

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成23年1月27日(2011.1.27)

【公表番号】特表2010-513309(P2010-513309A)

【公表日】平成22年4月30日(2010.4.30)

【年通号数】公開・登録公報2010-017

【出願番号】特願2009-541592(P2009-541592)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/27	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/18	(2006.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/19	(2006.01)
A 6 1 P	5/00	(2006.01)
A 6 1 J	1/05	(2006.01)
A 6 1 J	7/00	(2006.01)
A 6 1 M	5/178	(2006.01)
A 6 1 M	5/30	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	37/36	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/04	
A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/19	
A 6 1 P	5/00	
A 6 1 J	1/00	3 1 1
A 6 1 J	1/00	3 1 5 A
A 6 1 J	7/00	E
A 6 1 M	5/18	
A 6 1 M	5/30	

【手続補正書】

【提出日】平成22年11月26日(2010.11.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

高分子電解質複合体型組換えヒト成長ホルモンまたはヒト成長ホルモン誘導体(hGH)

結晶；

塩緩衝液；

60～200mMのナトリウムイオン濃度範囲を有するナトリウム塩；および

懸濁化剤

の1種類以上を含むhGH調製物。

【請求項2】

前記懸濁化剤がポリエチレングリコールである、請求項1に記載のhGH調製物。

【請求項3】

前記懸濁化剤が2.5～20%w/vのポリエチレングリコールである、請求項1に記載のhGH調製物。

【請求項4】

前記hGHまたはhGH誘導体が所定の期間または所定の条件で安定である、請求項1に記載のhGH調製物。

【請求項5】

前記hGHまたはhGH誘導体が所定の期間安定であり、前記期間が少なくとも6ヶ月である、請求項4に記載のhGH調製物。

【請求項6】

前記hGHまたはhGH誘導体が所定の期間安定であり、前記期間が少なくとも12ヶ月である、請求項4に記載のhGH調製物。

【請求項7】

pHがpH6～7である、請求項1に記載のhGH調製物。

【請求項8】

リン酸緩衝液を含み、pHが6～7のpHを有する、請求項1に記載のhGH調製物。

【請求項9】

ポリアルギニン複合体型hGH結晶の濃度が5mg/mL～50mg/mLである、請求項1に記載のhGH調製物。

【請求項10】

該ポリアルギニン複合体型hGH結晶が約2～約100μmの粒径分布を有する、請求項1に記載のhGH調製物。

【請求項11】

ポリアルギニンに対するhGHの比が約3～約15である、請求項1に記載のhGH調製物。

【請求項12】

シリンダー型のシリコーン処理された容器内の上部空間がないか、または10mmまでの上部空間を有する容器内に配置された、請求項1に記載のhGH調製物。

【請求項13】

前記容器が、テフロン（登録商標）コートされた栓またはゴム配合物4432のいずれかである閉鎖部を含む、請求項12に記載のhGH調製物。

【請求項14】

前記hGHが5～100mg/mLで存在する、請求項1に記載のhGH調製物。

【請求項15】

さらに抗菌剤を含む、請求項1に記載のhGH調製物。

【請求項16】

さらにヒアルロン酸を含む、請求項1に記載の調製物。

【請求項17】

前記調製物が懸濁剤以外のポリマーを含まない、請求項1に記載のhGH調製物。

【請求項18】

前記調製物がヒスチジン緩衝液を含まない、請求項1に記載のhGH調製物。

【請求項19】

さらに保存料を含む、請求項1に記載のhGH調製物。

**【請求項 20】**

前記保存料がフェノールである、請求項1\_9に記載のhGH調製物。

**【請求項 21】**

5～50mg/mlのポリアルギニン複合体型組換えヒト成長ホルモンまたはヒト成長ホルモン誘導体(hGH)結晶；

6.1～6.8のpHのリン酸緩衝液；

60～200mMの塩化ナトリウムまたは酢酸ナトリウム；

2.5～20%のポリエチレングリコール

を含み；

10mm以下の上部空間を有するシリコーン処理されたプレフィルドシリンジ内に；

0.2～1.0mlの容量で、

配置されたhGH調製物。

**【請求項 22】**

高分子電解質でコートされたhGH結晶の懸濁液であって、該結晶性hGHの濃度が5～100mg/mlである懸濁液；

前記複合体の結晶化度を、好ましくはpH範囲5.0～8.0に維持する生物学的に適合性の緩衝液；

前記複合体の結晶化度を維持または増大させる結晶化度促進剤；および

前記組成物の総重量オスモル濃度が250～450mosm/kgの範囲内となるよう

にする張度調整剤

の1種類以上を含むhGH調製物。

**【請求項 23】**

さらに保存料を含む、請求項2\_2に記載のhGH調製物。

**【請求項 24】**

前記保存料がフェノールである、請求項2\_2に記載のhGH調製物。

**【請求項 25】**

前記フェノールが0.2～0.3%w/vの濃度である、請求項2\_4に記載のhGH調製物。

**【請求項 26】**

さらに化学的安定剤を含む、請求項2\_2に記載のhGH調製物。

**【請求項 27】**

前記生物学的に適合性の緩衝液が1～150mMの範囲の緩衝塩濃度を有する、請求項2\_2に記載のhGH調製物。

**【請求項 28】**

前記緩衝塩が、酢酸塩、トリエタノールアミン、イミダゾール、リン酸塩、クエン酸塩およびTris-HClからなる群より選択される、請求項2\_7に記載のhGH調製物。

**【請求項 29】**

前記生物学的に適合性の緩衝液がリン酸ナトリウムである、請求項2\_2に記載のhGH調製物。

**【請求項 30】**

前記生物学的に適合性の緩衝液がリン酸ナトリウム緩衝液とクエン酸ナトリウム緩衝液を含む、請求項2\_2に記載のhGH調製物。

**【請求項 31】**

前記複合体の結晶化度を維持または増大させる前記結晶化度促進剤が酢酸ナトリウムまたはポリエチレングリコールを含む、請求項2\_2に記載のhGH調製物。

**【請求項 32】**

前記複合体の結晶化度を維持または増大させる前記結晶化度促進剤が1～25w/v%のPEGを含む、請求項2\_2に記載のhGH調製物。

**【請求項 33】**

前記複合体の結晶化度を維持または増大させる結晶化度促進剤がフェノールを含む、請求

項 2 2 に記載の h G H 調製物。

【請求項 3 4】

前記張度調整剤が、中性塩、塩化ナトリウム、酢酸ナトリウム、Tri s - H C L、その作用緩衝 pH 範囲外の緩衝塩、その緩衝 pH 範囲外の pH 範囲内のアミノ酸の塩、グリシンナトリウム塩、ポリオール、およびポリエチレングリコールからなる群より選択される、請求項 2 2 に記載の h G H 調製物。

【請求項 3 5】

反復用量を収容する容器内に配置された、請求項 2 2 に記載の h G H 調製物。

【請求項 3 6】

単回用量を収容する容器内に配置された、請求項 2 2 に記載の h G H 調製物。

【請求項 3 7】

前記容器が、テフロン（登録商標）コートされた栓またはゴム配合物 4 4 3 2 のいずれかである閉鎖部を含む、請求項 3 6 に記載の h G H 調製物。

【請求項 3 8】

0 . 2 m L ~ 1 . 0 m L の充填容積を有する容器内に配置された、請求項 2 2 に記載の h G H 調製物。

【請求項 3 9】

送達デバイス内に配置された、請求項 2 2 に記載の h G H 調製物。

【請求項 4 0】

ニードルフリー注射器内に配置された、請求項 2 2 に記載の h G H 調製物。

【請求項 4 1】

さらにヒアルロン酸を含む、請求項 2 2 に記載の h G H 調製物。

【請求項 4 2】

請求項 1 に記載の調製物の成分を合わせることを含む、h G H 調製物の作製方法。

【請求項 4 3】

請求項 2 2 に記載の調製物の成分を合わせることを含む、h G H 調製物の作製方法。

【請求項 4 4】

請求項 1 または請求項 2 2 の調製物の成分を容器内に 0 . 2 ~ 1 . 0 m l の充填容積まで配置することを含み、前記容器がシリンジである、h G H 調製物のパッケージング方法。

【請求項 4 5】

請求項 1 または請求項 2 2 の調製物の成分を容器内に 0 . 2 ~ 1 . 0 m l の反復用量を収容する充填容積まで配置することを含む、h G H 調製物のパッケージング方法。

【請求項 4 6】

請求項 1 または請求項 2 2 の h G H 調製物、および該調製物を患者に投与するための手段を含む、h G H 調製物を患者に送達するためのシステム。

【請求項 4 7】

内部に結晶化タンパク質の調製物が配置されたニードルフリー注射器。

【請求項 4 8】

再懸濁させると、

h G H または h G H 誘導体結晶の懸濁液、

緩衝液、

塩および

ポリエチレングリコール

を含む懸濁液をもたらす h G H または h G H 誘導体の凍結乾燥調製物。

【請求項 4 9】

該結晶の懸濁液が約 2 0 ~ 約 5 0 m g / m l の量で存在する、請求項 4 8 に記載の調製物。

【請求項 5 0】

緩衝液が Tri s を含む、請求項 4 8 に記載の調製物。

【請求項 5 1】

緩衝液がリン酸塩を含む、請求項5\_0に記載の調製物。

【請求項 5\_2】

緩衝液が、さらにTrisまたはヒスチジンを含む、請求項5\_1に記載の調製物。

【請求項 5\_3】

該懸濁液のpHが約7～約9である、請求項4\_8に記載の調製物。

【請求項 5\_4】

前記塩が塩化ナトリウムまたは酢酸ナトリウムを含む、請求項4\_8に記載の調製物。

【請求項 5\_5】

前記塩が約50mM～約100mMの量で存在する、請求項5\_4に記載の調製物。

【請求項 5\_6】

前記ポリエチレングリコールが、ポリエチレングリコール3350、6000または8000を含む、請求項4\_8に記載の調製物。

【請求項 5\_7】

前記ポリエチレングリコールが約2.5%～約10%の量で存在する、請求項5\_6に記載の調製物。

【請求項 5\_8】

該懸濁液が、

約20～約50mg/mLのhGH結晶の懸濁液；

Trisまたはリン酸塩とTrisもしくはヒスチジンいずれかとの併用緩衝液；

約7～約9のpH；

約50mM～約100mMの量の塩化ナトリウムまたは酢酸ナトリウム；および

約2.5%～約10%の量のポリエチレングリコール3350、6000または8000

0

を含む、請求項4\_8に記載の調製物。

【請求項 5\_9】

さらに保存料を含む、請求項4\_8に記載の調製物。

【請求項 6\_0】

前記保存料がフェノール、m-クレゾール、クロロブタノール、またはベンジルアルコールである、請求項5\_9に記載の調製物。

【請求項 6\_1】

該懸濁液が、シリコーン処理されたバイアルまたは表面コートされた容器閉鎖部内に配置される、請求項4\_8に記載の調製物。

【請求項 6\_2】

約-30～約10の一次乾燥サイクル

を含む、凍結乾燥された結晶性hGHの作製方法。

【請求項 6\_3】

さらに、約20～約40の二次乾燥サイクルを含む、請求項6\_2に記載の方法。

【請求項 6\_4】

請求項6\_2に記載の方法によってもたらされる生産物。

【請求項 6\_5】

25mg/mLのポリArg複合体型hGH結晶、25mMのTris、5%のPEG6000、pH7.0

を含むhGHの凍結乾燥調製物。

【請求項 6\_6】

25mg/mLのポリArg複合体型hGH結晶、25mMのTris、5%のPEG8000、pH7.5

を含むhGHの凍結乾燥調製物。

【請求項 6\_7】

25mg/mLのポリArg複合体型hGH結晶、25mMのTris、5%のPEG3350、pH7.5

を含む h G H の凍結乾燥調製物。

【請求項 6 8】

25 mg / mL のポリ Arg 複合体型 h G H 結晶、25 mM のヒスチジン、100 mM の NaCl、5 % の PEG 6000、pH 7.0

を含む h G H の凍結乾燥調製物。

【請求項 6 9】

25 mg / mL のポリ Arg 複合体型 h G H 結晶、25 mM の tris、1 % のスクロース、5 % の PEG 6000、pH 7.5

を含む h G H の凍結乾燥調製物。

【請求項 7 0】

再懸濁させた請求項 4 8 に記載の凍結乾燥物。

【請求項 7 1】

請求項 4 8 または 7 0 に記載の h G H 調製物、および

該調製物を患者に投与するための手段

を含む、h G H 調製物を患者に送達するためのシステム。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 8】

本開示の 1 つ以上の実施形態の詳細を、添付の図面および以下の詳細説明に示す。本開示の他の特徴、目的および利点は、詳細説明および図面ならびに特許請求の範囲から明らかとなる。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

高分子電解質複合体型組換えヒト成長ホルモンまたはヒト成長ホルモン誘導体 (h G H) 結晶；

塩緩衝液；

60 ~ 200 mM のナトリウムイオン濃度範囲を有するナトリウム塩；および  
懸濁化剤

の 1 種類以上を含む h G H 調製物。

(項目 2)

前記懸濁化剤がポリエチレングリコールである、項目 1 に記載の h G H 調製物。

(項目 3)

前記懸濁化剤が 2.5 ~ 20 % w / v のポリエチレングリコールである、項目 1 に記載の h G H 調製物。

(項目 4)

前記 h G H または h G H 誘導体が所定の期間または所定の条件で安定である、項目 1 に記載の h G H 調製物。

(項目 5)

前記 h G H または h G H 誘導体が所定の期間安定であり、前記期間が少なくとも 6 ヶ月である、項目 4 に記載の方法。

(項目 6)

前記 h G H または h G H 誘導体が所定の期間安定であり、前記期間が少なくとも 12 ヶ月である、項目 4 に記載の方法。

(項目 7)

pH が pH 6 ~ 7 である、項目 1 に記載の h G H 調製物。

(項目 8)

リン酸緩衝液を含み、pH が 6 ~ 7 の pH を有する、項目 1 に記載の h G H 調製物。

(項目9)

ポリアルギニン複合体型hGH結晶の濃度が5mg/mL～50mg/mLである、項目1に記載のhGH調製物。

(項目10)

該ポリアルギニン複合体型hGH結晶が約2～約100μmの粒径分布を有する、項目1に記載のhGH調製物。

(項目11)

ポリアルギニンに対するhGHの比が約3～約15である、項目1に記載のhGH調製物。

(項目12)

シリンダー型のシリコーン処理された容器内の上部空間がないか、または10mmまでの上部空間を有する容器内に配置された、項目1に記載のhGH調製物。

(項目13)

前記容器が、テフロン（登録商標）コートされた栓またはゴム配合物4432のいずれかである閉鎖部を含む、項目12に記載のhGH調製物。

(項目14)

反復用量を収容する容器内に配置された、項目1に記載のhGH調製物。

(項目15)

単回用量を収容する容器内に配置された、項目1に記載のhGH調製物。

(項目16)

0.2mL～1.0mLの充填容積を有する容器内に配置された、項目1に記載のhGH調製物。

(項目17)

送達デバイス内に配置された、項目1に記載のhGH調製物。

(項目18)

29ゲージ以下の針を有するシリンジ内に配置された、項目1に記載のhGH調製物。

(項目19)

ニードルフリー注射器内に配置された、項目1に記載のhGH調製物。

(項目20)

前記hGHが5～100mg/mLで存在する、項目1に記載のhGH調製物。

(項目21)

さらに抗菌剤を含む、項目1に記載のhGH調製物。

(項目22)

さらにヒアルロン酸を含む、項目1に記載の調製物。

(項目23)

前記調製物が懸濁剤以外のポリマーを含まない、項目1に記載のhGH調製物。

(項目24)

前記調製物がヒスチジン緩衝液を含まない、項目1に記載のhGH調製物。

(項目25)

さらに保存料を含む、項目1に記載のhGH調製物。

(項目26)

前記保存料がフェノールである、項目25に記載のhGH調製物。

(項目27)

5～50mg/mLのポリアルギニン複合体型組換えヒト成長ホルモンまたはヒト成長ホルモン誘導体（hGH）結晶；

6.1～6.8のpHのリン酸緩衝液；

60～200mMの塩化ナトリウムまたは酢酸ナトリウム；

2.5～20%のポリエチレングリコール

を含み；

10mm以下の上部空間を有するシリコーン処理されたプレフィルドシリンジ内に；

0.2~1.0 ml の容量で、

配置された hGH 調製物。

(項目 28)

前記シリングが 29 ゲージ以下の針を有する、項目 27 に記載の hGH 調製物。

(項目 29)

ニードルフリー注射器内に配置された、項目 27 に記載の hGH 調製物。

(項目 30)

高分子電解質でコートされた hGH 結晶の懸濁液であって、該結晶性 hGH の濃度が 5~100 mg / mL である懸濁液；

前記複合体の結晶化度を、好ましくは pH 範囲 5.0~8.0 に維持する生物学的に適合性の緩衝液；

前記複合体の結晶化度を維持または増大させる結晶化度促進剤；および

前記組成物の総重量オスモル濃度が 250~450 mosm / kg の範囲内となるよう  
にする張度調整剤

の 1 種類以上を含む hGH 調製物。

(項目 31)

さらに保存料を含む、項目 30 に記載の hGH 調製物。

(項目 32)

前記保存料がフェノールである、項目 30 に記載の hGH 調製物。

(項目 33)

前記フェノールが 0.2~0.3% w / v の濃度である、項目 32 に記載の hGH 調製物

。

(項目 34)

さらに化学的安定剤を含む、項目 30 に記載の hGH 調製物。

(項目 35)

前記生物学的に適合性の緩衝液が 1~150 mM の範囲の緩衝塩濃度を有する、項目 30  
に記載の hGH 調製物。

(項目 36)

前記緩衝塩が、酢酸塩、トリエタノールアミン、イミダゾール、リン酸塩、クエン酸塩お  
よび Tris-HCl からなる群より選択される、項目 35 に記載の hGH 調製物。

(項目 37)

前記生物学的に適合性の緩衝液がリン酸ナトリウムである、項目 30 に記載の hGH 調製物。

(項目 38)

前記生物学的に適合性の緩衝液がリン酸ナトリウム緩衝液とクエン酸ナトリウム緩衝液を  
含む、項目 30 に記載の hGH 調製物。

(項目 39)

前記複合体の結晶化度を維持または増大させる前記結晶化度促進剤が酢酸ナトリウムまたは  
ポリエチレングリコールを含む、項目 30 に記載の hGH 調製物。

(項目 40)

前記複合体の結晶化度を維持または増大させる前記結晶化度促進剤が 1~25 w / v % の  
PEG を含む、項目 30 に記載の hGH 調製物。

(項目 41)

前記複合体の結晶化度を維持または増大させる結晶化度促進剤がフェノールを含む、項目  
30 に記載の hGH 調製物。

(項目 42)

前記張度調整剤が、中性塩、塩化ナトリウム、酢酸ナトリウム、Tris-HCL、その  
作用緩衝 pH 範囲外の緩衝塩、その緩衝 pH 範囲外の pH 範囲内のアミノ酸の塩、グリシ  
ンナトリウム塩、ポリオール、およびポリエチレングリコールからなる群より選択される  
、項目 30 に記載の hGH 調製物。

(項目43)

反復用量を収容する容器内に配置された、項目30に記載のhGH調製物。

(項目44)

単回用量を収容する容器内に配置された、項目30に記載のhGH調製物。

(項目45)

前記容器が、テフロン（登録商標）コートされた栓またはゴム配合物4432のいずれかである閉鎖部を含む、項目44に記載のhGH調製物。

(項目46)

0.2mL～1.0mLの充填容積を有する容器内に配置された、項目30に記載のhGH調製物。

(項目47)

送達デバイス内に配置された、項目30に記載のhGH調製物。

(項目48)

ニードルフリー注射器内に配置された、項目30に記載のhGH調製物。

(項目49)

さらにヒアルロン酸を含む、項目30に記載の調製物。

(項目50)

項目1に記載の調製物の成分を合わせることを含む、hGH調製物の作製方法。

(項目51)

項目30に記載の調製物の成分を合わせることを含む、hGH調製物の作製方法。

(項目52)

項目1または項目30の調製物の成分を容器内に0.2～1.0mLの充填容積まで配置することを含み、前記容器がシリンジである、hGH調製物のパッケージング方法。

(項目53)

項目1または項目30の調製物の成分を容器内に0.2～1.0mLの反復用量を収容する充填容積まで配置することを含む、hGH調製物のパッケージング方法。

(項目54)

項目1または項目30のhGH調製物を提供すること、および該調製物を患者に投与することを含む、hGH調製物を患者に送達する方法。

(項目55)

関係者に、項目1または項目30の調製物の成分を含むhGH調製物が所定の期間または所定の条件で安定であることを指示することを含む、hGH調製物またはhGH調製物に関する情報を関係者に提供する方法。

(項目56)

該調製物が所定の期間安定であり、前記期間が少なくとも6ヶ月である、項目55に記載の方法。

(項目57)

該調製物が所定の期間安定であり、前記期間が少なくとも12ヶ月である、項目55に記載の方法。

(項目58)

該調製物が所定の条件で安定であり、前記条件が温度である、項目55に記載の方法。

(項目59)

該調製物が所定の条件で安定であり、前記条件が室温である、項目55に記載の方法。

(項目60)

hGH調製物が所定の期間または所定の条件で安定であることのエビデンスを提供すること、または安定であると明示することを含む、標準を満たす方法。

(項目61)

該調製物が所定の期間安定であり、前記期間が少なくとも6ヶ月である、項目60に記載の方法。

(項目62)

該調製物が所定の期間安定であり、前記期間が少なくとも12ヶ月である、項目60に記載の方法。

(項目63)

該調製物が所定の条件で安定であり、前記条件が温度である、項目60に記載の方法。

(項目64)

該調製物が所定の条件で安定であり、前記条件が室温である、項目60に記載の方法。

(項目65)

内部に結晶化タンパク質の調製物が配置されたニードルフリー注射器。

(項目66)

前記調製物が結晶の溶液である、項目65に記載のニードルフリー注射器。

(項目67)

前記結晶は架橋されたものである、項目65に記載のニードルフリー注射器。

(項目68)

前記結晶が高分子電解質との複合体型である、項目65に記載のニードルフリー注射器。

(項目69)

前記調製物がhGHまたはhGH誘導体のものである、項目65に記載のニードルフリー注射器。

(項目70)

前記調製物が、項目1または項目30のhGHまたはhGH誘導体調製物である、項目65に記載のニードルフリー注射器。

(項目71)

前記調製物がワクチンではない、項目65に記載のニードルフリー注射器。

(項目72)

前記調製物中の結晶が、注射器の送達オリフィスの直径の0.5以下の平均最大寸法を有する、項目65に記載のニードルフリー注射器。

(項目73)

前記調製物が、さらにヒアルロン酸を含む、項目65に記載のニードルフリー注射器。

(項目74)

前記調製物中のタンパク質の濃度が約100mg/ml未満である、項目65に記載のニードルフリー注射器。

(項目75)

結晶化タンパク質調製物をニードルフリー注射器内に配置して供給すること、および前記薬物を前記被検体に注射することを含む、結晶化タンパク質調製物を被検体に送達する方法。

(項目76)

前記調製物が結晶の溶液である、項目75に記載の方法。

(項目77)

前記結晶は架橋されたものである、項目75に記載の方法。

(項目78)

前記結晶が高分子電解質との複合体型である、項目75に記載の方法。

(項目79)

前記調製物がhGHまたはhGH誘導体のものである、項目75に記載の方法。

(項目80)

前記調製物が、項目1または項目30のhGHまたはhGH誘導体調製物である、項目75に記載の方法。

(項目81)

前記調製物がワクチンではない、項目75に記載の方法。

(項目82)

前記調製物中の結晶が、注射器の送達オリフィスの直径の0.5以下の平均最大寸法を有する、項目75に記載の方法。

(項目83)

前記調製物が、さらにヒアルロン酸を含む、項目75に記載の方法。

(項目84)

前記調製物中のタンパク質の濃度が約100mg/ml未満である、項目75に記載の方法。

(項目85)

再懸濁させると、

hGHまたはhGH誘導体結晶の懸濁液、

緩衝液、

塩および

ポリエチレングリコール

を含む懸濁液をもたらすhGHまたはhGH誘導体の凍結乾燥調製物。

(項目86)

該結晶の懸濁液が約20～約50mg/mlの量で存在する、項目85に記載の調製物。

(項目87)

緩衝液がTrisを含む、項目85に記載の調製物。

(項目88)

緩衝液がリン酸塩を含む、項目87に記載の調製物。

(項目89)

緩衝液が、さらにTrisまたはヒスチジンを含む、項目88に記載の調製物。

(項目90)

該懸濁液のpHが約7～約9である、項目85に記載の調製物。

(項目91)

前記塩が塩化ナトリウムまたは酢酸ナトリウムを含む、項目85に記載の調製物。

(項目92)

前記塩が約50mM～約100mMの量で存在する、項目91に記載の調製物。

(項目93)

前記ポリエチレングリコールが、ポリエチレングリコール3350、6000または8000を含む、項目85に記載の調製物。

(項目94)

前記ポリエチレングリコールが約2.5%～約10%の量で存在する、項目93に記載の調製物。

(項目95)

該懸濁液が、

約20～約50mg/mlのhGH結晶の懸濁液；

Trisまたはリン酸塩とTrisもしくはヒスチジンいずれかとの併用緩衝液；

約7～約9のpH；

約50mM～約100mMの量の塩化ナトリウムまたは酢酸ナトリウム；および

約2.5%～約10%の量のポリエチレングリコール3350、6000または8000

を含む、項目85に記載の調製物。

(項目96)

さらに保存料を含む、項目85に記載の調製物。

(項目97)

前記保存料がフェノール、m-クレゾール、クロロブタノール、またはベンジルアルコールである、項目96に記載の調製物。

(項目98)

該懸濁液が、シリコーン処理されたバイアルまたは表面コートされた容器閉鎖部内に配置される、項目85に記載の調製物。

(項目99)

約 - 3 0 ~ 約 1 0 の一次乾燥サイクル

を含む、凍結乾燥された結晶性 h G H の作製方法。

(項目 1 0 0 )

さらに、約 2 0 ~ 約 4 0 の二次乾燥サイクルを含む、項目 9 9 に記載の方法。

(項目 1 0 1 )

項目 9 9 に記載の方法によってもたらされる生産物。

(項目 1 0 2 )

2 5 m g / m L のポリ A r g 複合体型 h G H 結晶、2 5 m M の T r i s 、1 0 0 m M の酢酸 N a 、5 % の P E G 6 0 0 0 、p H 7 . 5

を含む h G H の凍結乾燥調製物。

(項目 1 0 3 )

2 5 m g / m L のポリ A r g 複合体型 h G H 結晶、2 5 m M の T r i s 、1 0 0 m M の酢酸 N a 、5 % の P E G 6 0 0 0 、p H 7 . 5

からなる h G H の凍結乾燥調製物。

(項目 1 0 4 )

2 5 m g / m L のポリ A r g 複合体型 h G H 結晶、2 5 m M の T r i s 、0 . 2 % の H A 、1 0 0 m M の酢酸 N a 、5 % の P E G 6 0 0 0 、p H 7 . 5

を含む h G H の凍結乾燥調製物。

(項目 1 0 5 )

2 5 m g / m L のポリ A r g 複合体型 h G H 結晶、2 5 m M の T r i s 、0 . 2 % の H A 、1 0 0 m M の酢酸 N a 、5 % の P E G 6 0 0 0 、p H 7 . 5

からなる h G H の凍結乾燥調製物。

(項目 1 0 6 )

2 5 m g / m L のポリ A r g 複合体型 h G H 結晶、2 5 m M の t r i s 、5 % の P E G 6 0 0 0 、p H 7 . 0

を含む h G H の凍結乾燥調製物。

(項目 1 0 7 )

2 5 m g / m L のポリ A r g 複合体型 h G H 結晶、2 5 m M の t r i s 、5 % の P E G 6 0 0 0 、p H 7 . 0

からなる h G H の凍結乾燥調製物。

(項目 1 0 8 )

2 5 m g / m L のポリ A r g 複合体型 h G H 結晶、2 5 m M の t r i s 、5 % の P E G 6 0 0 0 、p H 7 . 5

を含む h G H の凍結乾燥調製物。

(項目 1 0 9 )

2 5 m g / m L のポリ A r g 複合体型 h G H 結晶、2 5 m M の t r i s 、5 % の P E G 6 0 0 0 、p H 7 . 5

からなる h G H の凍結乾燥調製物。

(項目 1 1 0 )

2 5 m g / m L のポリ A r g 複合体型 h G H 結晶、2 5 m M の t r i s 、5 % の P E G 8 0 0 0 、p H 7 . 5

を含む h G H の凍結乾燥調製物。

(項目 1 1 1 )

2 5 m g / m L のポリ A r g 複合体型 h G H 結晶、2 5 m M の t r i s 、5 % の P E G 8 0 0 0 、p H 7 . 5

からなる h G H の凍結乾燥調製物。

(項目 1 1 2 )

2 5 m g / m L のポリ A r g 複合体型 h G H 結晶、2 5 m M の t r i s 、5 % の P E G 3 3 5 0 、p H 7 . 5

を含む h G H の凍結乾燥調製物。

(項目113)

25mg/mLのポリArg複合体型hGH結晶、25mMのtris、5%のPEG3350、pH7.5

からなるhGHの凍結乾燥調製物。

(項目114)

25mg/mLのポリArg複合体型hGH結晶、25mMのtris、100mMのNaCl、5%のPEG6000、pH7.5

を含むhGHの凍結乾燥調製物。

(項目115)

25mg/mLのポリArg複合体型hGH結晶、25mMのtris、100mMのNaCl、5%のPEG6000、pH7.5

からなるhGHの凍結乾燥調製物。

(項目116)

25mg/mLのポリArg複合体型hGH結晶、25mMのtris、100mMのNaCl、5%のPEG8000、pH7.5

を含むhGHの凍結乾燥調製物。

(項目117)

25mg/mLのポリArg複合体型hGH結晶、25mMのtris、100mMのNaCl、5%のPEG8000、pH7.5

からなるhGHの凍結乾燥調製物。

(項目118)

25mg/mLのポリArg複合体型hGH結晶、25mMのtris、100mMのNaCl、5%のPEG3350、pH7.5

を含むhGHの凍結乾燥調製物。

(項目119)

25mg/mLのポリArg複合体型hGH結晶、25mMのtris、100mMのNaCl、5%のPEG3350、pH7.5

からなるhGHの凍結乾燥調製物。

(項目120)

25mg/mLのポリArg複合体型hGH結晶、25mMのヒスチジン、100mMのNaCl、5%のPEG6000、pH7.0

を含むhGHの凍結乾燥調製物。

(項目121)

25mg/mLのポリArg複合体型hGH結晶、25mMのヒスチジン、100mMのNaCl、5%のPEG6000、pH7.0

からなるhGHの凍結乾燥調製物。

(項目122)

25mg/mLのポリArg複合体型hGH結晶、25mMのtris、1%のスクロース、5%のPEG6000、pH7.5

を含むhGHの凍結乾燥調製物。

(項目123)

25mg/mLのポリArg複合体型hGH結晶、25mMのtris、1%のスクロース、5%のPEG6000、pH7.5

からなるhGHの凍結乾燥調製物。

(項目124)

再懸濁させた項目85に記載の凍結乾燥物。

(項目125)

項目85または124に記載のhGH調製物を提供すること、および

患者に投与すること

を含む、hGH調製物を患者に送達する方法。