

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107080832 B

(45) 授权公告日 2021.05.07

(21) 申请号 201610930206.3

(51) Int.CI.

(22) 申请日 2011.09.29

A61K 38/095 (2019.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 9/08 (2006.01)

申请公布号 CN 107080832 A

A61K 47/18 (2006.01)

(43) 申请公布日 2017.08.22

A61K 47/12 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 15/04 (2006.01)

10251690.3 2010.09.30 EP

A61P 15/14 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 7/06 (2006.01)

201180046454.7 2011.09.29

A61P 7/04 (2006.01)

(73) 专利权人 辉凌公司

A61P 29/00 (2006.01)

地址 荷兰霍夫多普

A61P 15/00 (2006.01)

(72) 发明人 安德斯·尼尔森

A61P 1/00 (2006.01)

马蒂亚斯·马尔姆

A61P 1/10 (2006.01)

卡齐米日·维希涅夫斯基

A61P 1/14 (2006.01)

布里塔·西克曼

A61P 25/00 (2006.01)

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

A61P 25/22 (2006.01)

公司 11021

A61P 25/24 (2006.01)

代理人 张莹

A61P 17/02 (2006.01)

审查员 徐丹

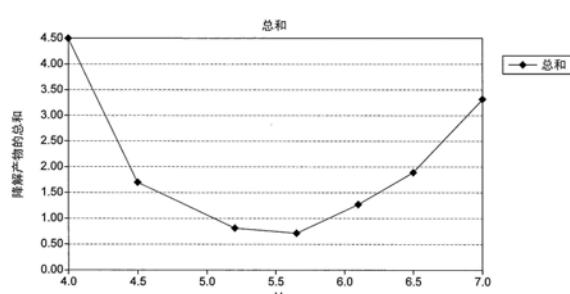
权利要求书2页 说明书20页 附图8页

(54) 发明名称

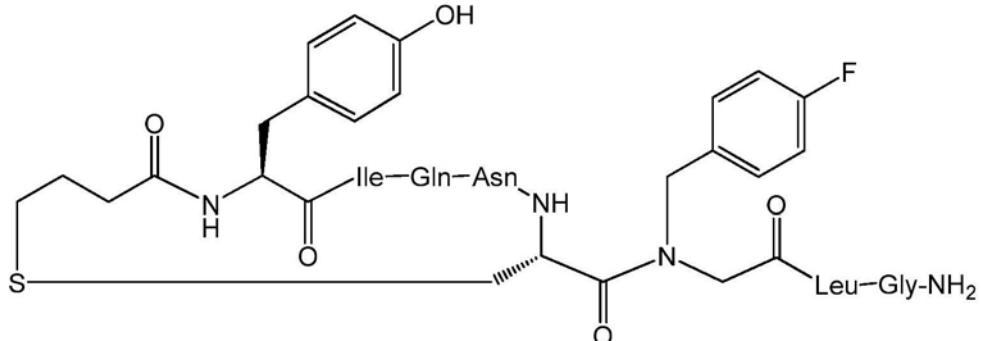
药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及具有改善的稳定性的药物组合物。



1. 一种液体组合物，所述液体组合物包含：根据式(II)的药物活性化合物：



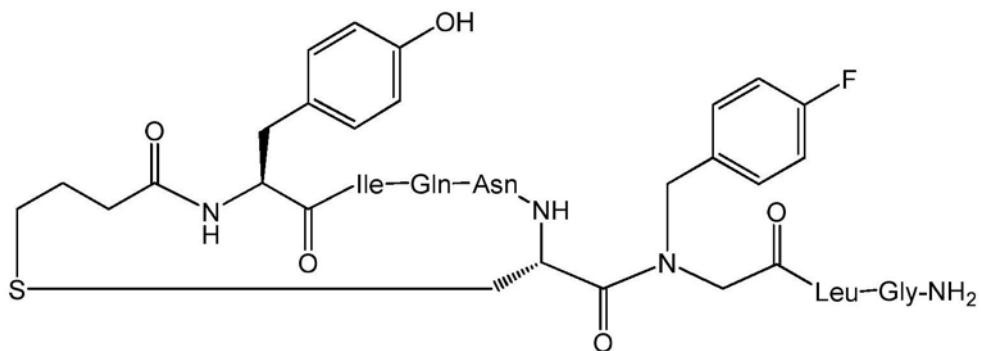
(II)

(FE 202767)，或其药用盐；其中所述组合物的pH为5.26至5.8，其中所述组合物另外包含缓冲液，所述缓冲液是柠檬酸盐缓冲液、柠檬酸盐-磷酸盐缓冲液、琥珀酸缓冲液或乙酸缓冲液。

2. 根据权利要求1的组合物，其中所述组合物的pH为5.26至5.75。
3. 根据权利要求1的组合物，其中所述缓冲液是柠檬酸盐/磷酸盐缓冲液。
4. 根据权利要求1的组合物，其中所述液体组合物中所述式(II)的化合物的浓度为0.01至4mg/mL。
5. 根据权利要求4的组合物，其中所述液体组合物中所述式(II)的化合物的浓度为0.05至2mg/mL。
6. 根据权利要求4的组合物，其中所述液体组合物中所述式(II)的化合物的浓度为0.1至1.4mg/mL。
7. 根据权利要求4的组合物，其中所述液体组合物中所述式(II)的化合物的浓度为0.2至0.7mg/mL。
8. 根据权利要求1的组合物，所述组合物还包含抗氧化剂。
9. 根据权利要求8的组合物，其中所述抗氧化剂选自甲硫氨酸、EDTA、或甲硫氨酸和EDTA的组合。
10. 根据权利要求1的组合物，所述组合物还包含等渗剂。
11. 根据权利要求10的组合物，其中所述等渗剂是NaCl。
12. 根据权利要求1的组合物，其用于治疗妥协的泌乳期病症、分娩诱导病损、子宫张力缺失病症、过度出血、炎症、疼痛、男性和女性性功能障碍、肠易激综合征(IBS)、便秘、胃肠梗阻、孤独症、紧张、焦虑、抑郁、焦虑性障碍、手术性失血、产后出血、伤口愈合、感染、胎盘分娩病损、骨质疏松症，或用于诊断癌症或胎盘功能不全的方法中。
13. 根据权利要求1的组合物，其用于制备用于治疗妥协的泌乳期病症、分娩诱导病损、子宫张力缺失病症、过度出血、炎症、疼痛、男性和女性性功能障碍、肠易激综合征(IBS)、便秘、胃肠梗阻、孤独症、紧张、焦虑、抑郁、焦虑性障碍、手术性失血、产后出血、伤口愈合、感染、胎盘分娩病损、骨质疏松症的药物；或用于制备用于诊断癌症或胎盘功能不全的物质。
14. 根据权利要求12或13的组合物，其中所述疼痛是腹痛或背痛。
15. 根据权利要求12或13的组合物，其中所述炎症是乳腺炎。
16. 根据权利要求1的组合物在制备药物中的应用，所述药物用于一种治疗妥协的泌乳

期病症、分娩诱导病损、子宫张力缺失病症、过度出血、炎症、疼痛、男性和女性性功能障碍、肠易激综合征 (IBS)、便秘、胃肠梗阻、孤独症、紧张、焦虑、抑郁、焦虑性障碍、手术性失血、产后出血、伤口愈合、感染、胎盘分娩病损、骨质疏松症的方法，和一种用于诊断癌症和胎盘功能不全的方法，所述方法包括：向有需要的患者给药液体药物组合物，所述组合物包含根据如上所定义的式 (II) 的药物化合物或其药物活性盐；其中所述组合物的 pH 为 5.26 至 5.8。

17. 根据权利要求 16 的应用，其中所述疼痛是腹痛或背痛。
18. 根据权利要求 16 的应用，其中所述炎症是乳腺炎。
19. 根据权利要求 1 的组合物在制备药物中的应用，所述药物用于一种治疗子宫张力缺失或在经阴道分娩后的过度出血的方法，所述方法包括向有需要的患者给药根据权利要求 1 的组合物的步骤。
20. 一种多部分的试剂盒，所述试剂盒包括：液体药物组合物，所述组合物包含根据式 (II) 的药物活性化合物：



(II)

(FE 202767)，或其药物活性盐，其中所述组合物的 pH 为 5.26 至 5.8，所述组合物另外包含缓冲液，所述缓冲液是柠檬酸盐缓冲液、柠檬酸盐-磷酸盐缓冲液、琥珀酸缓冲液或乙酸缓冲液；和用于所述组合物的容器。

21. 一种多部分的试剂盒，所述试剂盒包括：液体药物组合物，所述组合物包含权利要求 20 中所述的式 (II) 的药物活性化合物或其盐和任选的抗氧化剂，其中所述组合物的 pH 为 5.26 至 5.8，所述组合物另外包含缓冲液，所述缓冲液是柠檬酸盐缓冲液、柠檬酸盐-磷酸盐缓冲液、琥珀酸缓冲液或乙酸缓冲液；和用于所述组合物的容器。

药物组合物

[0001] 本发明涉及药物组合物，例如用于治疗产后出血 (PPH) 或其他医学应用的药物组合物。尤其，本发明涉及例如在室温或环境温度具有改善的稳定性的药物组合物。

[0002] 产后出血 (PPH) 是发展中国家以及工业化世界中怀孕相关死亡或严重发病的主要原因之一。其是一种潜在威胁生命的病症，这由每年约140,000例(每四分钟一例)死亡所证实，这些大多数是在未获得足够产科健康护理的女性中。虽然该问题在数字上是重要的，但不是所有工业化世界的区域都受到类似影响，并且在欧洲，与母亲出血相关的死亡率在国家之间有很大不同。在欧洲国家范围内的11个地区进行的基于人口的调查显示严重出血的比率介于怀孕的0.1%至0.9% (MOMS-B组, 1999)。有很好的理由相信临床实践的差异对于发病率/死亡率的差异可能是非常重要的。在英国，覆盖1994-1996年的Confidential Enquiry into Maternal Deaths (关于母亲死亡的秘密调查) 显示，在所有产科单位都采取行动以建立用于管理第三阶段和产后出血的指导方针之后，在不复杂的经阴道降生中没有因出血所致的死亡 (Department of Health et al (卫生部等), 1998)。此成绩支持以下设想：临床管理在预防严重母亲出血方面具有重要作用。

[0003] PPH难以管理，因为在分娩单位对失血的评估是不可靠的。经常采取行动以响应于母亲征候如低血压或不适的发展而不是基于评估的失血。延迟的行动是造成许多严重出血病例的原因，并且可能需要立即的手术，因为使用其他治疗方法所花费的时间对于患者将是危险的。这些考虑表示支持应用以下策略：向所有产妇例行预防性施用子宫收缩药。对这样的策略的情形被以下事实所强化：子宫张力缺失 (uterine atony) 是造成PPH的最显著原因。子宫张力缺失是子宫肌肉组织中紧张性丧失。正常地，子宫肌肉的收缩压缩血管并减小流量。这增加了血凝固的可能性并防止出血。因此，子宫肌肉收缩的缺乏可以导致急性出血。临幊上，75-80%的产后出血是由于子宫张力缺失所致。

[0004] 综述已经显示有说服力的证据，其支持例行预防性施用子宫收缩药，单独地或是作为劳动的第三阶段的实体主动管理 (AMTS) 的部分；AMTS通常被定义为利用三部分进行干预：预防性给药子宫收缩剂，及早期脐带钳夹 (early cord clamping) 和控制性脐带牵引 (controlled cord traction)。此外，显示AMTS在“低风险”和“高风险”妇女中是等效的。目前，在所有经阴道医院分娩中使用子宫收缩药作为预防以防止严重出血在欧洲大部分国家是例行临床管理，并且该实践在全球范围内正在增加。

[0005] 目前可获得的子宫收缩药有催产素，麦角托辛 (ergometrine)、**Syntometrine®** (催产素和麦角托辛的组合) 和米索前列醇 (misoprostol)。然而，这些不是没有缺点。米索前列醇经口给药或阴道给药，并且不如注射子宫收缩药有效；通常推荐的是在可利用注射子宫收缩药的情况下不使用米索前列醇。**Syntometrine®** 在欧洲仅在少数国家得到许可。它可能比单独的催产素更有效，但是其与更多的副作用相关联，尤其是恶心和呕吐。此外，它不适用于具有高血压、先兆子痫和心脏疾病的妇女，由此降低其用于例行预防性用途的适用性。催产素自身的缺点是半衰期短。虽然这可以通过作为连续静脉内灌注给药以提供持续的子宫收缩活性来克服，但是相比于单次注射，这更不方便。如果作为单次推注剂量给药，不论是静脉内还是肌肉内注射，都需要密切监测子宫紧张性，并且由于短的半衰期可能

需要额外的子宫收缩药。

[0006] 卡贝缩宫素 (carbetocin) [(1-去氨基-1-单甲酰 (monocarba)-2(0-甲基)-酪氨酸) 催产素] 是催产素的长效合成类似物, 具有激动剂作用。卡贝缩宫素 (PABAL[®], DURATOCIN[®]) 目前被批准用于预防在硬膜外麻醉或脊髓麻醉下通过剖腹生产术分娩婴儿之后的子宫张力缺失。在其目前的市场化用法中, 静脉给药卡贝缩宫素提供约40分钟的半衰期, 这是报道的催产素半衰期 (4至10分钟) 的4至10倍。然而, 使用肌肉内注射, 卡贝缩宫素在不到三十分钟内达到峰值血浆浓度并且具有80%的生物利用度 (W Rath, European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology (产科学妇科学和生殖生物学欧洲杂志) 147 (2009) 15-20)。因此, 卡贝缩宫素具有接近用于例行产后出血预防 (在所有医院经阴道分娩中提供) 的理想药物的潜能, 因为它适于肌肉内注射和静脉内给药两者, 从而提供方便性和简单实现; 其作用快速发作; 长效, 尤其与催产素相比; 极少与有害药物反应相关联; 并且具有极好的耐受性。在公开的临床试验中, 卡贝缩宫素已经显示与催产素和Syntometrine[®] 类似的效力或者甚至更好效力的倾向, 这在许多结果上被证实: 失血 (测量的或评估的), 失血发生>500ml, 额外使用子宫收缩药或总的子宫收缩干预。因此, 相对于目前可用的用于预防经阴道分娩后的子宫张力缺失和过度出血的选择, 卡贝缩宫素可以提供改进。与催产素相比, 其优点主要是它将替代对于连续灌注或额外子宫收缩干预的需要。实践中, 卡贝缩宫素具有替代2-4小时的产后例行灌注疗法, 和/或相对于催产素推注改善结果的潜力。此外, 任何额外干预的减少表示使用卡贝缩宫素的有利药物经济情况。与Syntometrine[®] 相比, 其优点主要是更好的耐受性和安全性以及没有重要的禁忌证。在任何一种情况中, 卡贝缩宫素都更适于, 并且可能有利于例行预防性用途的实现。

[0007] 目前的卡贝缩宫素制剂 (PABAL[®] 100 微克 / mL 注射液, Ferring Pharmaceuticals Limited) 不是室温 (RT) 稳定的并且需要在2-8°C温度冷藏储存。因此, 需要这样的卡贝缩宫素制剂, 其在长达两年的时间是室温 (例如在25°C和60%相对湿度) 稳定的, 允许例如在救护车上使用。这将在气候带I/II提供优势。更重要地, 需要这样的制剂, 所述制剂在气候带III/IV (高温, 例如热带) 地区可以非冷藏地储存-即满足针对这些气候带的温度和湿度稳定性要求, 例如, 被证明的在30°C和高达75%的相对湿度的长期温度稳定性。气候带术语为FDA和EMEA所用, 并且是本领域技术人员熟悉的。因此, 气候带I是温带气候; 气候带II是亚热带气候和地中海气候; 气候带III是干热; 并且气候带IV是湿热。

[0008] 根据本发明, 提供了一种液体组合物 (例如液体药物组合物), 其包含卡贝缩宫素或其药物活性盐; 其中所述组合物的pH为5.0至6.0。所述组合物的pH可以为5.1至6.0, 例如5.2至6, 例如5.26至6。所述组合物的pH可以为5.15至5.75, 例如5.2至5.65。所述组合物的pH可以为5.26至5.8, 例如5.26至5.75, 例如5.26至5.7, 例如5.26至5.65, 例如5.4至5.65。优选地, 该液体组合物 (例如液体药物组合物) 包含卡贝缩宫素。

[0009] 优选地, 所述组合物是含水组合物 (例如含水药物组合物), 其包含卡贝缩宫素或其药物活性盐; 其中所述组合物的pH为5.0至6.0。所述组合物的pH可以为5.1至6.0, 例如5.2至6, 例如5.26至6。所述组合物的pH可以为5.15至5.75, 例如5.2至5.65。所述组合物的pH可以为5.26至5.8, 例如5.26至5.75, 例如5.26至5.7, 例如5.26至5.65, 例如5.4至5.65。

应当理解,本发明的组合物优选是水溶液。虽然水(例如注射用水或WFI)是优选的溶剂,但也可以使用其他溶剂(水与其他药用溶剂、药用醇等的混合物)。

[0010] 申请人已经发现(实施例1至3),包含卡贝缩宫素或其药物活性盐,并且具有在限制的具体pH范围内的pH的组合物,例如药物组合物,可以在室温(例如在25°C和60%相对湿度)储存持续的时间(例如长达2年)。所述组合物也可以具有在30°C和40°C并且高达75%的相对湿度的长期温度稳定性,并且因此适于用于气候带III/IV区域而不需要冷藏。

[0011] 所述组合物可以包括(包含)缓冲剂,例如药用缓冲剂。本文中,术语缓冲剂是这样的试剂,其能够促使酸或碱溶液达到某一pH状态,然后防止从该状态的改变;换言之,缓冲剂是这样的试剂,其被添加到已经是酸性或碱性的溶液中以改变pH,然后将pH保持在改变的水平。通常,缓冲剂是弱酸或弱碱,其将被包含在缓冲溶液中,并且负责在这些溶液中观察到的缓冲作用。缓冲剂可以是,例如,乙酸,己二酸,柠檬酸,马来酸,琥珀酸或磷酸盐(例如磷酸钠,例如二水合磷酸氢二钠。优选地,缓冲剂是琥珀酸。所述组合物可以包含单个缓冲剂(即不包含两种以上缓冲剂)。所述组合物可以包含两种以上的缓冲剂(例如柠檬酸和磷酸盐(例如磷酸钠)。

[0012] 在另一个方面,所述组合物可以包括(包含)缓冲液溶液。本文中,术语缓冲液或缓冲溶液是指这样的溶液,该溶液包含弱酸及其共轭碱或弱碱及其共轭酸的混合物,其具有如下的性质,即当添加少量的强酸或碱时溶液的pH变化很小,以致缓冲液(溶液)的pH得以维持。缓冲液(溶液)可以是,例如,柠檬酸盐缓冲液(溶液),其包含柠檬酸和柠檬酸盐(例如柠檬酸钠);琥珀酸盐缓冲液(溶液),其包含琥珀酸和琥珀酸盐(例如琥珀酸钠),乙酸盐缓冲液(溶液),其包含乙酸和乙酸盐(例如乙酸钠);柠檬酸盐/磷酸盐缓冲液(溶液),其包含柠檬酸和磷酸盐;或磷酸盐缓冲液(溶液),其包含例如磷酸盐(磷酸二氢钠)及其共轭碱,(磷酸氢二钠)。优选的缓冲液是琥珀酸盐缓冲液。所述组合物可以包含单一缓冲液(即不包含两种以上的缓冲液)。所述组合物可以包含两种以上的缓冲液。

[0013] 申请人已经发现包含琥珀酸缓冲剂(或使用琥珀酸盐缓冲液)可以提供有效的室温稳定性(例如在25°C和60%相对湿度),同时可能提供额外的优势-例如,与其他缓冲制剂相比,使用琥珀酸缓冲剂或琥珀酸盐缓冲液可以有助于减少注射部位反应及相关疼痛。

[0014] 液体(组合物例如含水组合物)中的卡贝缩宫素的浓度可以为0.01至55mg/mL,例如0.01至50mg/mL,例如0.01至10mg/mL,例如0.01至1.5mg/mL,优选为0.05至0.5mg/mL,例如0.1mg/mL。液体(组合物例如含水组合物)中的卡贝缩宫素的浓度可以为,例如,1mg/mL,10mg/mL,50mg/mL等。

[0015] 本发明的组合物还可以包含抗氧化剂。抗氧化剂可以是本领域中通常使用的任何抗氧化剂,例如被批准用作药物赋形剂的任何抗氧化剂。例如,抗氧化剂可以是甲硫氨酸、EDTA、丁基化羟基甲苯、焦亚硫酸钠等。优选地,抗氧化剂以0.01%至10%(w/v),例如0.05%至5%(w/v),最优选0.08%至1%(w/v)的量存在。优选地,抗氧化剂是甲硫氨酸、EDTA,或甲硫氨酸和EDTA的组合。例如,抗氧化剂可以是甲硫氨酸并且以0.1%w/v(或1mg/mL-参见实施例2)的量存在。

[0016] 所述组合物还可以包含等渗剂。等渗剂,例如甘露醇或NaCl,在本领域是已知的。优选地,等渗剂以足以提供等渗组合物(溶液)的量存在,例如以0.01%至10%(w/v)的量存在。优选地,等渗剂是甘露醇。如果等渗剂是甘露醇,则它可以以0.5%至7.5%(w/v)、更优

选4.0%至5.5% (w/v)、例如5.0% (w/v) 的量存在。如果等渗剂是甘露醇，则它可以以0.05%至7.5% (w/v) 的量存在。如果等渗剂是NaCl，则它可以以0.05%至1.2% (w/v)、更优选0.08%至1% (w/v)、例如0.9% (w/v) 的量存在。等渗剂可以以0.1至100mg/mL、例如0.5至7mg/mL、例如1至5mg/mL的量存在。例如，如果等渗剂是甘露醇，则它可以以5至75mg/mL、例如40至55mg/mL的量存在(参见例如表3a)。如果等渗剂是NaCl，则它可以以0.5至12mg/mL、例如8至10mg/mL(参见例如表3b)、例如7.5mg/mL(参见实施例6)的量存在。

[0017] 所述组合物可以用于任何药物给药途径，例如口服给药，直肠给药，含服给药，鼻给药，阴道给药，透皮给药(例如贴剂技术)；肠胃外给药，静脉内给药，肌肉内给药或皮下注射；脑池内给药，阴道内给药，腹膜内给药，局部给药(粉剂，油膏或滴剂)或作为颊或鼻喷雾。优选地，所述组合物是注射组合物或注射制剂。注射制剂可以在任何合适容器中被供应，例如安瓿、小药瓶、载药注射器，注射装置(例如单次使用注射装置如由Becton Dickinson出售的名为Uniject的注射装置)，注射药筒(cartridge)，安瓿，(多)剂量笔等。优选地，所述组合物用于肌肉内给药(例如肌肉内注射)或静脉内给药(例如IV注射)。

[0018] 所述组合物可以包含增强剂，其是增强有效剂量(例如增强鼻给药后的有效剂量)的赋形剂。增强剂可以是本领域中常用的任何增强剂，例如被批准用作药物赋形剂的任何增强剂。增强剂可以是，例如，甲基- β -环糊精，聚山梨醇酯80，羧甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素。

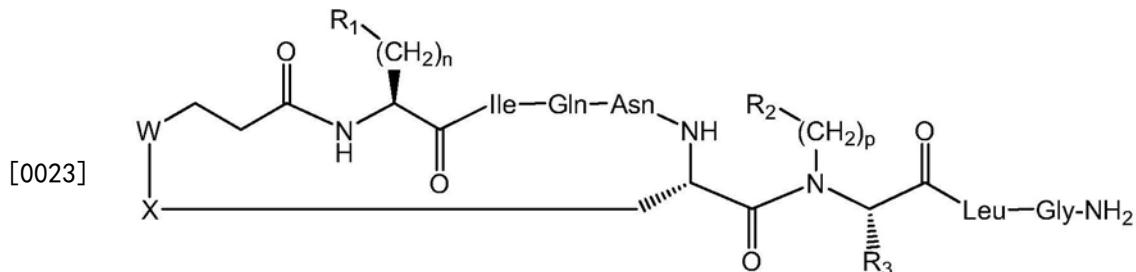
[0019] 本发明的组合物可以用于治疗或预防子宫张力缺失(或用于制备用于治疗或预防子宫张力缺失的药物)。所述组合物可以用于治疗或预防婴儿经阴道分娩后的子宫张力缺失。所述组合物可以用于治疗或预防婴儿通过剖腹生产术分娩(例如在硬膜外麻醉或脊髓麻醉下婴儿通过剖腹生产术分娩)后的子宫张力缺失。所述组合物可以用于治疗或预防例如处于发展PPH风险的患者的子宫张力缺失。所述组合物可以用于治疗或预防(婴儿)经阴道分娩后的出血(例如过度出血)(或用于制备用于治疗或预防其的药物)。本发明的组合物可以用作子宫收缩药制剂。本发明的组合物可以用于婴儿经阴道分娩后的(例如例行)给药。

[0020] 根据本发明，在另一方面中，提供了一种治疗或预防子宫张力缺失(例如在婴儿经阴道分娩或婴儿通过剖腹生产术分娩后，或在处于发展PPH的风险的患者中)的方法或一种治疗或预防在经阴道分娩后的过度出血的方法，所述方法包括以下步骤：向有需要的患者给药如上所述的组合物。

[0021] 优选的是，本发明的组合物不包括季胺化合物，如苯扎氯铵。优选的是，本发明的组合物不包括对羟基苯甲酸盐防腐剂，或对羟基苯甲酸盐防腐剂与助溶剂的组合。优选的是，本发明的组合物的二价金属离子的含量低于2mM，例如为0.195mM以下，例如0.1nM以下。优选的是，本发明的组合物不包括增溶剂。优选的是，本发明的组合物不包括甲基- β -环糊精。

[0022] 在本发明的另一方面中，提供了卡贝缩宫素或其他药物活性化合物(例如其他药物活性肽或药物活性小分子)的稳定化制剂。因此，根据本发明，在另一方面中，提供了一种液体(例如含水)组合物，其包含：药物活性化合物或其盐；和抗氧化剂；其中所述组合物的pH为5.0至6.0。所述组合物的pH可以为5.1至6.0，例如5.2至6，例如5.26至6。所述组合物的pH可以为5.15至5.75，例如5.2至5.65。所述组合物的pH可以为5.0至5.9，例如5.1至5.9，例

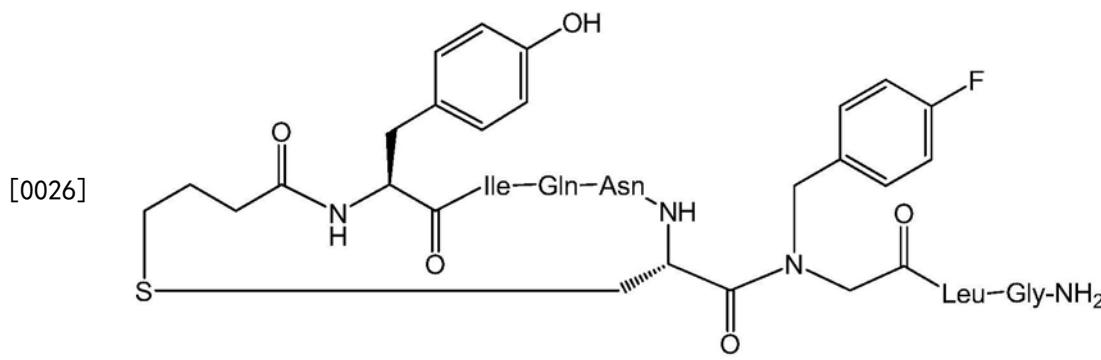
如5.2至5.8。所述组合物的pH可以为5.26至5.8,例如5.26至5.75,例如5.26至5.7,例如5.26至5.65,例如5.4至5.65。所述药物活性化合物可以是卡贝缩宫素。所述组合物可以用于鼻给药。所述药物活性化合物可以是具有式(I)的化合物或其溶剂化物或药用盐:



(I)

[0024] 其中:n选自0、1和2;p选自0、1、2、3、4、5和6;R₁选自任选被至少一个OH、F、Cl、Br、烷基或0-烷基取代基取代的芳基;R₂选自R₄、H、烷基、环烷基、芳基和5元或6元杂芳环系统;R₃选自H和当R₂是R₄时连接至R₂以形成环结构的共价键;R₄是被至少一个0-烷基、S-烷基或OH取代基取代的C₁₋₆亚烷基部分;W和X各自独立地选自CH₂和S,但不可以都是CH₂;烷基选自C₁₋₆直链和C₄₋₈支链烷基并且任选具有至少一个羟基取代基;芳基选自苯基和单或多取代的苯基;前提是当R₂是H,p是1,R₃是H,n是1并且W和X都是S时,R₁不是4-羟基苯基。在以上和本文中,芳基表示选自苯基和单或多取代的苯基的芳族基团;取代基部分,如果存在,可以选自氟(F)、氯(Cl)和溴(Br)原子以及烷基、羟基(-OH)、烷氧基(-O-烷基)和烷基硫(-S-烷基)。优选地,所述药物活性化合物是根据以上式(I)的化合物,前提是当R₂是H,p是0,R₃是H,n是1并且W和X都是S时,R₁不是4-羟基苯基。这些化合物,其医药用途及其制备方法公开在Ferring B.V的W02009/122285(国际专利申请号PCT/IB2009/005351)中。

[0025] 优选地,所述药物活性化合物是carba-1-[4-FBz1Gly⁷]dOT,其中4-FBz1Gly是N-(4-氟苄基)甘氨酸。Carba-1-[4-FBz1Gly⁷]dOT是催产素类似物,也被称为FE 202767。FE 202767具有式(II)的结构:



(II)。

[0027] FE 202767是一种选择性催产素受体激动剂,其被评估用于临床用途。式(II)的FE 202767,它的一些医药用途,及其制备方法公开在W02009/122285中。FE202767是Ferring B.V.的W02009/122285(国际专利申请号PCT/IB2009/005351)的实施例49。

[0028] 肽类催产素激动剂如在W02009/122285中公开的那些被预期通过鼻内途径递送(即鼻内给药)。该类型的鼻内制剂通常被包含在喷雾设备中(并且使用喷雾设备给药),其中药物在惰性气氛下在溶液中(例如以0.05-2mg/mL的活性化合物的浓度)保持延长的时间(长达2年)。因此需要催产素激动剂/类似物如carba-1-[4-FBz1Gly⁷]dOT(FE 202767)的室

温稳定制剂,例如以避免需要冷藏。

[0029] 所述组合物可以包含缓冲剂,例如乙酸,己二酸,柠檬酸,马来酸,琥珀酸或磷酸盐(例如磷酸钠)。所述组合物可以包含单一缓冲剂。所述组合物可以包含一种以上的缓冲剂(例如可以包含柠檬酸和磷酸盐(例如磷酸钠))。所述组合物可以包含缓冲液(溶液),例如,柠檬酸盐缓冲液(溶液),其包含柠檬酸和柠檬酸盐(例如柠檬酸钠);琥珀酸盐缓冲液(溶液),其包含琥珀酸和琥珀酸盐(例如琥珀酸钠),乙酸盐缓冲液(溶液),其包含乙酸和乙酸盐(例如乙酸钠);柠檬酸盐/磷酸盐缓冲液(溶液),其包含柠檬酸和磷酸盐;或磷酸盐缓冲液(溶液)。然而,优选的是,如果所述药物活性化合物是1-去氨基-8-D-精氨酸加压素(去氨加压素),则缓冲剂不是苹果酸(和/或所述组合物不包含苹果酸缓冲液)。

[0030] 液体(含水)组合物中的药用化合物的浓度可以是,例如,0.01至5mg/mL。

[0031] 液体(含水)组合物中的卡贝缩宫素的浓度可以为0.01至55mg/mL,例如0.01至50mg/mL,例如0.01至10mg/mL,例如0.01至1.5mg/mL,优选为0.05至0.5mg/mL,例如0.1mg/mL。在液体组合物(例如含水组合物)中的卡贝缩宫素的浓度可以为,例如,1mg/mL,10mg/mL,50mg/mL等。

[0032] 液体(含水)组合物中的式 (II) 化合物的浓度可以为0.01至4mg/mL,例如0.05至2mg/mL,更优选为0.1至1.4mg/mL,最优选为0.2至0.7mg/mL。

[0033] 本发明这方面的组合物包含抗氧化剂。抗氧化剂可以是本领域中常用的任何抗氧化剂,例如被批准用作药物赋形剂的任何抗氧化剂。例如,抗氧化剂可以是甲硫氨酸、EDTA、丁基化羟基甲苯、焦亚硫酸钠等。优选地,抗氧化剂以0.01%至10% (w/v)、例如0.05%至5% (w/v)、最优选0.08%至1% (w/v)的量存在。优选地,抗氧化剂是甲硫氨酸、EDTA,或甲硫氨酸和EDTA的组合。在一个实施例中,抗氧化剂是甲硫氨酸并且以0.5% w/v的量存在。在一个实施例中,抗氧化剂是EDTA并且以0.1% w/v的量存在。

[0034] 所述组合物还可以包含等渗剂。等渗剂,例如甘露醇或NaCl,在本领域是已知的。优选地,等渗剂以足够提供等渗组合物(溶液)的量存在,例如以0.01%至10% (w/v)的量存在。优选地,等渗剂是甘露醇。如果等渗剂是甘露醇,则它可以以0.5%至7.5% (w/v)、更优选4.0%至5.5% (w/v)、例如5.0% (w/v)的量存在。如果等渗剂是甘露醇,则它可以以0.05%至7.5% (w/v)的量存在。如果等渗剂是NaCl,则它可以以0.05%至1.2% (w/v)、更优选0.08%至1% (w/v)、例如0.9% (w/v)的量存在。等渗剂可以以0.1至100mg/mL、例如0.5至7mg/mL、例如1至5mg/mL的量存在。例如,如果等渗剂是甘露醇,则它可以以5至75mg/mL、例如40至55mg/mL的量存在。如果等渗剂是NaCl,则它可以以0.5至12mg/mL、例如8至10mg/mL的量存在。

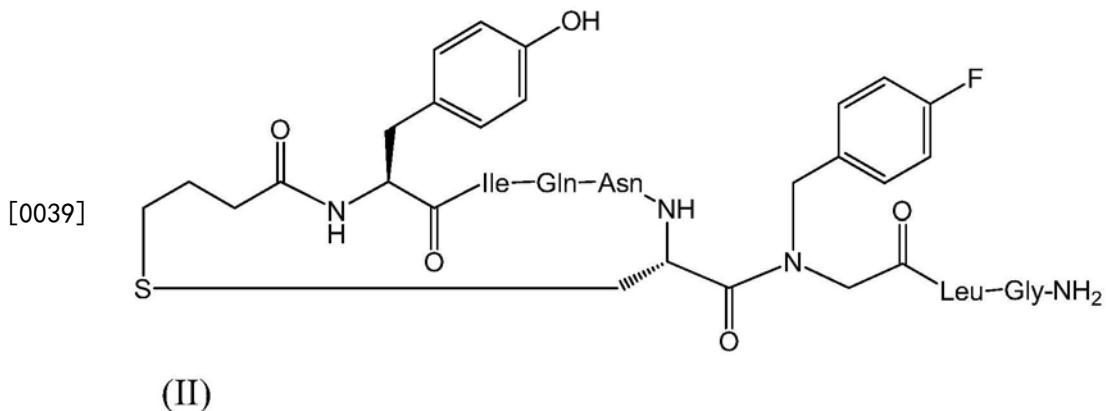
[0035] 所述组合物可以用于任何药物给药途径,例如口服给药,直肠给药,含服给药,鼻给药,阴道给药,透皮给药(例如贴剂技术);肠胃外给药,静脉内给药,肌肉内给药或皮下注射;脑池内给药,阴道内给药,腹膜内给药,局部给药(粉剂,油膏或滴剂)或作为颊或鼻喷雾。优选地,所述组合物用于鼻给药,例如是鼻喷雾。如上所述,预期适于鼻内给药的组合物在室温在溶液中保持稳定达延长的时间。

[0036] 所述组合物可以包含增强剂,其是增强有效剂量(例如增强鼻给药后的有效剂量)的赋形剂。增强剂可以是本领域中常用的任何增强剂,例如被批准用作药物赋形剂的任何增强剂。增强剂可以是,例如,甲基-β-环糊精、聚山梨醇酯80、羧甲基纤维素或羟丙基甲基

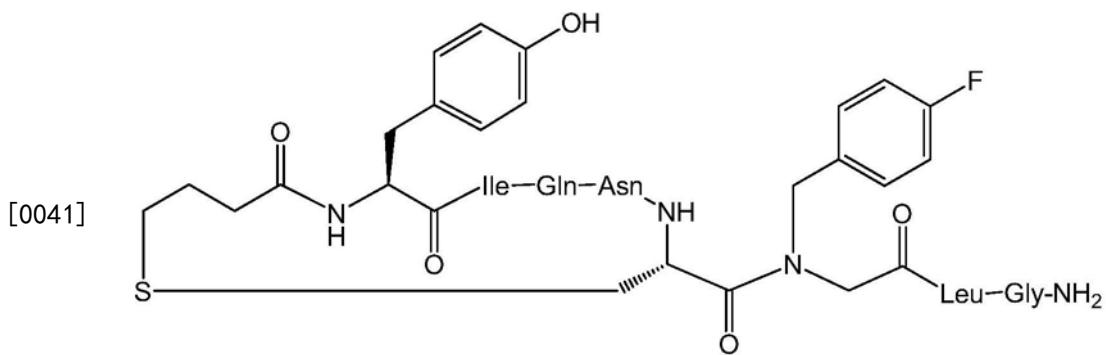
纤维素。

[0037] 优选的是，本发明的组合物不包括季胺化合物，如苯扎氯铵。优选的是，本发明的组合物不包括对羟基苯甲酸盐防腐剂，或对羟基苯甲酸盐防腐剂与助溶剂的组合。优选的是，本发明的组合物的二价金属离子的含量低于2mM，例如为0.195mM以下，例如0.1nM以下。优选的是，本发明的组合物不包括增溶剂。优选的是，本发明的组合物不包括甲基-β-环糊精。

[0038] 根据本发明，在另一方面中，提供了一种液体(例如含水)组合物，其包含：根据式(II)的药物活性化合物：



[0040] 或其(药用)盐；其中所述组合物的pH为5.0至6.0。所述组合物的pH可以为5.0至5.9，例如5.1至5.9，例如5.2至5.8。所述组合物的pH可以为5.1至6.0，例如5.2至6，例如5.26至6。所述组合物的pH可以为5.15至5.75，例如5.2至5.65。所述组合物的pH可以为5.26至5.8，例如5.26至5.75，例如5.26至5.7，例如5.26至5.65，例如5.4至5.65。优选地，该液体(例如含水)组合物包含根据式(II)的药物活性化合物：



(II)。

[0042] 所述组合物可以用于任何药物给药途径，例如口服给药，直肠给药，含服给药，鼻给药，阴道给药，透皮给药(例如贴剂技术)；肠胃外给药，静脉内给药，肌肉内给药或皮下注射；脑池内给药，阴道内给药，腹膜内给药，局部给药(粉剂，油膏或滴剂)或作为颊或鼻喷雾。优选地，所述组合物用于鼻给药，例如是鼻喷雾。如上所述，预期适于鼻内给药的组合物在室温在溶液中保持稳定达延长的时间。引人注目地，申请人发现上式(II)的化合物的组合物可以在尤其适于鼻给药的pH值下提供稳定性，而不需要包含抗氧化剂(参见实施例7)。

[0043] 所述组合物可以包含缓冲剂，例如乙酸，己二酸，柠檬酸，马来酸，琥珀酸或磷酸盐(例如磷酸钠)。所述组合物可以包含单一缓冲剂。所述组合物可以包含一种以上的缓冲剂

(例如可以包含柠檬酸和磷酸盐(例如磷酸钠))。所述组合物可以包含缓冲液(溶液),例如,柠檬酸盐缓冲液(溶液),其包含柠檬酸和柠檬酸盐(例如柠檬酸钠);琥珀酸盐缓冲液(溶液),其包含琥珀酸和琥珀酸盐(例如琥珀酸钠),乙酸盐缓冲液(溶液),其包含乙酸和乙酸盐(例如乙酸钠);柠檬酸盐/磷酸盐缓冲液(溶液),其包含柠檬酸和磷酸盐;或磷酸盐缓冲液(溶液)。

[0044] 优选地,所述药物组合物包含柠檬酸盐/磷酸盐缓冲液并且pH为5.1至6.0,例如5.2至6,例如5.26至6。

[0045] 优选地,所述药物组合物包含琥珀酸盐缓冲液或柠檬酸盐缓冲液并且pH为5.0至5.9,例如5.0至5.8,例如5至5.7。

[0046] 液体(含水)组合物中的式(II)化合物的浓度可以为0.01至4mg/mL,例如0.05至2mg/mL,更优选0.1至1.4mg/mL,最优选0.2至0.7mg/mL。

[0047] 本发明这方面的组合物包含抗氧化剂。抗氧化剂可以是本领域中常用的任何抗氧化剂,例如被批准用作药物赋形剂的任何抗氧化剂。例如,抗氧化剂可以是甲硫氨酸、EDTA、丁基化羟基甲苯、焦亚硫酸钠等。优选地,抗氧化剂以0.01%至10%(w/v)、例如0.05%至5%(w/v)、最优选0.08%至1%(w/v)的量存在。优选地,抗氧化剂是甲硫氨酸、EDTA,或甲硫氨酸和EDTA的组合。在一个实施例中,抗氧化剂是甲硫氨酸并且以0.5%w/v的量存在。在一个实施例中,抗氧化剂是EDTA并且以0.1%w/v的量存在。

[0048] 所述组合物还可以包含等渗剂。等渗剂,例如甘露醇或NaCl,是本领域中已知的。优选地,等渗剂以足够提供等渗组合物(溶液)的量存在,例如以0.01%至10%(w/v)的量存在。优选地,等渗剂是甘露醇。如果等渗剂是甘露醇,则它可以以0.5%至7.5%(w/v)、更优选4.0%至5.5%(w/v)、例如5.0%(w/v)的量存在。如果等渗剂是甘露醇,则它可以以0.05%至7.5%(w/v)的量存在。如果等渗剂是NaCl,则它可以以0.05%至1.2%(w/v)、更优选0.08%至1%(w/v)、例如0.9%(w/v)的量存在。等渗剂可以以0.1至100mg/mL、例如0.5至7mg/mL、例如1至5mg/mL的量存在。例如,如果等渗剂是甘露醇,则它可以以5至75mg/mL、例如40至55mg/mL的量存在。如果等渗剂是NaCl,则它可以以0.5至12mg/mL、例如8至10mg/mL的量存在。

[0049] 优选的是,本发明的组合物不包括季胺化合物,如苯扎氯铵。优选的是,本发明的组合物不包括对羟基苯甲酸盐防腐剂,或对羟基苯甲酸盐防腐剂与助溶剂的组合。优选的是,本发明的组合物的二价金属离子的含量低于2mM,例如为0.195mM以下,例如0.1nM以下。优选的是,本发明的组合物不包括增溶剂。优选的是,本发明的组合物不包括甲基-β-环糊精。

[0050] 根据本发明,在另一方面中,提供了一种治疗或预防子宫张力缺失[例如,治疗或预防婴儿经阴道分娩后的子宫张力缺失,治疗或预防婴儿通过剖腹生产术分娩后,例如在硬膜外麻醉或脊髓麻醉下婴儿通过剖腹生产术分娩后的子宫张力缺失,或治疗或预防处于发展PPH的风险的患者的子宫张力缺失]的方法,或一种治疗或预防(婴儿)经阴道分娩后的出血(例如过度出血)的方法,所述方法包括:向有需要的患者给药液体(例如含水)药物组合物,所述组合物包含卡贝缩宫素或其药物活性盐;其中所述组合物的pH为5.0至6.0。所述组合物的pH可以为5.1至6.0,例如5.2至6,例如5.26至6。所述组合物的pH可以为5.15至5.75,例如5.2至5.65。所述组合物的pH可以为5.26至5.8,例如5.26至5.75,例如5.26至

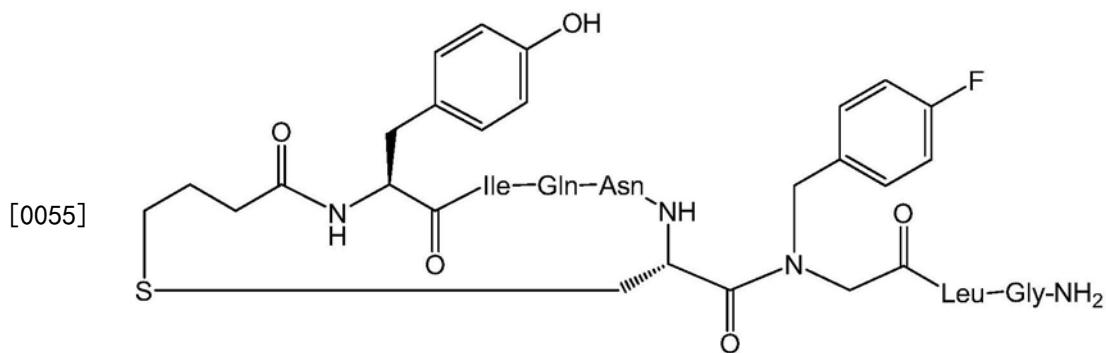
5.7,例如5.26至5.65,例如5.4至5.65。

[0051] 根据本发明,在另一方面中,提供一种多部分的试剂盒,其包括:液体(例如含水)药物组合物,所述组合物包含卡贝缩宫素或其药物活性盐,其中所述组合物的pH为5.0至6.0;和用于所述组合物的容器[例如安瓿,小瓶,载药注射器,注射装置(例如单次使用注射装置如由Becton Dickinson出售的名为Uniject的注射装置),注射药筒,安瓿,多剂量笔],任选具有单独的注射工具(例如如果给药需要),任选具有用于给药所述组合物的说明书。所述组合物的pH可以为5.1至6.0,例如5.2至6,例如5.26至6。所述组合物的pH可以为5.15至5.75,例如5.2至5.65。所述组合物的pH可以为5.26至5.8,例如5.26至5.75,例如5.26至5.7,例如5.26至5.65,例如5.4至5.65。

[0052] 根据本发明,在另一方面中,提供一种多部分的试剂盒,其包括:液体(例如含水)药物组合物,所述组合物包含药物活性化合物(例如卡贝缩宫素)或其盐和任选的抗氧化剂,其中所述组合物的pH为5.0至6.0;和用于所述组合物的容器(例如小瓶,载药注射器,注射装置[例如单次使用载药注射装置,如由Becton Dickinson出售的名为Uniject的注射装置],注射药筒,安瓿,多剂量笔],任选具有单独的注射工具(例如如果给药需要),任选具有用于给药所述组合物的说明书。所述组合物的pH可以为5.1至6.0,例如5.2至6,例如5.26至6。所述组合物的pH可以为5.15至5.75,例如5.2至5.65。所述组合物的pH可以为5.26至5.8,例如5.26至5.75,例如5.26至5.7,例如5.26至5.65,例如5.4至5.65。

[0053] 根据本发明,在另一方面中,提供一种治疗或预防妥协的泌乳期病症(compromised lactation conditions)、分娩诱导病损(labour induction impairment)、子宫张力缺失病症、过度出血、炎症、疼痛、腹痛、背痛、男性和女性性功能障碍、肠易激综合征(IBS)、便秘、胃肠梗阻、孤独症、紧张、焦虑、抑郁、焦虑性障碍、手术性失血、产后出血、伤口愈合、感染、乳腺炎、胎盘分娩病损(placenta delivery impairment)、骨质疏松症的方法,和一种用于诊断癌症和胎盘功能不全(placental insufficiency)的方法,所述方法包括:向有需要的患者给药液体(例如含水)药物组合物,所述组合物包含根据如上所定义的式(I)或(II)的药物化合物或其药物活性盐;其中所述组合物的pH为5.0至6.0。根据本发明,在另一方面中,提供了一种液体(例如含水)药物组合物,所述组合物包含根据如上所定义的式(I)或(II)的药物化合物或其药物活性盐;其中所述组合物的pH为5.0至6.0;其用于治疗或预防以下疾病(或用于制备用于治疗或预防以下疾病的药物):妥协的泌乳期病症,分娩诱导病损,子宫张力缺失病症,过度出血,炎症,疼痛,腹痛,背痛,男性和女性性功能障碍,肠易激综合征(IBS),便秘,胃肠梗阻,孤独症,紧张,焦虑,抑郁,焦虑性障碍,手术性失血,产后出血,伤口愈合,感染,乳腺炎,胎盘分娩病损,骨质疏松症,或用于诊断癌症或胎盘功能不全(或用于制备用于诊断癌症或胎盘功能不全的物质)。所述组合物的pH可以为5.1至6.0,例如5.2至6,例如5.26至6。所述组合物的pH可以为5.0至5.9,例如5.1至5.9,例如5.2至5.8。所述组合物的pH可以为5.15至5.75,例如5.2至5.65。所述组合物的pH可以为5.26至5.8,例如5.26至5.75,例如5.26至5.7,例如5.26至5.65,例如5.4至5.65。

[0054] 根据本发明,在另一方面中,提供一种多部分的试剂盒,其包括:液体(例如含水)药物组合物,所述组合物包含卡贝缩宫素或根据式(II)的药物活性化合物:



[0056] 或其药物活性盐,其中所述组合物的pH为5.0至6.0;和用于所述组合物的容器[例如安瓿,小瓶,载药注射器,注射装置(例如单次使用注射装置,如由Becton Dickinson出售的名为Uniject的注射装置),注射药筒,安瓿,多剂量笔],任选具有单独的注射工具(例如如果给药需要),任选具有用于给药所述组合物的说明书。所述组合物的pH可以为5.0至5.9,例如5.1至5.9,例如5.2至5.8。所述组合物的pH可以为5.1至6.0,例如5.2至6,例如5.26至6。所述组合物的pH可以为5.15至5.75,例如5.2至5.65。所述组合物的pH可以为5.26至5.8,例如5.26至5.75,例如5.26至5.7,例如5.26至5.65,例如5.4至5.65。

[0057] 根据本发明,在另一方面中,提供一种多部分的试剂盒,其包括:液体(例如含水)药物组合物,所述组合物包含药物活性化合物(例如卡贝缩宫素,上述式(I)或(II)的化合物)或其盐和任选的抗氧化剂,其中所述组合物的pH为5.0至6.0;和用于所述组合物的容器(例如小瓶,载药注射器,注射装置[例如单次使用载药注射装置,如由Becton Dickinson出售的名为Uniject的载药注射装置],注射药筒,安瓿,多剂量笔],任选具有单独的注射工具(例如如果给药需要),任选具有用于给药所述组合物的说明书。所述组合物的pH可以为5.1至6.0,例如5.2至6,例如5.26至6。所述组合物的pH可以为5.0至5.9,例如5.1至5.9,例如5.2至5.8。所述组合物的pH可以为5.15至5.75,例如5.2至5.65。所述组合物的pH可以为5.26至5.8,例如5.26至5.75,例如5.26至5.7,例如5.26至5.65,例如5.4至5.65。

[0058] 发明详述

[0059] 现在将参考附图举例说明本发明,其中:

[0060] 图1显示卡贝缩宫素和降解产物的杂质混合物的UPLC色谱图;

[0061] 图1a显示卡贝缩宫素和降解产物的化学式;

[0062] 图2显示作为时间的函数,抗氧化剂研究样品中的降解(水解)产物[Gly⁹OH]卡贝缩宫素(见图1a)的含量(恒定的pH);

[0063] 图3显示作为时间的函数,抗氧化剂研究样品中的降解(氧化)产物亚砜II卡贝缩宫素(见图1a)的含量(恒定的pH);

[0064] 图4显示在不同pH的个体降解产物(pH研究,恒定的抗氧化剂);

[0065] 图5显示在不同pH的降解产物的总和(pH研究,恒定的抗氧化剂);

[0066] 图6显示FE 202767在所选缓冲液中的稳定性;和

[0067] 图7显示多种卡贝缩宫素制剂在40°C和75%相对湿度(R.H.)下在12个月后的杂质的总和,如实验3A中所描述的。

[0068] 分析方法

[0069] 以下是用于卡贝缩宫素实施例(实施例1至6)的分析方法。

[0070] 在Waters Acquity UPLC(超高压液相色谱)系统上使用相同的条件分析所有溶液。流动相是在5mM未缓冲的乙酸铵(Fluka,Ultra \geqslant 99.0%)中的20%乙腈(JT Baker,Ultra Gradient Grade)。柱是Waters Acquity UPLC BEH Shield RP18,2.1*100mm,1.7 μ m(流速:0.5ml/min,柱温:50°C)。注射体积为20 μ l。通过在220nm的UV进行检测。不同的杂质评估为总面积的面积%。

[0071] 图1显示卡贝缩宫素及其降解产物的杂质混合物的色谱图。该溶液含有,卡贝缩宫素,水解产物[Gly⁹OH]、[Asp⁵]和[Glu⁴]卡贝缩宫素,氧化产物亚砜I和亚砜II-卡贝缩宫素,碱性降解产物[β Asp⁵]和[D-Asn⁵]卡贝缩宫素和合成相关杂质[D-Cys⁶]卡贝缩宫素。卡贝缩宫素和降解产物(水解产物,氧化产物和碱性降解产物)的化学式显示在图1a中。“[Glu⁴]卡贝缩宫素”类型命名是本领域已知的。所有峰之间的分辨率为 \geqslant 2.0。

[0072] 实施例1:制剂抗氧化剂研究(恒定的pH)

[0073] 将5.0克的D(-)-甘露醇(Ph Eur, Prolabo)溶解在1000ml的milliQ-水中。用乙酸(Ph.Eur., Merck)将此溶液调节至pH 5.2。然后将该溶液分成四个200ml的等分试样。向等分试样1中加入0.2克的EDTA二钠二水合物(Fluka)并溶解。向等分试样2中加入1.0克的L-甲硫氨酸(Sigma,非动物来源)并溶解。向等分试样3中加入0.2克的EDTA二钠二水合物和1.0g的L-甲硫氨酸并溶解。不向等分试样4中加入任何物质。用乙酸将等分试样1-3的pH调至pH 5.2 \pm 0.1。将1mg的卡贝缩宫素(Polypeptide Laboratories)转移到四个10ml容量瓶中。将等分试样1-4用于溶解物质并用于稀释到体积(0.1mg/ml卡贝缩宫素)。将这些溶液转移到25ml蓝色盖烧瓶中,并且放置在40°C和75%RH的柜中。将目前的PABAL®制剂的样品(pH 3.9(测量的))放置在相同的柜中用于比较。

[0074] 在40°C,在2、6、12、22和33周后分析这些溶液。发现该研究的最大杂质是水解产物[Gly⁹OH]卡贝缩宫素和氧化产物[亚砜II]卡贝缩宫素。该研究中的pH(pH 5.2)不足以高而不能开始卡贝缩宫素的任何碱性降解。通过水解形成的主要杂质[Gly⁹OH]卡贝缩宫素,以及通过氧化形成的杂质亚砜II-卡贝缩宫素的含量%(w/w)显示在图2和3中。对于每种杂质允许的产物规格也描绘在每幅图中作为参考。因此,从图2可以看到,如果[Gly⁹OH]卡贝缩宫素的浓度增加超过1.5%,则样品是“超出规格”,即该样品已经被降解以至于不再适于给药。

[0075] 如在图2中所示,抗氧化剂研究(恒定的pH)显示水解产物(主要是[Gly⁹OH]卡贝缩宫素)的形成,在目前的PABAL制剂(pH 3.9)中是非常快速的。关于[Gly⁹OH]卡贝缩宫素的含量,目前的制剂在40°C下在6周后很快超出规格(>1.5%)。处于pH 5.2的所有制剂在40°C下在33周后都远低于规格界限(0.4-0.6%),表明这些制剂在40°C和75%RH下可以稳定达至少6个月,这通常被接受以表明在25°C和60%RH达至少24个月的可能稳定性(即稳定的RT制剂)。所述结果适用于所有三种水解产物。在图3中,虽然增加了制剂的pH,但添加抗氧化剂显示非常有效地减慢卡贝缩宫素的氧化。关于在40°C大约20周后的亚砜II-卡贝缩宫素的含量,不含有任何添加剂的处于pH 5.2的制剂超出规格(>0.8%)。含有甲硫氨酸或EDTA的制剂在33周后都远低于规格界限(0.2-0.4%)。与在所述物质批次中发现的水平相比,含有EDTA和甲硫氨酸的组合的制剂根本不显示氧化产物的任何增加。由于低的pH,目前的制剂不易于通过氧化降解(pH 3.9)。结果以数值形式显示在下表(表1)中。

[0076] 表1在40°C在33周后的降解产物的个体和总和(%) (恒定的pH)。

制剂	Gly ⁹ OH	Asp ⁵	Glu ⁴	亚砜 I	亚 磺 II	β Asp ⁵	D-Asn ⁵	杂质总和
[0077]	目前的制剂	6.43	1.15	5.41	0.42	0.38	0.13	0.15
	甘露醇 pH 5.2	0.53	0.14	0.42	0.51	0.93	0.13	0.12
	甘露醇 pH 5.2+甲硫氨酸	0.63	0.20	0.51	0.14	0.25	0.15	0.16
	甘 露 醇 pH 5.2+EDTA	0.52	0.15	0.38	0.31	0.39	0.15	0.10
	甘露醇 pH 5.2+甲硫氨酸+EDTA	0.44	0.13	0.35	0.10	0.16	0.19	0.17

[0078] 表1包括所有样品的降解产物的总和,并且在33周后,EDTA的效果更明显。此外,含有甲硫氨酸和EDTA两者的样品明显好于其他样品。该证据指向线性降解:假设这是实际情况,则甘露醇pH 5.2+甲硫氨酸+EDTA样品可能在规格内-即适于-在40°C使用达不平常的86周。如本领域中已知的,这是基于杂质随时间增加的线性外推,以确定制剂的杂质质量何时足够高至“超出规格”。

[0079] 实施例2:制剂pH研究(恒定的抗氧化剂)

[0080] 将1.2克的琥珀酸(Sigma-Aldrich,≥99%)和1.0g的L-甲硫氨酸(Sigma,非动物来源)溶解在1000ml的milliQ水(10mM)中。用稀释的NaOH(Ph.Eur.,Merck)将该溶液(在等分试样中)调节至pH 4.0、4.5、5.2、5.65、6.1、6.5和7.0。将55mg的卡贝缩宫素(Polypeptide Laboratories)溶解在50ml的milliQ水中(1.1mg/ml)。将1.0ml的卡贝缩宫素溶液(1.1mg/ml)与10ml的各种缓冲液混合(0.1mg/ml卡贝缩宫素)。将0.55g的甘露醇(5%)加入到每种溶液中并溶解。将这些溶液转移到具有旋盖的15ml玻璃小瓶中,并将其放置在40°C、75%RH的柜中。

[0081] 在40°C下在12和52周后,分析这些溶液。个体降解产物的含量和降解产物的总和显示在表2a和2b以及图4和5中。

[0082] 表2a在40°C下在12周后,在不同的pH,降解产物的个体和总和(%) (pH研究,恒定的抗氧化剂)

样品 pH	水解产物			氧化产物		碱性杂质			总和
	[Gly ⁹ OH]	[Asp ⁵]	[Glu ⁴]	亚砜 I	亚砜 II	[D-Asn ⁵]	[β Asp ⁵]	未知的 2.0 min	
[0083]	4.0	2.22	0.50	1.78	N.D (未检出)	N.D	N.D.	N.D.	4.50
	4.5	0.84	0.19	0.67	N.D	N.D	N.D.	N.D.	1.70
	5.2	0.23	0.10	0.27	N.D	N.D	0.06	0.05	0.09
	5.65	0.15	0.04	0.12	N.D	0.03	0.12	0.08	0.16
	6.1	0.14	0.09	0.13	0.03	0.03	0.30	0.22	0.32
	6.5	0.25	0.13	0.12	0.03	0.03	0.54	0.30	0.48
	7.0	0.52	0.20	0.17	0.02	0.02	1.27	0.47	0.62

[0084] 表2b在40°C下在52周后,在不同的pH,降解产物(%) 的个体和总和(pH研究,恒定的抗氧化剂)。

样品 pH	水解产物			氧化产物		碱性杂质		总和 2.0 min
	[Gly ⁹ OH]	[Asp ⁵]	[Glu ⁴]	亚 砥 I	亚 砥 II	[DAsn ⁵]	[β Asp ⁵]	
[0085]	4.0	7.55	1.09	6.23	0.04	0.07	0.00	0.19
	4.5	2.92	0.57	2.49	0.04	0.05	0.00	0.19
	5.2	0.78	0.26	0.72	0.05	0.14	0.26	0.25
	5.65	0.48	0.22	0.52	0.02	0.02	0.45	0.40
	6.1	0.56	0.35	0.34	0.08	0.11	1.06	0.73
	6.5	0.88	0.49	0.32	0.03	0.06	2.30	1.25
	7.0	1.53	0.71	0.43	0.05	0.04	4.10	1.68
								1.65
								12.9

[0086] 如以下关于实施例3a所描述的,用于杂质总和的规格界限(对于目前的PABAL®制剂)是≤5%。如从表2b(“总和”)可以看到的,处于pH 5.2和5.65的样品(本发明的实施例)在40°C在52周(1年)后仍然处于规格内,而所有其他样品在40°C在52周(1年)后超出规格。

[0087] pH研究(图4、5)的结果确认了抗氧化剂研究的观察结果。通过使pH从pH 4.0增加至约pH 5.65,有效减少了水解产物([Gly⁹OH]、[Asp⁵]和[Glu⁴]卡贝缩宫素)的形成。在更高pH值(pH 6.1-7.0),水解产物的含量再次增加。抗氧化剂在约1mg/ml浓度的有效性也被确认(在所述抗氧化剂研究中,抗氧化剂的浓度为5mg/ml)。然而,如果在药物或药物溶液中氧化是受限的(例如如果药物或药物溶液不易于发生氧化),则可以减少抗氧化剂的量,或者可能不必使用抗氧化剂。由于抗氧化剂,卡贝缩宫素的氧化是可忽略的,而与pH无关。而优化制剂的pH上限通过卡贝缩宫素的碱性降解限制。碱性降解的主要杂质是[D-Asn⁵]卡贝缩宫素,其在高于pH 6.1的pH值下快速增加。还观察到在高pH下形成其他两种少量杂质,[β Asp⁵]卡贝缩宫素和在色谱早期(tR:2.0min)洗脱的一种未知杂质。

[0088] pH相对于降解产物总和的U形曲线显示卡贝缩宫素在pH 5.0-6.0的稳定性平台。在pH 5.2,发现降解产物的总和仅是在pH 4.0的降解产物总和的16%(目前的制剂)。发现最佳pH在pH 5.1至6之间的某处,例如在约pH 5.2和5.65之间。

[0089] 实施例1和2给出非常强的指示:本发明的制剂在室温稳定长达两年。

[0090] 实施例3:在30°C、40°C等渗剂,NaCl对甘露醇,的制剂研究

[0091] 将4.22克的柠檬酸一水合物(Merck, pro analysi)溶解在2000ml的milliQ水(20mM)中。将该溶液分为十个200ml的等分试样。将1.8g的氯化钠(Merck, pro analysi)添加到五个烧瓶中,向另外五个烧瓶中添加10g的甘露醇(VWR, Ph Eur)。根据实验设计,加入0.2、0.6或1.0g的L-甲硫氨酸(Sigma, 非动物来源),并用1%NaOH(Merck, pro analysi)将pH调至pH 5.2、5.65或6.1,见表3a和3b。将2mg的卡贝缩宫素(Polypeptide Laboratories,)转移到十二个20ml容量瓶中,并将该物质溶解在各个缓冲液中(0.1mg/ml卡贝缩宫素)。一式两份地制备含有3mg/ml甲硫氨酸的样品,见表3a和3b。

[0092] 将2mL的各种溶液转移到LC-小瓶中并放置在30°C/75%RH柜中。将剩余的溶液转移到25ml蓝色盖烧瓶中并放置在40°C/75%R.H.柜中。在30°C/75%R.H下在25周后的杂质水平显示在下表3a和3b中。

[0093] 表3a

[0094]

制剂	Gly ⁹ OH	Asp ⁵	Glu ⁴	亚砜 I	亚砜 II	未知的 2 min	βAsp ⁵	D-Asn ⁵	D-Cys ⁶	总和 **
甘露醇, pH 5.2, 1 mg/mL 甲硫氨酸	0.18	0.04	0.18	0.04	0.03	N.D.	N.D.	N.D.	0.09	0.80
甘露醇, pH 6.1, 1 mg/mL 甲硫氨酸	0.07	0.03	0.07	0.03	N.D.	0.17	0.15	0.01	0.12	0.95
甘露醇, pH 5.65, 3mg/mL 甲硫氨 酸, 样品 1	0.10	0.03	0.08	0.04	0.05	0.09	0.07	0.05	0.12	0.78
甘露醇, pH 5.65, 3 mg/mL 甲硫氨 酸, 样品 2	0.09	0.02	0.11	0.03	N.D.	0.08	0.04	N.D.	0.11	0.63
甘露醇, pH 5.2, 5 mg/mL 甲硫氨酸	0.17	0.03	0.20	0.02	N.D.	N.D.	0.04	N.D.	0.11	0.75
甘露醇, pH 6.1, 5 mg/mL 甲硫氨酸	0.10	0.05	0.05	0.04	N.D.	0.23	0.18	0.11	0.12	1.11
对于 3 mg/mL, pH 5.65 样品 2, 至 OOS* 的年数	8	12	7	“无穷 大”	“无穷 大”	6	12	“无穷 大”	N/A	4.2

[0095] *超出规格

[0096] **降解产物的

[0097] 表3b (NaCl)

制剂	Gly ⁹ OH	Asp ⁵	Glu ⁴	亚砜 I	亚砜 II	未 知 2 min	βAsp ⁵	D-Asn ⁵	D-Cys ⁶	总和 **	
[0098]	NaCl, pH 5.2, 1 mg/mL 甲硫氨酸	0.21	0.06	0.15	0.02	0.03	ND	0.02		0.12	0.82
	NaCl, pH 6.1, 1 mg/mL 甲硫氨酸	0.08	0.05	0.04	0.04	0.04	0.2	0.12	0.12	0.11	0.99
	NaCl, pH 5.65, 3 mg/mL 甲硫氨酸 样品 1	0.09	0.03	0.07	0.01	ND	0.12	0.04	0.05	0.11	0.74
	NaCl, pH 5.65, 3 mg/mL 甲硫氨酸 样品 2	0.09	0.04	0.08	0.02	0.03	0.10	0.05	0.14	0.11	0.78
	NaCl, pH 5.2, 5 mg/mL 甲硫氨酸	0.17	0.04	0.15	0.02	0.04	ND	0.05		0.14	0.86
	NaCl, pH 6.1, 5 mg/mL 甲硫氨酸	0.09	0.04	0.06	0.03	ND	0.23	0.17	0.14	0.11	1.11

[0099] **降解产物的

[0100] 表3a和表3b显示在所有样品中存在非常少的降解。该降解水平对应于在40°C下在6周后观察到的水平。

[0101] 这些结果表明,最好的样品可能在30°C稳定达5年。如在表3a、第5和第8行中可见,甲硫氨酸3mg/mL,pH 5.65样品2的结果指示该样品在30°C和75%RH下在规格中将保持超过4年。如本领域中已知的,这是基于杂质随时间增加的线性外推,以确定对于制剂的杂质量何时足够高至“超出规格”(OOS)。还发现,在30°C的最佳pH比在40°C高(结果未显示)。虽然差异小,但是在30°C pH 5.65稍微优于pH 5.2(反过来在40°C也一样)。这些结果表明对于获得气候带III/IV稳定制剂,存在良好的余地。

[0102] 申请人发现,甲硫氨酸的增加导致更多的降解,主要是[βAsp5]卡贝缩宫素增加。约1mg/ml的浓度似乎足以提供有效的稳定化,同时没有明显的降解。

[0103] 实验3a-卡贝缩宫素在不同pH和使用不同抗氧化剂下的稳定性

[0104] 设计该研究以更广泛地描绘卡贝缩宫素在不同pH和使用不同抗氧化剂下的稳定性。

[0105] 将1.2克的琥珀酸(Sigma-Aldrich,≥99%)溶解在1000ml的milliQ水中(10mM)。用稀释的NaOH(Ph.Eur.,Merck)将该溶液(在等分试样中)调节至pH 4.0、4.5、5.2、5.65、6.1、6.5和7.0。将55mg的卡贝缩宫素(Polypeptide Laboratories,Strasbourg)溶解在50ml的milliQ水中(1.1mg/ml)。将1.0ml的卡贝缩宫素溶液(1.1mg/ml)与10ml的各种缓冲液混合(0.1mg/ml卡贝缩宫素)。将0.55g的甘露醇(5%)添加到每种溶液中并溶解。将这些溶液转移到具有旋盖的15ml玻璃小瓶中,并放置在40°C/75%R.H.柜中。

[0106] 重复相同的程序;不同之处在于将1.0g的L-甲硫氨酸(Sigma,非动物来源)添加到1000ml的milliQ水中,得到在所有pH水平下的含有1mg/ml甲硫氨酸的两份样品。将这些溶液转移到具有旋盖的15ml玻璃小瓶中并放置在40°C/75%R.H.柜中。

[0107] 将处于pH 5.65、6.1和6.5的缓冲液也分成等分试样,并向其中加入EDTA二钠,二水合物(Fluka)。在分析前,将这些样品在40°C/75%储存12个月。

[0108] 在40°C/75%R.H下在12个月后的杂质的总和显示在图7中。该图还显示“规格界限”,高于该规格界限的杂质总和使得制剂超出规格。

[0109] 在40°C/75%R.H下在12个月后,处于pH 5.2和pH 5.65的所有制剂都在规格以内。

[0110] 在该研究中还观察到甲硫氨酸的积极效果。含有甲硫氨酸的所有样品显示非常少量的氧化产物,而与组合物和pH无关。这指示在加强的制剂中包含甲硫氨酸,其中(例如)活性成分卡贝缩宫素的金属离子含量(其可以随生产批次变化并且如果高,可能导致增加的氧化)将不是受控的参数。

[0111] 最稳定的制剂是处于pH 5.2的含有1mg/ml甲硫氨酸的制剂(结果未显示)。在40°C/75%R.H.下在12个月后最接近规格界限的参数是杂质的总和(图7)。杂质总和的规格界限(对于目前的PABAL®制剂)是≤5%(即5.5%)。可以假定降解随时间是线性的,并且因此基于目前PABAL®制剂的规格,可以计算出处于pH 5.2的含有1mg/ml甲硫氨酸的制剂将在40°C/75%R.H下在约80周后超出规格。

[0112] 由阿伦尼乌斯方程(Arrhenius equation)支持的常用指导是:对于每10°C的温度增加,大多数化学反应的速率翻倍。如果我们将此关系应用于处于pH 5.2的含有1mg/ml甲硫氨酸的制剂,则新制剂的估算保存期在30°C将是160周,即稍微多于3年,同样基于目前的PABAL®制剂的规格。这可能是低估值,因为在此实验中报道的“杂质的总和”包括基线上的每个峰,包括合成相关杂质和在报告界限(<0.05%)以下的峰。合成相关杂质主要由[DCys⁶]和[desGln⁴]卡贝缩宫素组成,其在存储期间不增加。根据供应商,物质批次含有0.9%杂质。因此,对于该制剂,可能实现在30°C/75%R.H下超过3年的保存期。

[0113] 实施例4-琥珀酸盐缓冲液中的制剂

[0114] 以下制备和倾析在无菌条件下的制药室中进行。将47克的甘露醇、1.2克的琥珀酸缓冲剂和1.0g的L-甲硫氨酸溶解在约900ml的milliQ水中(10mM)。用5M NaOH将溶液的pH调节至pH 5.4。将溶液转移到1000ml容量瓶中并用WFI稀释至体积。

[0115] 将50mg的卡贝缩宫素(Polyptide Laboratories)转移到500ml容量瓶中并溶解,并用甘露醇/琥珀酸/甲硫氨酸缓冲液pH 5.4稀释至体积。将所述溶液通过0.22μm滤器过滤并装入具有橡皮塞的玻璃小瓶中(1.1ml/小瓶)。每个小瓶包括包含卡贝缩宫素(0.1mg/mL)的含水组合物,并且该组合物的pH为5.4(即5.0至6.0)。该含水组合物还包含琥珀酸盐缓冲液(琥珀酸缓冲剂)、甲硫氨酸(抗氧化剂)和甘露醇(等渗剂)。在另一个实施例(实施例4A,未显示)中,完全如实施例4那样配制溶液并添加EDTA(0.1%w/v)。发现实施例4和4A中的溶液的摩尔渗透压浓度为300±20mOsmol/kg。

[0116] 实施例4的制剂(和实施例4A的制剂)适于注射到患有子宫张力缺失的患者。

[0117] 实施例5-琥珀酸盐缓冲液中的制剂

[0118] 以下制备和倾析在无菌条件的制药室中进行。将1.2克的琥珀酸缓冲剂(Sigma-Aldrich,≥99%)和1.0g的L-甲硫氨酸(Sigma,非动物来源)溶解在1000ml的milliQ水中

(10mM),从而产生pH 5.4的琥珀酸盐缓冲液,利用NaOH溶液将pH调至该值。

[0119] 将0.55g的甘露醇(5%)溶解在10ml的琥珀酸盐缓冲液中。将甲硫氨酸0.5% (w/v)添加到该溶液中并溶解。将卡贝缩宫素(Polypeptide Laboratories)溶解在该溶液中,使卡贝缩宫素的浓度为0.1mg/mL,并且使用NaOH溶液将pH调节至5.4。将溶液分成1mL的量并密封在安瓿中。每个安瓿包括包含卡贝缩宫素(0.1mg/mL)的含水组合物,并且所述组合物的pH是5.4(即5.0至6.0)。该含水组合物还包含琥珀酸盐缓冲液(琥珀酸缓冲剂)、甲硫氨酸(抗氧化剂)和甘露醇(等渗剂)。应理解,所述组合物可以用注射用水(WFI)配制。实施例5的制剂适于注射至患有子宫张力缺失的患者。

[0120] 实施例6-具有柠檬酸盐/磷酸盐缓冲液的制剂

[0121] 下表中所示的制剂通过与以上实施例4和5中所述的类似方法配制。

[0122] 表4

[0123]

组分	量/mL	功能
卡贝缩宫素	10mg	活性成分
二水合磷酸二氢钠	3.24mg	缓冲剂
柠檬酸一水合物	1.43mg	缓冲剂
NaCl	7.5mg	等渗剂
HCl	足量,调节至pH5.5	pH调节
NaOH	足量调节至pH5.5	pH调节
注射用水	调节至1mL	溶剂

[0124] 所述组合物适于鼻给药。

[0125] 任选地,抗氧化剂(例如浓度为1.0mg/mL的甲硫氨酸可以包含在该制剂中)。抗氧化剂可以是本领域中常用的任何抗氧化剂。

[0126] 任选地,所述组合物可以包含增强剂。增强剂可以是本领域中常用的任何增强剂,例如被批准用作药物赋形剂的任何增强剂。增强剂可以为,例如,甲基-β-环糊精、聚山梨醇酯80、羧甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素。

[0127] 实施例7-FE 202767在柠檬酸盐和柠檬酸盐-磷酸盐缓冲液(pH 5.0、5.5和6.0)中在40°C下达六个月时间的稳定性。

[0128] 材料和方法

[0129] 通过在W02009/122285中提出的方法合成FE 202767(Ferring)。通过本领域中已知的方法,将FE 202767以0.2mg/ml的浓度溶解在处于不同pH(pH 5.0、5.5、6.0)的25mM柠檬酸盐缓冲液(与盐水等渗)或25mM柠檬酸盐-磷酸盐缓冲液(用盐水等渗)中。将溶液在40°C温育176天,并且在第0、15、30、84和176天采集样品。

[0130] 通过HPLC评估样品以确定在不同时间点处剩余的完整肽的量,通过本领域中已知的方法,将采样日的完整肽峰的%面积相对于第0天的%面积进行比较。

[0131] HPLC方法使用Agilent 1200仪器。流动相,其中HPLC缓冲液A(A=在水中的0.01%TFA)和B(B=[70%v/v乙腈和30%v/v水]中的0.01%TFA),具有以下梯度:15%B 1min,然后15至95%B 30min,然后95至100%B 3min,然后100%B 5min和100%B至15%B 1min,流速为0.3mL/min。Phenomenex MAX-RP C18,2.0x 150mm,4μm,80 Å柱在温度40,其中UV检

测在210nm。注射体积为10μL。

[0132] 结果显示在下表5中,以及附图6上。在表5和图6中,CP50是处于pH 5.0的柠檬酸盐磷酸盐缓冲液;CP55是处于pH 5.5的柠檬酸盐磷酸盐缓冲液;并且CP60是处于pH 6.0的柠檬酸盐磷酸盐缓冲液;CT50是处于pH 5.0的柠檬酸盐磷酸盐缓冲液;CT55是处于pH 5.5的柠檬酸盐磷酸盐缓冲液;并且CT60是处于pH 6.0的柠檬酸盐磷酸盐缓冲液。

[0133] 表5: %剩余的完整肽(相对于第0天归一化的)

[0134]

天	CP50	CP55	CP60	CT50	CT55	CT60
0	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
6	99.97	99.83	99.65	99.66	99.75	100.00
15	99.66	99.31	99.54	99.51	99.71	99.40
30	99.47	99.30	99.26	99.29	n.a.	99.30
84	98.38	97.44	97.78	98.05	98.61	97.94
176	96.98	95.60	95.48	95.19	97.34	73.36

[0135] 注: %剩余的完整肽相对于第0天的%面积表示。n.a.=HPLC色谱图中由于异常峰而被排除的数据点。CP=柠檬酸盐缓冲液;CT=琥珀酸盐缓冲液。

[0136] 结论

[0137] 在柠檬酸盐-磷酸盐缓冲液中,在所测试的pH范围(pH 5.0、5.5和6.0)内,FE 202767显示良好的稳定性,在每种条件下在176天后具有>95%剩余。它在pH 5.0和5.5的柠檬酸盐缓冲液中也非常稳定(>95%剩余);然而,在pH 6.0柠檬酸盐缓冲液中在176天后存在明显降解。

[0138] 通常,预期适于鼻给药的制剂具有5.0至6.0之间的pH,包含最小数量的试剂(例如没有抗氧化剂)。还优选的是,制剂是室温稳定的。实施例7显示沿以上各列的制剂可以适于鼻给药,因为它们具有合适的pH并且是室温稳定的,同时不需要抗氧化剂或其他可能对鼻粘膜有不利影响的添加剂。

[0139] 实施例8-FE 202767在不同缓冲液中在40°C达一个月和三个月的稳定性。

[0140] 材料和方法

[0141] 该方法类似于实施例7。通过在W02009/122285中提出的方法合成FE 202767(Ferring)。通过本领域中已知的方法,将FE 202767以0.2mg/ml的浓度溶解在处于不同pH(pH 5.0、5.2、5.5、5.65、5.8、6.0)的25mM柠檬酸盐缓冲液(柠檬酸/柠檬酸钠)、10mM乙酸盐缓冲液(乙酸/乙酸钠)或10mM琥珀酸盐缓冲液(1mM琥珀酸+NaOH至相关pH)中。如在下表中所示,各个样品还包含等渗剂(NaCl, 7mg/mL, 或甘露醇47mg/mL)以实现等渗。样品中的一些包含氧化剂(甲硫氨酸1mg/mL, EDTA 1mg/mL, 或EDTA 1mg/mL和甲硫氨酸1mg/mL的组合)。将每种制剂(见下表)装入用橡皮塞和铝盖密封的10R玻璃小瓶中。

[0142] 将所述溶液在40°C、75%RH下温育,其中在第30天(1个月)和第90天(3个月)采集样品。

[0143] 通过HPLC评估样品以确定在不同时间点剩余的完整肽量,通过本领域已知的方法,将采样日的完整肽峰的%面积与第0天的%面积进行比较。

[0144] HPLC方法使用Agilent 1100仪器。流动相,其中HPLC缓冲液A(A=在水中的0.1%TFA)和B(B=在乙腈中的0.1%TFA),具有以下梯度:20至30% B 40min,然后30至60% B

15min, 然后60至20% B 1min, 然后20% B 10min, 流速为0.5mL/min。Zorbax 300SB C18, 3.0x150mm, 3.5μm, 300 Å 柱在温度25, 其中UV检测在214nm。注射体积为15μL

[0145] 结果显示在下表中。

[0146] 表6

样品编号	缓冲液	pH	等渗剂	抗氧化剂	初始肽浓度 (mg/mL)	在 30 天的肽浓度 (mg/mL)	在 90 天的肽浓度 (mg/mL)
1	柠檬酸盐	6	NaCl	无	0.186	0.187	0.182
2	柠檬酸盐	5.65	NaCl	无	0.187	0.187	0.182
3	柠檬酸盐	5.8	NaCl	无	0.187	0.187	0.182
4	柠檬酸盐	5	NaCl	甲硫氨酸	0.187	0.183	0.162
5	柠檬酸盐	5.5	NaCl	甲硫氨酸	0.187	0.187	0.171
6	柠檬酸盐	6	NaCl	甲硫氨酸	0.186	0.187	0.181
7	柠檬酸盐	6	NaCl	EDTA	0.187	0.188	0.183
8	柠檬酸盐	6	NaCl	甲硫氨酸和 EDTA	0.187	0.187	0.182
[0147]	8 安慰剂	6	NaCl	甲硫氨酸和 EDTA	0.000	0.000	0.000
	9	柠檬酸盐	5	甘露醇	0.187	0.186	0.173
	10	琥珀酸盐	6	甘露醇	0.188	0.186	0.180
	11	琥珀酸盐	5	NaCl	无	0.186	0.187
	12	琥珀酸盐	5.2	NaCl	无	0.187	0.188
	13	琥珀酸盐	5.65	NaCl	无	0.187	0.188
	14	琥珀酸盐	6	NaCl	无	0.187	0.187
	15	琥珀酸盐	5	NaCl	甲硫氨酸	0.187	0.186
	16	琥珀酸盐	5.2	NaCl	甲硫氨酸	0.187	0.185
	17	琥珀酸盐	5.65	NaCl	甲硫氨酸	0.187	0.186
	18	琥珀酸盐	6	NaCl	甲硫氨酸	0.187	0.188
	19	琥珀酸盐	5	甘露醇	无	0.188	0.186
	20	琥珀酸盐	6	甘露醇	无	0.187	0.099
	21	琥珀酸盐	5	甘露醇	甲硫氨酸	0.187	0.180
	21 安慰剂	琥珀酸盐	5	甘露醇	甲硫氨酸	0.000	0.000
	22	琥珀酸盐	6	甘露醇	甲硫氨酸	0.188	0.023
	23	乙酸盐	5.2	NaCl	无	0.186	0.183
	24	乙酸盐	5.65	NaCl	无	0.187	0.184
	24 安慰剂	乙酸盐	5.65	NaCl	无	0.000	0.000

[0148] 结论

[0149] 在柠檬酸盐和乙酸盐缓冲液中在所测试的pH范围内, 在每种条件下在30天后, FE 202767显示良好的稳定性。它在pH 5.0至5.65的琥珀酸盐缓冲液中也是非常稳定的; 然而, 在30天后在一些pH 6.0琥珀酸盐样品(样品20、22)中存在明显的降解。在30天的时间表上, 存在或不存在抗氧化剂似乎是不重要的。

[0150] 在柠檬酸盐和乙酸盐缓冲液中, 在所测试的pH范围内, 在每种条件下在90天后, FE 202767也显示良好的稳定性, 其中最好的结果显示在pH范围的上端(例如在pH 5.5至6之间, 见样品1至6)。它在pH 5.0至5.65的琥珀酸盐缓冲液中在90天后也是稳定的。样品21和22的30和90天结果暗示在分析中的混淆(mix up)。

[0151] 同样, 在90天的时间表上, 存在或不存在抗氧化剂似乎是不重要的。

[0152] 该结果表明, 相比于甘露醇, NaCl是更好的等渗剂。

[0153] 如上所表明的, 预期适于鼻给药的制剂具有在5.0至6.0之间的pH, 包含最小数量

的试剂(例如没有抗氧化剂)。同样优选的是,所述制剂是室温稳定的。实施例8证实,沿以上各列的制剂可以适于鼻给药,因为它们具有合适的pH并且是室温稳定的,同时不需要抗氧化剂或其他可能对鼻粘膜有不利影响的添加剂。

[0154] 实施例9-具有柠檬酸盐/磷酸盐缓冲液的FE 202767制剂

[0155] 通过在W02009/122285中提出的方法合成FE 202767 (Ferring)。下表中提供的制剂通过与在以上实施例4和5中所述的类似方法配制。

[0156] 表7

组分	量/mL	功能	
carba-1-[4-FBzlGly7]dOT (FE 202767)	0.7 mg	活性成分	
二水合磷酸二氢钠	3.24 mg	缓冲剂	
[0157]	柠檬酸一水合物	1.43 mg	缓冲剂
	NaCl	7.5 mg	等渗剂
	HCl	足量调节至 pH5.5	pH 调节
	NaOH	足量调节至 pH5.5	pH 调节
	注射用水	调节至 1 mL	溶剂

[0158] 该组合物适于鼻给药。

[0159] 任选地,抗氧化剂(例如浓度为1.0mg/mL的甲硫氨酸)可以包含在该制剂中。

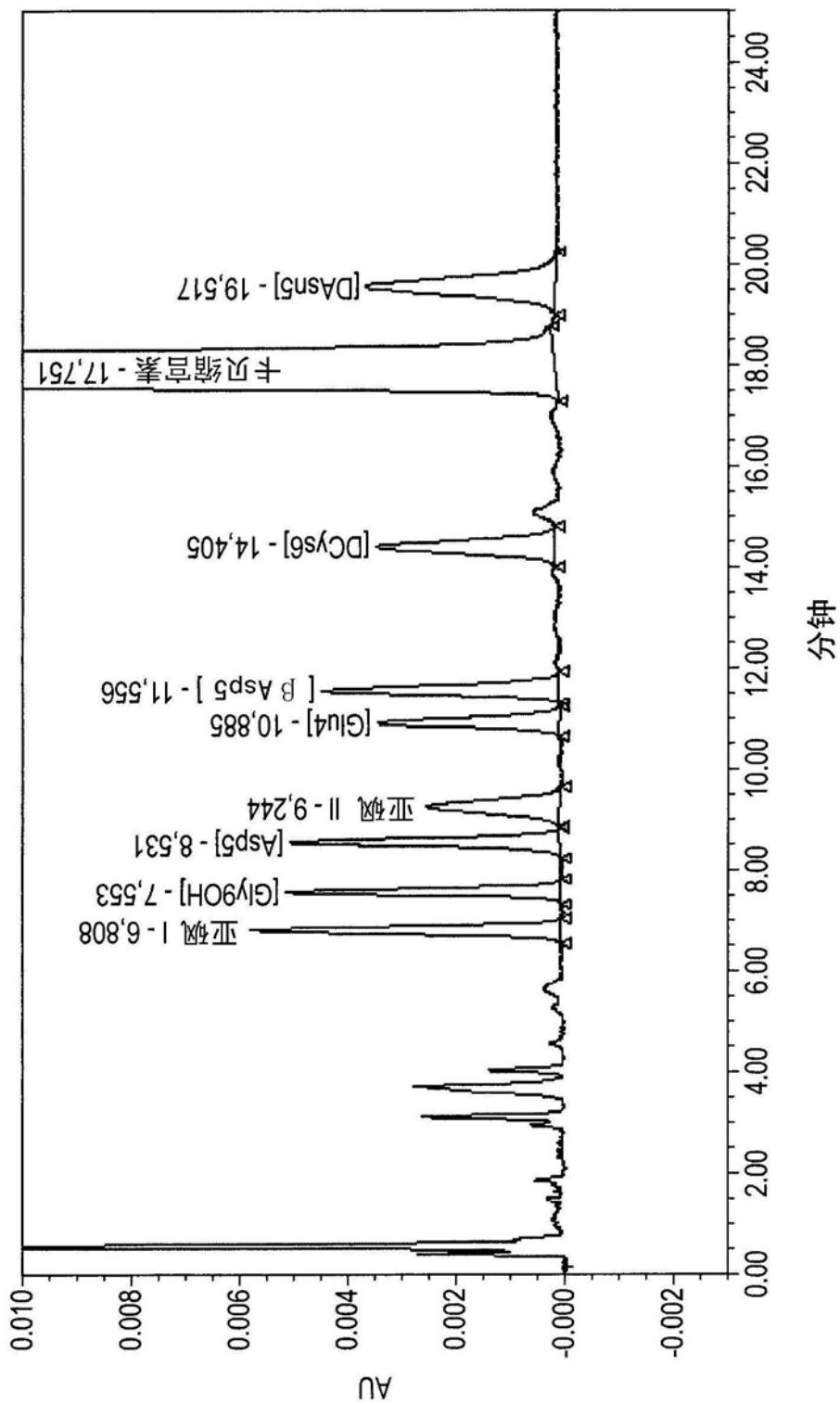
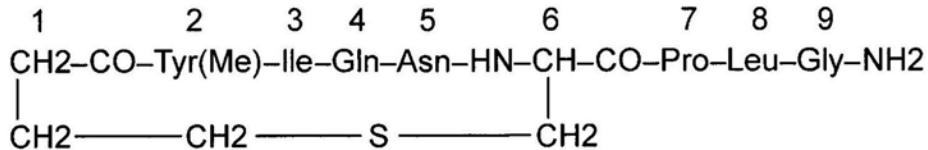
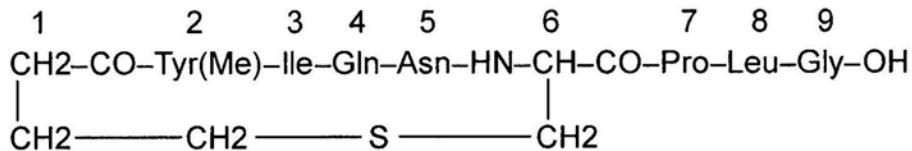


图1

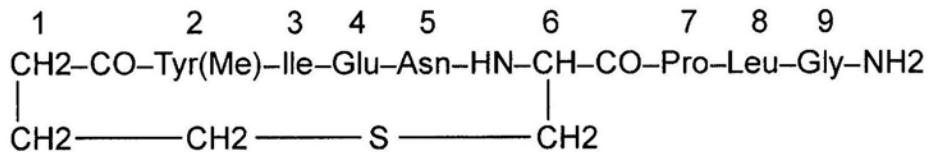
卡贝缩宫素：



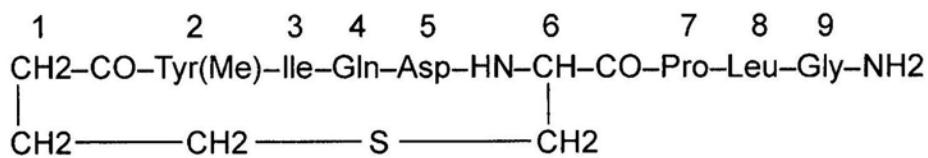
[Gly9OH] 卡贝缩宫素：



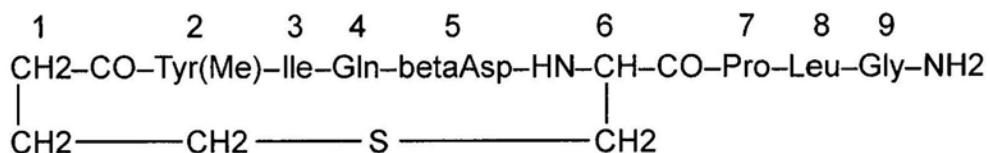
[Glu4] 卡贝缩宫素：



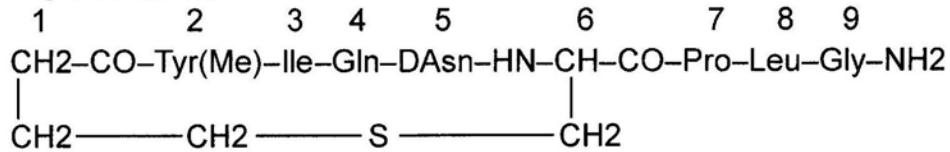
[Asp5] 卡贝缩宫素：



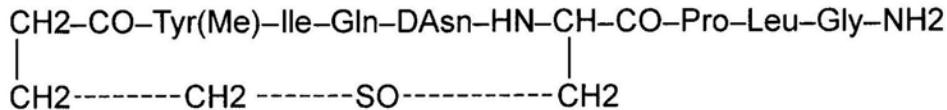
[β Asp5] 卡贝缩宫素：



[DAsn5] 卡贝缩宫素：



亚砜 I+II 卡贝缩宫素（两种结构异构体）



在硫原子上，亚砜 I 具有 R 构型，亚砜 II 具有 S 构型

图1a

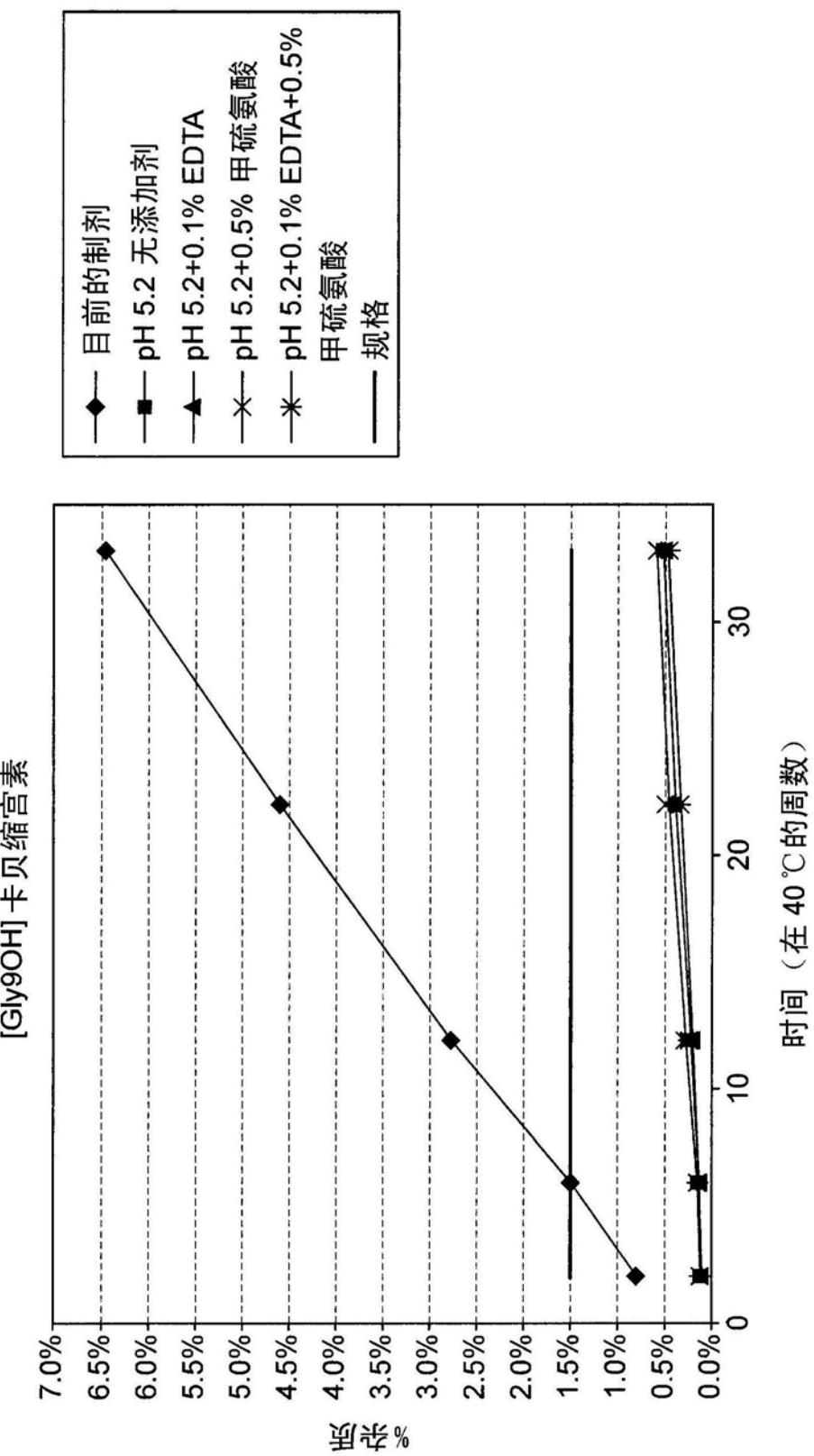
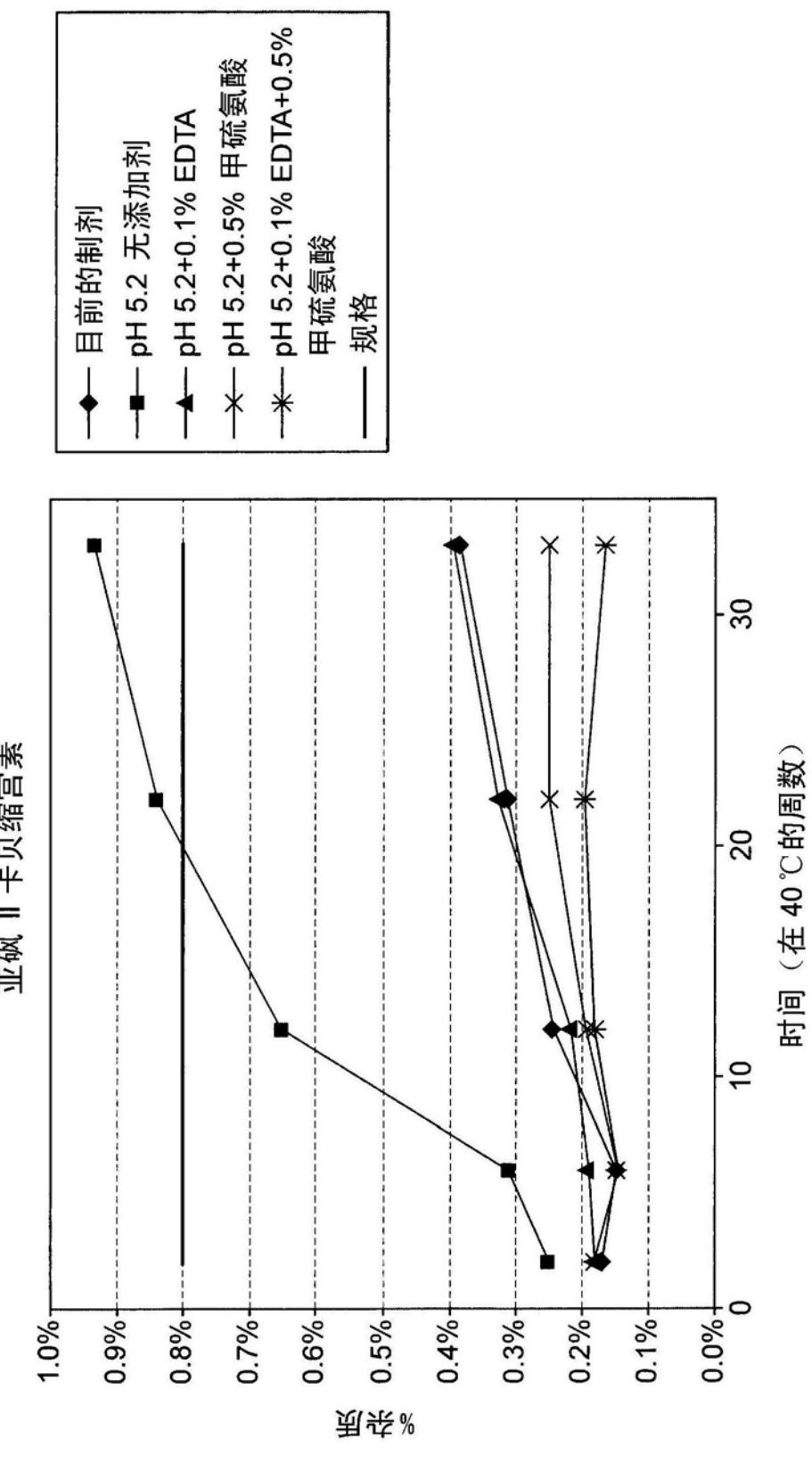


图2



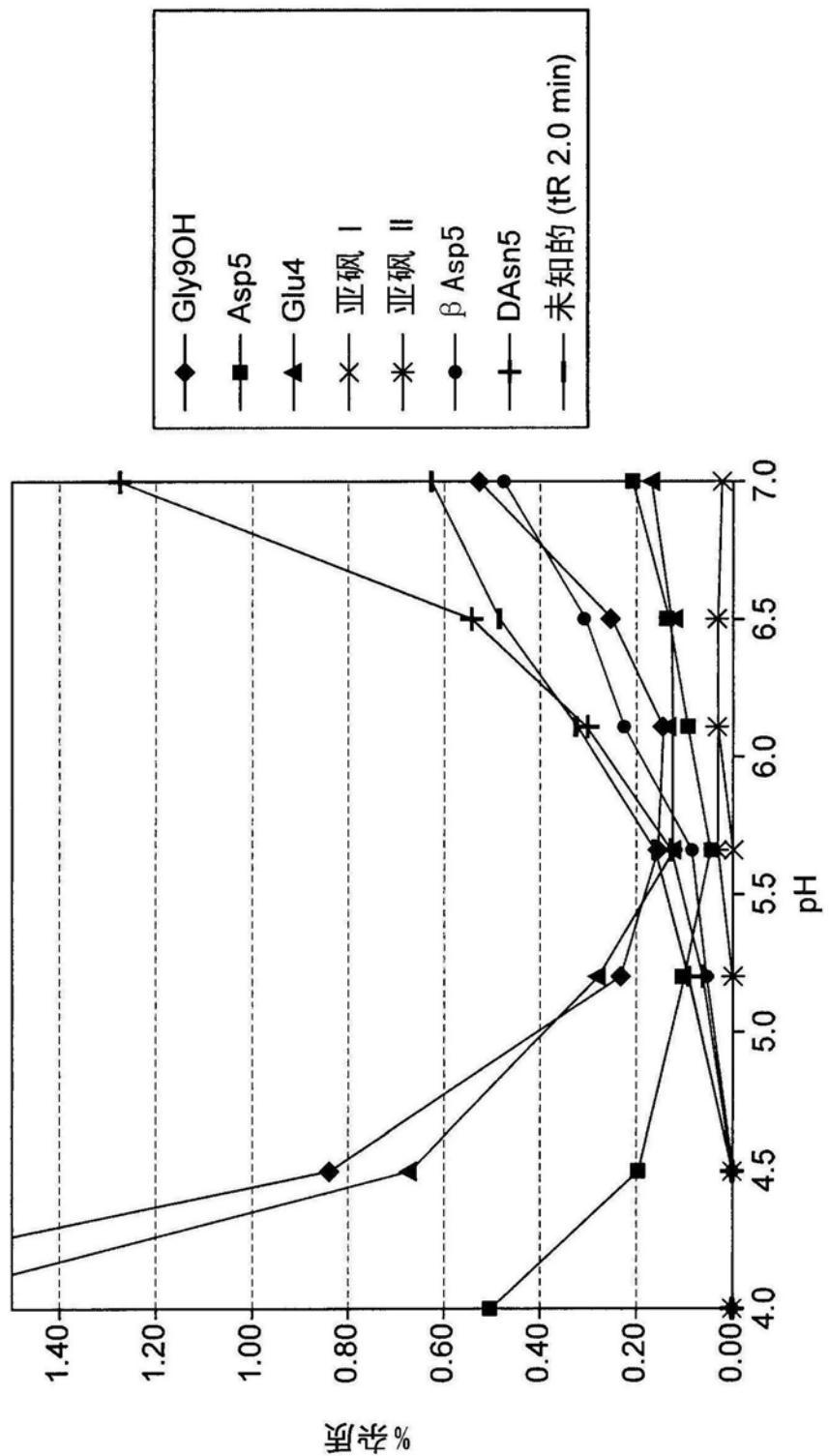


图4

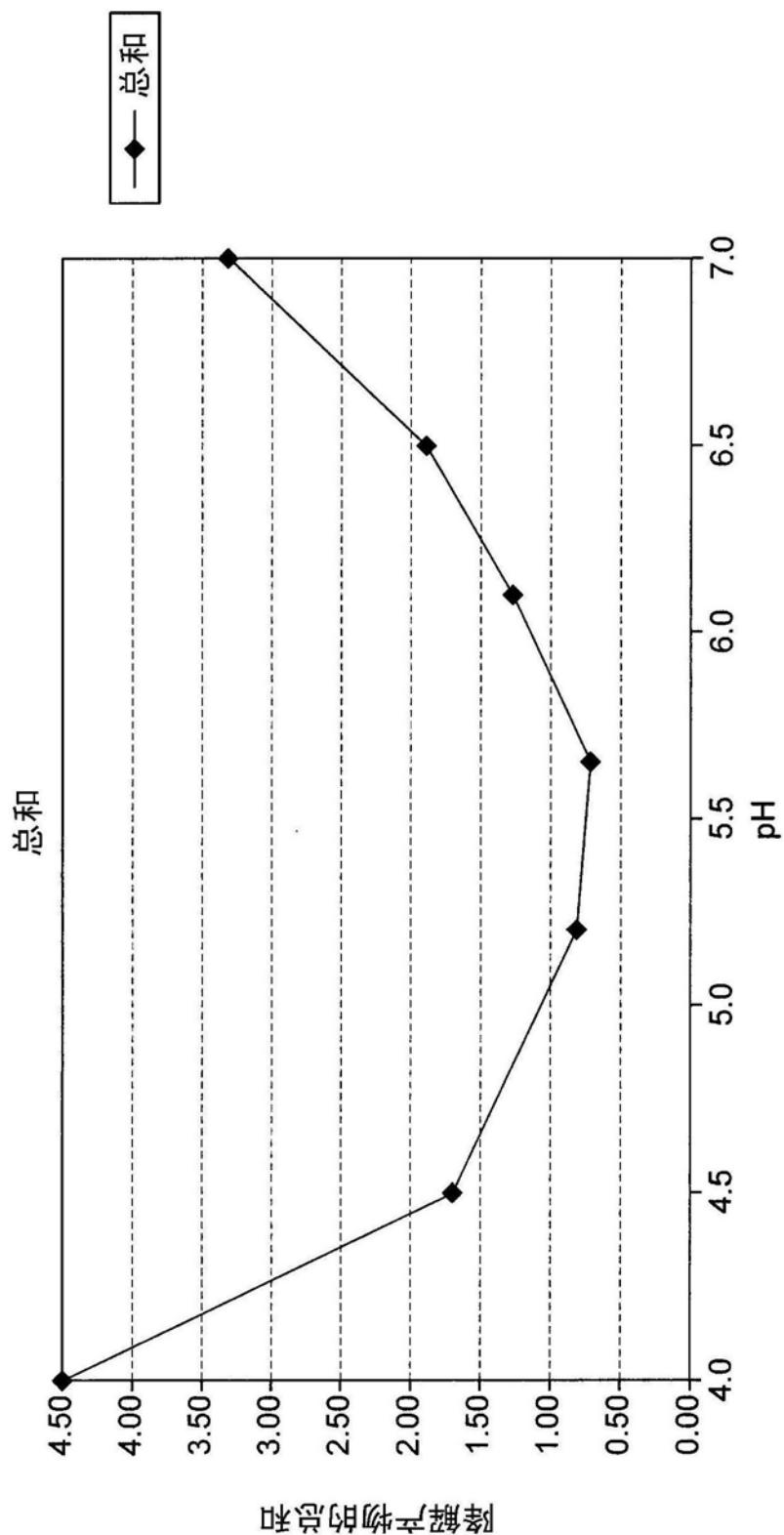


图5

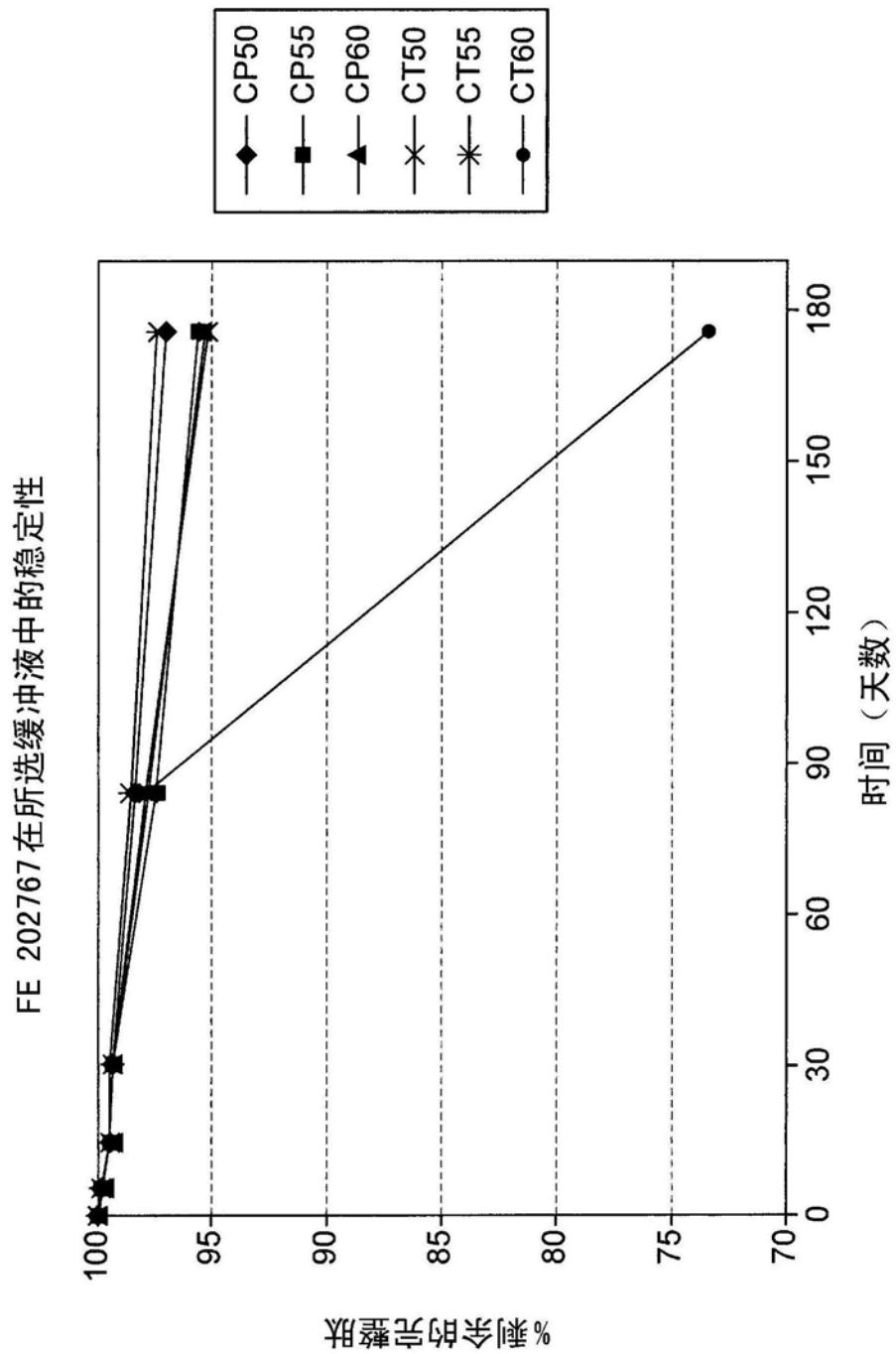


图6

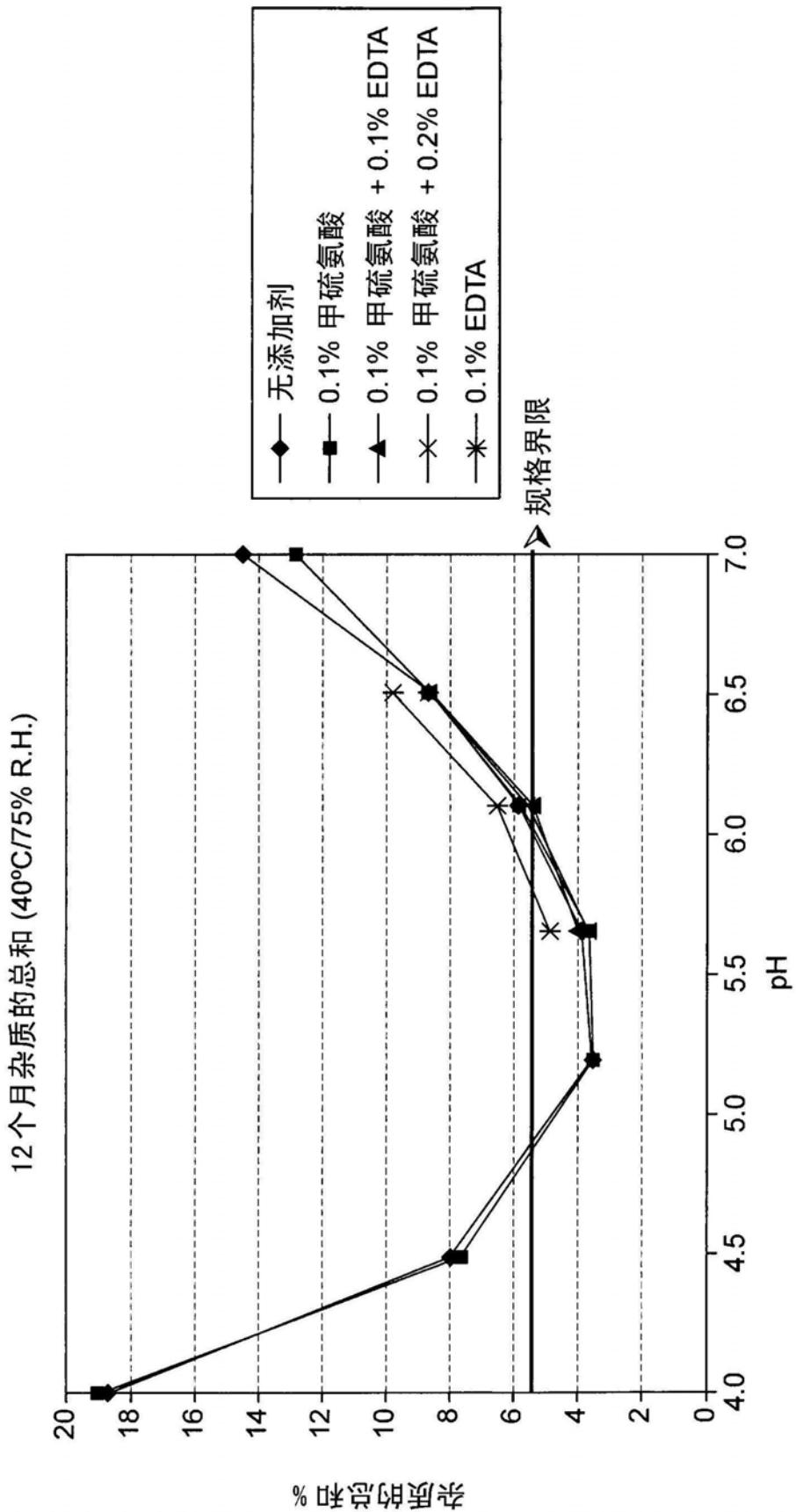


图7