

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7579811号
(P7579811)

(45)発行日 令和6年11月8日(2024.11.8)

(24)登録日 令和6年10月30日(2024.10.30)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	38/12 (2006.01)	A 6 1 K	38/12
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36
請求項の数 18 (全28頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-569344(P2021-569344)	(73)特許権者	521508575
(86)(22)出願日	令和2年5月22日(2020.5.22)		バイオヴァイ インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2022-533759(P2022-533759 A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 4
(43)公表日	令和4年7月25日(2022.7.25)		0 4, サンタ モニカ, コロラド アベ
(86)国際出願番号	PCT/US2020/034269	(74)代理人	100078282
(87)国際公開番号	WO2020/237170		弁理士 山本 秀策
(87)国際公開日	令和2年11月26日(2020.11.26)	(74)代理人	100113413
審査請求日	令和5年5月19日(2023.5.19)		弁理士 森下 夏樹
(31)優先権主張番号	62/851,366	(74)代理人	100181674
(32)優先日	令和1年5月22日(2019.5.22)		弁理士 飯田 貴敏
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		(74)代理人	230113332
			弁護士 山本 健策
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 テルリプレシンの製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

テルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩を含む水性組成物であって、前記組成物が、約0.5から約1.0mg/mLのテルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩、および約0.1から約1mg/mLの量のアスパラギン酸を含み、前記組成物のpHが、約3.4から約5.0である、水性組成物。

【請求項2】

前記組成物が、前記組成物中のテルリプレシン酢酸塩の全重量の4.5%未満の不純物の合計を有し、前記不純物が、テルリプレシン酢酸塩の加水分解生成物、分解生成物、および／またはエナンチオマーを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記組成物の前記pHが、4.0から5.0の範囲にある、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記組成物が、約25℃で少なくとも24カ月間、ならびに30℃および約75%の相対湿度で少なくとも6カ月間保存したときに、色および／または清澄性の目視検査であるいはUV光散乱によってまたはサイズ排除クロマトグラフィーによって測定された際、凝集および／または沈殿の兆候を実質的に示さない、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記組成物が、約30℃から約40℃および約75%の相対湿度で最長26週間保存したときに、色および／または清澄性の目視検査であるいはUV光散乱によってまたはサイズ

排除クロマトグラフィーによって測定された際、凝集および／または沈殿の兆候を実質的に示さない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記組成物が、約 25℃および約 60%の相対湿度で最長 2 年間保存したときに、色および／または清澄性の目視検査であるいは UV 光散乱によってまたはサイズ排除クロマトグラフィーによって測定された際、凝集および／または沈殿の兆候を実質的に示さない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物が、2℃から 8℃で保存される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物が、等張剤を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記等張剤が、デキストロースまたは塩化ナトリウムである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物が、pH 調整剤を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記 pH 調整剤が、塩酸、水酸化カリウム、酢酸、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

請求項 1 から 11 のいずれかに記載の組成物を含むプレフィルドシリンジ。

【請求項 13】

請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の組成物を含むキットであって、前記キットが、前記組成物用の容器を含み、前記容器が、必要に応じて被験体に前記組成物を注射するための手段を有する、キット。

【請求項 14】

前記容器が、前記組成物が事前に充填されたシリンジである、請求項 13 に記載のキット。

【請求項 15】

前記キットが、針および／またはシリンジロッドをさらに含む、請求項 13 に記載のキット。

【請求項 16】

前記キットが、前記組成物を投与するための使用説明書をさらに含み、前記使用説明書が、持続注入によってまたはボラス静脈内用量として、前記組成物を投与することを示す、請求項 13 に記載のキット。

【請求項 17】

前記持続注入が、携帯型ポンプまたはその他の制御された送達デバイスで投与される、請求項 16 に記載のキット。

【請求項 18】

前記使用説明書が、後で持続注入のために携帯型ポンプに接続することができまたはその内部に挿入することができる希釈剤の容器に前記組成物を注射することによって、前記組成物を投与する選択肢を示す、請求項 16 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照 本出願は、2019年5月22日に出願された米国仮特許出願第 62/851,366 号の優先権を主張し、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

背景 分野

【0003】

本開示は、室温もしくは周囲温度でまたは冷蔵下で増大した濃度を有するテルリプレシンの安定な医薬組成物を対象とする。

【0004】

技術的背景

【0005】

テルリプレシンは、肝腎症候群（HRS）および食道出血（EVB）を含めた肝硬変の生命を脅かす合併症を処置することが米国以外の多くの国々で承認された、合成バソプレシンである。その使用は、その短い半減期に起因して（Nilsson, et al., (1990) *Drugs Explt Clin. Res.*, XVI(6):307-314）病院内に限定され、通常は4から6時間ごとの静脈内ボラスとしてのその投与が必要になる。さらにテルリプレシンは、患者の最大40%で副作用を引き起こす可能性がある。深刻な副作用—心筋梗塞、不整脈、および腸梗塞を含む—は、患者の最大10%で処置の中断を必要とし得る（Angeli, (2011) *Ascites, Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome: Progress in Treatment*, 28:189-197）。事実、高速血管収縮特性に起因して、IVボラスが投薬されたテルリプレシンは、重症喘息、重症高血圧、進行したアテローム性動脈硬化症、心不整脈、および冠不全を持つ患者において注意して使用しなければならない。

【0006】

1型肝腎症候群（HRS-1）を示す肝硬変の患者は、米国外で、持続投与されたテルリプレシンにより安全に処置されてきた。投薬量は、24時間当たり2.0~12.0 mgに及んだ（Angeli, et al., (2009) *Journal of Hepatology*, 50:S73: 2.0-12.0 mg/24h; Gerbes, (2009) *Gastroenterology*, 137:1179-1189: 開始用量3.0 mg/日; Robertson, et al., (2014) *Hepatology*, 60(6):2125-2126: 3.0 mg/日; Ding, et al., (2013), *Gastroenterology and Hepatology*, 28:1242-1246: 4.0 mg/日; Cavallin, et al., (2015), *Hepatology*, 62(2):567-574: 3-12 mg/日）。テルリプレシンが承認されている約40カ国では、凍結乾燥散剤フォーマット（Glypressin SmPC）で、またはある特定の国々ではバイアル中の液剤（EVERJECTラベル）として、一般に入手可能である。これらのフォーマットは、病院内で投与することが可能になる前に医療専門家による調製を必要とする。

【0007】

現在、テルリプレシンは、2つのフォーマット：元に戻すために凍結乾燥された散剤またはバイアルに入れられた液剤（0.2ミリグラム/mL）で、入手可能である。凍結乾燥されたタイプは、注射用に0.17 mg/mLのテルリプレシン（0.2 mg/mLテルリプレシン酢酸塩）液剤を送達するために、提供される生理食塩水溶液5 mLのアンフルを使用して元に戻すための1 mgのテルリプレシン散剤が入っているバイアルに入れて（例えば、グリプレシン、Ferring Pharmaceuticalsは、5 mL溶液で元に戻すために1 mgのテルリプレシン酢酸塩が入っている1つのバイアルとして供給される）、典型的には供給される。この生成物の投与は、2つまたは3つの先行するステップ：希釈剤で散剤を元に戻し、溶液を回収し、可能であればさらに希釈し、次いで低速ボラス用量を患者に直接または患者の静脈内ラインもしくはIVバッグに注射することを必要とする。グリプレシンは、2℃から8℃の温度での冷蔵保存を必要とする。

【0008】

液体のテルリプレシン酢酸塩0.2ミリグラム/mL注射液（テルリプレシン酢酸塩、Ever Pharma）は同様に室温（RT）で安定ではなく、2℃から8℃の温度での冷蔵保存を必要とする。これは溶液が5 mLまたは10 mL入っているバイアルに供給される。この溶液を、ボラス注射を介する投与のために、シリンジに抜き出す。現行の製剤は、テルリプレシン酢酸塩溶液のpHを調整するのに酢酸を使用する。このように、患者に直接または患者の体内に留置された静脈内ラインもしくはIVバッグを介して生成物を投与することによって、テルリプレシンの投与を単純化する、プレフィルドシリンジ生成物フォーマットが求められている。持続期間にわたり室温で安定であり、家庭での使用、またはICUもしくは救急車などの緊急使用設定での使用、または冷蔵空間を必要と

することなくおよび医療従事者による操作が少ない状態でテルリプレシンを投与することができるその他の設定での使用が可能になる、テルリプレシンの製剤も求められている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【文献】Nilsson, et al., (1990) Drugs Explt Clin. Res., XVI(6):307-314

【文献】Angeli, (2011) Ascites, Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome: Progress in Treatment, 28:189-197

【文献】Angeli, et al., (2009) Journal of Hepatology, 50:S73

【文献】Gerbes, (2009) Gastroenterology, 137:1179-1189

【文献】Robertson, et al., (2014) Hepatology, 60(6):2125-2126

【文献】Ding, et al., (2013), Gastroenterology and Hepatology, 28:1242-1246

【文献】Cavallin, et al., (2015), Hepatology, 62(2):567-574

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

概要 本開示の一態様は、テルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩を含む水性組成物であって、組成物が、約0.2から約10.0mg/mLのテルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩を含み、組成物のpHが約3.4から約5.0である、水性組成物を提供する。

【0011】

本開示の一部の実施形態では、組成物は、組成物中の不純物およびテルリプレシンの全重量の4.5%未満の不純物の合計を有する。

【0012】

本開示の一部の実施形態では、組成物のpHは、4.0から5.0の範囲内にある。

【0013】

本開示の一部の実施形態では、組成物は、約25℃で少なくとも24カ月間、ならびに30℃および約75%の相対湿度で少なくとも6カ月間、または約30℃から約40℃および約75%の相対湿度で最長26週間、または約25℃および約60%の相対湿度で最長2年間、安定である。

【0014】

本開示の一部の実施形態では、組成物は、2℃から8℃で保存される。

【0015】

本開示の一部の実施形態では、組成物は、安定化剤を含む。本開示の一部の実施形態では、安定化剤がアスパラギン酸である。

【0016】

本開示の一部の実施形態では、組成物は、等張剤を含む。本開示の一部の実施形態では、等張剤はデキストロースまたは塩化ナトリウムである。

【0017】

本開示の一部の実施形態では、組成物は、pH調整剤を含む。本開示の一部の実施形態では、pH調整剤は、塩酸、水酸化カリウム、酢酸、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである。

【0018】

本開示の別の態様は、テルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩を含む水性組成物を含む、プレフィルドシリンジであって、組成物が約0.2から約10.0mg/mLのテルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩を含み、組成物のpHが約3.4から約5.0である、プレフィルドシリンジを提供する。

【0019】

本開示の一部の実施形態では、シリンジ内のヘッドスペースが窒素を有する。

【0020】

本開示のさらに別の態様は、テルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩を含む水性組成物を含む、キットであって、組成物が約0.2から約10.0 mg/mLのテルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩を含み、組成物のpHが約3.4から約5.0であり、キットが組成物用の容器を含み、容器は必要に応じて被験体に組成物を注射するための手段を有する、キットを提供する。

【0021】

本開示の一部の実施形態では、容器は、組成物が事前に充填されたシリンジである。本開示の他の実施形態では、プレフィルドシリンジは、ガラスまたはプラスチックで作製される。

【0022】

本開示の一部の実施形態では、キットはさらに、針および／またはシリンジロッドを含む。

【0023】

本開示の一部の実施形態では、キットは、組成物を投与するための使用説明書をさらに含む。本開示の他の実施形態では、使用説明書は、持続注入によってまたはボーラス静脈内用量として組成物を投与することを示す。

【0024】

本開示の一部の実施形態では、持続注入は、携帯型ポンプまたはその他の制御された送達デバイスで投与される。

【0025】

本開示の一部の実施形態では、使用説明書は、後で持続注入のために携帯型ポンプに接続することができまたはその内部に挿入することができる希釈剤の容器に組成物を注射することによって、組成物を投与する選択肢を示す。

【0026】

本開示のさらに別の態様は、テルリプレシンまたはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒、安定化剤、等張剤、およびpH調整剤からなる水性組成物であって、0.2 mg/mLから10.0 mg/mLのテルリプレシンまたはその薬学的に許容される塩を含み、約3.4から約5.0のpHを有し、その後約40℃および約75%の相対湿度で12週間保存され、組成物中の不純物およびテルリプレシンの全重量の約4.5%未満の不純物の合計を有する、水性組成物を提供する。

【0027】

本開示の一部の実施形態では、組成物は、約0.5 mg/mLから約10.0 mg/mLの量のテルリプレシンまたはその薬学的に許容される塩、約0.1 mg/mLから約2 mg/mLの量のアスパラギン酸、デキストロース、コハク酸、水酸化ナトリウム、および水からなる。

【0028】

本開示の他の実施形態では、組成物は、約0.2 mg/mLから約1.0 mg/mLの量のテルリプレシンまたはその薬学的に許容される塩、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、および水からなる。

【0029】

本開示のさらに他の実施形態では、組成物は、0.2 mg/mLの量のテルリプレシンまたはその薬学的に許容される塩、約1.0 mg/mLの量のメチオニン、約50.0 mg/mLの量のデキストロース、約1.2 mg/mLの量のコハク酸、水酸化ナトリウム、および水からなる。

【0030】

本開示の一部の実施形態では、薬学的に許容される溶媒は水である。

【0031】

本開示の一部の実施形態では、安定化剤は、アスパラギン酸、酢酸、アジピン酸、クエン酸、マレイン酸、コハク酸、またはホスフェートである。

【0032】

本開示の一部の実施形態では、等張剤はデキストロースまたは塩化ナトリウムである。

10

20

30

40

50

【0033】

本開示の一部の実施形態では、pH調整剤は酢酸、塩酸、または水酸化ナトリウムである。

【0034】

図の説明 本開示の前述の態様およびその他の特徴を、添付図面と併せて以下の記載で説明する。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】図1は、pH4.5で3カ月間、2℃～8℃での、酢酸テルリプレシン製剤およびアスパラギン酸テルリプレシン製剤（窒素保護なし）に関して重ね合わせたHPLCクロマトグラムである。

10

【0036】

【図2】図2は、pH4.5で3カ月間、25℃での、酢酸テルリプレシン製剤およびアスパラギン酸テルリプレシン製剤（窒素保護なし）に関して重ね合わせたHPLCクロマトグラムである。ピークU1およびU2は不純物である。

【0037】

【図3】図3は、pH4.5で（窒素保護なし）3カ月間、40℃での、酢酸テルリプレシン製剤およびアスパラギン酸テルリプレシン製剤に関して重ね合わせたHPLCクロマトグラムである。ピークU1およびU2は不純物である。

【0038】

【図4】図4は、pH4.5で（窒素保護なし）3カ月間、2℃～8℃、25℃、および40℃での、アスパラギン酸テルリプレシン製剤に対する温度の影響を示す、重ね合わせたHPLCクロマトグラムである。

20

【0039】

【図5】図5は、pH4.5で（窒素保護なし）3カ月間、2℃～8℃、25℃、および40℃での、酢酸テルリプレシン製剤に対する温度の影響を示す、重ね合わせたHPLCクロマトグラムである。

【発明を実施するための形態】

【0040】

説明 本開示は、プレフィルドシリンジ生成物フォーマット用に最適化されており、ならびに特に緊急使用および外来患者の設定用に薬物送達を単純化する、テルリプレシンの液体製剤を対象とする。一態様では、製剤は、患者に希釈剤／テルリプレシンを制御可能に注入するため、携帯型ポンプに接続されたまたは挿入された希釈容器に注射することができる。あるいは製剤は、希釈せずに直接注入することができまたはIVボラスとして投与することができる。

30

【0041】

定義

【0042】

冠詞「a」および「an」は、冠詞の文法上の目的語の1つまたは1つより多く（即ち、少なくとも1つ）を指すのに本明細書で使用される。例として、「要素（an element）」は、少なくとも1つの要素を意味し、1つより多くの要素を含むことができる。

40

【0043】

本明細書で使用される場合、「および／または（and/or）」という用語は、関連した列挙された項目の1つまたは1つよりも多くのいずれかおよび全ての組合せを含む。「含む（including）」、「含む（comprising）」、または「有する（having）」という用語、およびこれらの変形例の、本明細書での使用は、以下に列挙される要素およびその等価物、ならびに追加の要素を包含することを意味することが、さらに理解される。ある特定の要素を「含む（including）」、「含む（comprising）」、または「有する（having）」と列挙された実施形態は、それらのある特定の要素「から本質的になる」および「からなる」とも企図される。

【0044】

50

本明細書での値の範囲の列挙は、本明細書で他に指示しない限り、その範囲内に包含される個別の値それぞれを個々に指す簡単な方法としての働きをすることを単に意図するものであり、個別の値それぞれは、それが本明細書に個々に列挙されるかの如く本明細書に組み込まれる。例えば、濃度範囲が1%から50%と記載される場合、2%から40%、10%から30%、または1%から3%などの値は本明細書で明示的に列挙されることを意図する。これらは、具体的に意図されることの単なる例であり、列挙される最低値と最高値と間のおよび最低値と最高値を含む数値の全ての可能性ある組合せは、本開示で明示されるものと見なされる。

【0045】

数値に関連する「約」という用語は、数値が、その数値の±5%またはそれよりも少ない範囲で変化可能であることを意味する。

10

【0046】

「賦形剤」という用語は、所望の一貫性または安定化作用を与える、医薬組成物に添加される非治療剤を含む。適切な医薬賦形剤には、限定するものではないがデンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールなどが含まれる。

【0047】

「患者」という用語は、ヒトおよび非ヒト動物の両方を指す。本開示の「非ヒト動物」という用語は、全ての脊椎動物、例えば哺乳動物および非哺乳動物、例えば非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類、爬虫類などを含む。患者は、肝硬変の合併症（例えば、腹水）のリスクのあるまたは罹患している、ヒト患者であり得る。

20

【0048】

「医薬組成物」または「医薬製剤」という用語は、活性成分の生物活性を明確に有効にすることが可能になるような形態であり、そして製剤が投与され得る被験体に対して有意に有毒な追加の成分を含有しない、調製物を指す。「薬学的に許容される」賦形剤（ビヒクル、添加剤）は、用いられる活性成分の有効用量が提供されるように、患者に合理的に投与することができるものである。

【0049】

「薬学的に許容される担体」という用語は、当技術分野では認識されており、そして哺乳動物に投与するのに適切な、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを含む。担体は、1つの臓器または身体の部分から別の臓器または身体の部分に主剤を運ぶことまたは輸送することに関わる、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、または包装材料を含む。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、および患者に有害ではないという意味で、「許容され」なければならない。

30

【0050】

テルリプレシン（本明細書では、テルリプレシン酢酸塩とも呼ぶ）は、血管収縮、項出血性、および抗利尿特性を持つ、バソプレシンの合成トリグリシルリシン誘導体である。テルリプレシンは、投与の際により活性な形態、リシンバソプレシンに生体内変換される、GGGCRYFQNC PKGのアミノ酸配列を有する不活性ペプチドプロドラッグである。テルリプレシンの適切な塩には、限定するものではないがテルリプレシン酢酸塩が含まれる。

40

【0051】

テルリプレシンの安定な水性製剤

【0052】

テルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に活性な塩を含み、および約3.4から約5.0以内のpHを有する、本開示の水性医薬組成物は、室温で（例えば、約25℃、および約60%の相対湿度で）持続期間（例えば、最長約2年）にわたり保存することができる。本開示のテルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に活性なその他の塩を含む水性組成物は、濃縮された液体形態で保存されたとき、製剤が、ペプチドに典型的なペプチド凝集およ

50

び安定性の損失を防止することができるので、より高い濃度（例えば、約 0.2 mg/mL でまたはそれよりも高い濃度）で改善された安定性を示す。

【0053】

「安定な」組成物は、その内部の活性成分（例えば、テルリプレシン）が、保存の際にその物理的安定性および／または化学的安定性および／または生物学的活性を本質的に保持するものである。

【0054】

組成物は、色および／または清澄性の目視検査であるいはUV光散乱によってまたはサイズ排除クロマトグラフィーによって測定された際、凝集および／または沈殿の兆候を実質的に示さない場合、医薬製剤において「その物理的安定性を保持する」。組成物は、所与の時間での化学安定性が、安定性指示クロマトグラフィー方法によって分析された際に活性成分（例えば、テルリプレシン）が最小限の変化を被る場合、医薬製剤において「その化学的安定性を保持する」。

【0055】

本開示の一態様は、テルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩を含む水性組成物であって、組成物が約 0.2 から約 10.0 mg/mL のテルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩を含み、組成物の pH が約 3.4 から約 5.0 である、水性組成物を提供する。

【0056】

本明細書で使用される場合、「水性」という用語は、溶媒が水である溶液を指す。溶媒は、注射に適した滅菌水であり得る。一実施形態では、溶媒は、静菌水であり得る。他の実施形態では、溶媒は、水と、その他の薬学的に許容される溶媒または薬学的に許容されるアルコールまたはその他の静菌剤（例えば、ベンジルアルコール）との混合物であり得る。

【0057】

液体中のテルリプレシン（例えば、水性組成物）の濃度は、例えば、0.2 mg/mL、0.5 mg/mL、1.0 mg/mL、2.0 mg/mL、5.0 mg/mL、または 10.0 mg/mL などであり得る。一部の実施形態では、組成物は、約 0.2 mg/mL から約 10.0 mg/mL、約 0.5 mg/mL から約 10.0 mg/mL、約 1.0 mg/mL から約 9.0 mg/mL、約 1.5 mg/mL から約 8.5 mg/mL、約 2.0 mg/mL から約 8.0 mg/mL、約 2.5 mg/mL から約 7.5 mg/mL、約 3.0 mg/mL から約 7.0 mg/mL、約 3.5 mg/mL から約 6.5 mg/mL、約 0.5 mg/mL から約 2.0 mg/mL、または約 0.5 mg/mL から約 1.0 mg/mL、mg/mL のテルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0058】

一部の実施形態では、組成物の pH は、約 3.4 から約 5.0、約 3.5 から約 5.0、約 3.6 から約 5.0、約 3.7 から約 5.0、約 3.8 から約 5.0、約 3.9 から約 5.0、約 4.0 から約 5.0、約 4.1 から約 5.0、約 4.2 から約 5.0、約 4.3 から約 5.0、約 4.4 から約 5.0、約 4.5 から約 5.0、約 4.6 から約 5.0、約 4.7 から約 5.0、約 4.8 から約 5.0、または約 4.9 から約 5.0 であり得る。他の実施形態では、組成物の pH は、約 3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、または 5.1 であり得る。

【0059】

本開示の組成物の利点は、それらの室温（または周囲温度）での改善された安定性である。本明細書で使用される場合、室温安定性または室温で安定という用語は、組成物を、冷蔵条件下（例えば、約 2℃ から約 8℃）で保存される類似の組成物と比較して効力を劣化させることなくまたは失うことなく、室温で保存することが可能であることを意味する。室温安定性の例には、持続する時間の長さにわたり、約 20℃、21℃、22℃、23℃、24℃、25℃、26℃、27℃、28℃、29℃、30℃、31℃、32℃、33℃、34℃、35℃、36℃、37℃、38℃、39℃、40℃、41℃、42℃、43℃

10

20

30

40

50

、44℃、または45℃で、および約55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、78%、79%、または80%の相対湿度で安定な組成物が含まれる。

【0060】

相対湿度は、所与の温度での、水蒸気分圧の、水の平衡蒸気圧に対する比を指す。相対湿度は、目的の環境（例えば、患者の家またはその他の外来患者の環境、または救急車）の温度および圧力に依存する。相対湿度はパーセンテージとして表すことができ、より高いパーセンテージは、空気-水の混合物がより湿潤であることを意味する。例えば100%の相対湿度は、空気が飽和しており、およびその露点にあることを意味する。

10

【0061】

持続時間の長さは、少なくとも3週間、少なくとも1カ月、少なくとも2カ月、少なくとも3カ月、少なくとも4カ月、少なくとも5カ月、少なくとも6カ月、少なくとも7カ月、少なくとも8カ月、少なくとも9カ月、少なくとも10カ月、少なくとも12カ月、少なくとも15カ月、少なくとも18カ月、少なくとも21カ月、少なくとも24カ月、少なくとも28カ月、少なくとも32カ月、少なくとも36カ月、少なくとも40カ月、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも7週間、少なくとも9週間、少なくとも10週間、少なくとも11週間、少なくとも13週間、少なくとも14週間、少なくとも15週間、少なくとも17週間、少なくとも18週間、少なくとも19週間、少なくとも21週間、少なくとも22週間、少なくとも23週間、少なくとも25週間、少なくとも26週間、少なくとも27週間、少なくとも29週間、少なくとも30週間、少なくとも1年、少なくとも2年、少なくとも3年、または少なくとも4年間であり得る。

20

【0062】

本開示の組成物は、記載される温度、相対湿度パーセンテージ、および時間枠のいずれかの任意の組合せで安定であり得る。例えば、一部の実施形態では、組成物は、約25℃で少なくとも24カ月、または約30℃および約75%の相対湿度で少なくとも6カ月間、安定である。他の実施形態では、組成物は、約30℃から約40℃および約75%の相対湿度で最長26週間、安定である。さらに他の実施形態では、組成物は、約25℃および約60%の相対湿度で最長2年間、安定である。さらに他の実施形態では、組成物は、約40℃および約75%の相対湿度で約12週間、安定である。

30

【0063】

本開示の一部の実施形態では、組成物は、冷蔵条件下で保存することを必要とせず、および室温で、持続期間にわたり安定である。他の実施形態では、組成物は、約2℃から約8℃、約1℃から約4℃、または約4℃の冷蔵条件下で保存される。組成物は、患者に投与する前にまたは持続する時間の長さにわたり室温で保存される前に、および患者に投与する前に、冷蔵条件下で保存され得る。

【0064】

本明細書に記載される組成物は、不純物の形成に対して長期安定性を実証する。不純物は、テルリプレシンの加水分解生成物、分解生成物、および／またはエナンチオマーであり得る。不純物の例には、限定するものではないが[6-D-フェニルアラニン]テルリプレシン、des-(1-3)-テルリプレシン、des-1,2-グリシン-テルリプレシン、des-1-グリシン-テルリプレシン、[8-L-β-アスパラギン酸]テルリプレシン、[8-L-α-アスパラギン酸]テルリプレシン、[12-グリシン]テルリプレシン&[7-L-グルタミン酸]テルリプレシン、[8-L-アスパラギン酸, 12-グリシン]テルリプレシン、N¹アセチルテルリプレシン、[7-L-グルタミン酸, 12-グリシン]テルリプレシン、および／または[12-グリシン]テルリプレシンエチルエステル、またはこれらの組合せが含まれる。組成物中の不純物は、HPLC分析によって同定され得る。

40

【0065】

50

一部の実施形態では、組成物は、組成物中の不純物およびテルリプレシンの全重量の、約 1.5%、約 1.6%、約 1.7%、約 1.8%、約 1.9%、約 2.0%、約 2.1%、約 2.2%、約 2.3%、約 2.4%、約 2.5%、約 2.6%、約 2.7%、約 2.8%、約 2.9%、約 3.0%、約 3.1%、約 3.2%、約 3.3%、約 3.4%、約 3.5%、約 3.6%、約 3.7%、約 3.8%、約 3.9%、約 4.0%、約 4.1%、約 4.2%、約 4.3%、約 4.4%、約 4.5%、約 4.6%、約 4.7%、約 4.8%、約 4.9%、または約 5.0%未満の不純物の合計を有する。他の実施形態では、組成物は、組成物中の不純物およびテルリプレシンの全重量の、約 5.0%未満の不純物の合計を有する。不純物の合計の非限定的な例は、組成物中の不純物およびテルリプレシンの全重量の 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%を含む。

10

【0066】

不純物の合計は、下記の例に記載される条件下、クロマトグラフィーを使用して組成物を分析することによって、決定され得る。製剤の研究は、組成物の保存寿命中に形成された不純物のレベルを低減するように、実施され得る。

【0067】

一部の実施形態では、組成物の安定性は、グリプレシンの商用の製剤と比較して、不純物の形成を低減させることができ、同じ条件下で保存されたグリプレシンのレベルと比較して、不純物の形成の低減を反映させることができる。

20

【0068】

組成物は、安定化剤（または緩衝剤）、例えば薬学的に許容される安定化剤を含み得る。本明細書で使用される場合、「安定化剤」という用語は、酸性または塩基性溶液をある特定の pH 状態にまで推進させ、次いでその状態からの変化を防止することが可能な薬剤を指し；言い換えれば、安定化剤は、既に酸性または塩基性の溶液に添加されて pH を改変し、次いでその pH を、改変されたレベルで維持する薬剤である。

【0069】

安定化剤は、緩衝液中に含まれ、およびこれらの溶液中に見られる緩衝作用の原因になる、弱酸または弱塩基であり得る。安定化剤は、例えば、酢酸、アジピン酸、アスパラギン酸、クエン酸、マレイン酸、コハク酸、またはホスフェート（例えば、リン酸ナトリウムまたはリン酸ナトリウム二塩基性二水和物）であり得る。一部の実施形態では、安定化剤がアスパラギン酸である。組成物は、単一の安定化剤を含んでもよい（即ち、2つまたは2つよりも多くの安定化剤を含まない）。組成物は、2つまたは2つよりも多くの安定化剤（例えば、クエン酸およびリン酸ナトリウム）を含んでもよい。

30

【0070】

組成物は、安定化溶液（または緩衝液）を含み得る。本明細書で使用される場合、安定化溶液という用語は、弱酸およびその共役塩基または弱塩基およびその共役酸の混合物を含む溶液を意味し、少量の強酸または塩基が添加されたときに、溶液の pH がごく僅かしか変化しない性質を有し、したがって緩衝剤または緩衝液の pH は維持されるようになる。安定化溶液は、例えば、クエン酸およびシトレート（例えば、クエン酸ナトリウム）を含むシトレート安定化溶液、コハク酸およびスクシネート（例えば、コハク酸ナトリウム）を含むスクシネート安定化溶液、アスパラギン酸およびアスパルテート（例えば、アスパラギン酸一ナトリウム）を含むアスパルテート安定化溶液、酢酸およびアセテート（例えば、酢酸ナトリウム）を含むアセテート安定化溶液、クエン酸およびホスフェートを含むシトレート／ホスフェート安定化溶液、またはホスフェート（例えば、リン酸一ナトリウム）およびその共役塩基（例えば、リン酸二ナトリウム）を含むホスフェート安定化溶液であり得る。一部の実施形態では、安定化溶液は、アスパルテート安定化溶液である。組成物は、単一の安定化溶液を含んでもよい（即ち、2つまたは2つよりも多くの安定化溶液を含まない）。組成物は、2つまたは2つよりも多くの安定化溶液（例えば、スクシネ

40

50

ート安定化溶液およびアセテート安定化溶液)を含んでもよい。

【0071】

本発明者らは、アスパラギン酸安定化剤を含むこと（またはアスパルテート安定化溶液の使用）は、有効な室温安定性をもたらすことができることを見出した。アスパラギン酸安定化剤（またはアスパルテート安定化溶液）の使用は、例えばテルリプレシン製剤を投与した後に生じる注射部位反応および関連した疼痛を低減することを含む、他の安定化剤に勝るさらなる利点を提供することもできる。一部の実施形態では、アスパラギン酸安定化剤は、約0.05mg/mlから約10mg/ml、例えば0.1mg/mlから約10mg/ml、0.05mg/mlから約9mg/ml、1mg/mlから約8mg/ml、0.5mg/mlから約6mg/mlの濃度で使用され得る。特定の濃度の例には、0.05mg/ml、0.1mg/ml、0.5mg/ml、1mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、または10mg/mlが含まれる。同様に、酢酸安定化剤を使用することができ、一部の実施形態では、酢酸に関して約0.02mg/mlから約4.2mg/ml、例えば約0.02mg/mlから約4mg/ml、約0.02mg/mlから約3mg/ml、約0.03mg/mlから約2mg/ml、または約0.5から約1mg/mlの濃度で使用することができる。例えば、酢酸安定化剤は、約0.02mg/ml、0.03mg/ml、0.05mg/ml、0.1mg/ml、0.5mg/ml、1mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg/ml、または4.2mg/mlの濃度で使用され得る。

10

20

【0072】

組成物はさらに、pH調整剤を含んでもよい。pH調整剤は、限定するものではないが酢酸、塩酸、または水酸化ナトリウムを含み得る。

【0073】

組成物は、抗酸化剤を含んでもよい。抗酸化剤は、当技術分野で一般に使用される任意の抗酸化剤、例えば、医薬賦形剤として使用することが承認された任意の抗酸化剤であり得る。例えば、抗酸化剤は、メチオニン、EDTA、ブチル化ヒドロキシトルエン、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、またはL-システインであり得る。抗酸化剤は、0.01%から10% (w/v)、例えば0.05%から5% (w/v)、または0.08%から1% (w/v) の量であり得る。抗酸化剤は、メチオニン、EDTA、またはメチオニンとEDTAとの組合せであり得る。例えば、抗酸化剤はメチオニンであり、0.5% w/vの量である。別の例では、抗酸化剤はEDTAであり、0.1% w/vの量である。

30

【0074】

一部の実施形態では、組成物は、抗酸化剤を含まない。酸素は、製造中に除外することができ、そして容器またはクロージャシステムは、低レベルの酸素のみ含有し、したがって組成物中の抗酸化剤の必要性が排除される。液体製剤は、酸素欠乏環境で保存することができる。酸素欠乏環境は、例えば窒素またはアルゴンなどの不活性ガスの下で製剤を保存することによって、発生させることができる。一部の実施形態では、組成物用の容器内のヘッドスペースは、組成物を酸素から保護するために窒素を含む。

40

【0075】

組成物はさらに、等張剤を含んでもよい。「等張性」は、当技術分野で認識される用語である。等張性は、例えば、目的の組成物がヒト血液と本質的に同じ浸透圧を有することを、意味し得る。等張性組成物は一般に、約250から350mOsmの浸透圧を有する。等張性は、例えば蒸気圧または氷結型浸透圧計を使用して測定することができる。「等張剤」は、組成物を等張性にする化合物である。

【0076】

マンニトールまたは塩化ナトリウム(NaCl)などの等張剤は、当技術分野で周知である。等張剤は、等張性組成物(溶液)を、例えば0.01%から10% (w/v) の量で提供するのに十分な量であり得る。等張剤は、デキストロースであり得る。等張剤がデキ

50

ストロースである場合、その量は0.5%から7.5% (w/v) または4.0%から5.5% (w/v)、例えば5.0% (w/v) であり得る。等張剤がマンニトールである場合、その量は、0.05%から7.5% (w/v) であり得る。等張剤がNaClである場合、その量は0.05%から1.2% (w/v)、より好ましくは0.08%から1% (w/v)、例えば0.9% (w/v) であり得る。等張剤は、約0.1mg/mLから約100.0mg/mL、例えば約0.5mg/mLから7.0mg/mLまたは約1.0mg/mLから約5.0mg/mLの量であり得る。例えば、等張剤がデキストロースである場合、その量は、5.0mg/mLから75.0mg/mL、例えば40.0mg/mLから55mg/mLであり得る。等張剤がNaClである場合、その量は、0.5mg/mLから12mg/mL、例えば8.0mg/mLから10.0mg/mLであり得る。

10

【0077】

一部の実施形態では、水性組成物は、テルリプレシンまたはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒、安定化剤、等張剤、およびpH調整剤からなり、組成物は0.2mg/mLから10.0mg/mLのテルリプレシンまたはその薬学的に許容される塩を含み、組成物は約3.4から約5.0のpHを有し、その後組成物は約40℃および約75%の相対湿度で12週間保存され、そして組成物は、組成物中の不純物およびテルリプレシンの全重量の約4.5%未満の不純物の合計を有する。他の実施形態では、組成物は、室温で保存したときに少なくとも6カ月、少なくとも12カ月、少なくとも18カ月、または少なくとも24カ月間、ラベル仕様の範囲内で保持する能力を反映して、保存安定性がある。安定化剤は、アスパラギン酸の場合約0.05~10mg/mLの量にあるアスパラギン酸、または約0.02mg/mL~4.2mg/mLの量にある酢酸であってもよい。

20

【0078】

一部の実施形態では、組成物は、第四級アンモニウムまたは消毒化合物（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ジデシルジモニウム）を含有しない。

【0079】

一部の実施形態では、組成物は、抗菌保存剤として静菌/静真菌剤を含有する（例えば、限定するものではないがパラベン、クロルブタノール、ベンジルアルコール、フェノール、チメロサルを含む）。

30

【0080】

一部の実施形態では、組成物は：約0.2mg/mLから約10.0mg/mLの量のテルリプレシンまたはその薬学的に許容される塩、約0.1mg/mLから約2mg/mLの量のアスパラギン酸、デキストロース、コハク酸、水酸化ナトリウム、および水からなる。他の実施形態では、組成物は：約0.2mg/mLから約10mg/mLの量のテルリプレシンまたはその薬学的に許容される塩、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、および水からなる。さらに他の実施形態では、組成物は：0.2から10mg/mLの量のテルリプレシンまたはその薬学的に許容される塩、約1.0mg/mLの量のメチオニン、約50.0mg/mLの量のデキストロース、約1.2mg/mLの量のコハク酸、水酸化ナトリウム、および水からなる。

40

【0081】

一部の実施形態では、本開示は、室温での長期保存中に安定性が可能になる濃度で、テルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩および安定化剤から本質的になる、水性製剤を対象とする。この態様では、テルリプレシン濃度が約0.2から約10.0mg/mLであり、そして安定化剤は約0.05~10mg/mLのアスパラギン酸または約0.02mg/mL~4.2mg/mLの酢酸である。さらに、組成物は、等張剤および必要に応じてpH調整剤を含んでもよい。製剤は、組成物中の不純物およびテルリプレシンの全重量の4.5%未満の不純物の合計を有する。組成物のpHは、約3.4から約5.0である。

【0082】

50

本開示の様々な態様では、製剤中のテルリプレシンの量が、初期製造または包装時での製剤中のテルリプレシンの少なくとも90%であるとき（ラベル強度（「LS」）、テルリプレシン製剤は、数カ月間またはそれよりも長い間、室温でまたは加速保存条件で、保存安定性がある。例えば、本開示の安定製剤は、室温でまたは加速条件で6カ月間保存した後、少なくとも90%のLSを有する。より詳細には、本開示の安定なテルリプレシン製剤は、室温でまたは加速保存条件で少なくとも6、少なくとも12、少なくとも18、または少なくとも24カ月間保存した後、少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%のLSを有する。さらに、製剤中に存在する不純物の量は、製剤を保存した後、1%未満、2%未満、3%未満、4%未満、5%未満、6%未満、7%未満、8%未満、または9%未満であってもよい。

10

【0083】

組成物は、任意の薬物投与経路、例えば口腔、頬側、鼻、経皮（例えば、パッチ技術）、非経口、静脈内、筋肉内、または皮下注射、槽内、腹腔内の投与経路用であり得る。一部の実施形態では、組成物は、例えば持続注入によるまたはボーラスIV用量による静脈内投与用である。上述のように、静脈内投与に適した組成物は、持続期間にわたり室温で、溶液中で安定なままであり得る。

【0084】

本開示の組成物は、それを必要とする患者の肝硬変の合併症の処置または予防で（またはそのための医薬の製造で）使用するためのものであり得る。肝硬変の合併症は、腹水、HRS、黄疸、肝性脳症、および食道または胃静脈瘤出血を含み得る。例えば、組成物は、肝硬変に起因する腹水の処置または予防で使用するためのものであり得る。

20

【0085】

本開示の別の態様は、本開示の組成物を含むキットであって、キットは組成物用の容器を含み、この容器が必要に応じて組成物を被験体に注射するための手段を有する、キットを提供する。

【0086】

容器は、例えばシリンジ、バイアル、ボトル、アンプル、またはカートリッジであり得る。容器は、ガラス、プラスチック、または金属を含むがこれらに限定することのない、室温での持続保存に適した任意の材料から作製することができる。容器は、水性組成物で充填される前に、滅菌状態にすることができる。容器は、組成物の安定性に影響を及ぼす可能性のある光劣化またはその他の化学反応から組成物が保護されるように、天然および／または人工のUV光を遮断することもできる（例えば、容器は、アンバーガラスもしくはプラスチックから作製され、または外側のラッピングとしてホイルパッケージを含有する）。

30

【0087】

一部の実施形態では、容器（例えば、プレフィルドシリンジ）は、1mLから10mL、例えば10mL、5mL、3.5mL、3.0mL、2.5mL、2.0mL、1.5mL、または1.0mLの体積の水性組成物を含有することができる。

【0088】

一部の実施形態では、容器（例えば、プレフィルドシリンジ）は、フルオロポリマーフィルムコーティングと、クロージャー（例えば、キャップ、ストッパー）を有するストッパーであって、任意の生成物接触面にフルオロポリマーで被覆されたコーティングを有し得るストッパーとを含んでもよい。

40

【0089】

一部の実施形態では、キットはさらに、容器に装着することができる針および／またはシリンジロッドを含む。

【0090】

キットはさらに、組成物を投与するための使用説明書を含んでもよい。一部の実施形態では、使用説明書は、持続注入によるまたはボーラス静脈内用量としての組成物の投与を提供する。持続注入による組成物の投与は、例えば携帯型注入ポンプ、プログラム可能なシリンジポンプ、小型注入ポンプ、微量注入ポンプ、ヒュージョンタッチポンプ、浸透圧ポ

50

ンプ、シリンジタッチポンプ、シリンジポンプ、またはその他の制御された送達デバイスを使用することによって、実現することができる。

【0091】

一部の実施形態では、キットの使用説明書は、後で持続注入のために注入ポンプに接続することができまたはその内部に挿入することができる希釈剤（例えば、生理食塩水またはデキストロース）のバッグに組成物を注射することによって組成物を投与する選択肢を示す。

【0092】

組成物の安定性は、pHの決定、色および外観の目視検査、当技術分野で公知の方法、例えばUV分光法による全ペプチド含量の決定、ならびに例えばSDS-PAGE、サイズ排除、およびUV HPLCによって決定される純度を含む、指定された時点でのいくつかの方法で、決定することができる。

【0093】

以下の実施例は、例示のために提供され、限定のために提供されるものではない。

【実施例】

【0094】

分析方法

【0095】

本明細書に記載される分析方法は、テルリプレシン酢酸塩APIの分析に関して欧州薬局方で指定される。これは2つの移動相を持つ勾配系から構成される。下記のパラメーターを、テルリプレシン酢酸塩溶液の分析に使用した：カラム：X-Terra MS C18 4.6×250mm 3.5 μm；波長：210nm；流量：0.6mL/分；カラム炉：30℃；オートサンプラー温度：5℃；注射体積：50 μL；実行時間：75分；移動相：勾配；緩衝剤：3.30g 硫酸アンモニウムを5Lの水に加えたもの（クロマトグラフィ用）；1.0mL 硫酸；溶離液A：メタノール：緩衝剤（18.5：81.5 v/v）；溶離液B：メタノール：緩衝剤（35：65 v/v）。勾配条件を、表1に示す。

【表1-1】

表 1. 勾配条件

勾配: 時間(分)	溶離液 A%	溶離液 B%
0	80	20
45	80	20
55	0	100
65	0	100
65.01	80	20
75	80	20

【0096】

（実施例1）アスパラギン酸製剤

【0097】

pH 4.5のアスパラギン酸を含有するテルリプレシン酢酸塩製剤（窒素ありおよび窒素なし）を、調製した。

【0098】

窒素保護あり：全ての手順を、N₂保護を使用して行う。材料を添加する前に、注射用水（WFI）を散布する。混合操作中にN₂で覆い、固体材料を添加するためにのみ中断する。溶液を20～25℃で保持する。

【0099】

最終 Q S 体積の 8 0 % に等しい W F I を製剤槽に添加する。

【 0 1 0 0 】

アスパラギン酸を W F I に添加する；アスパラギン酸計量槽を W F I ですすぐ（すすぎ体積 ≤ 最終体積の 3 %）。溶解するまで混合する。

【 0 1 0 1 】

p H を、0 . 1 N N a O H 溶液で 4 . 0 に調整する。

【 0 1 0 2 】

テルリプレシン酢酸塩を添加し、W F I ですすぐ（すすぎ体積 ≤ Q S 体積の 5 %）。溶解するまで混合する。

【 0 1 0 3 】

p H を、0 . 1 N N a O H または 0 . 1 N 酢酸溶液のいずれかで 4 . 5 に調整する（p H 4 . 0 溶液にテルリプレシン酢酸塩を添加した後、p H は 4 . 6 になることが予測される）。

【 0 1 0 4 】

低 O 2 W F I で最終体積にする。必要に応じて p H を再調整する。

【 0 1 0 5 】

窒素保護なし：溶液を 2 0 ~ 2 5 ° C で保持する。

【 0 1 0 6 】

最終 Q S 体積の 8 0 % に等しい W F I を製剤槽に添加する。

【 0 1 0 7 】

アスパラギン酸を W F I に添加する：アスパラギン酸計量槽を W F I ですすぐ（すすぎ体積 ≤ 最終体積の 3 %）。溶解するまで混合する。

【 0 1 0 8 】

p H を、0 . 1 N N a O H 溶液で 4 . 0 に調整する。

【 0 1 0 9 】

テルリプレシン酢酸塩を添加し、W F I ですすぐ（すすぎ液の体積 ≤ Q S 体積の 5 %）。溶解するまで混合する。

【 0 1 1 0 】

p H を、0 . 1 N N a O H または 0 . 1 N 酢酸溶液のいずれかで 4 . 5 に調整する（テルリプレシン酢酸塩を p H 4 . 0 溶液に添加した後、p H は 4 . 6 になることが予測される）。

【 0 1 1 1 】

W F I で最終体積にする。必要に応じて p H を再調整する。

【 0 1 1 2 】

テルリプレシンアスパラギン酸製剤を、表 2 および 3 に示す。

【表 2】

表 2. pH 4.5 でのアスパラギン酸製剤

成分	mL 当たりの量	機能
テルリプレシン酢酸塩	1.0 mg/mL	活性成分
アスパラギン酸	0.46 mg/mL	安定化剤
0.1 N NaOH	pH を調整するまで	pH 調整
0.1 N 酢酸	pH を調整するまで	pH 調整
注射用水	QS	溶媒

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3. pH 4.5 での窒素有するアスパラギン酸製剤

成分	mL 当たりの量	機能
テルリプレシン酢酸塩	1.0 mg/mL	活性成分
アスパラギン酸	0.46 mg/mL	安定化剤
0.1 N NaOH	pH を調整するまで	pH 調整
0.1 N 酢酸	pH を調整するまで	pH 調整
窒素	N/A	酸素から保護
注射用水	QS	溶媒

10

【0113】

(実施例 2) 酢酸製剤

【0114】

pH 4.5 で酢酸を含むテルリプレシン酢酸塩製剤（窒素有するおよび有さない）を調製する。

【0115】

窒素保護あり：N₂ 保護を使用する全ての手順を行う。材料の添加前に WFI を散布する。混合操作中に N₂ で覆い、固体材料を添加するためにのみ中断する。溶液を 20～25℃で保持する。

20

【0116】

最終 QS 体積の 80% に等しい WFI を製剤槽に添加する。

【0117】

酢酸を WFI に添加する；酢酸計量槽を WFI ですすぐ（すすぎ体積 ≤ 最終体積の 3%）。溶解するまで混合する。

【0118】

0.1 N NaOH 溶液で 4.0 に pH を調整する。

30

【0119】

テルリプレシン酢酸塩を添加し、WFI ですすぐ（すすぎ体積 ≤ QS 体積の 5%）。溶解するまで混合する。

【0120】

pH を、0.1 N NaOH または 0.1 N 酢酸溶液のいずれかで 4.5 に調整する（テルリプレシン酢酸塩を pH 4.0 溶液に添加した後、pH が 4.6 になることが予測される）。

【0121】

低 O₂ WFI で最終体積にする。必要に応じて pH を再調整する。

【0122】

窒素保護なし：溶液を 20～25℃で保持する。

40

【0123】

最終 QS 体積の 80% に等しい WFI を製剤槽に添加する。

【0124】

酢酸を WFI に添加する；アスパラギン酸計量槽を WFI ですすぐ（すすぎ体積 ≤ 最終体積の 3%）。溶解するまで混合する。

【0125】

pH を、0.1 N NaOH 溶液で 4.0 に調整する。

【0126】

テルリプレシン酢酸塩を添加し、WFI ですすぐ（すすぎ体積 ≤ QS 体積の 5%）。溶解

50

するまで混合する。

【0127】

pHを、0.1 N NaOHまたは0.1 N 酢酸溶液のいずれかで4.5に調整する（テルリプレシン酢酸塩をpH4.0溶液に添加した後、pHは4.6になることが予測される）。

【0128】

WFIで最終体積にする。必要に応じてpHを再調整する。

【0129】

テルリプレシン酢酸製剤を、表4および5に示す。

【表4】

10

表 4. pH 4.5 での酢酸製剤

成分	mL 当たりの量	機能
テルリプレシン酢酸塩	1.0 mg/mL	活性成分
酢酸	0.21 mg/mL	安定化剤
0.1 N NaOH	pH を調整するまで	pH 調整
0.1 N 酢酸	pH を調整するまで	pH 調整
注射用水	QS	溶媒

20

【表5】

表 5. pH 4.5 での窒素有する酢酸製剤

成分	mL 当たりの量	機能
テルリプレシン酢酸塩	1.0 mg/mL	活性成分
酢酸	0.21 mg/mL	安定化剤
0.1 N NaOH	pH を調整するまで	pH 調整
0.1 N 酢酸	pH を調整するまで	pH 調整
窒素	N/A	酸素からの保護
注射用水	QS	溶媒

30

【0130】

（実施例3）テルリプレシン製剤の安定性

【0131】

pH4.5での窒素有するおよび有さないアスパラギン酸製剤ならびにpH4.5での窒素有するおよび有さない酢酸製剤の影響を、2℃～8℃、25℃、および40℃で、3カ月および4カ月で評価した。アスパラギン酸および酢酸製剤は、実施例1および2に記載されるものに類似した方法によって、調製した。以下の表6～9に示される結果は、活性成分（テルリプレシン酢酸塩）に関するラベル強度（LS）%ならびに0日（初期）時点と比較した変化%に関して示される。表10は、表6～9に提示されるLS%データの比較を示す。ラベル強度パーセントは、下記の式： $(\text{mg/mL 実測値}) / (1.0 \text{ mg/mL ラベル強度}) \times 100\%$ を使用して計算した。

40

50

【表 6】

表 6. pH 4.5 でのアスパラギン酸製剤の安定性

時間 (月)	2°C-8°C		25°C		40°C	
	LS %	変化 %	LS %	変化 %	LS %	変化 %
0	96.95	---	96.95	---	96.95	---
3	96.53	-0.42	95.87	-1.08	94.00	-2.95
4	98.34	1.39	97.38	0.43	94.30	-2.65

10

【表 7】

表 7. pH 4.5 での窒素有するアスパラギン酸製剤の安定性

時間 (月)	2°C-8°C		25°C		40°C	
	LS %	変化 %	LS %	変化 %	LS %	変化 %
0	97.18	---	97.18	---	97.18	---
3	97.54	0.36	96.97	-0.21	95.04	-2.14
4	99.19	2.01	98.38	1.20	95.30	-1.88

20

【表 8】

表 8. pH 4.5 での酢酸製剤の安定性

時間 (月)	2°C-8°C		25°C		40°C	
	LS %	変化 %	LS %	変化 %	LS %	変化 %
0	99.22		99.22		99.22	
3	100.26	1.04	99.75	0.53	97.03	-2.19
4	101.87	2.65	101.07	1.85	97.38	-1.84

30

【表 9】

表 9. pH 4.5 での窒素有する酢酸製剤の安定性

時間 (月)	2°C-8°C		25°C		40°C	
	LS %	変化 %	LS %	変化 %	LS %	変化 %
0	95.70	---	95.70	---	95.70	---
3	95.55	-0.15	95.01	-0.69	92.66	-3.04
4	96.87	1.17	95.99	0.29	92.27	-3.43

40

50

【表 10】

表 10. 組み合わせたテルリプレシン製剤の安定性データ

	初期	3 カ月			4 カ月		
		2°C-8°C	25°C	40°C	2°C-8°C	25°C	40°C
酢酸 pH 4.5	99.22%	100.26%	99.75%	97.03%	101.87%	101.0%7	97.38%
酢酸 pH 4.5 + 窒素	95.70%	95.55%	95.01%	92.66%	96.87%	95.99%	92.2%7
アスパラ ギン酸 pH 4.5	96.95%	96.53%	95.87%	94.00%	98.34%	97.38%	94.30%
アスパラ ギン酸 pH 4.5 + 窒素	97.18%	97.54%	96.97%	95.04%	99.19%	98.38%	95.30%

10

【0132】

20

40°Cで4カ月の時点であっても（安定性仕様は90.0～110.0%ラベル強度）、研究全体を通して許容されるアッセイ値を実証したという明らかな傾向があった。

【0133】

（実施例4）テルリプレシン製剤の純度

【0134】

pH 4.5でのテルリプレシンおよびアスパラギン酸製剤（窒素保存ありおよびなし）ならびにpH 4.5でのテルリプレシンおよび酢酸製剤（窒素保存ありおよびなし）を、3カ月および4カ月後に2°C～8°C、25°C、および40°CでHPLCにより、全純度に関して試験した。アスパラギン酸製剤および酢酸製剤は、実施例1および2に記載されるものに類似の方法によって、調製した。3カ月での全純度の結果を表11に示し、4カ月での全純度の結果を表12に示し、変化%の値は初期時点に対して示される。純度／不純度データはさらに、室温（即ち、25°C）および加速温度（即ち、40°C）の両方での生成物の安定性を実証する。

30

40

50

【表 1 1】

表 11. 3 カ月でのテルリプレシン製剤の全純度

	初期	2°C-8°C		25°C		40°C	
	純度 %	純度 %	変化 %	純度 %	変化 %	純度 %	変化 %
酢酸 pH 4.5	98.878	99.258	0.38	98.890	0.01	97.107	-1.77
アスパ ラギン 酸 pH 4.5	99.096	99.247	0.15	98.754	-0.34	97.051	-2.05
酢酸 pH 4.5 + 窒素	98.245	98.895	0.65	98.229	-0.02	96.961	-1.28
アスパ ラギン 酸 pH 4.5 + 窒素	98.758	99.279	0.52	98.551	-0.21	97.098	-1.66

10

20

【表 1 2】

表 12. 4 カ月でのテルリプレシン製剤の全純度

	初期	2°C-8°C		25°C		40°C	
	純度 %	純度 %	変化 %	純度 %	変化 %	純度 %	変化 %
酢酸 pH 4.5	98.878	99.344	+ 0.47	98.988	+0.11	96.542	-2.34
アスパ ラギン 酸 pH 4.5	99.096	99.389	+ 0.29	98.854	-0.24	96.408	-2.71
酢酸 pH 4.5 + 窒素	98.245	98.902	+ 0.66	98.534	+0.29	96.188	-2.09
アスパ ラギン 酸 pH 4.5 + 窒素	98.758	99.357	+0.60	98.855	+0.10	96.895	-1.89

30

40

【0 1 3 5】

さらに図 1～5 は、pH 4.5 での窒素を含まない、酢酸テルリプレシン製剤およびアスパラギン酸テルリプレシン製剤の、温度（2°C～8°C、25°C、および40°C）の3カ月での効果を示す、クロマトグラムである。図 1 は、2°C～8°Cで3カ月間、pH 4.5 で、酢酸テルリプレシン製剤およびアスパラギン酸テルリプレシン製剤（窒素保護なし）に関して重ね合わせたHPLCクロマトグラムである。図 2 は、25°Cで3カ月間、pH 4.5 での酢酸テルリプレシン製剤およびアスパラギン酸テルリプレシン製剤（窒素保護な

50

し) に関して重ね合わせた H P L C クロマトグラムである。ピーク U 1 および U 2 は不純物である。図 3 は、4 0 °C で 3 カ月間、p H 4 . 5 での酢酸テルリプレシン製剤およびアスパラギン酸テルリプレシン製剤（窒素保護なし）に関して重ね合わせた H P L C クロマトグラムである。ピーク U 1 および U 2 は不純物である。図 4 は、2 °C ~ 8 °C、2 5 °C、および 4 0 °C で 3 カ月間、p H 4 . 5 でのアスパラギン酸テルリプレシン製剤（窒素保護なし）に対する温度の影響を示す、重ね合わせた H P L C クロマトグラムである。図 5 は、2 °C ~ 8 °C、2 5 °C、および 4 0 °C で 3 カ月間、p H 4 . 5 での酢酸テルリプレシン製剤（窒素保護なし）に対する温度の影響を示す、重ね合わせた H P L C クロマトグラムである。

【 0 1 3 6 】

製造に使用される A P I のロットは、全ての条件に関して同じであった。製造時、アスパラギン酸有するバッチは、酢酸を含有するものよりも良好な純度を示した。不純物 U 1 は、テルリプレシンの加水分解生成物であるように見える。2 °C ~ 8 °C および 2 5 °C の両方で 3 カ月後にアスパラギン酸を含有する製剤の純度は、不純物 U 2 のさらに高い増大により、酢酸を含有するものに類似していた。

【 0 1 3 7 】

酢酸製剤は、d e s - 1 , 2 - グリシンテルリプレシンであるかのような、ピークに関してより高い不純物プロファイルを示し、アスパラギン酸製剤は、テルリプレシンのエナンチオマーであるような、2 種の不純物のより高いレベルを生成する。より高いテルリプレシンエナンチオマーを含有する製剤は、加水分解生成物がテルリプレシンよりも非常に高い効力を有し得るので、より高い加水分解生成物を有することが好ましい。事実、エナンチオマー不純物は許容され、6 ~ 7 % でバソプレシンに関する U S 薬物生成物に見出すことができる。結果は、配合中に酢酸製剤がより速く分解するようであり、次いで時間と共によりゆっくりと分解することも示す。本発明の研究で観察された分解速度では、2 5 °C で年当たり約 1 . 2 % の不純物を、および 2 °C ~ 8 °C では全く（または非常に少量しか増大しない）定常状況を予測することができる。

【 0 1 3 8 】

（実施例 5）テルリプレシンの長期安定性および純度

【 0 1 3 9 】

フルロコーティング付きプランジャーを持つ 3 m L の長いガラスシリンジに含有される、p H 4 . 4 での窒素を有するアスパラギン酸テルリプレシン製剤の安定性および純度を、6 カ月研究で評価した。この製剤は、本質的に実施例 1 に記載されるように調製し、このとき充填中に窒素で覆い、製剤中は窒素を含まなかった）。製剤の保存安定性は、4 つの時点（初期 [0 カ月]、1 カ月、3 カ月、および 6 カ月）で、4 つの温度（5 °C、2 5 °C、3 0 °C、および 4 0 °C）で分析した。表 1 3 に示す結果は、活性成分（テルリプレシン酢酸塩）に関するラベル強度 %（L S %）、組成物中の不純物およびテルリプレシンの全重量に対する不純物の合計（全不純物 %）、および製剤の物理的外観（「P A」）を含む。製剤の p H は、0、1、および 3 カ月で 4 . 4 であった（6 カ月に関して、結果は得られなかった）。

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 13. pH 4.4 でのアスパラギン酸テルリプレシン製剤の長期安定性および純度

	5°C			25°C			30°C			40°C		
時間 (月)	LS %	全不 純物 %	PA	LS %	全不 純物 %	PA	LS %	全不 純物 %	PA	LS %	全不 純物 %	PA
0	99.4	1.0	CCS	99.4	1.0	CCS	99.4	1.0	CCS	99.4	1.0	CCS
1	98.1	1.1	CCS	98.4	1.2	CCS	97.2	1.2	CCS	97.1	1.8	CCS
3	101.9	1.0	CCS	100.6	1.2	CCS	100.3	1.4	CCS	98.1	2.9	CCS
6	97.0	1.0	CCS	95.7	1.5	CCS	96.6	2.0	NA	87.7	5.5	CCS

PA=物理的外観

CCS=透明で無色の溶液

【0 1 4 0】

表 1 3 に示されるように、テルリプレシン製剤は、加速条件の 4 0 °C を除き、全ての温度で 6 カ月後に許容されるラベル強度を維持した。製剤は、中間保存温度（3 0 °C）で仕様を満たし、製剤が室温で 1 2 ~ 2 4 カ月間またはそれよりも長く安定なままになると予測されることを反映していた。製剤の物理的外観は、全ての温度で 6 カ月時点で、透明で無色の溶液のままであり、安定性および純粋さの両方を示した。

【0 1 4 1】

分析方法

【0 1 4 2】

実施例 5 で使用される分析方法は、テリルプレシン酢酸塩 A P I の分析に関する欧州薬局方からのものである。これは 2 つの移動相を持つ勾配系からなる。したがって下記のパラメーターを使用した：カラム：W a t e r s S y m m e t r y C 1 8 3 . 0 × 1 5 0 m m 5 . 0 μ m ；波長：2 1 0 n m ；流量：0 . 6 m L / 分 ；カラム炉：3 0 °C ；自動サンプラー温度：5 °C ；注射体積：1 0 0 μ L ；実行時間：7 5 分 ；移動相：勾配；緩衝剤：5 m M 硫酸アンモニウム水溶液に 0 . 0 2 % 硫酸を加えた；1 . 0 m L 硫酸；溶離液 A：メタノール：緩衝剤（1 8 . 5 : 8 1 . 5 v / v）；溶離液 B：メタノール：緩衝剤（3 0 : 7 0 v / v）。勾配条件を表 1 に示す。

【表 1 - 2】

表 1. 勾配条件

勾配: 時間(分)	溶離液 A%	溶離液 B%
0	100	0
35	100	0
55	0	100
65	0	100
65.01	100	0
70	100	0

【0 1 4 3】

本明細書で述べる任意の特許または刊行物は、個々の刊行物のそれぞれが参照により組み込まれることを具体的におよび個別に示されるかのように同じ程度まで、参照により本明細書では組み込まれる。

【0144】

本発明の様々な態様について記載するのに特定の実施形態および特定の言語を本明細書で使用するにより、本開示の範囲が限定されることを意図するものではない。本明細書に例示される本開示の変更および改変は、本開示が関係する分野の当業者なら通常想起できるであろうことが企図される。

【0145】

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての用語（技術的および科学的用語を含む）は、本開示が属する分野の当業者に一般に理解されるものと同じ意味を有する。一般に使用される辞書で定義されるものなどの用語は、関連した分野および本開示の文脈におけるそれらの意味と矛盾しない意味を有すると解釈されるべきであり、そして本明細書でそのように明らかに定義されない限り、理想化された意味または過度に形式的な意味に解釈されないことが、さらに理解される。

【0146】

いくつかの態様および実施形態は開示されることがさらに理解される。これらのそれぞれは個々に有益であり、それぞれは、具体的に明示されていてもそうでなくても、他の開示された態様および実施形態の1つもしくは1つよりも多く、または場合によっては全てと併せて使用することもできる。したがって、明瞭にするために、本記載は、個々の態様および実施形態の全ての可能性ある組合せを不必要に反復することを控える。それにも関わらず、本明細書および特許請求の範囲は、そのような組合せが暗に開示され、および他に指示しない限り本開示および特許請求の範囲内に全体が含まれるという理解と共に読まれるべきである。

【0147】

当業者は、本開示が、目的を達成し、ならびに記述される目的および利点ならびにそこに固有のものを得るよう十分に適合されることを、容易に理解する。実施例は、本明細書に記載される方法と共に、好ましい実施形態の代表的なものであり、例示的なものであって、本開示の範囲を限定することを意図するものではない。その内部の変更およびその他の使用は、特許請求の範囲により定義される本開示の趣旨の範囲内に包含される技術分野の当業者なら、想起する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

（項目1）

テルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩を含む水性組成物であって、前記組成物が、約0.5から約10.0mg/mLのテルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩を含み、前記組成物のpHが、約3.4から約5.0である、水性組成物。

（項目2）

前記組成物が、前記組成物中の不純物およびテルリプレシンの全重量の4.5%未満の不純物の合計を有する、項目1に記載の組成物。

（項目3）

前記組成物の前記pHが、4.0から5.0の範囲にあり、例えば4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、または5.0である、項目1に記載の組成物。

（項目4）

前記組成物が、約25℃で少なくとも24カ月間、ならびに30℃および約75%の相対湿度で少なくとも6カ月間、安定である、項目1に記載の組成物。

（項目5）

前記組成物が、約30℃から約40℃および約75%の相対湿度で最長26週間、安定である、項目1に記載の組成物。

（項目6）

前記組成物が、約25℃および約60%の相対湿度で最長2年間、安定である、項目1に記載の組成物。

（項目7）

10

20

30

40

50

前記組成物が、2℃から8℃で保存される、項目1に記載の組成物。

(項目8)

前記組成物が、安定化剤、例えばアスパラギン酸または酢酸を含む、項目1に記載の組成物。

(項目9)

前記安定化剤が、約0.05mg/mlから約10mg/mlの量のアスパラギン酸である、項目8に記載の組成物。

(項目10)

前記組成物が、等張剤を含む、項目1に記載の組成物。

(項目11)

前記等張剤が、デキストロースまたは塩化ナトリウムである、項目9に記載の組成物。

(項目12)

前記組成物が、pH調整剤を含む、項目1に記載の組成物。

(項目13)

前記pH調整剤が、塩酸、水酸化カリウム、酢酸、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである、項目1に記載の組成物。

(項目14)

項目1から13のいずれかに記載の組成物を含むプレフィルドシリンジ。

(項目15)

前記シリンジ内のヘッドスペースが窒素を有する、項目14に記載のプレフィルドシリンジ。

(項目16)

項目1から13のいずれか一項に記載の組成物を含むキットであって、前記キットが、前記組成物用の容器を含み、前記容器が、必要に応じて被験体に前記組成物を注射するための手段を有する、キット。

(項目17)

前記容器が、前記組成物が事前に充填されたシリンジである、項目16に記載のキット。

(項目18)

前記プレフィルドシリンジが、ガラスまたはプラスチックで作製される、項目16に記載のキット。

(項目19)

前記キットが、針および／またはシリンジロッドをさらに含む、項目16に記載のキット。

(項目20)

前記キットが、前記組成物を投与するための使用説明書をさらに含む、項目16に記載のキット。

(項目21)

前記使用説明書が、持続注入によってまたはボラス静脈内用量として、前記組成物を投与することを示す、項目20に記載のキット。

(項目22)

前記持続注入が、携帯型ポンプまたはその他の制御された送達デバイスで投与される、項目21に記載のキット。

(項目23)

前記使用説明書が、後で持続注入のために携帯型ポンプに接続することができまたはその内部に挿入することができる希釈剤の容器に前記組成物を注射することによって、前記組成物を投与する選択肢を示す、項目20に記載のキット。

(項目24)

テルリプレシンまたはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒、安定化剤、等張剤、およびpH調整剤からなる水性組成物であって、前記組成物が、0.2mg/mLから10.0mg/mLのテルリプレシンまたはその薬学的に許容される塩を含み、前記組成物が、約4.0から約5.0のpHを有し、その後、前記組成物が、約40℃およ

10

20

30

40

50

び約75%の相対湿度で12週間保存され、そして、前記組成物が、前記組成物中の不純物およびテルリプレシンの全重量の約4.5%未満の不純物の合計を有する、水性組成物。

(項目25)

前記組成物が、約0.5mg/mLから約10.0mg/mLの量のテルリプレシンまたはその薬学的に許容される塩、約0.1mg/mLから約2mg/mLの量のアスパラギン酸と、デキストロース、コハク酸、水酸化ナトリウム、および水からなる、項目24に記載の組成物。

(項目26)

前記組成物が、約0.2mg/mLから約1.0mg/mLの量のテルリプレシンまたはその薬学的に許容される塩、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、および水からなる、項目24に記載の組成物。

10

(項目27)

前記組成物が、0.2mg/mLの量のテルリプレシンまたはその薬学的に許容される塩、約1.0mg/mLの量のメチオニン、約50.0mg/mLの量のデキストロース、約1.2mg/mLの量のコハク酸、水酸化ナトリウム、および水からなる、項目24に記載の組成物。

(項目28)

前記薬学的に許容される溶媒が水である、項目24に記載の組成物。

(項目29)

前記安定化剤が、アスパラギン酸または酢酸である、項目24に記載の組成物。

20

(項目30)

前記安定化剤が、アジピン酸、クエン酸、マレイン酸、コハク酸、またはホスフェートである、項目24に記載の組成物。

(項目31)

前記等張剤が、デキストロースまたは塩化ナトリウムである、項目24に記載の組成物。

(項目32)

前記pH調整剤が、酢酸、塩酸、または水酸化ナトリウムである、項目24に記載の組成物。

(項目33)

約0.2から約10.0mg/mLのテルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩、安定化剤、および必要に応じて等張剤、および必要に応じてpH調整剤、ならびに前記組成物中の不純物およびテルリプレシンの全重量の4.5%未満の不純物の合計を含む水性組成物であって、前記組成物のpHが、約3.4から約5.0である、水性組成物。

30

(項目34)

約0.2から約10.0mg/mLのテルリプレシン酢酸塩またはその薬学的に許容される塩、安定化剤、および必要に応じて等張剤、および必要に応じてpH調整剤、ならびに前記組成物中の不純物およびテルリプレシンの全重量の4.5%未満の不純物の合計から本質的になる水性組成物であって、前記組成物のpHが、約3.4から約5.0である、水性組成物。

(項目35)

前記安定化剤が、約0.05mg/mLから約10mg/mLの量のアスパラギン酸である、項目33または項目34に記載の組成物。

40

(項目36)

前記安定化剤が、約0.02mg/mLから約4.2mg/mLの量の酢酸である、項目33または項目34に記載の組成物。

(項目37)

前記等張剤が、デキストロースまたは塩化ナトリウムである、項目33または項目34に記載の組成物。

(項目38)

前記pH調整剤が、塩酸、水酸化カリウム、酢酸、水酸化ナトリウム、または水酸化カリ

50

ウムである、項目 3 3 または項目 3 4 に記載の組成物。

(項目 3 9)

前記組成物が、第四級アンモニウムまたは消毒化合物（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ジデシルジモニウム (didecldimonium chloride)）の少なくとも 1 つを含有しない、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 4 0)

前記組成物が、ほぼ室温から約 4 0 ℃の間で 6 から 2 4 カ月間保存した後に、少なくとも 9 0 % のラベル強度を有する、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 4 1)

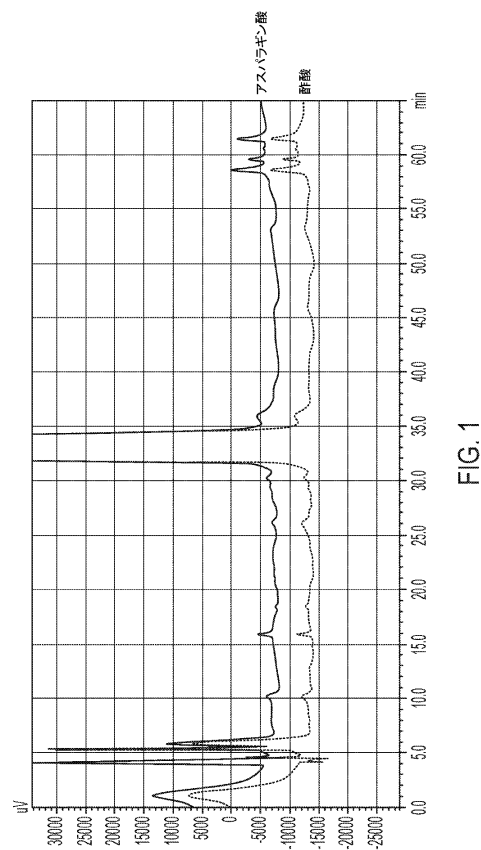
保存が 1 2 カ月であり、前記温度が室温である、項目 4 0 に記載の組成物。

(項目 4 2)

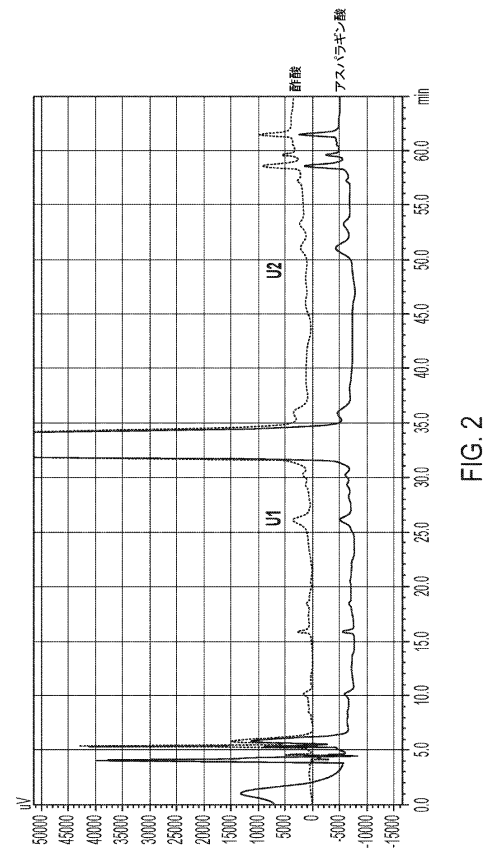
前記保存が 2 4 カ月であり、前記温度が室温である、項目 4 0 に記載の組成物。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

【図 3】

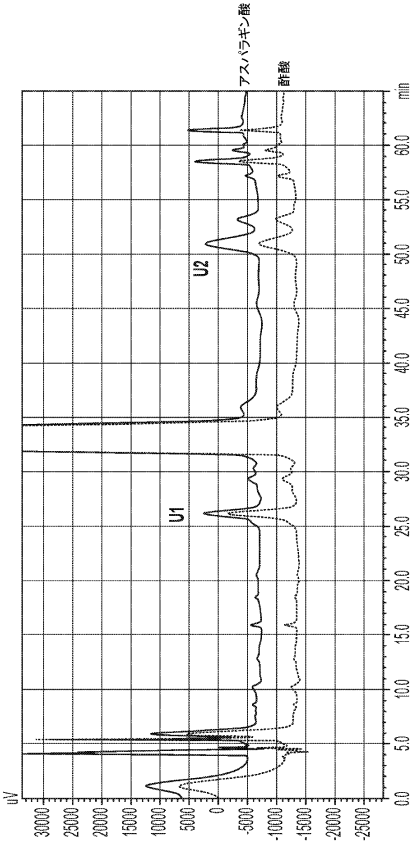


FIG. 3

【図 4】

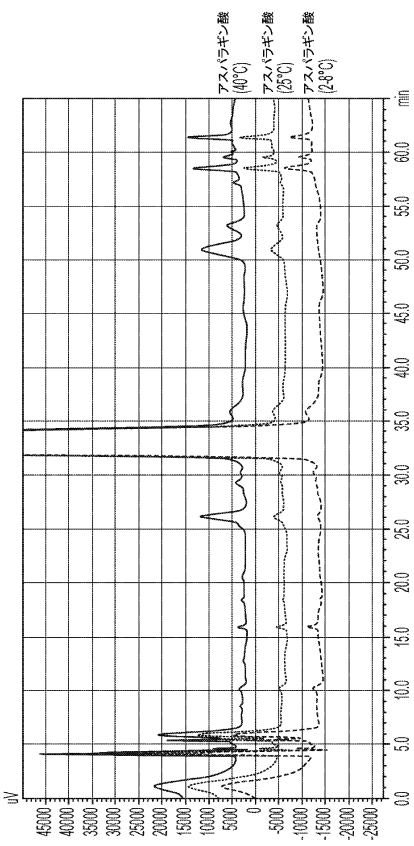


FIG. 4

【図 5】

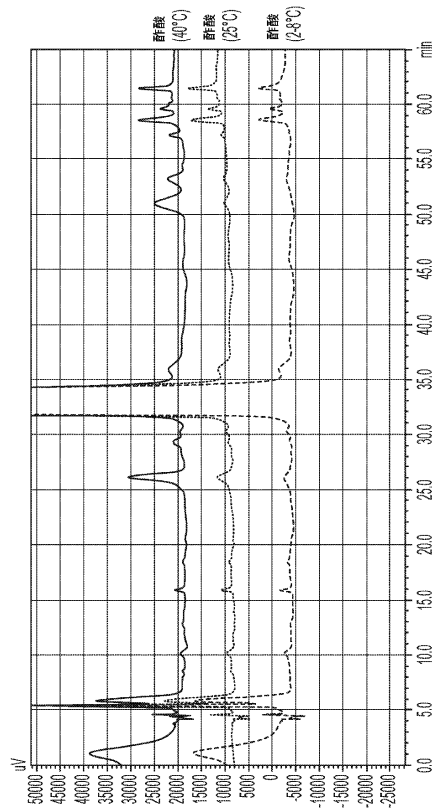


FIG. 5

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	5/02	(2006.01)	A 6 1 P	5/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 M	5/28	(2006.01)	A 6 1 M	5/28	
A 6 1 M	5/142	(2006.01)	A 6 1 M	5/142	

(72)発明者 マーカム, ペネロペ

アメリカ合衆国 バージニア 2 0 1 2 4, クリフトン, ウッドランド ラン コート 6 4 0 5

(72)発明者 アダムス, ジョナサン

アメリカ合衆国 イリノイ 6 0 6 0 5, シカゴ, ウェスト 1 5 ティーエイチ ストリート 2 5
ー ユニット ビー

(72)発明者 スミス, デニス

アメリカ合衆国 オハイオ 4 4 2 1 6, クリントン, セルフアス ロード 2 7 7 5

(72)発明者 バカルディト カバド, ホルヘ

スペイン国 1 7 0 0 3 ジローナ, ピク デ ペゲラ 1 1, ラボ. アー. 0. 0 7

審査官 北村 悠美子

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 2 3 7 5 0 8 (US, A 1)

国際公開第 2 0 2 0 / 1 2 8 4 9 9 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 9 / 1 8 0 5 6 1 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 8 / 0 0 - 3 8 / 5 8

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)