1	2910106	221240	8%		

【0792】

観察されるように、5.5分までに、A Q P 4細胞の大部分が破裂するが、一方C D 8 1細胞の大部分が無傷であるため、C D 8 1細胞のシグナルは、A P Q 4細胞のシグナルより約5倍高い。A Q P 4の阻害は、それゆえに、むしろC D 8 1細胞に類似する、高いシグナルを提供することが予測される。

【0793】

このアッセイを、MicroSource GenPlus 960およびMaybridge Diversity™ 20kライブラリーのパイロットスクリーンに適用する(約21,000化合物試験、各化合物10~20μM)。

【0794】

このアッセイから、上位234ヒット中3個を占める、フェニルベンズアミドという特定の化学系統が同定される。

【0795】

H T Sのヒットを、異なる播種配列を使用して、同じアッセイを使用して検証する。図4において、我々は、5-クロロ-N-(3,5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミドの試験に使用したこの検証アッセイを示す。細胞を96ウェルマルチプレート形式で播種し、プレートの端を除き(レーン1および24)、全カラム(n=16)を使用して、化合物がH₂Oショック後のA Q P 4介在細胞破裂を遮断する能力を試験する。C D 8 1を発現するC H O細胞をレーン2~3に対照として播種し、A Q P 4を発現するC H O細胞をレーン4~23に播種する。細胞を10%F B S中の0.1%D M S O、D M E M(偶数カラム)または0.1%D M S O、10%F B S、D M E M中の10μM N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(奇数カラム)ので30分処理する。上記のとおり、細胞にH₂Oで5:30分ショックを与え、1μMカルセイン-A M存在下で浸透圧を300mOsmに戻す。細胞を37℃で30分インキュベートし、相対的蛍光(励起495/放出535nm)を蛍光マルチプレートリーダーで測定する。図4のデータは平均相対的蛍光単位(R F U±S E M、n=16)を示す。

。

【0796】

実施例5 — C Eの水毒性モデル：頭蓋内圧(I C P)

I C Pを、圧力トランスデューサーであるSamba 420 SensorとSamba 202制御ユニットを使用してモニターする(Harvard Apparatus, Holliston, MA)。このI C Pモニタリング系は、光ファイバーにマウントされた0.42mmシリコンセンサー素子からなる。20ゲージシリンジ針を、大槽を通して約1cmの深さにインプラントする。その後、針はSamba Sensorの挿入のガイドとしておよび移植の部位として作用し、針の開放端を100%シリコン充填材で封鎖する。ベースラインI C P測定値を、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドを伴うまたは伴わない水ボラスI P注射(動物体重20%)の後に確立する。I C Pを、動物の水負荷が終了するまでモニターする。

10

【0797】

水ボラス注射(図5、水毒性無し)を伴わずにモニターしたときに動物で観察されるI C Pのわずかな上昇で調節して、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物1)は、0.76mg/kgでI C P上昇の相対的速度を36%、 $3.6 \times 10^{-3} \text{分}^{-1}$ から $2.3 \times 10^{-3} \text{分}^{-1}$ に減少させる($n = 6$ マウス/処置、平均±SEM)。

【0798】

実施例5 — リン酸2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル二エタノールアミン塩からN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドへの変換

20

リン酸二水素2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルの血漿レベルまたは血清レベルを、Lerner Research Institute of the Cleveland Clinic FoundationのMass Spectrometry II Core facilityでのLC-MS/MSにより測定する。10mg/kg i.p. 初回負荷量および1mg/mlで8μl/時間 維持量(Alzet i.p. osmotic pump, Durect Corp., Cupertino, CAから送達)のリン酸2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル二エタノールアミン塩の15分および24時間後に測定値を採る($n = 5$ マウス/時点、平均±SEM)(図6)。タンパク質を除去する最初の処理後(75%アセトニトリル抽出)、5-クロロ-N-(3,5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミドを導入して、多重反応モニタリング(MRM)を使用する定量を改善する。サンプルを、C18逆相クロマトグラフィーおよび三連四重極型質量スペクトロメーターでの質量解析を使用するタンデムLC-MS/MSにより分析する。LC法は、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物1)を5-クロロ-N-(3,5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミドと区別するのに十分であり、続くMRMは最も豊富な娘イオンについてのN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物1)の0.004~0.4ngの直線応答により信頼できる定量化をもたらす。図6の点線は、マウス水毒性モデルにおいて観察されるN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物1)の相対的有効血漿濃度である。腹膜におけるリン酸2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル二エタノールアミン塩を含むAlzet osmotic pump(Durect Corp., Cupertino, CA)の包含は、最初の初回負荷量と共に、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物1)を24時間20ng/mlの予測有効血漿濃度に維持するために十分である(図6)。

30

40

【0799】

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの水への溶解度は3.8μg/mlである。リン酸2-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル二ナトリウム塩の水への溶解度は1mg/mlである。

50

【0800】

最初の実験は、インビトロでマウス血漿に添加したときのリン酸2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル二エタノールアミン塩からN-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドへの急速な生物変換を示す。20℃で5分以内がリン酸2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル二エタノールアミン塩を検出不可能とするのに十分である。さらに、リン酸2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル二エタノールアミン塩は、リン酸2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル二エタノールアミン塩をIP注射したマウスから採った血漿サンプルで検出されない。代わりに、N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドが良好なバイオアベイラビリティおよびリン酸2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル二エタノールアミン塩の保護完全な変換と一致する濃度で検出される。リン酸2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル二エタノールアミン塩を用いて、400ng/mlを超えるN-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの血清濃度をもたらす10mg/kgの投与量および食塩水中のIP注射体積(30gマウスで0.5ml)(図6)を使用できる。マウスにおける重要なPKパラメータは、吸収速度 0.12分^{-1} ；排泄速度 0.017分^{-1} である。

10

【0801】

20

実施例6 — 動物卒中モデル

ほとんどの虚血性卒中(約80%)が中大脳動脈(MCA)の領域で起こる。マウスでこの傷害を模倣するために、中大脳動脈閉塞の腔内単一繊維モデル(MCAo)を使用する。手術用繊維を外部頸動脈(ECA)に挿入し、先端がMCAの起源を遮断するまで、それを内部頸動脈(ICA)を通して進めることにより閉塞を達成する。得られた血流の休止は、その後MCA領域における脳梗塞を発症させる(Longa, E.Z. et al., Reversible Middle Cerebral Artery Occlusion Without Craniectomy in Rats, Stroke, 20, 84-91 (1989))。この方法を使用して、MCAを1時間遮断する、一過性閉塞を試験する。次いで繊維を除去し、再灌流を生じさせ、24時間後動物の脳を、Case Center for Imaging Researchで9.4T Bruker MRI scannerにおいてT2荷重走査を使用して造影する(図7)。図7は、“正常”マウス(左パネル)および1時間のMCAoと続く24時間の再灌流を受けたマウス(右パネル)の、脳皮質、海馬、視床、扁桃体および視床下部を示す脳の中心を表すT2荷重MR画像からの単一スライスを示す。点線は脳の中線を示し、MCAo脳の脳浮腫による大きな移動を示す。白線は、MCAo脳における梗塞領域を強調する。

30

【0802】

生存 — マウスを、リン酸2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル二ナトリウム塩の2mg/kg i.p. 初回負荷量および1mg/mlで8μl/時間 維持量(i.p. 浸透圧ポンプにより送達)を使用してリン酸2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル二ナトリウム塩(化合物5)で処置するか、同一法を用いて食塩水(対照; n=17)を与える。このモデルにおいて、我々は、動物をリン酸2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル二ナトリウム塩で処置したときの24時間目の全体的生存の29.4%改善を観察した($X^2(1)=4.26$; $P<0.05$)。

40

【0803】

脳浮腫 — マウスに食塩水を与えるか、リン酸2-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕カルバモイル}-4-クロロフェニル二ナトリウム塩(化合物5)で3時間毎の5mg/kg i.p. の複数投与により処置する(n=8/処置)。この投薬レジメンは、試験期間中、N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの血漿濃度を $>20\text{ng/ml}$ に維持するのに十分である。同側性および対側性半球体積を、24時間post-icusのマウスのT2荷重MR画像から測定する。半球体

50

積の相対的变化を、対側性脳体積に対する同側性脳体積(V_i)と対側性脳体積(V_c)の再のパーセントとして計算する(半球状脳体積変化パーセント $=((V_i - V_c) / V_c) \times 100\%$ 。

【0804】

対照動物は、同側性半球に腫脹を示し、同側性脳体積の相対的变化 $13.4\% \pm 1.9\%$ であり、一方リン酸2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル二ナトリウム塩(化合物5)を与えた動物は $4.2 \pm 1.7\%$ 変化を示す($P=0.003$ 、 $\pm SEM$ 、図8参照)。これは、MCAo後の脳腫脹の3.2倍の減少を示す。

【0805】

神経学的結果 — 上記と同じ実験において、動物を、Manley, G.T. et al., Aquaporin-4 Deletion in Mice Reduces Brain Edema After Acute Water Intoxication and Ischemic Stroke, Nature Medicine, 6, 159-163 (2000)に記載する単純5点スケールで神経学的結果を採点する。神経学的結果の改善が、リン酸2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル二ナトリウム塩(化合物5)を与えた動物で示される。対照動物は平均神経学スコア 2.77 ± 0.66 であり、一方リン酸2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル二ナトリウム塩(化合物5)を与えた動物は平均スコア 0.88 ± 0.31 を有する(図9、挿入図、 $P=0.025$ 、 $n=9$ /処置)。リン酸2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル二ナトリウム塩(化合物5)を与えた動物は、重

【0806】

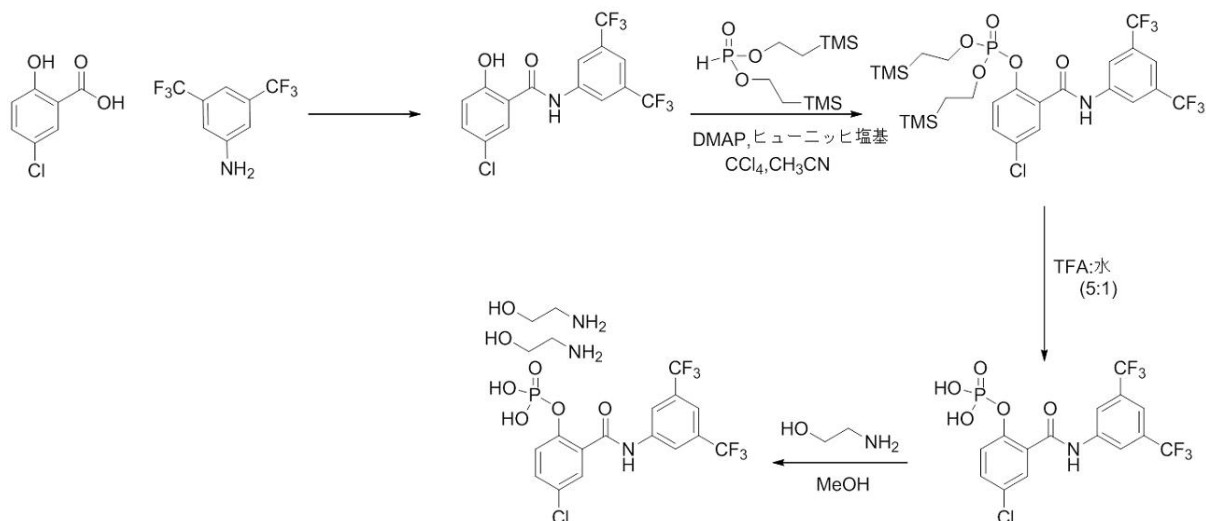
MCAo卒中モデルのデータは、水毒性(脳浮腫)モデルとともに、リン酸2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル二ナトリウム塩(化合物5)/N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物1)の薬理学を、卒中における帰結の改善と結び付ける。

【0807】

実施例7

リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル

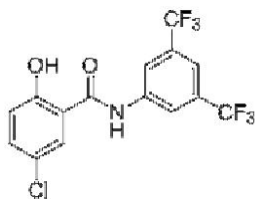
【化45】



【0808】

工程1：N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド

【化 4 6】

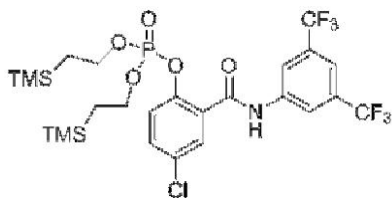


5-クロロサリチル酸(8.75 g、50 mmol、1 当量)を、 N_2 雰囲気下、トルエン(300 mL)に溶解し、三塩化リン(2.2 mL、25 mmol、0.5 当量)を滴下し、続いてアニリン(10 g、43.7 mmol、0.87 当量)を添加する。反応混合物を12時間還流下に撹拌し、室温に冷却する。反応混合物を $NaHCO_3$ 飽和溶液で反応停止し、10分撹拌する。この溶液に1 M HCl (100 mL)を水層のpHが5になるまで添加し、水層を酢酸エチル(2×300 mL)で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して粗製の生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(5～20% $EtOAc/hex$)で精製する。白色固体としての純粋性生物の収量は16 g(収率85%)であり、これは ^1H NMRで>95%純度である。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.35 (bs, 1H), 10.85 (bs, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.80-7.79 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H)

【0809】

工程2: 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルビス(2-(トリメチルシリル)エチル)ホスフェート

【化 4 7】

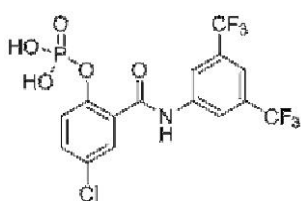


N-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(4.0 g、0.01 mol、1 当量)を CH_3CN (104 mL)に溶解し、DMA P(0.08 g、0.001 mol、0.06 当量)、ヒューニツヒ塩基(7.36 mL、0.021 mol、2 当量)および CCl_4 (8.02 g、0.052 mol、5 当量)をこの順に添加する。溶液を0℃に冷却し、 $HP(O)(OCH_2CH_2Si(CH_3)_3)_2$ (4.66 g、0.016 mol、1.5 当量)の CH_3CN (5 mL)溶液を滴下する。反応混合物を室温で20時間撹拌し、水を添加し、 $EtOAc$ で2回抽出する。合わせた有機層を飽和 $NaCl$ 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下濃縮して粗製物質を得て、これをそのまま次工程で使用する。 ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 10.20 (bs, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 4H), 1.20-1.00 (m, 4H), 0.0 (s, 18H)

【0810】

工程3: リン酸二水素 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル

【化 4 8】



2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル

ルビス(2-(トリメチルシリル)エチル)ホスフェート(6.64 g、0.01 mol、1当量)を混合物TFA:水(5:1、50 mL)に溶解する。反応混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を減圧下濃縮する。得られた白色固体をEt₂O(20 mL)に溶解し、減圧下濃縮する。この操作を2回または化合物のEt₂Oへの可溶性がはるかに低くなり始めるまで繰り返す。得られ物質を混合物Et₂O:Hex(6:1、50 mL)に懸濁し、濾過して、薄赤色固体として所望の物質を得る。最後に、固体を水(100 mL)に溶解し、濾過し、得られた水溶液を凍結乾燥して、所望の生成物を白色固体として得る(2工程にわたる収率76%、HPLCで97%純度)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.38 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H)

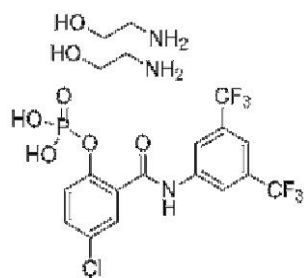
【0811】

10

実施例 8

リン酸2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルニエタノールアミン塩

【化49】



20

リン酸二水素2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル(2.14 g、0.005 mol、1当量)をMeOH(46 mL)に溶解し、エタノールアミン(0.56 mL、0.009 mol、2当量)を添加する。反応混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を減圧下濃縮して、白色固体として所望の生成物を得る(収率84%、HPLCで97%純度)。¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 8.15 (s, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 3.62 (t, 4H), 2.95 (t, 4H)

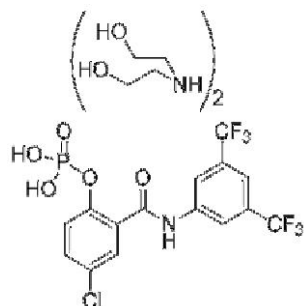
【0812】

30

実施例 9

リン酸2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルビスジエタノールアミン塩

【化50】



40

リン酸二水素2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル(300 mg、0.647 mmol、1当量)をMeOH(3.2 mL)に溶解し、ジエタノールアミン(0.124 mL、1.294 mmol、2当量)を添加する。反応混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を減圧下濃縮して、黄色泡状物として所望の生成物を得る(収率100%、HPLCにより95%純度)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.52 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.55 (s, 8H), 2.80 (s, 8H)

【0813】

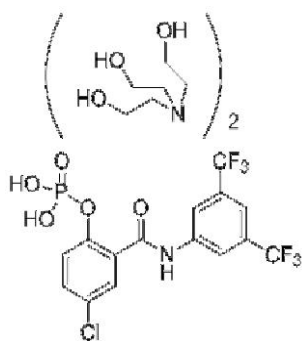
実施例 10

リン酸2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフ

50

エニルビストリエタノールアミン塩

【化 5 1】



10

リン酸二水素 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル(300mg、0.647mmol、1当量)をMeOH(3.2mL)に溶解し、トリエタノールアミン(0.172mL、1.294mmol、2当量)を添加する。反応混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を減圧下濃縮して、黄色油状物として所望の生成物を得る(収率100%、HPLCで98%純度)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.50 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 3.55 (s, 12H), 2.82 (s, 12H)

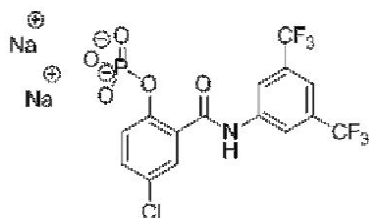
【0814】

実施例 11

リン酸 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル二ナトリウム塩(化合物 5)

20

【化 5 2】



リン酸二水素 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル(300mg、0.647mmol、1当量)を水(6.4mL)に懸濁し、NaOH(1M)(1.29mL、1.294mmol、2当量)を添加する。反応混合物を室温で2時間攪拌し、溶液を濾過し、凍結乾燥して、白色固体として所望の生成物を得る(収率100%、HPLCで93%純度)。

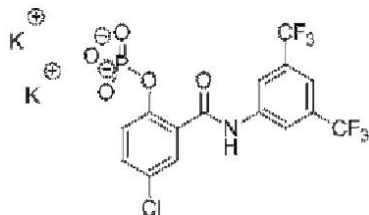
30

【0815】

実施例 12

リン酸 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルビスカリウム塩

【化 5 3】



40

リン酸二水素 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル(300mg、0.647mmol、1当量)を水(6.4mL)に懸濁し、KOH(1M)(1.29mL、1.294mmol、2当量)を添加する。反応混合物を室温で2時間攪拌し、溶液を濾過し、凍結乾燥して、白色固体として所望の生成物を得る(収率100%、HPLCで82%純度)。

【0816】

50

実施例 1 3

リン酸水素 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルナトリウム塩、リン酸 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル二ナトリウム塩およびリン酸 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル二エタノールアミン塩

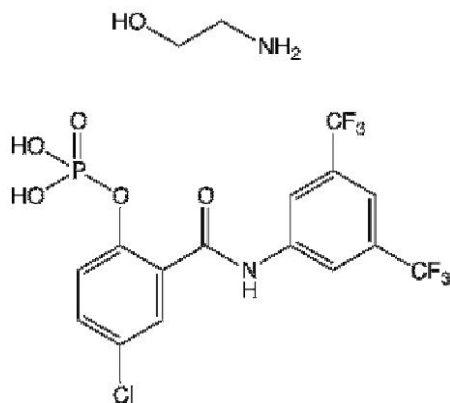
リン酸水素 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルナトリウム塩、リン酸 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル二ナトリウム塩およびリン酸 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル二エタノールアミン塩を次のとおり製造する：2 mM のリン酸二水素 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルをエタノール 50 ml に溶解し、適切な当量の各塩基を添加する。蒸発により塩を得て、それを水に溶解し、凍結乾燥する。

【0817】

実施例 1 4

2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル水素ホスフェートモノエタノールアミン塩

【化 5 4】



2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル水素ホスフェートモノエタノールアミン塩を次のとおり製造する：1 g のリン酸二水素 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルをイソプロパノールに溶解し、1 当量エタノールアミンを添加する。蒸発により 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル水素ホスフェートモノエタノールアミン塩を得る。

【0818】

実施例 1 5

安定性および溶解度

新規プロドラッグ塩の安定性および溶解度を理解するために、95%純度ロットのリン酸二水素 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルを次のとおり精製する。15 g を 120 mM の水酸化ナトリウムを含む 1.2 L の水に溶解し、500 ml 酢酸エチルで抽出して、フェノールおよび非酸不純物を除去する。水層を濃 HCl で pH 1.2 まで酸性化し、酢酸エチル 1 L、続いて 600 ml で抽出する。酢酸エチル層を MgSO₄ および硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発して、約 13 g の 98% 純度リン酸二水素 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルを得る。NMR は、固体に 1 mole の酢酸エチルが捕捉されていることを示した。酢酸エチルを 100 ml のメタノールの添加および蒸発により除去する。リン酸二水素 2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルは RT で 1 週間以上安定である。サンプルを RT で保管する。5 mg/mL で 1% Na₂HPO₄ に可溶性であり、約 7 の pH となる。2% Na₂HPO₄ への 5 mg/mL の溶解により 7.4 の pH となる

【0819】

リン酸水素2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルナトリウム塩(“一ナトリウム塩”)、リン酸2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル二ナトリウム塩(“二ナトリウム塩”)およびリン酸2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニル二エタノールアミン塩(“二エタノールアミン塩”)を実施例13に記載のとおり製造し、凍結乾燥する。全例で、安定性試験は、固体状態で1日あたり約1%の加水分解を示す。水への溶解度は一ナトリウム塩について約5mg/mLならびにビスナトリウムおよび二エタノールアミン塩の両者について10mg/mLである。

【0820】

水中の溶液の最終pHは、ビスエタノールアミン塩について約7.5、一ナトリウム塩についてpH8.5およびビスナトリウム塩についてpH9.5である。全例で、これらの塩の溶液は、12時間にわたり1%未満のフェノールを示す。長期間で、その安定性は固体サンプルと同一である(RTで1日あたり約1%)。加水分解速度は、pHが高いほど速いと予測される。

【0821】

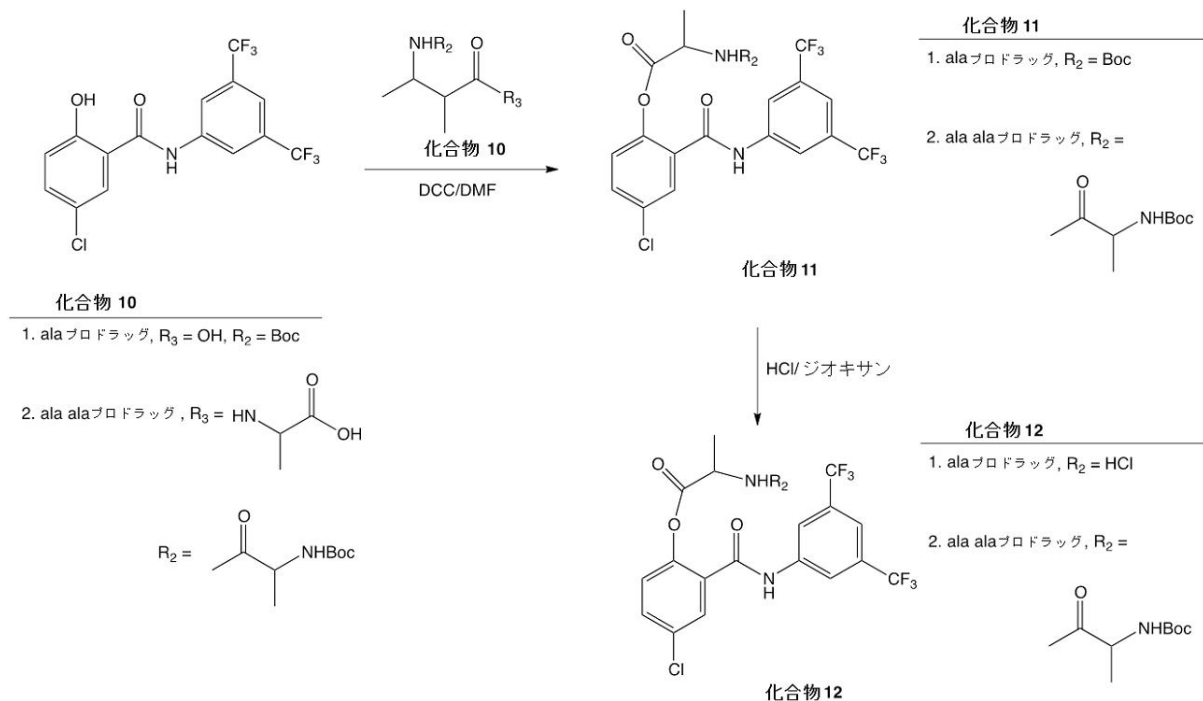
リン酸水素2-((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-4-クロロフェニルモノエタノールアミン塩(“モノエタノールアミン塩”)を実施例14のように製造する。驚くべきことに、モノエタノールアミン塩のみ、RTで5日の後約1%加水分解を示す。その水への溶解度は約5mg/mLである。溶解度は、pHが高いほど速いと予測される。

【0822】

実施例16

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドの1aおよび1a-1aプロドラッグの合成

【化55】



750mgのN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(2mM)の10mlのDMF溶液に、360mg(2mM)のboc-ala、続いて400mg DCC(2mM)を添加した。反応物を3時間攪拌し、濾過する。DMFに200ml水を添加し、酢酸エチルで抽出する。抽出物を乾燥し、蒸発する。combi flashでヘキサン〜50%酢酸エチルで精製した。 $R_2 = \text{Boc}$ である800mgの化合物11を得る。

【0823】

800mgの $R_2 = Boc$ である化合物11の6ml THF溶液に、3mlの4N HClのジオキサン溶液を添加し、一夜攪拌する。生成物が沈殿する。30mlエーテルを添加し、生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、白色粉末として500mgの化合物12をHCl塩として得る。

【0824】

R_2 が $CH_3C(O)CH(CH_3)NHBoc$ である化合物12を、濾過しようとしたとき、固体が油状物に変化したこと以外、同じ方法で合成する。エーテルを添加し、数回デカントする。最後に化合物が固化する。固体は粘性かつ吸湿性である。収量は約100mgである。

10

【0825】

溶解度

両方のプロドラッグは、濾液のHPLC解析により決定して、4～5時間攪拌後でも水およびpH7.4水に不溶性である。

【0826】

実施例17 — リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル(式I)およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン

2.5～5当量のトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンをリン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル(式I)に添加する。水を添加し、混合物を攪拌または超音波処理する。少なくとも24時間安定である10mg/ml～20mg/ml溶液を得る。

20

【0827】

リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルおよび塩基、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンから形成された組成物の安定性をアッセイするためのHPLC条件は次のとおりである：

Hplc条件c18 SB Agilent 4.6×125mm カラム3μまたは5μ

1.5ml/分で、10%～100%アセトニトリルと2g酢酸アンモニウム/4lの水
Waters 2695 hplc running millennium 32 softwareを使用

ベースライン減算なし

【0828】

組成物Iに含まれる本発明の固体状態組成物は、上記HPLC条件下に測定して、室温で4ヶ月後約1%のN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドを示す。

30

【0829】

組成物Iに含まれる本発明の再構成組成物は、24時間で1～2%分解を示す。

【0830】

実施例18 — 2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルホスフェートTris塩基溶液からN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミドへの変換

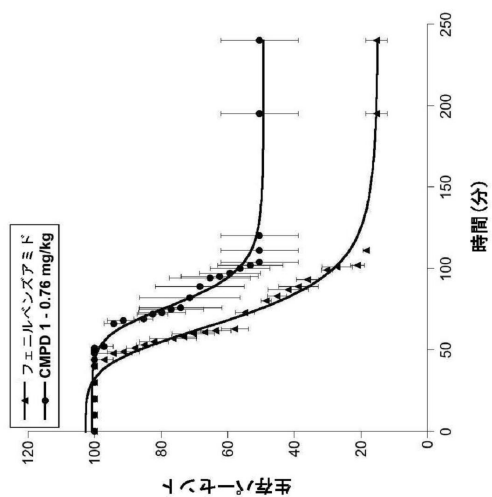
リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニルを、10mg/mLで0.07%Tris塩基水溶液に溶解する。この溶液を水で5mg/mlに希釈し、Alzet osmotic pump(DURECT, Corp., model 2001D、8μl/時間で24時間送達)の充填に使用する。腹腔にポンプをインプラントするために麻酔マウスに無菌条件下で手術を実施する。腹部切開を、縫合線、筋肉層、続いて皮膚で閉じたら、10mg/kgのIPボラスを与える。このボラスについて、10mg/mL リン酸二水素2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-クロロフェニル溶液を水で1mg/mlに希釈し、適切な体積を投与する。注射後15分、6時間、18時間および24時間に尾部より採血し、血清を調製し、-20℃で後の処理のために保存する。LC-MS/MSの調製のために、血清サンプルのアリコートのアセトニトリルで4倍希釈してタンパク質を沈殿させ、親化合物N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]

40

50

ル]ー5ークロロー2ーヒドロキシベンズアミドの可溶性遊離を確実にする。タンパク質を遠心により分離し、上清を水を使用して37.5%アセトニトリルに希釈する。5ークロローNー(3,5ージクロロフェニル)ー2ーヒドロキシベンズアミドを内部標準として添加し、サンプルをLC-MS/MSに付す。この実験において、 $n=3$ である。図10参照。図10の点線はマウス水毒性モデルで観察されるNー[3,5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]ー5ークロロー2ーヒドロキシベンズアミド(化合物1)の相対的有効血漿濃度である。

【図1】



【図2】

FIGURE 1

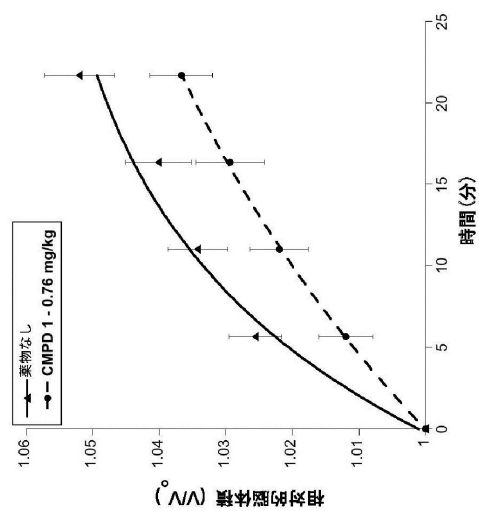
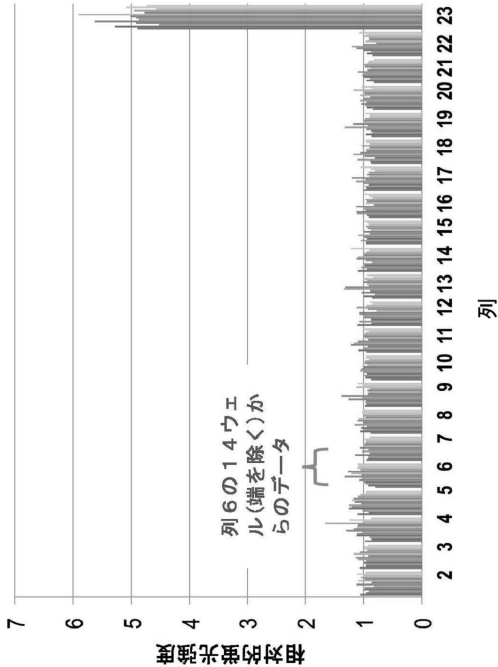
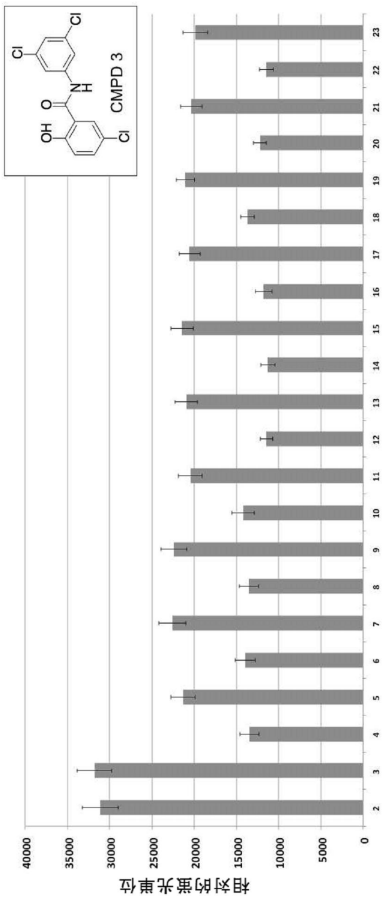


FIGURE 2

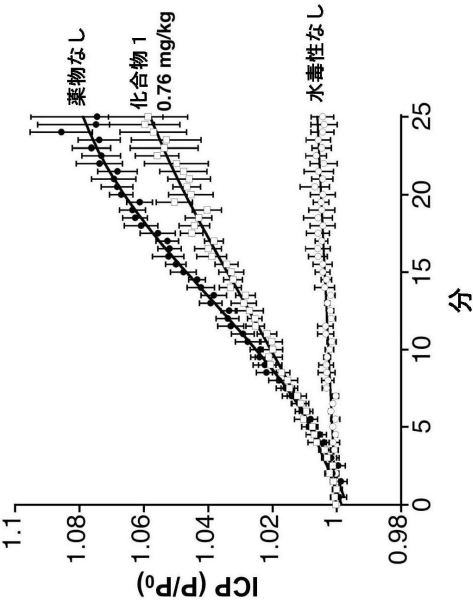
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【図 6】

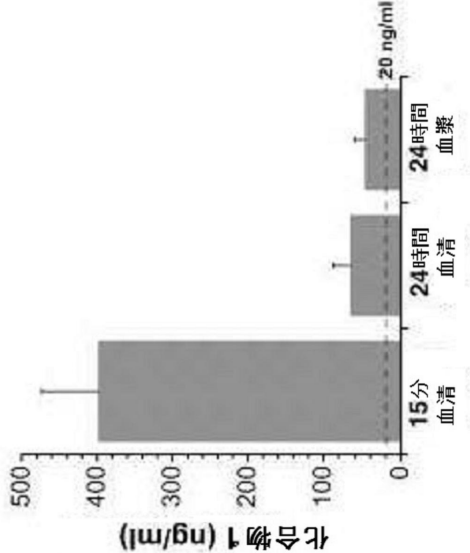
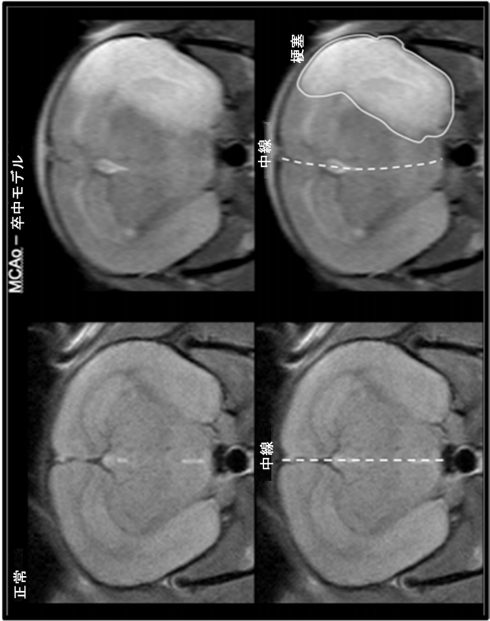


FIGURE 5

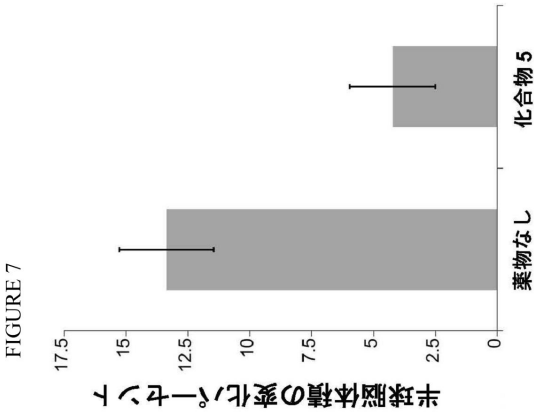
FIGURE 4

FIGURE 6

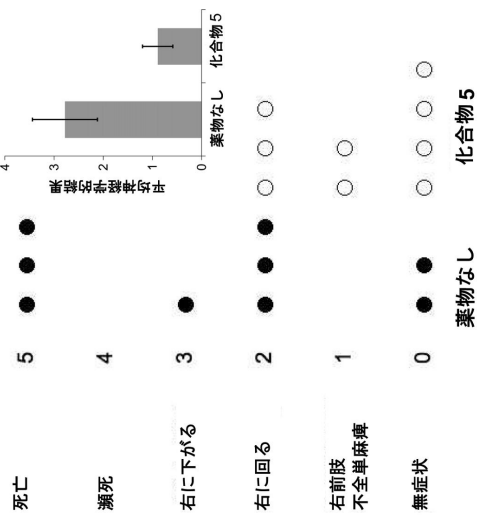
【図 7】



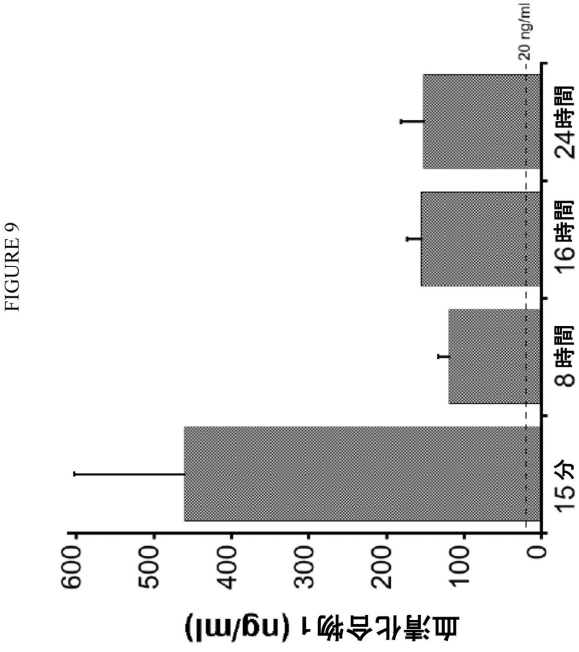
【図 8】



【図 9】



【図 10】



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	47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P 7/10
A 6 1 P	7/08	(2006.01)	A 6 1 P 7/08
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 3
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
			A 6 1 P 25/06

(31)優先権主張番号 61/900,919

(32)優先日 平成25年11月6日(2013.11.6)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 マーク・エフ・ペレティエ

アメリカ合衆国44106オハイオ州クリーブランド、シダー・アベニュー11000番、スイート270、エアロミクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ポール・ロバート・マクガーク

アメリカ合衆国44106オハイオ州クリーブランド、シダー・アベニュー11000番、スイート270、エアロミクス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ジョージ・ウィリアム・ファー

アメリカ合衆国44106オハイオ州クリーブランド、シダー・アベニュー11000番、スイート270、エアロミクス・インコーポレイテッド内

審査官 原口 美和

(56)参考文献 国際公開第03/103656 (WO, A1)

国際公開第03/103657 (WO, A1)

国際公開第03/103654 (WO, A1)

国際公開第2010/101648 (WO, A1)

特表2015-520151 (JP, A)

Journal of Neuroinflammation, 2010年, 7:66, p.1/8-8/8

High Altitude Medicine & Biology, 2010年, Vol.11, No.3, p.231-244

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/661

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 4 7 / 1 2

A 6 1 K 4 7 / 1 4

A 6 1 K 4 7 / 1 8

A 6 1 K 4 7 / 3 6

A 6 1 P 7 / 0 8

A 6 1 P 7 / 1 0

A 6 1 P 9 / 0 4

A 6 1 P 9 / 1 0

A 6 1 P 2 5 / 0 6

A 6 1 P 2 5 / 0 8

A 6 1 P 2 7 / 0 2

A 6 1 P 3 1 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)