



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013112666/15, 29.09.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.09.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.09.2010 EP 10251690.3

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2014 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 10.12.2016 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 95/01185 A1, 12.01.1995. US 2001/
0027177 A1, 04.10.2001. WO 2008/042452 A1,
10.04.2008. WO 2008/150305 A1, 11.12.2008. WO
2009/122285 A1, 08.10.2009.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 30.04.2013(86) Заявка РСТ:
IB 2011/002394 (29.09.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/042371 (05.04.2012)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

НИЛЬССОН Андерс (DK),
МАЛЬМ Маттиас (DK),
ВИСНЕВСКИ Казимеж (US),
СИКМАНН Бритта (SE)

(73) Патентообладатель(и):

Ферринг Б.В. (NL)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции, содержащей от 0,05 мг/мл до 0,5 мг/мл карбетоцина или его фармацевтически активной соли. Значение рН композиции составляет от 5,1 до 5,9. Композиция может дополнительно содержать буферный агент, антиоксидант и агент для поддержания изотоничности. Также описана жидкая фармацевтическая композиция, содержащая от

0,01 до 4 мг/мл фармацевтически активного соединения FE 202767 или его фармацевтически приемлемой соли. Значение рН композиции составляет от 5,1 до 5,9. Также описаны наборы, содержащие указанные жидкие фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции по изобретению обладают улучшенной стабильностью. 5 н. и 17 з.п. ф-лы, 7 ил., 7 табл., 9 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 604 690** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 38/11 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 5/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2013112666/15, 29.09.2011**

(24) Effective date for property rights:
29.09.2011

Priority:

(30) Convention priority:
30.09.2010 EP 10251690.3

(43) Application published: **10.11.2014** Bull. № 31

(45) Date of publication: **10.12.2016** Bull. № 34

(85) Commencement of national phase: **30.04.2013**

(86) PCT application:
IB 2011/002394 (29.09.2011)

(87) PCT publication:
WO 2012/042371 (05.04.2012)

Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):

**NILSSON Anders (DK),
MALM Mattias (DK),
WISNIEWSKI Kazimierz (US),
SIEKMANN Britta (SE)**

(73) Proprietor(s):

FERRING B.V. (NL)

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a liquid pharmaceutical composition containing from 0.05 mg/ml to 0.5 mg/ml of carbetocinum or its pharmaceutically active salt. pH value of the composition ranges from 5.1 to 5.9. Composition may additionally contain a buffer agent, an antioxidant and an agent for maintaining isotonicity. Liquid pharmaceutical composition containing from 0.01 to 4 mg/ml of

pharmaceutically active compound FE 202767 or its pharmaceutically acceptable salt is also described. pH value of the composition ranges from 5.1 to 5.9. Kits containing said liquid pharmaceutical compositions are also described.

EFFECT: pharmaceutical compositions have improved stability.

22 cl, 7 dwg, 7 tbl, 9 ex

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, например фармацевтическим композициям для лечения послеродового кровотечения (РРН) или других медицинских применений. В частности, оно относится к фармацевтическим композициям, обладающим улучшенной стабильностью, например, при комнатной

температуре или температуре окружающей среды.

Послеродовое кровотечение (РРН) является одной из главных причин смертности и тяжелой заболеваемости, связанных с беременностью, в развивающихся странах, а также в цивилизованном мире. Оно представляет собой потенциально угрожающее жизни состояние с примерно 140000 летальных исходов ежегодно, один случай каждые четыре минуты, причем подавляющее число случаев приходится на женщин, которым недоступна адекватная акушерская помощь. Хотя эта проблема важна в численном отношении, не все регионы цивилизованного мира одинаково подвержены, и в Европе частота летальных исходов, ассоциированных с маточными кровотечениями, широко варьирует от одной страны к другой. Выживаемость по популяциям в 11 регионах в пределах европейских стран показала, что частота тяжелых кровотечений варьирует от 0,1% до 0,9% беременностей (группа MOMS-B, 1999). Имеются хорошие основания надеяться, что различия в клинической практике могут иметь огромную важность для различий в смертности/заболеваемости. Конфиденциальное расследование по вопросам материнской смертности в Великобритании, охватывающее 1994-1996 годы, показало, что после того как во всех подразделениях по вопросам материнства были предприняты мероприятия для установления руководства по ведению больных с кровотечениями в третьем триместре и после родов, не было ни одного летального исхода от кровотечения при неосложненных родах естественным путем (Department of Health et al, 1998). Это достижение подтверждает предположение, что клиническое ведение больных имеет ключевую роль в предупреждении тяжелых маточных кровотечений.

РРН является сложным для ведения, так как оценка кровопотери в отделениях родовспоможения не достоверна. Зачастую меры принимают в ответ на развитие таких материнских симптомов, как гипотония или недомогание, а не основываясь на оцененной кровопотере. Такие запаздывающие меры ответственны за множество случаев тяжелого кровотечения, и может потребоваться неотложное хирургическое вмешательство, так как трата времени на использование других способов лечения может стать опасной для пациента. Эти соображения говорят в пользу применения курса стандартного профилактического введения средства, стимулирующего сокращения матки, всем роженицам. Довод в пользу проведения такого курса подкрепляется тем фактом, что атония матки вносит наиболее существенный вклад в развитие РРН. Атония матки представляет собой потерю мышечного тонуса матки. Обычно сокращение мышц матки сжимает сосуды и снижает количество протекающей жидкости. Это увеличивает вероятность коагуляции и предотвращает кровотечения. Таким образом, отсутствие мышечного сокращения матки может вызвать острую кровопотерю. Клинически 75-80% послеродовых кровотечений происходят вследствие атонии матки.

Обзоры продемонстрировали убедительные доказательства в пользу стандартного профилактического введения средства, стимулирующего сокращения матки, либо в отдельности, либо как часть Активной тактики ведения третьего периода родов (Active Management of the Third Stage of Labour, AMTSL); AMTSL обычно определяют как трехкомпонентное вмешательство: профилактическое введение средства, стимулирующего сокращения матки, ранний зажим пуповины и контролируемая тракция за пуповину. Кроме того, показано, что AMTSL в равной степени эффективна у женщин "низкой степени риска" и "высокой степени риска". В настоящее время применение

средства, стимулирующего сокращение матки, в качестве профилактики во всех родовспомогательных отделениях для предупреждения тяжелого кровотечения является стандартной клинической практикой в большинстве стран Европы, и эта практика возрастает во всем мире.

Доступные в настоящее время средства, стимулирующие сокращение матки, представляют собой окситоцин, эргометрин, Syntometrine® (комбинация окситоцина и эргометрина) и мизопростол. Однако, они не лишены недостатков. Мизопростол вводят перорально или вагинально, и это менее эффективно по сравнению с инъекруемыми средствами, стимулирующими сокращение матки; как правило, его не рекомендуют использовать, если доступны инъекционные средства, стимулирующие сокращение матки. Syntometrine® лицензирован лишь в некоторых странах в Европе. Он, возможно, более эффективен, чем окситоцин в отдельности, но он дает больше побочных эффектов, в частности тошноту и рвоту. Кроме того, он не подходит для применения у женщин с гипертензией, преэклампсией и заболеванием сердца, тем самым снижая его пригодность для стандартного профилактического использования. Окситоцин сам по себе имеет недостаток, выражающийся в коротком периоде полувыведения. Хотя это можно обойти путем введения в виде непрерывной внутривенной инфузии для обеспечения непрерывной стимулирующей сокращения матки активности; это вызывает больше неудобств по сравнению с однократной инъекцией. При введении в виде однократной болюсной дозы, будь то внутривенная или внутримышечная инъекция, требуется тщательное наблюдение за тонусом матки, и может потребоваться дополнительное средство, стимулирующее сокращение матки, из-за короткого периода полувыведения.

Карбетоцин [(1-дезамино-1-монокарба-2-(О-метил)-тирозин)окситоцин] представляет собой синтетический аналог окситоцина длительного действия с активностью агониста.

Карбетоцин (PABAL®, DURATOCIN®) в настоящее время одобрен для предупреждения атонии матки после рождения ребенка с помощью кесарева сечения под эпидуральной или спинальной анестезией. При его существующем на рынке использовании, внутривенное введение карбетоцина обеспечивает период полувыведения приблизительно 40 минут, который в 4-10 раз дольше периода полувыведения, зарегистрированного для окситоцина (4-10 минут). Однако, используя внутримышечную инъекцию, карбетоцин достигает пиковых концентраций в плазме менее чем за тридцать минут и имеет биодоступность 80% (W Rath, European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology 147 (2009) 15-20). Таким образом, карбетоцин потенциально является наиболее идеальным лекарственным средством для стандартной профилактики послеродового кровотечения, предлагаемым во всех родовспомогательных отделениях, так как он подходит как для внутримышечной инъекции, так и для внутривенного введения, обеспечивая удобство и простоту осуществления; он обладает быстрым началом действия; является длительно действующим, особенно по сравнению с окситоцином; редко ассоциирован с побочными действиями лекарства; и обладает превосходной переносимостью. В опубликованных клинических испытаниях карбетоцин показал эффективность, подобную окситоцину и Syntometrine®, или даже имеет тенденцию к лучшей эффективности, продемонстрированной по нескольким критериям: кровопотеря (измеренная или оцененная), случаи кровопотери более 500 мл, дополнительное применение средства, стимулирующего сокращение матки, или общее вмешательство для стимулирования сокращения матки. Таким образом, карбетоцин предоставляет улучшение имеющихся в настоящее время доступных возможностей для предупреждения атонии матки и чрезмерного кровотечения после родов естественным

путем. По сравнению с окситоцином его преимущество состоит главным образом в том, что он заменит необходимость непрерывной инфузии или дополнительного стимулирующего сокращения матки вмешательства. Практически карбетоцин может заменить 2-4 часа послеродовой стандартной инфузионной терапии и/или улучшить эффект по сравнению с болюсной инъекцией окситоцина. Кроме того, любое уменьшение дополнительных вмешательств предоставляет благоприятное фармакоэкономическое преимущество в пользу применения карбетоцина. По сравнению с Syntometrine® его преимущество состоит главным образом в лучшей переносимости и безопасности и отсутствии важных противопоказаний. В любом случае, карбетоцин лучше подходит для стандартного профилактического использования и, вероятно, облегчает его осуществление.

Имеющийся в настоящее время препарат карбетоцина (PABAL®, раствор для инъекций 100 микрограмм/мл, Ferring Pharmaceuticals Limited) не стабилен при комнатной температуре (RT) и требует хранения в холодильнике при температуре 2-8°C. Таким образом, существует необходимость в препарате карбетоцина, который стабилен при комнатной температуре (например, при 25°C и 60%-ной относительной влажности) в течение вплоть до двух лет, обеспечивая, например, применение в амбулаторных условиях. Это дает преимущество в климатической зоне I/II. Более важно, существует необходимость в препарате, который может храниться не в холодильнике в климатической зоне III/IV (высокая температура, например, тропические регионы), а именно, удовлетворяет требованиям стабильности при температурах и влажности для этих зон, например, подтвержденная документально длительная стабильность при температуре 30°C и относительной влажности вплоть до 75%. Терминология климатических зон используется Комиссией по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (FDA) и Европейской организацией экспертизы лекарственных препаратов (EMA) и известна специалистам в данной области техники. Так, климатическая зона I представляет климат умеренных широт; климатическая зона II представляет субтропический и средиземноморский климат; климатическая зона III представляет горячий сухой климат; и климатическая зона IV представляет горячий влажный климат.

Согласно настоящему изобретению предложена жидкая композиция (например, жидкая фармацевтическая композиция), содержащая карбетоцин или его фармацевтически активную соль, где значение pH композиции составляет от 5,0 до 6,0. Значение pH композиции может составлять от 5,1 до 6,0, например от 5,2 до 6, например от 5,26 до 6. Значение pH композиции может составлять от 5,15 до 5,75, например от 5,2 до 5,65. Значение pH композиции может составлять от 5,26 до 5,8, например от 5,26 до 5,75, например от 5,26 до 5,7, например от 5,26 до 5,65, например от 5,4 до 5,65. Предпочтительно, жидкая композиция (например, жидкая фармацевтическая композиция) содержит карбетоцин.

Предпочтительно, композиция представляет собой водную композицию (например, водную фармацевтическую композицию), содержащую карбетоцин или его фармацевтически активную соль, где значение pH композиции составляет от 5,0 до 6,0. Значение pH композиции может составлять от 5,1 до 6,0, например от 5,2 до 6, например от 5,26 до 6. Значение pH композиции может составлять от 5,15 до 5,75, например от 5,2 до 5,65. Значение pH композиции может составлять от 5,26 до 5,8, например от 5,26 до 5,75, например от 5,26 до 5,7, например от 5,26 до 5,65, например от 5,4 до 5,65. Следует понимать, что композиция по изобретению предпочтительно представляет собой водный раствор. Хотя вода (например, вода для инъекций или WFI) является

предпочтительным растворителем, могут быть использованы другие растворители (смеси воды с другими фармацевтически приемлемыми растворителями, фармацевтически приемлемыми спиртами и так далее).

Авторы изобретения обнаружили (Примеры 1-3), что композиция, например фармацевтическая композиция, содержащая карбетоцин или его фармацевтически активную соль и имеющая значение pH в пределах определенного конкретного диапазона pH, может храниться при комнатной температуре (например, при 25°C и 60%-ной относительной влажности) в течение продолжительного периода (например, вплоть до 2 лет). Композиция также может иметь длительную температурную стабильность при 30°C и 40°C и относительной влажности вплоть до 75% и, таким образом, быть подходящей для применения в регионах зон III/IV, не требуя хранения в холодильнике.

Композиция может включать (содержать) буферный агент, например фармацевтически приемлемый буферный агент. В данном описании термин "буферный агент" представляет собой агент, который способен доводить кислый или щелочной раствор до определенного pH состояния и затем предотвращать отклонение от этого состояния; другими словами, буферный агент представляет собой агент, который добавляют к уже кислому или щелочному раствору для модификации pH и затем сохранения pH на этом модифицированном уровне. В общем, буферный агент представляет слабую кислоту или слабое основание, которое содержится в буферном растворе и ответственно за буферное действие, наблюдаемое в этих растворах. Буферный агент может представлять собой, например, уксусную кислоту, адипиновую кислоту, лимонную кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту или фосфат (например, фосфат натрия, например дигидрат двухосновного фосфата натрия). Предпочтительно, буферный агент представляет собой янтарную кислоту. Композиция может включать единственный буферный агент (то есть не включает два или более буферных агента). Композиция может включать два или более буферных агента (например, лимонную кислоту и фосфат (например, натрия)).

В другом аспекте композиция может включать (содержать) буферный раствор. В данном описании термин "буфер" или "буферный раствор" означает раствор, включающий смесь слабой кислоты и сопряженного с ней основания или слабого основания и сопряженной с ним кислоты, который обладает тем свойством, что значение pH этого раствора изменяется очень мало при добавлении небольшого количества сильной кислоты или основания, так что pH этого буфера (раствора) сохраняется. Буфер (раствор) может представлять собой, например, цитратный буфер (раствор), содержащий лимонную кислоту и цитрат (например, цитрат натрия); янтарный буфер (раствор), содержащий янтарную кислоту и сукцинат (например, сукцинат натрия), ацетатный буфер (раствор), содержащий уксусную кислоту и ацетат (например, ацетат натрия); цитратно-фосфатный буфер (раствор), содержащий лимонную кислоту и фосфат; или фосфатный буфер (раствор), содержащий, например, фосфат (мононатрия) и сопряженное с ним основание (гидрофосфат натрия). Предпочтительный буфер представляет собой янтарный буфер. Композиция может включать единственный буфер (т.е. не включает два или более буфера). Композиция может включать два или более буфера.

Авторы изобретения обнаружили, что включение буферного агента янтарной кислоты (или применение сукцинатного буфера) может обеспечить эффективную стабильность при комнатной температуре (например, при 25°C и 60%-ной относительной влажности), в то же время возможно обеспечивая дополнительные преимущества - например,

применение буферного агента янтарной кислоты или сукцинатного буфера может вносить вклад в уменьшение побочных реакций в месте инъекции и связанной с этим болью по сравнению с другими забуференными препаратами.

Концентрация карбетоцина в жидкой композиции (например, водной композиции) может составлять от 0,01 до 55 мг/мл, например от 0,01 до 50 мг/мл, например от 0,01 до 10 мг/мл, например от 0,01 до 1,5 мг/мл, предпочтительно от 0,05 до 0,5 мг/мл, например 0,1 мг/мл. Концентрация карбетоцина в жидкой композиции (например, водной композиции) может составлять, например, 1 мг/мл, 10 мг/мл, 50 мг/мл и так далее.

Композиции по изобретению могут дополнительно содержать антиоксидант. Антиоксидант может представлять собой любой антиоксидант, широко применяемый в данной области техники, например любой антиоксидант, одобренный для применения в качестве фармацевтического эксципиента. Например, антиоксидант может представлять собой метионин, этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), бутилированный гидрокситолуол, метабисульфит натрия и так далее. Предпочтительно, антиоксидант присутствует в количестве от 0,01% до 10% (масс./об.), например от 0,05% до 5% (масс./об.), наиболее предпочтительно от 0,08% до 1% (масс./об.).

Предпочтительно, антиоксидант представляет собой метионин, EDTA или комбинацию метионина и EDTA. Например, антиоксидант может представлять собой метионин и присутствовать в количестве 0,1% масс./об. (или 1 мг/мл-см. Пример 2).

Композиция может дополнительно содержать агент для поддержания изотоничности. Агенты для поддержания изотоничности, например маннит или NaCl, хорошо известны в данной области техники. Предпочтительно, агент для поддержания изотоничности присутствует в количестве, достаточном для обеспечения изотонической композиции (раствора), например, в количестве от 0,01% до 10% (масс./об.). Предпочтительно, агент для поддержания изотоничности представляет собой маннит. Когда агент для поддержания изотоничности представляет собой маннит, он может присутствовать в количестве от 0,5% до 7,5% (масс./об.), более предпочтительно от 4,0% до 5,5% (масс./об.), например 5,0% (масс./об.). Когда агент для поддержания изотоничности представляет собой маннит, он может присутствовать в количестве от 0,05% до 7,5% (масс./об.). Когда агент для поддержания изотоничности представляет собой NaCl, он может присутствовать в количестве от 0,05% до 1,2% (масс./об.), более предпочтительно от 0,08% до 1% (масс./об.), например 0,9% (масс./об.). Агент для поддержания изотоничности может присутствовать в количестве от 0,1 до 100 мг/мл, например от 0,5 до 7 мг/мл, например от 1 до 5 мг/мл. Например, когда агент для поддержания изотоничности представляет собой маннит, он может присутствовать в количестве от 5 до 75 мг/мл, например от 40 до 55 мг/мл (см., например, Таблицу 3а). Когда агент для поддержания изотоничности представляет собой NaCl, он может присутствовать в количестве от 0,5 до 12 мг/мл, например от 8 до 10 мг/мл (см., например, Таблицу 3б), например 7,5 мг/мл (см. Пример 6).

Композиция может быть предназначена для введения любым путем, например пероральным, ректальным, трансбуккальным, интраназальным, вагинальным, трансдермальным (например, с помощью пластырной технологии); парентеральной, внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекцией; интрацистернальным, интравагинальным, внутрибрюшинным, местным путем (порошки, мази или капли) или в виде трансбуккального или назального спрея. Предпочтительно, композиция представляет собой инъекруемую композицию или инъеклируемый препарат. Инъеклируемые препараты могут быть предложены в любом подходящем контейнере,

например ампуле, флаконе, предварительно наполненном шприце, устройстве для инъекций (например, устройство для инъекций однократного использования, такое как продается Becton Dickinson под маркой Uniject), картридже для инъекций, ампуле, (много-)дозовой ручке-шприце и тому подобное. Предпочтительно, композиция предназначена для внутримышечного введения (например, внутримышечной инъекции) или внутривенного введения (например, IV инъекции).

Композиция может включать усиливающий агент, представляющий собой эксципиент, который усиливает эффективную дозу (например, усиливает эффективную дозу после интраназального введения). Усиливающий агент может представлять собой любой усиливающий агент, широко применяемый в данной области техники, например, любой усиливающий агент, одобренный для применения в качестве фармацевтического эксципиента. Усиливающий агент может представлять собой, например, метил- β -циклодекстрин, Полисорбат 80, карбоксиметилцеллюлозу или гидроксипропилметилцеллюлозу.

Композиции по изобретению могут быть предназначены для применения для (или в изготовлении лекарственных средств для) лечения или предупреждения атонии матки. Композиции могут быть предназначены для применения в лечении или предупреждении атонии матки после рождения ребенка естественным путем. Композиции могут быть предназначены для применения в лечении или предупреждении атонии матки после рождения ребенка с помощью кесарева сечения, например рождения ребенка с помощью кесарева сечения под эпидуральной или спинальной анестезией. Композиции могут быть предназначены для применения в лечении или предупреждении атонии матки, например, у пациента, имеющего риск развития РРН. Композиции могут быть предназначены для применения для (или в изготовлении лекарственных средств для) лечения или предупреждения кровотечения (например, чрезмерного кровотечения) после рождения (ребенка) естественным путем. Композиции по изобретению могут быть предназначены для применения в качестве препарата, стимулирующего сокращение матки. Композиции по изобретению могут быть предназначены для (например, стандартного) введения после рождения ребенка естественным путем.

Согласно настоящему изобретению в дополнительном аспекте предложен способ лечения или предупреждения атонии матки (например, после рождения ребенка естественным путем или рождения ребенка с помощью кесарева сечения либо у пациента, имеющего риск развития РРН) или способ лечения или предупреждения чрезмерного кровотечения после родов естественным путем, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, как изложено выше.

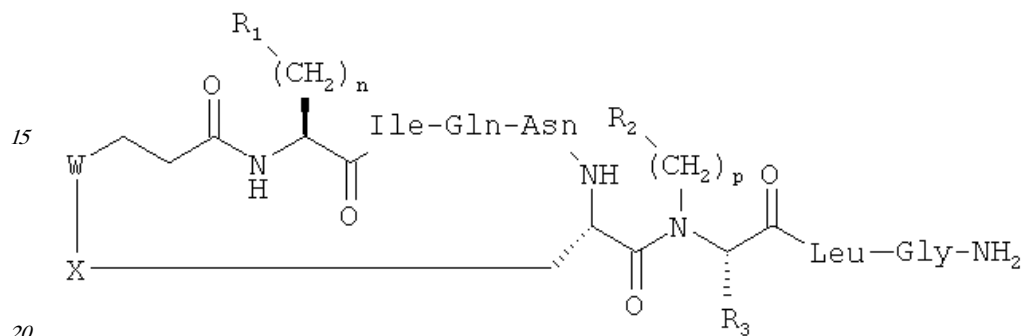
Предпочтительно, когда композиции по изобретению не включают соединение четвертичного амина, такое как хлорид бензалкония. Предпочтительно, когда композиции по изобретению не включают парагидроксibenзоатный консервант или комбинацию парагидроксibenзоатного консерванта с сорастворителем.

Предпочтительно, когда композиции по изобретению имеют содержание ионов дивалентного металла менее 2 мМ, например 0,195 мМ или менее, например 0,1 нМ или менее. Предпочтительно, когда композиции по изобретению не включают солибилизатор. Предпочтительно, когда композиции по изобретению не включают метил- β -циклодекстрин.

В другом аспекте изобретения предложены стабилизированные композиции карбетоина или других фармацевтически активных соединений (например, других фармацевтически активных пептидов или фармацевтически активных малых молекул). Так, согласно дополнительному аспекту изобретения предложена жидкая (например,

водная) композиция, содержащая: фармацевтически активное соединение или его соль и антиоксидант, где значение pH композиции составляет от 5,0 до 6,0. Значение pH композиции может составлять от 5,1 до 6,0, например от 5,2 до 6, например от 5,26 до 6. Значение pH композиции может составлять от 5,15 до 5,75, например от 5,2 до 5,65.

- 5 Значение pH композиции может составлять от 5,0 до 5,9, например от 5,1 до 5,9, например от 5,2 до 5,8. Значение pH композиции может составлять от 5,26 до 5,8, например от 5,26 до 5,75, например от 5,26 до 5,7, например от 5,26 до 5,65, например от 5,4 до 5,65. Фармацевтически активное соединение может представлять собой карбетоцин. Композиция может быть предназначена для интраназального введения.
- 10 Фармацевтически активное соединение может представлять собой соединение формулы (I) или его сольват или фармацевтически приемлемые соли:

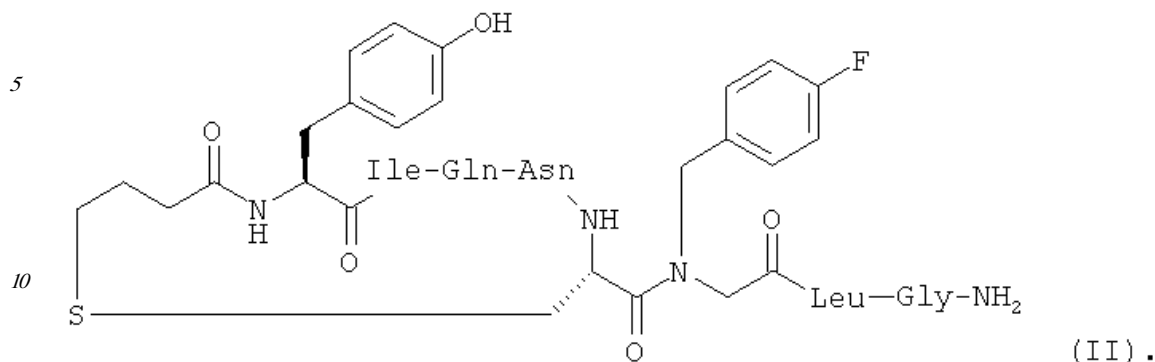


(I),

- где: n выбран из 0, 1 и 2; p выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6; R₁ выбран из арила, возможно замещенного по меньшей мере одним заместителем, представляющим собой OH, F, Cl, Br, алкил или О-алкил; R₂ выбран из R₄, H, алкила, циклоалкила, арила и 5- и 6-членных гетероароматических кольцевых систем; R₃ выбран из H и ковалентной связи с R₂, когда R₂ представляет собой R₄, с образованием кольцевой структуры; R₄ представляет собой C₁₋₆алкиленовую группировку, замещенную по меньшей мере одним заместителем, представляющим собой О-алкил, S-алкил или OH; каждый W и X независимо выбран из CH₂ и S, но оба не могут представлять CH₂; алкил выбран из C₁₋₆алкила с прямой цепью и C₄₋₈алкила с разветвленной цепью и возможно имеет по меньшей мере один гидроксильный заместитель; арил выбран из фенила и моно- или поли-замещенного фенила; при условии, что когда R₂ представляет собой H, p равен 1, R₃ представляет собой H, n равен 1, и W и X оба представляют собой S, тогда R₁ не представляет собой 4-гидроксифенил. Как описано выше и в данном описании арил означает ароматическую группу, выбранную из фенила и моно- или полизамещенного фенила; группировки заместителей, если они присутствуют, могут быть выбраны из атомов фтора (F), хлора (Cl) и брома (Br) и алкила, гидрокси (-OH), алкокси (-O-алкил) и алкилтио (-S-алкил).
- Предпочтительно, фармацевтически активное соединение представляет собой соединение формулы (I), указанное выше, при условии, что когда R₂ представляет собой H, p равен 0, R₃ представляет собой H, n равен 1, и W и X оба представляют собой S, тогда R₁ не представляет собой 4-гидроксифенил. Эти соединения, их медицинские применения и способы их получения раскрыты в WO 2009/122285 (международная заявка No. PCT/IB 2009/005351) от Ferring B.V.

Предпочтительно, фармацевтически активное соединение представляет собой карба-1-[4-FBzlGly⁷]dOT, где 4-FBzlGly представляет собой N-(4-фторбензил)глицин. Карба-

1-[4-FBzlGly⁷]dOT представляет собой аналог окситоцина, также известный как FE 202767. FE 202767 имеет структуру формулы (II):



FE 202767 является селективным агонистом рецептора окситоцина, проходящим
оценку для клинического применения. FE 202767 формулы (II), некоторые его
15 медицинские применения и способы его получения раскрыты в WO 2009/122285. FE
202767 представляет собой соединение Примера 49 WO 2009/122285 (международная
заявка No. PCT/IB2009/005351) от Ferring B.V.

Пептидные агонисты окситоцина, такие как раскрыты в WO 2009/122285, как
ожидается, предназначены для доставки интраназальным путем (то есть интраназальное
20 введение). Интраназальные препараты данного типа обычно содержатся в распыляющих
устройствах (и вводятся с их использованием), где лекарственное средство остается в
растворе (например, при концентрации активного соединения 0,05-2 мг/мл) в инертной
атмосфере в течение продолжительного периода времени (вплоть до 2 лет). Таким
образом, существует необходимость в стабильных при комнатной температуре
25 препаратах агонистов/аналогов окситоцина, таких как карба-1-[4-FBzlGly⁷]dOT (FE
202767), например, чтобы избежать необходимость хранения при низких температурах.

Композиция может содержать буферный агент, например, уксусную кислоту,
адипиновую кислоту, лимонную кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту или
30 фосфат (например, натрия). Композиция может включать единственный буферный
агент. Композиция может включать более одного буферного агента (например, может
содержать лимонную кислоту и фосфат (например, натрия)). Композиция может
содержать буфер (раствор), например, цитратный буфер (раствор), содержащий
лимонную кислоту и цитрат (например, цитрат натрия); сукцинатный буфер (раствор),
35 содержащий янтарную кислоту и сукцинат (например, сукцинат натрия), ацетатный
буфер (раствор), содержащий уксусную кислоту и ацетат (например, ацетат натрия);
цитратно-фосфатный буфер (раствор), содержащий лимонную кислоту и фосфат; или
фосфатный буфер (раствор). Однако, предпочтительно, что если фармацевтически
активное соединение представляет собой 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин
40 (десмопрессин), буферный агент не представляет собой яблочную кислоту (и/или
композиция не включает яблочную кислоту в качестве буфера).

Концентрация фармацевтически приемлемого соединения в жидкой (водной)
композиции может составлять, например, от 0,01 до 5 мг/мл.

Концентрация карбетоцина в жидкой (водной) композиции может составлять от 0,01
до 55 мг/мл, например от 0,01 до 50 мг/мл, например от 0,01 до 10 мг/мл, например от
45 0,01 до 1,5 мг/мл, предпочтительно от 0,05 до 0,5 мг/мл, например 0,1 мг/мл.

Концентрация карбетоцина в жидкой композиции (например, водной композиции)
может составлять, например, 1 мг/мл, 10 мг/мл, 50 мг/мл и так далее.

Концентрация соединения формулы (II) в жидкой (водной) композиции может

составлять от 0,01 до 4 мг/мл, например от 0,05 до 2 мг/мл, более предпочтительно от 0,1 до 1,4 мг/мл, наиболее предпочтительно от 0,2 до 0,7 мг/мл.

Композиции по этому аспекту изобретения содержат антиоксидант. Антиоксидант может представлять собой любой антиоксидант, широко применяемый в данной области техники, например любой антиоксидант, одобренный для применения в качестве фармацевтического эксципиента. Например, антиоксидант может представлять собой метионин, EDTA, бутилированный гидрокситолуол, метабисульфит натрия и так далее. Предпочтительно, антиоксидант присутствует в количестве от 0,01% до 10% (масс./об.), например от 0,05% до 5% (масс./об.), наиболее предпочтительно от 0,08% до 1% (масс./об.). Предпочтительно, антиоксидант представляет собой метионин, EDTA или комбинацию метионина и EDTA. В качестве примера, антиоксидант представляет собой метионин и присутствует в количестве 0,5% масс./об. В качестве примера, антиоксидант представляет собой EDTA и присутствует в количестве 0,1% масс./об.

Композиция может дополнительно содержать агент для поддержания изотоничности. Агенты для поддержания изотоничности, например, маннит или NaCl, хорошо известны в данной области техники. Предпочтительно, агент для поддержания изотоничности присутствует в количестве, достаточном для обеспечения изотонической композиции (раствора), например, в количестве от 0,01% до 10% (масс./об.). Предпочтительно, агент для поддержания изотоничности представляет собой маннит. Когда агент для поддержания изотоничности представляет собой маннит, он может присутствовать в количестве от 0,5% до 7,5% (масс./об.), более предпочтительно от 4,0% до 5,5% (масс./об.), например 5,0% (масс./об.). Когда агент для поддержания изотоничности представляет собой маннит, он может присутствовать в количестве от 0,05% до 7,5% (масс./об.). Когда агент для поддержания изотоничности представляет собой NaCl, он может присутствовать в количестве от 0,05% до 1,2% (масс./об.), более предпочтительно от 0,08% до 1% (масс./об.), например 0,9% (масс./об.). Агент для поддержания изотоничности может присутствовать в количестве от 0,1 до 100 мг/мл, например от 0,5 до 7 мг/мл, например от 1 до 5 мг/мл. Например, когда агент для поддержания изотоничности представляет собой маннит, он может присутствовать в количестве от 5 до 75 мг/мл, например от 40 до 55 мг/мл. Когда агент для поддержания изотоничности представляет собой NaCl, он может присутствовать в количестве от 0,5 до 12 мг/мл, например от 8 до 10 мг/мл.

Композиция может быть предназначена для введения любым путем, например пероральным, ректальным, трансбуккальным, интраназальным, вагинальным, трансдермальным (например, с помощью пластырной технологии); парентеральной, внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекцией; интрацестернальным, интравагинальным, внутрибрюшинным, местным путем (порошки, мази или капли) или в виде трансбуккального или назального спрея. Предпочтительно, композиция предназначена для интраназального введения, например, представляет собой назальный спрей. Как указано выше, композиции, подходящие для интраназального введения, как ожидают, остаются стабильными в растворе при комнатной температуре в течение продолжительного периода времени.

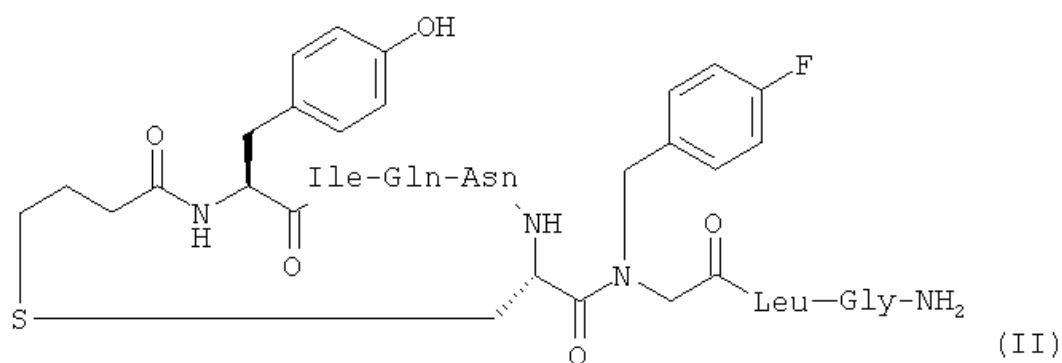
Композиция может включать усиливающий агент, представляющий собой эксципиент, который усиливает эффективную дозу (например, усиливает эффективную дозу после интраназального введения). Усиливающий агент может представлять собой любой усиливающий агент, широко применяемый в данной области техники, например, любой усиливающий агент, одобренный для применения в качестве фармацевтического эксципиента. Усиливающий агент может представлять собой, например, метил-β-

циклодекстрин, Полисорбат 80, карбоксиметилцеллюлозу или гидроксипропилметилцеллюлозу.

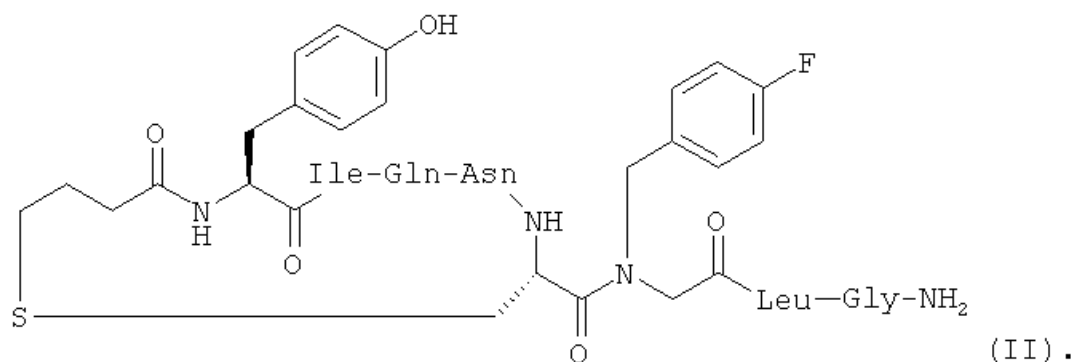
Предпочтительно, когда композиции по изобретению не включают соединение четвертичного амина, такое как хлорид бензалкония. Предпочтительно, когда композиции по изобретению не включают парагидроксibenзоатный консервант или комбинацию парагидроксibenзоатного консерванта с сорастворителем.

Предпочтительно, когда композиции по изобретению имеют содержание ионов дивалентного металла менее 2 мМ, например 0,195 мМ или менее, например 0,1 нМ или менее. Предпочтительно, когда композиции по изобретению не включают солилизатор. Предпочтительно, когда композиции по изобретению не включают метил-β-циклодекстрин.

Согласно данному изобретению в дополнительном аспекте предложена жидкая (например, водная) композиция, содержащая: фармацевтически активное соединение формулы (II):



или его (фармацевтически приемлемую) соль, где значение pH композиции составляет от 5,0 до 6,0. Значение pH композиции может составлять от 5,0 до 5,9, например от 5,1 до 5,9, например от 5,2 до 5,8. Значение pH композиции может составлять от 5,1 до 6,0, например от 5,2 до 6, например от 5,26 до 6. Значение pH композиции может составлять от 5,15 до 5,75, например от 5,2 до 5,65. Значение pH композиции может составлять от 5,26 до 5,8, например от 5,26 до 5,75, например от 5,26 до 5,7, например от 5,26 до 5,65, например от 5,4 до 5,65. Предпочтительно, жидкая (например, водная) композиция содержит фармацевтически активное соединение формулы (II):



Композиция может быть предназначена для введения любым путем, например пероральным, ректальным, трансбуккальным, интраназальным, вагинальным, трансдермальным (например, с помощью пластырной технологии); парентеральной, внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекцией; интрацистернальным, интравагинальным, внутрибрюшинным, местным путем (порошки, мази или капли) или в виде трансбуккального или назального спрея. Предпочтительно, композиция предназначена для интраназального введения, например, представляет собой назальный

спрей. Как указано выше, композиции, подходящие для интраназального введения, как ожидают, остаются стабильными в растворе при комнатной температуре в течение продолжительного периода времени. Примечательно, авторы изобретения обнаружили, что композиции соединения формулы (II), указанной выше, могут обеспечивать такую стабильность при значениях pH, которые особенно подходят для интраназального введения, без необходимости включения антиоксиданта (см. Пример 7).

Композиция может содержать буферный агент, например, уксусную кислоту, адипиновую кислоту, лимонную кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту или фосфат (например, натрия). Композиция может включать единственный буферный агент. Композиция может включать более одного буферного агента (например, может содержать лимонную кислоту и фосфат (например, натрия)). Композиция может содержать буфер (раствор), например, цитратный буфер (раствор), содержащий лимонную кислоту и цитрат (например, цитрат натрия); сукцинатный буфер (раствор), содержащий янтарную кислоту и сукцинат (например, сукцинат натрия), ацетатный буфер (раствор), содержащий уксусную кислоту и ацетат (например, ацетат натрия); цитратно-фосфатный буфер (раствор), содержащий лимонную кислоту и фосфат; или фосфатный буфер (раствор).

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит цитратно-фосфатный буфер, и pH составляет от 5,1 до 6,0, например от 5,2 до 6, например от 5,26 до 6.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит сукцинатный буфер или цитратный буфер, и pH составляет от 5,0 до 5,9, например от 5,0 до 5,8, например от 5 до 5,7.

Концентрация соединения формулы (II) в жидкой (водной) композиции может составлять от 0,01 до 4 мг/мл, например от 0,05 до 2 мг/мл, более предпочтительно от 0,1 до 1,4 мг/мл, наиболее предпочтительно от 0,2 до 0,7 мг/мл.

Композиции по данному аспекту изобретения дополнительно содержат антиоксидант. Антиоксидант может представлять собой любой антиоксидант, широко применяемый в данной области техники, например любой антиоксидант, одобренный для применения в качестве фармацевтического эксципиента. Например, антиоксидант может представлять собой метионин, EDTA, бутилированный гидрокситолуол, метабисульфит натрия и так далее. Предпочтительно, антиоксидант присутствует в количестве от 0,01% до 10% (масс./об.), например от 0,05% до 5% (масс./об.), наиболее предпочтительно от 0,08% до 1% (масс./об.). Предпочтительно, антиоксидант представляет собой метионин, EDTA или комбинацию метионина и EDTA. В качестве примера, антиоксидант представляет собой метионин и присутствует в количестве 0,5% масс./об. В качестве примера, антиоксидант представляет собой EDTA и присутствует в количестве 0,1% масс./об.

Композиция может дополнительно содержать агент для поддержания изотоничности. Агенты для поддержания изотоничности, например, маннит или NaCl, хорошо известны в данной области техники. Предпочтительно, агент для поддержания изотоничности присутствует в количестве, достаточном для обеспечения изотонической композиции (раствора), например, в количестве от 0,01% до 10% (масс./об.). Предпочтительно, агент для поддержания изотоничности представляет собой маннит. Когда агент для поддержания изотоничности представляет собой маннит, он может присутствовать в количестве от 0,5% до 7,5% (масс./об.), более предпочтительно от 4,0% до 5,5% (масс./об.), например 5,0% (масс./об.). Когда агент для поддержания изотоничности представляет собой маннит, он может присутствовать в количестве от 0,05% до 7,5% (масс./об.). Когда агент для поддержания изотоничности представляет собой NaCl, он

может присутствовать в количестве от 0,05% до 1,2% (масс./об.), более предпочтительно от 0,08% до 1% (масс./об.), например 0,9% (масс./об.). Агент для поддержания изотоничности может присутствовать в количестве от 0,1 до 100 мг/мл, например от 0,5 до 7 мг/мл, например от 1 до 5 мг/мл. Например, когда агент для поддержания изотоничности представляет собой маннит, он может присутствовать в количестве от 5 до 75 мг/мл, например от 40 до 55 мг/мл. Когда агент для поддержания изотоничности представляет собой NaCl, он может присутствовать в количестве от 0,5 до 12 мг/мл, например от 8 до 10 мг/мл.

Предпочтительно, когда композиции по изобретению не включают соединение четвертичного амина, такое как хлорид бензалкония. Предпочтительно, когда композиции по изобретению не включают парагидроксibenзоатный консервант или комбинацию парагидроксibenзоатного консерванта с сорастворителем.

Предпочтительно, когда композиции по изобретению имеют содержание ионов дивалентного металла менее 2 мМ, например 0,195 мМ или менее, например 0,1 нМ или менее. Предпочтительно, когда композиции по изобретению не включают солибилизатор. Предпочтительно, когда композиции по изобретению не включают метил-β-циклодекстрин.

Согласно настоящему изобретению в дополнительном аспекте предложен способ лечения или предупреждения атонии матки [например, лечения или предупреждения атонии матки после рождения ребенка естественным путем, лечения или предупреждения атонии матки после рождения ребенка с помощью кесарева сечения, например, рождения ребенка с помощью кесарева сечения под эпидуральной или спинальной анестезией, или лечения или предупреждения атонии матки у пациента, имеющего риск развития РРН], или способ лечения или предупреждения кровотечения (например, чрезмерного кровотечения) после рождения (ребенка) естественным путем, включающий: введение пациенту, нуждающемуся в этом, жидкой (например, водной) фармацевтической композиции, содержащей карбетоцин или его фармацевтически активную соль, где значение рН композиции составляет от 5,0 до 6,0. Значение рН композиции может составлять от 5,1 до 6,0, например от 5,2 до 6, например от 5,26 до 6. Значение рН композиции может составлять от 5,15 до 5,75, например от 5,2 до 5,65. Значение рН композиции может составлять от 5,26 до 5,8, например от 5,26 до 5,75, например от 5,26 до 5,7, например от 5,26 до 5,65, например от 5,4 до 5,65.

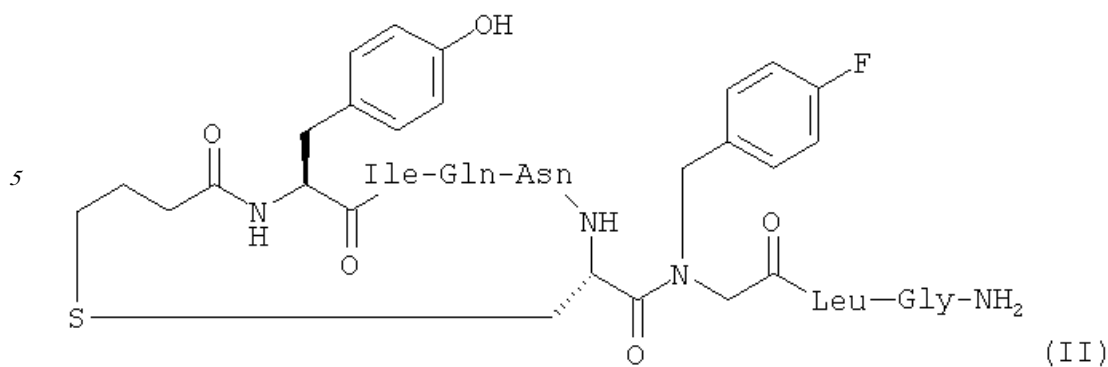
Согласно настоящему изобретению в дополнительном аспекте предложен набор, содержащий: жидкую (например, водную) фармацевтическую композицию, содержащую карбетоцин или его фармацевтически активную соль, где значение рН композиции составляет от 5,0 до 6,0, и контейнер [например ампулу, флакон, предварительно наполненный шприц, устройство для инъекций (например, устройство для инъекций однократного использования, такое как продается Becton Dickinson под маркой Uniject), картридж для инъекций, ампулу, (много-)дозовую ручку-шприц] для композиции, возможно со средствами для отдельных инъекций (например, если необходимо для введения), возможно с инструкциями для введения этой композиции. Значение рН композиции может составлять от 5,1 до 6,0, например от 5,2 до 6, например от 5,26 до 6. Значение рН композиции может составлять от 5,15 до 5,75, например от 5,2 до 5,65. Значение рН композиции может составлять от 5,26 до 5,8, например от 5,26 до 5,75, например от 5,26 до 5,7, например от 5,26 до 5,65, например от 5,4 до 5,65.

Согласно настоящему изобретению в дополнительном аспекте предложен набор, содержащий: жидкую (например, водную) фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически активное соединение (например, карбетоцин) или его соль и возможно

антиоксидант, где значение pH композиции составляет от 5,0 до 6,0, и контейнер [например ампулу, флакон, предварительно наполненный шприц, устройство для инъекций (например, устройство для инъекций однократного использования, такое как продается Becton Dickinson под маркой Uniject), картридж для инъекций, ампулу, (много-)
 5)дозовую ручку-шприц] для композиции, возможно со средствами для отдельных инъекций (например, если необходимо для введения), возможно с инструкциями для введения этой композиции. Значение pH композиции может составлять от 5,1 до 6,0, например от 5,2 до 6, например от 5,26 до 6. Значение pH композиции может составлять от 5,15 до 5,75, например от 5,2 до 5,65. Значение pH композиции может составлять от
 10 5,26 до 5,8, например от 5,26 до 5,75, например от 5,26 до 5,7, например от 5,26 до 5,65, например от 5,4 до 5,65.

Согласно настоящему изобретению в дополнительном аспекте предложен способ лечения или предупреждения осложненных состояний при кормлении грудью, нарушений при стимуляции родов, состояний атонии матки, чрезмерного кровотечения, воспаления,
 15 боли, абдоминальной боли, боли в спине, мужской и женской сексуальной дисфункции, синдрома раздраженного кишечника (IBS), запора, желудочно-кишечной обструкции, аутизма, стресса, тревоги, депрессии, тревожного расстройства, кровопотери при хирургическом вмешательстве, послеродового кровотечения, заживления ран, инфекции, мастита, нарушения рождения плаценты, остеопороза, и способ диагностики рака и
 20 плацентарной недостаточности, включающий: введение пациенту, нуждающемуся в этом, жидкой (например, водной) фармацевтической композиции, содержащей фармацевтическое соединение формулы (I) или (II), как определено выше, или его фармацевтически активной соли, где значение pH композиции составляет от 5,0 до 6,0. Согласно настоящему изобретению в еще одном аспекте предложена жидкая (например,
 25 водная) фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтическое соединение формулы (I) или (II), как определено выше, или его фармацевтически активную соль, где значение pH композиции составляет от 5,0 до 6,0, для применения для (или в изготовлении лекарственного средства для) лечения или предупреждения осложненных состояний при кормлении грудью, нарушений при стимуляции родов, состояний атонии
 30 матки, чрезмерного кровотечения, воспаления, боли, абдоминальной боли, боли в спине, мужской и женской сексуальной дисфункции, синдрома раздраженного кишечника (IBS), запора, желудочно-кишечной обструкции, аутизма, стресса, тревоги, депрессии, тревожного расстройства, кровопотери при хирургическом вмешательстве, послеродового кровотечения, заживления ран, инфекции, мастита, нарушения рождения
 35 плаценты, остеопороза или для применения для (или в изготовлении средства для) диагностики рака или плацентарной недостаточности. Значение pH композиции может составлять от 5,1 до 6,0, например от 5,2 до 6, например от 5,26 до 6. Значение pH композиции может составлять от 5,0 до 5,9, например от 5,1 до 5,9, например от 5,2 до 5,8. Значение pH композиции может составлять от 5,15 до 5,75, например от 5,2 до 5,65.
 40 Значение pH композиции может составлять от 5,26 до 5,8, например от 5,26 до 5,75, например от 5,26 до 5,7, например от 5,26 до 5,65, например от 5,4 до 5,65.

Согласно настоящему изобретению в дополнительном аспекте предложен набор, содержащий: жидкую (например, водную) фармацевтическую композицию, содержащую карбетоцин или фармацевтически активное соединение формулы (II):



или его фармацевтически активную соль, где значение pH композиции составляет от 5,0 до 6,0, и контейнер [например ампулу, флакон, предварительно наполненный шприц, устройство для инъекций (например, устройство для инъекций однократного использования, такое как продается Becton Dickinson под маркой Unijet), картридж для инъекций, ампулу, многодозовую ручку-шприц] для композиции, возможно со средствами для отдельных инъекций (например, если необходимо для введения), возможно с инструкциями для введения этой композиции. Значение pH композиции может составлять от 5,0 до 5,9, например от 5,1 до 5,9, например от 5,2 до 5,8. Значение pH композиции может составлять от 5,1 до 6,0, например от 5,2 до 6, например от 5,26 до 6. Значение pH композиции может составлять от 5,15 до 5,75, например от 5,2 до 5,65. Значение pH композиции может составлять от 5,26 до 5,8, например от 5,26 до 5,75, например от 5,26 до 5,7, например от 5,26 до 5,65, например от 5,4 до 5,65.

Согласно настоящему изобретению в дополнительном аспекте предложен набор, содержащий: жидкую (например, водную) фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически активное соединение (например, карбетоцин, соединение формулы (I) или (II), указанное выше) или его соль и возможно антиоксидант, где значение pH композиции составляет от 5,0 до 6,0, и контейнер [например ампулу, флакон, предварительно наполненный шприц, устройство для инъекций (например, устройство для инъекций однократного использования, такое как продается Becton Dickinson под маркой Unijet), картридж для инъекций, ампулу, многодозовую ручку-шприц] для композиции, возможно со средствами для отдельных инъекций (например, если необходимо для введения), возможно с инструкциями для введения этой композиции. Значение pH композиции может составлять от 5,1 до 6,0, например от 5,2 до 6, например от 5,26 до 6. Значение pH композиции может составлять от 5,0 до 5,9, например от 5,1 до 5,9, например от 5,2 до 5,8. Значение pH композиции может составлять от 5,15 до 5,75, например от 5,2 до 5,65. Значение pH композиции может составлять от 5,26 до 5,8, например от 5,26 до 5,75, например от 5,26 до 5,7, например от 5,26 до 5,65, например от 5,4 до 5,65.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано со ссылкой на прилагаемые графические материалы, в которых:

на Фиг.1 показана хроматограмма жидкостной хроматографии сверхвысокого давления (UPLC) неочищенной смеси карбетоцина и продуктов разложения;

на Фиг.1a показаны химические формулы карбетоцина и продуктов разложения; сульфоксид I имеет R-конфигурацию относительно атома серы, сульфоксид II имеет S-конфигурацию;

на Фиг.2 показано содержание продукта разложения (гидролиза) [Gly⁹OH]арбетоцина (см. Фиг.1a) в образцах исследования с антиоксидантом в зависимости от времени

(постоянное значение pH);

на Фиг.3 показано содержание продукта разложения (окисления) сульфоксида II карбетоцина (см. Фиг.1a) в образцах исследования с антиоксидантом в зависимости от времени (постоянное значение pH);

5 на Фиг.4 показаны индивидуальные продукты разложения при разных значениях pH (исследование pH, постоянный антиоксидант);

на Фиг.5 показана сумма продуктов разложения при разных значениях pH (исследование pH, постоянный антиоксидант);

на Фиг.6 показана стабильность FE 202767 в выбранных буферах; и

10 на Фиг.7 показана сумма примесей в разных композициях карбетоцина через 12 месяцев при 40°C и 75%-ной относительной влажности (R.H.), как описано в Эксперименте 3A.

Аналитическая методика

Ниже описана аналитическая методика для примеров с карбетоцином (Примеры 1-
15 6).

Все растворы анализировали на системе Waters Acquity UPLC (жидкостная хроматография сверхвысокого давления) с использованием изократических условий. Подвижная фаза представляла собой 20% ацетонитрил (JT Baker, Ultra Gradient Grade) в 5 мМ незабуференного ацетата аммония (Fluka Ultra, более или равно 99,0%). Колонка
20 представляла собой Waters Acquity UPLC BEH Shield RP18, 2,1*100 мм, 1,7 мкм (поток: 0,5 мл/мин, температура колонки: 50°C). Объем инъекции составлял 20 мкл. Обнаружение проводили при УФ-излучении при 220 нм. Различные примеси оценивали в виде площади в % от общей площади.

На Фиг.1 показана хроматограмма загрязненной смеси карбетоцина и его продуктов
25 разложения. Раствор содержал карбетоцин, продукты гидролиза [Gly⁹OH], [Asp⁵] и [Glu⁴]карбетоцин, продукты окисления сульфоксид I и сульфоксид II карбетоцина, продукты щелочного разложения [βAsp⁵] и [D-Cys⁶]карбетоцин и примесный [D-Cys⁶]карбетоцин, связанный с синтезом. Химические формулы карбетоцина и продуктов
30 разложения (продукты гидролиза, продукты окисления и продукты щелочного разложения) показаны на Фиг.1a. Номенклатура типа "[Glu⁴]карбетоцин" хорошо известна в данной области техники. Разделения между всеми пиками составляли не менее 2,0.

35 Пример 1: Исследование композиции с антиоксидантом (постоянное значение pH)
5,0 грамм D(-)-маннита (Ph Eur, Prolabo) растворяли в 1000 мл системы milliQ-вода. Значение pH этого раствора довели уксусной кислотой (Ph.Eur., Merck) до pH 5,2. Этот раствор затем делили на 4 аликвоты по 200 мл. К аликвоте 1 добавляли 0,2 грамм дигидрата EDTA динатрия (Пика) и растворяли. К аликвоте 2 добавляли 1,0 грамм L-метионина (Sigma, неживотного происхождения) и растворяли. К аликвоте 3 добавляли
40 0,2 грамм дигидрата EDTA динатрия и 1,0 г L-метионина и растворяли. К аликвоте 4 ничего не добавляли. Значение pH аликвот 1-3 довели уксусной кислотой до pH 5,2±0,1. 1 мг карбетоцина (Polypeptide Laboratories) переносили в четыре мерные колбы объемом 10 мл. Аликвоты 1-4 использовали для растворения вещества и для разведения по объему (0,1 мг/мл карбетоцина). Эти растворы переносили в колбы объемом 25 мл
45 с индикаторами и помещали в лабораторный шкаф при 40°C и 75% RH. Образец имеющегося в настоящее время препарата PABAL[®], pH 3,9 (измерено), помещали в тот же шкаф для сравнения.

Эти растворы анализировали через 2, 6, 12, 22 и 33 недели при 40°C. Было обнаружено, что наибольшую часть примесей в этом исследовании составляли продукт гидролиза [Gly⁹OH]арбетотин и продукт окисления [сульфоксид II]карбетотин. Значение pH в данном исследовании (pH 5,2) не было достаточно высоким для того, чтобы началось какое-либо щелочное разложение карбетотина. Содержание основных примесей в % (масс./масс.), образованных путем гидролиза, [Gly⁹OH]карбетотина, и путем окисления, сульфоксид II-карбетотина, показаны на Фиг.2 и 3. Спецификация продукта, допускающая каждую примесь, также отложена на каждом графике в качестве стандарта сравнения. Таким образом, из Фиг. 2 видно, что когда концентрация [Gly⁹OH] карбетотина увеличивается выше чем на 1,5%, этот образец не удовлетворяет "требованиям спецификации", то есть этот образец подвергся разложению в такой степени, что он более не подходит для введения.

Как показано на Фиг.2, исследование с антиоксидантом (постоянное значение pH) показало, что образование продуктов гидролиза, главным образом [Gly⁹OH] карбетотина, было очень быстрым в имеющемся в настоящее время препарате PABAL (pH 3,9). Что касается содержания [Gly⁹OH]карбетотина, имеющийся в настоящее время препарат быстро перестал соответствовать требованиям спецификации (>1,5%), через 6 недель при 40°C. Все композиции при pH 5,2 были намного ниже предела спецификации через 33 недели при 40°C (0,4-0,6%), указывая на то, что эти композиции являются стабильными в течение по меньшей мере 6 месяцев при значениях 40°C и 75% RH, которые в общем приняты для указания на вероятную стабильность в течение по меньшей мере 24 месяцев при 25°C и 60% RH (то есть стабильный при комнатной температуре (RT) препарат). Эти результаты применимы ко всем трем продуктам гидролиза. На Фиг.3 показано, что добавление антиоксиданта было очень эффективным в снижении скорости окисления карбетотина, несмотря на повышенное значение pH композиций. Композиция при pH 5,2, которая не содержала никаких добавок, не соответствовала требованиям спецификации (>0,8%) в отношении содержания сульфоксид II-карбетотина через примерно 20 недель при 40°C. Композиции, содержащие метионин или EDTA, все были значительно ниже предела спецификации через 33 недели (0,2-0,4%). Композиция, содержащая комбинацию EDTA и метионина, не показала никакого увеличения продуктов окисления вовсе, по сравнению с уровнями, обнаруженными в партии субстанции. Из-за низкого значения pH имеющийся в настоящее время препарат не имел тенденции к разложению путем окисления (pH 3,9). Результаты показаны в числовой форме в следующей таблице (Таблица 1).

Таблица 1								
Индивидуальные продукты разложения и их сумма (%) через 33 недели при 40°C (постоянное значение pH)								
Состав	Gly ⁹ OH	Asp ⁵	Glu ⁴	Сульфоксид I	Сульфоксид II	βAsp ⁵	D-Asn ⁵	Сумма примесей
Имеющийся в наст. время препарат	6,43	1,15	5,41	0,42	0,38	0,13	0,15	16,4
Маннит pH 5,2	0,53	0,14	0,42	0,51	0,93	0,13	0,12	3,5
Маннит pH 5,2 + метионин	0,63	0,20	0,51	0,14	0,25	0,15	0,16	3,2
Маннит pH 5,2 + EDTA	0,52	0,15	0,38	0,31	0,39	0,15	0,10	2,9
Маннит pH 5,2 + метионин + EDTA	0,44	0,13	0,35	0,10	0,16	0,19	0,17	2,4

Таблица 1 включает сумму продуктов разложения для всех образцов, и через 33 недели эффект EDTA более заметен. Кроме того, образец, содержащий и метионин, и EDTA, явно лучше по сравнению с остальными. Эти данные указывают на линейную

деградацию: допуская, что это действительно имеет место/образец маннит pH 5,2 + метионин + EDTA вероятно удовлетворяет требованиям спецификации - то есть подходит для применения - в течение значительного периода 86 недель при 40°C. Это основано, как хорошо известно в данной области техники, на линейной экстраполяции увеличения количества примесей с течением времени, когда количество примесей будет достаточно высоким для препарата, чтобы "не удовлетворять требованиям спецификации".

Пример 2: Исследование pH композиции (постоянное содержание антиоксиданта)

1,2 грамм янтарной кислоты (Sigma-Aldrich, ≥99%) и 1,0 г L-метионина (Sigma, неживотного происхождения) растворяли в 1000 мл системы milliQ-вода (10 mM).

Значение pH этого раствора довели, в аликвотах, разбавленным NaOH (Ph.Eur., Merck) до pH 4,0, 4,5, 5,2, 5,65, 6,1, 6,5 и 7,0. 55 мг Карбетоцина (Polypeptide Laboratories) растворяли в 50 мл системы milliQ-вода (1,1 мг/мл). 1,0 мл раствора карбетоцина (1,1 мг/мл) смешивали с 10 мл каждого буфера (0,1 мг/мл карбетоцина). 0,55 г Маннита (5%) добавляли к каждому раствору и растворяли. Эти растворы переносили в стеклянные флаконы объемом 15 мл с закручивающейся крышкой и помещали в лабораторный шкаф при 40°C и 75% RH.

Эти растворы анализировали через 12 и 52 недели при 40°C. Содержание индивидуальных продуктов разложения и сумма продуктов разложения представлены в Таблицах 2а и 2б и на Фиг.4 и 5.

Таблица 2а

Индивидуальные продукты разложения и их сумма (%) при разных значениях pH через 12 недель при 40°C (исследование pH, постоянное содержание антиоксиданта)

Образец pH	Продукты гидролиза			Продукты окисления		Щелочные примеси			Сумма
	[Gly ⁹ OH]	[Asp ⁵]	[Glu ⁴]	Сульфоксид I	Сульфоксид II	[D-Asn ⁵]	[βAsp ⁵]	Неизвестная, 2,0 мин	
4,0	2,22	0,50	1,78	N.D	N.D	N.D.	N.D.	N.D.	4,50
4,5	0,84	0,19	0,67	N.D	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	0,80
5,65	0,15	0,04	0,12	N.D	0,03	0,12	0,08	0,16	0,70
6,1	0,14	0,09	0,13	0,03	0,03	0,30	0,22	0,32	1,26
6,5	0,25	0,13	0,12	0,03	0,03	0,54	0,30	0,48	1,88
7,0	0,52	0,20	0,17	0,02	0,02	1,27	0,47	0,62	3,29

Таблица 2б

Индивидуальные продукты разложения и их сумма (%) при разных значениях pH через 52 недели при 40°C (исследование pH, постоянное содержание антиоксиданта)

Образец pH	Продукты гидролиза			Продукты окисления		Щелочные примеси			Сумма
	[Gly ⁹ OH]	[Asp ⁵]	[Glu ⁴]	Сульфоксид I	Сульфоксид II	[D-Asn ⁵]	[βAsp ⁵]	Неизвестная, 2,0 мин	
4,0	7,55	1,09	6,23	0,04	0,07	0,00	0,19	0,94	19,3
4,5	2,92	0,57	2,49	0,04	0,05	0,00	0,19	0,40	7,8
5,2	0,78	0,26	0,72	0,05	0,14	0,26	0,25	0,22	3,6
5,65	0,48	0,22	0,52	0,02	0,02	0,45	0,40	0,40	3,8
6,1	0,56	0,35	0,34	0,08	0,11	1,06	0,73	0,77	5,9
6,5	0,88	0,49	0,32	0,03	0,06	2,30	1,25	1,31	8,8
7,0	1,53	0,71	0,43	0,05	0,04	4,10	1,68	1,65	12,9

Как обсуждается ниже со ссылкой на Пример 3а, предел спецификации для суммы примесей (для имеющегося в настоящее время препарата PABAL®) составляет не более 5%. Как видно из Таблицы 2б ("Сумма"), образцы при pH 5,2 и 5,65 (примеры по изобретению) все еще удовлетворяют требованиям спецификации через 52 недели (1 год) при 40°C, в то время как все остальные образцы не удовлетворяют требованиям спецификации через 52 недели (1 год) при 40°C.

Результаты исследования pH (Фиг.4, 5) подтвердили эти обнаружения при исследовании с антиоксидантом. Образование продуктов гидролиза ([Gly⁹OH], [Asp⁵] и [Glu⁴]карбетоцин) эффективно снижалось при повышении pH от pH 4,0 до примерно pH 5,65. При более высоких значениях pH (pH 6,1-7,0) содержание продуктов гидролиза снова возрастало. Эффективность антиоксиданта при концентрации примерно 1 мг/мл также была подтверждена (в исследовании с антиоксидантом концентрация антиоксиданта составляла 5 мг/мл). Однако, если окисление ограничено в лекарственном средстве или растворе лекарственного средства (например, если лекарственное средство или раствор лекарственного средства не имеют тенденцию к окислению), количество антиоксиданта можно снижать, либо использование антиоксиданта может не потребоваться. Благодаря антиоксиданту окисление карбетоцина было пренебрежимо мало, независимо от pH. Верхний предел pH оптимизированной композиции был действительно ограничен щелочным разложением карбетоцина. Основная примесь при щелочном разложении представляла собой [D-Asn⁵]карбетоцин, количество которой быстро возрастало при значениях pH выше pH 6,1. При высоких значениях pH также наблюдалось образование двух других минорных примесей: [βAsp⁵]карбетоцин и одна неизвестная примесь, элюирующаяся раньше на хроматограмме (время удерживания t_R: 2,0 мин).

U-образная кривая pH против суммы продуктов разложения иллюстрирует плато стабильности карбетоцина при pH 5,0-6,0. Было обнаружено, что при pH 5,2 сумма продуктов разложения составляла только 16% от суммы продуктов разложения при pH 4,0 (имеющийся в настоящее время препарат). Было обнаружено, что оптимальное значение pH составляло где-то между pH 5,1 и 6, например между примерно pH 5,2 и 5,65.

Примеры 1 и 2 дают очень четкое указание на то, что композиции по изобретению являются стабильными при комнатной температуре в течение вплоть до двух лет.

Пример 3: Исследование агентов для поддержания изотоничности в композиции, NaCl против маннита, при 30°C, 40°C

4,22 грамм Моногидрата лимонной кислоты (Merck, pro analyst) растворяли в 2000 мл системы milliQ-вода (20 mM). Этот раствор разделяли на 10 аликвот по 200 мл. 1,8 г Хлорида натрия (Merck, pro analysi) добавляли в пять из этих колб, в остальные пять колб добавляли по 10 г маннита (VWR, РП Eur). Согласно схеме эксперимента, добавляли 0,2, 0,6 или 1,0 г L-метионина (Sigma, неживотного происхождения) и значение pH доводили 1%-ным NaOH (Merck, pro analysi) до pH 5,2, 5,65 или 6,1, см. Таблицы 3а и 3б. 2 мг Карбетоцина (Polypeptide Laboratories) переносили в двенадцать мерных колб объемом 20 мл и это вещество растворяли в каждом буфере (0,1 мг/мл карбетоцина). Образцы, содержащие 3 мг/мл метионина, готовили в двух экземплярах, см. Таблицы 3а и 3б.

Два мл каждого раствора переносили во флаконы для жидкостной хроматографии (LC-флаконы) и помещали в лабораторный шкаф при 30°C/75% RH. Остальные растворы переносили во флаконы объемом 25 мл с индикаторами и помещали в шкаф при 40°C/75% R.H. Уровень примесей через 25 недель при 30°C/75% R.H показан в следующих Таблицах 3а и 3б.

Таблица 3а

Состав	Gly ⁹ OH	Asp ⁵	Glu ⁴	Сульфок-сид	Сульфоксид II	Неизвестн. 2 мин	βAsp ⁵	D-Asn ⁵	D-Cys ⁶	Сумма**
Маннит, pH 5,2, 1 мг/	0,18	0,04	0,18	0,04	0,03	N.D.	N.D.	N.D.	0,09	0,80

5	мл метионина										
	Маннит, pH 6,1, 1 мг/мл метионина	0,07	0,03	0,07	0,03	N.D.	0,17	0,15	0,01	0,12	0,95
	Маннит, pH 5,65, 3 мг/мл метионина, образец 1	0,10	0,03	0,08	0,04	0,05	0,09	0,07	0,05	0,12	0,78
	Маннит, pH 5,65, 3 мг/мл метионина, образец 2	0,09	0,02	0,11	0,03	N.D.	0,08	0,04	N.D.	0,11	0,63
	Маннит, pH 5,2, 5 мг/мл метионина	0,17	0,03	0,20	0,02	N.D.	N.D.	0,04	N.D.	0,11	0,75
10	Маннит, pH 6,1, 5 мг/мл метионина	0,10	0,05	0,05	0,04	N.D.	0,23	0,18	0,11	0,12	1,11
	Кол-во лет до OOS* для 3 мг/мл, pH 5,65, образец 2	8	12	7	"не ограничено"	"не ограничено"	6	12	"не огранич."	N/A	4,2
* «Out of specification» (не удовлетворяет требованиям спецификации)											
** продуктов разложения											

15	Таблица 3б										
	(NaCl)										
20	Состав	Gly ⁹ OH	Asp ⁵	Glu ⁴	Сульф ок-сид	Сульфок-сид II	Неизвестн. 2 мин	βAsp ⁵	D-Asn ⁵	D-Cys ⁶	Сумма**
	NaCl, pH 5,2, 1 мг/мл метионина	0,21	0,06	0,15	0,02	0,03	ND	0,02		0,12	0,82
	NaCl, pH 6,1, 1 мг/мл метионина	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 мг/мл метионина, образец 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 мг/мл метионина, образец 2	0,09	0,04	0,08	0,02	0,03	0,10	0,05	0,14	0,11	0,78
25	NaCl, pH 5,2, 5 мг/мл метионина	0,17	0,04	0,15	0,02	0,04	ND	0,05		0,14	0,86
	NaCl, pH 6,1, 5 мг/мл метионина	0,09	0,04	0,06	0,03	ND	0,23	0,17	0,14	0,11	1,11
** продуктов разложения											

Таблица 3а и Таблица 3б показывают, что во всех образцах имеет место ничтожно малое разложение. Этот уровень разложения соответствует тому, который наблюдали через 6 недель при 40°C.

Эти результаты указывают на то, что наилучшие образцы, по всей вероятности, стабильны в течение 5 лет при 30°C. Как видно из Таблицы 3а, строки 5 и 8, результаты для метионина 3 мг/мл, pH 5,65, образец 2, указывают на то, что этот образец будет оставаться удовлетворяющим требованиям спецификации в течение более 4 лет при 30°C и 75% RH. Это основано, как хорошо известно в данной области техники, на линейной экстраполяции увеличения количества примесей с течением времени, когда количество примесей будет достаточно высоким для препарата чтобы "не удовлетворять требованиям спецификации" (OOS). Также было обнаружено, что оптимум pH при 30°C выше, чем при 40°C (результаты не показаны). Эти различия незначительны, но при pH 5,65 слегка выше, чем при pH 5,2 при 30°C (и наоборот при 40°C). Эти результаты указывают на то, что имеются хорошие предпосылки для получения стабильного препарата для климатической зоны III/IV.

Авторы обнаружили, что увеличение метионина приводит к большему разложению, главным образом из-за увеличения [бета-Asp⁵]карбетоцина. Концентрация примерно 1 мг/мл, по-видимому, достаточна для обеспечения эффективной стабилизации без значительного разложения.

Эксперимент 3а - стабильность карбетоцина при различных значениях pH и использовании разных антиоксидантов

Это исследование было разработано для получения более развернутой картины

стабильности карбетоцина при различных pH и использовании разных антиоксидантов.

1,2 грамм Янтарной кислоты (Sigma-Aldrich, $\geq 99\%$) растворяли в 1000 мл системы milliQ-вода (10 мМ). Значение pH этого раствора довели в аликвотах разбавленным NaOH (Ph.Eur., Merck) до pH 4,0, 4,5, 5,2, 5,65, 6,1, 6,5 и 7,0. 55 мг Карбетоцина (Polypeptide Laboratories, Strasbourg) растворяли в 50 мл системы milliQ-вода (1,1 мг/мл). 1,0 мл Раствора карбетоцина (1,1 мг/мл) смешивали с 10 мл каждого буфера (0,1 мг/мл карбетоцина). 0,55 г Маннита (5%) добавляли к каждому раствору и растворяли. Эти растворы переносили в стеклянные флаконы объемом 15 мл с завинчивающейся крышкой и помещали в лабораторный шкаф при 40°C/75% R.H.

Повторяли ту же самую процедуру, за исключением того, что 1,0 г L-метионина (Sigma, неживотного происхождения) добавляли в систему 1000 мл системы milliQ-вода, получая образцы в повторностях, содержащие 1 мг/мл метионина при всех уровнях pH. Эти растворы переносили в стеклянные флаконы объемом 15 мл с завинчивающейся крышкой и помещали в лабораторный шкаф при 40°C/75% R.H.

Буферы при pH 5,65, 6,1 и 6,5 также разделяли на аликвоты, к которым добавляли дигидрат EDTA динатрия (Пика). Эти образцы хранили при 40°C/75% в течение 12 месяцев перед проведением анализа.

Сумма примесей через 12 месяцев при 40°C/75% R.H показана на Фиг.7. На данном графике также показан "предел спецификации", выше которого сумма примесей такова, что препарат не удовлетворяет требованиям спецификации.

Все композиции при pH 5,2 и pH 5,65 удовлетворяли требованиям спецификации через 12 месяцев при 40°C/75% R.H.

Положительный эффект метионина также наблюдался в этом исследовании. Все образцы, содержащие метионин, показали очень низкие количества продуктов окисления, независимо от состава и значения pH. Это указывает на включение метионина в надежный препарат, где (например) содержание иона металла активного ингредиента карбетоцина, которое может варьировать с партией продукции и которое, если оно высокое, может привести к повышенному окислению, не будет контролируемым параметром.

Наиболее стабильная композиция представляла собой композицию при pH 5,2, содержащий 1 мг/мл метионина (результаты не показаны). Параметр, который был наиболее приближен к пределу спецификации через 12 месяцев при 40°C/75% R.H., представлял собой сумму примесей (Фиг.7). Предел спецификации для суммы примесей (для имеющегося препарата PABAL®) составляет $\leq 5\%$ (т.е. 5,5%). Можно допустить, что разложение является линейным с течением времени, и можно, таким образом, рассчитать, что композиция при pH 5,2, содержащая 1 мг/мл метионина, не будет удовлетворять требованиям спецификации через приблизительно 80 недель при 40°C/75% R.H, основываясь на спецификации для имеющегося препарата PABAL®.

Наиболее часто используемое руководство, подтвержденное уравнением Аррениуса, заключается в том, что скорость большинства химических реакций возрастает в два раза при увеличении температуры на каждые 10°C. При применении этой зависимости к композиции при pH 5,2, содержащей 1 мг/мл метионина, оцененный срок годности нового препарата будет составлять 160 недель при 30°C, то есть чуть больше 3 лет, вновь основываясь на спецификации имеющегося препарата PABAL®. Это, вероятно, представляет заниженную оценку, поскольку зарегистрированная "сумма примесей" в этом эксперименте включала каждый пик на исходном уровне, в том числе связанных с синтезом примесей, и пики ниже зарегистрированного предела ($<0,05\%$). Связанные с синтезом примеси состоят главным образом из [DCys⁶] и [desGln⁴]карбетоцина, которые

не увеличиваются во время хранения. Партия вещества содержала 0,9% примесей согласно поставщику. Таким образом, вероятно, что срок годности более 3 лет при 30°C/75% R.H. будет достигнут для этого препарата.

Пример 4 - Композиция в сукцинатном буфере

Следующее приготовление и декантирование осуществляли в фармацевтической комнате в стерильных условиях. 47 грамм Маннита, 1,2 грамм янтарной кислоты в качестве буферного агента и 1,0 г L-метионина растворяли в примерно 900 мл системы milliQ-вода (10 мМ). Значение pH этого раствора довели 5 М NaOH до pH 5,4. Раствор переносили в мерную колбу объемом 1000 мл и разбавляли до нужного объема водой для инъекций (WFI).

50 мг Карбетоцина (Polypeptide Laboratories) переносили в мерную колбу объемом 500 мл, растворяли и разбавляли до нужного объема буфером маннит/янтарная кислота/метионин pH 5,4. Этот раствор фильтровали через фильтр 0,22 мкм и заполняли в стеклянные флаконы с резиновыми крышечками (по 1,1 мл на флакон). Каждый флакон включал водную композицию, содержащую карбетоцин (0,1 мг/мл), и значение pH этой композиции составляло 5,4 (то есть от 5,0 до 6,0). Водная композиция также включала сукцинатный буфер (янтарная кислота в качестве буферного агента), метионин (антиоксидант) и маннит (изотонический агент). В дополнительном Примере (Пример 4А, не показан) раствор готовили точно также, как в Примере 4, и добавляли EDTA (0,1% масс./об.). Обнаружено, что осмоляльность растворов в Примере 4 и 4А составляла 300±20 мОсмоль/кг.

Композиция Примера 4 (и Примера 4А) подходит для инъекций пациенту с атонией матки.

Пример 5 - Композиция в сукцинатном буфере

Следующее приготовление и декантирование осуществляли в фармацевтической комнате в стерильных условиях. 1,2 грамм Янтарной кислоты в качестве буферного агента (Sigma-Aldrich, ≥99%) и 1,0 г L-метионина (Sigma, неживотного происхождения) растворяли в 1000 мл системы milliQ-вода (10 мМ) с получением сукцинатного буфера с pH 5,4, причем pH довели до указанного значения раствором NaOH.

0,55 г Маннита (5%) растворяли в 10 мл сукцинатного буфера. К этому раствору добавляли 0,5% метионин (масс./об.) и растворяли. Карбетоцин (Polypeptide Laboratories) растворяли в этом растворе, так чтобы концентрация карбетоцина составляла 0,1 мг/мл, и значение pH довели до 5,4, используя раствор NaOH. Этот раствор делили на аликвоты по 1 мл и запаивали в ампулах. Каждая ампула включала водную композицию, содержащую карбетоцин (0,1 мг/мл), и значение pH композиции составляло 5,4 (то есть от 5,0 до 6,0). Водная композиция также включала сукцинатный буфер (янтарная кислота в качестве буферного агента), метионин (антиоксидант) и маннит (изотонический агент). Понятно, что эта композиция может быть приготовлена с использованием воды для инъекций (WFI). Композиция Примера 5 подходит для инъекций пациенту с атонией матки.

Пример 6 - Композиция с цитратно-фосфатным буфером

Композицию, описанную в следующей таблице, изготавливали способами, аналогичными изложенным в Примерах 4 и 5 выше.

Таблица 4		
Компонент	Количество на мл	Функция
Карбетоцин	10 мг	Активный ингредиент
Дигидрат двухосновного фосфата натрия	3,24 мг	Буферный агент
Моногидрат лимонной кислоты	1,43мг	Буферный агент

NaCl	7,5 мг	Агент для поддержания изотоничности
HCl	Сколько требуется для доведения pH до 5,5	Доведение pH
NaOH	Сколько требуется для доведения pH до 5,5	Доведение pH
Вода для инъекций	Довести до 1 мл	Растворитель

Эта композиция подходит для интраназального введения.

Возможно, антиоксидант (например, метионин в концентрации 1,0 мг/мл) может быть включен в состав. Антиоксидант может представлять собой любой антиоксидант, обычно используемый в данной области техники.

Возможно, композиция может включать усиливающий агент. Усиливающий агент может представлять собой любой усиливающий агент, обычно используемый в данной области техники, например, любой усиливающий агент, одобренный для применения в качестве фармацевтического эксципиента. Усиливающий агент может представлять собой, например, метил-β-циклодекстрин, Полисорбат 80, карбоксиметилцеллюлозу или гидроксипропилметилцеллюлозу.

Пример 7 - стабильность FE 202767 в цитратном и цитратно-фосфатном буферах (pH 5,0, 5,5 и 6,0) при 40°C в течение 6-месячного периода

Материалы и методы

FE 202767 (Ferring) синтезировали способом, описанным в WO 2009/122285. FE 202767 растворяли при концентрации 0,2 мг/мл либо в 25 мМ цитратном буфере (от изотонического до солевого), либо в 25 мМ цитратно-фосфатном буфере (изотоничным с солевым) при разных значениях pH (pH 5,0, 5,5, 6,0), известными в данной области техники способами. Растворы инкубировали при 40°C в течение 176 суток и образцы отбирали на сутки 0, 15, 30, 84 и 176.

Образцы оценивали путем высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) для определения количества интактного пептида, остающегося в различные точки времени, способами, хорошо известными в данной области техники, сравнивая % площади пика интактного пептида на день отбора образца против % площади на сутки 0.

Способ HPLC использовали на оборудовании Agilent 1200. Подвижные фазы, представляли собой HPLC буферы А (А представляет собой 0,01% трифторуксусную кислоту (TFA) в воде) и В (В представляет собой 0,01% TFA в [70% об./об. ацетонитрила и 30% об./об. воды]) с градиентом 15% В за 1 мин, затем от 15 до 95% В за 30 мин, затем от 95 до 100% В за 3 мин, затем 100% В за 5 мин и от 100% В до 15% В за 1 мин со скоростью потока 0,3 мл/мин. Колонка Phenomenex MAX-RP C18, 2,0×150 мм, 4 мкм, находилась при температуре 40 с УФ-детекцией при 210 нм. Объем инъекции составлял 10 мкл.

Результаты показаны в следующей Таблице 5 и на прилагаемой Фиг.6. В Таблице 5 и на Фиг. 6, CP50 представляет собой цитратно-фосфатный буфер при pH 5,0; CP55 представляет собой цитратно-фосфатный буфер при pH 5,5; и CP60 представляет собой цитратно-фосфатный буфер при pH 6,0; CT50 представляет собой цитратно-фосфатный буфер при pH 5,0; CT55 представляет собой цитратно-фосфатный буфер при pH 5,5; и CT60 представляет собой цитратно-фосфатный буфер при pH 6,0.

Таблица 5						
% остающегося интактного пептида (нормализованный к суткам 0)						
Сутки	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	н.а.	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

Примечания: % интактного остающегося пептида, выраженный относительно % площади на сутки 0; н.а. означает точку данных, исключенную из-за аномального пика на хроматограмме HPLC; CP означает цитратно-фосфатный буфер; CT означает цитратный буфер.

Заключение

FE 202767 показал хорошую стабильность в цитратно-фосфатных буферах в тестированном диапазоне pH (pH 5,0, 5,5 и 6,0), причем в каждом случае оставалось >95% через 176 суток. Он также был очень стабильным (>95% оставалось) в цитратном буфере при pH 5,0 и 5,5; однако, имело место значительное разложение через 176 суток в цитратном буфере с pH 6,0.

В целом ожидается, что композиция, подходящая для интраназального введения, с pH от 5,0 до 6,0 включает минимальное количество реагентов (например, нет антиоксидантов). Также предпочтительно, что композиция является стабильной при комнатной температуре. Пример 7 демонстрирует, что композиции среди описанных выше могут быть подходящими для интраназального введения, так как они имеют приемлемое значение pH и стабильны при комнатной температуре без необходимости добавления антиоксиданта или других добавок, которые могут оказывать негативное воздействие на слизистую оболочку носовой полости.

Пример 8 - стабильность FE 202767 в различных буферах при 40°C в течение одного и трех месяцев

Материалы и методы

Способ аналогичен Примеру 7. FE 202767 (Ferring) синтезировали способом, описанным в WO 2009/122285. FE 202767 растворяли при концентрации 0,2 мг/мл либо в 25 mM цитратном буфере (лимонная кислота/ цитрат Na), 10 mM ацетатном буфере (уксусная кислота/ацетат Na), либо 10 mM сукцинатном буфере (1 mM янтарная кислота + NaOH до релевантного pH) при разных значениях pH (pH 5,0, 5,2, 5,5, 5,65, 5,8, 6,0), известными в данной области техники способами. Как изложено в таблице ниже, эти различные образцы также включали агент для поддержания изотоничности (NaCl 7 мг/мл, или маннит 47 мг/мл) до достижения изотоничности. Некоторые из образцов включали антиоксидант (метионин 1 мг/мл, EDTA 1 мг/мл или комбинацию EDTA 1 мг/мл и метионина 1 мг/мл). Каждую композицию (см. Таблицу ниже) заполняли в 10R стеклянный флакон, герметично закрываемый резиновой пробкой и алюминиевой крышкой.

Растворы инкубировали при 40°C при 75% RH и образцы отбирали на сутки 30 (1 месяц) и сутки 90 (3 месяца).

Образцы оценивали путем HPLC для определения количества интактного пептида, остающегося в различные точки времени, способами, хорошо известными в данной области техники, сравнивая % площади пика интактного пептида на день отбора образца против % площади на сутки 0.

Способ HPLC использовали на оборудовании Agilent 1200. Подвижные фазы представляли собой HPLC буферы А (А представляет собой 0,01% TFA в воде) и В (В представляет собой 0,1% TFA в ацетонитриле) с градиентом от 20 до 30% В за 40 мин, затем от 30 до 60% В за 15 мин, затем от 60 до 20% В за 1 мин и затем 20% В за 10 мин

со скоростью потока 0,5 мл/мин. Колонка Zorbax 300SB C18, 3,0x150 мм, 3,5 мкм, 300
 А была при температуре 25 с УФ-детекцией при 214 нм. Объем инъекции составлял 15
 мкл.

Результаты показаны в следующей Таблице.

Таблица 6							
Номер образца	Буфер	pH	Агент для под- держ. изотонич- ности	Антиоксидант	Исходи. кон- центр. пептида (мг/мл)	Концентр. пепти- да (мг/мл) в мо- мент времени 30 суток	Концентр. пепти- да (мг/мл) в мо- мент времени 90 суток
10	1	Цитрат	6	NaCl	нет	0,186	0,187
	2	Цитрат	5,65	NaCl	нет	0,187	0,187
	3	Цитрат	5,8	NaCl	нет	0,187	0,187
	4	Цитрат	5	NaCl	Метионин	0,187	0,183
	5	Цитрат	5,5	NaCl	Метионин	0,187	0,187
15	6	Цитрат	6	NaCl	Метионин	0,186	0,187
	7	Цитрат	6	NaCl	EDTA	0,187	0,188
	8	Цитрат	6	NaCl	Метионин и EDTA	0,187	0,187
	8 плацебо	Цитрат	6	NaCl	Метионин и EDTA	0,000	0,000
	9	Цитрат	5	Маннит	нет	0,187	0,186
20	10	Сукцинат	6	Маннит	нет	0,188	0,186
	11	Сукцинат	5	NaCl	нет	0,186	0,187
	12	Сукцинат	5,2	NaCl	нет	0,187	0,188
	13	Сукцинат	5,65	NaCl	нет	0,187	0,188
	14	Сукцинат	6	NaCl	нет	0,187	0,187
25	15	Сукцинат	5	NaCl	Метионин	0,187	0,186
	16	Сукцинат	5,2	NaCl	Метионин	0,187	0,185
	17	Сукцинат	5,65	NaCl	Метионин	0,187	0,186
	18	Сукцинат	6	NaCl	Метионин	0,187	0,188
	19	Сукцинат	5	Маннит	нет	0,188	0,186
30	20	Сукцинат	6	Маннит	нет	0,187	0,099
	21	Сукцинат	5	Маннит	Метионин	0,187	0,180
	21 плацебо	Сукцинат	5	Маннит	Метионин	0,000	0,000
	22	Сукцинат	6	Маннит	Метионин	0,188	0,023
	23	Ацетат	5,2	NaCl	нет	0,186	0,186
30	24	Ацетат	5,65	NaCl	нет	0,187	0,187
	24 плацебо	Ацетат	5,65	NaCl	нет	0,000	0,000

Закключение

FE 202767 показал хорошую стабильность в цитратном и ацетатном буферах в
 35 тестированном диапазоне pH через 30 суток в каждом случае. Он также был очень
 стабильным в сукцинатном буфере при pH 5,0 и 5,65; однако, имело место значительное
 разложение через 30 суток в некоторых образцах сукцината pH 6,0 (образец 20, 22).
 Присутствие или отсутствие антиоксиданта представляется неважным в 30-суточном
 временном масштабе.

40 FE 202767 также показал хорошую стабильность в цитратном и ацетатном буферах
 в тестированном диапазоне pH через 90 суток в каждом случае, причем наилучшие
 результаты показаны при верхней границе данного диапазона pH (например, от pH 5,5
 до 6, см. образцы 1-6). Он также был очень стабильным в сукцинатном буфере при pH
 от 5,0 до 5,65 через 90 суток. Результаты на 30 и 90 сутки для образцов 21 и 22
 45 предполагают ошибку в анализах.

Вновь, присутствие или отсутствие антиоксиданта представляется неважным в 90-
 суточном временном масштабе.

Результаты указывают на то, что NaCl является лучшим агентом для поддержания

изотоничности по сравнению с маннитом.

Как указано выше, ожидается, что композиция, подходящая для интраназального введения, с pH от 5,0 до 6,0 включает минимальное количество реагентов (например, нет антиоксидантов). Также предпочтительно, что композиция является стабильной при комнатной температуре. Пример 8 демонстрирует, что композиции среди описанных выше могут быть подходящими для интраназального введения, так как они имеют приемлемое значение pH и стабильны при комнатной температуре без необходимости добавления антиоксиданта или других добавок, которые могут оказывать негативное воздействие на слизистую оболочку носовой полости.

Пример 9 - Композиция FE 202767 с цитратно-фосфатным буфером

FE 202767 (Ferring) синтезировали способом, описанным в WO 2009/122285.

Композицию, описанную в следующей таблице, изготавливали способами, аналогичными изложенным в Примерах 4 и 5 выше.

Таблица 7		
Компонент	Количество на мл	Функция
Карба-1-[4-FBzIGly7]dOT (FE 202767)	0,7 мг	Активный ингредиент
Дигидрат двухосновного фосфата натрия	3,24 мг	Буферный агент
Моногидрат лимонной кислоты	1,43мг	Буферный агент
NaCl	7,5 мг	Агент для поддержания изотоничности
HCl	Сколько требуется для доведения pH до 5,5	Доведение pH
NaOH	Сколько требуется для доведения pH до 5,5	Доведение pH
Вода для инъекций	Довести до 1 мл	Растворитель

Эта композиция подходит для интраназального введения.

Возможно, антиоксидант (например, метионин в концентрации 1,0 мг/мл) может быть включен в состав композиции.

Формула изобретения

1. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая карбетоцин или его фармацевтически активную соль, где композиция содержит от 0,05 мг/мл до 0,5 мг/мл карбетоцина или его фармацевтически активной соли и значение pH композиции составляет от 5,1 до 5,9.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, представляющая собой водную композицию.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где значение pH композиции составляет от 5,26 до 5,8.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая буферный агент.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, где буферный агент представляет собой янтарную кислоту.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая буфер.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, где буфер представляет собой сукцинатный или цитратно-фосфатный буфер.

8. Фармацевтическая композиция по п. 4, где присутствует только один буфер или буферный агент.

9. Фармацевтическая композиция по п. 1, где концентрация карбетоцина или его фармацевтически активной соли составляет от 0,05 до 0,1 мг/мл.

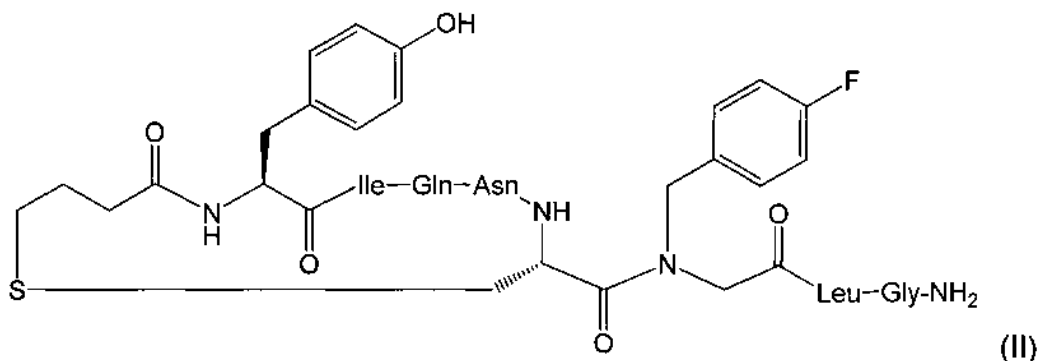
10. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая антиоксидант.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, где антиоксидант представляет собой метионин, этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) или комбинацию метионина и EDTA.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, дополнительно содержащая агент для поддержания изотоничности.

13. Фармацевтический набор, содержащий: жидкую фармацевтическую композицию, содержащую от 0,05 мг/мл до 0,5 мг/мл карбетоцина или его фармацевтически активной соли, где значение pH композиции составляет от 5,1 до 5,9, и контейнер для этой композиции, возможно с отдельными средствами для инъекции, возможно с инструкциями для введения данной композиции.

14. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая: от 0,01 до 4 мг/мл фармацевтически активного соединения формулы (II):



FE 202767 или его фармацевтически приемлемой соли, где значение pH композиции составляет от 5,1 до 5,9.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, где значение pH композиции составляет от 5,26 до 5,75.

16. Фармацевтическая композиция по п. 14, содержащая буфер.

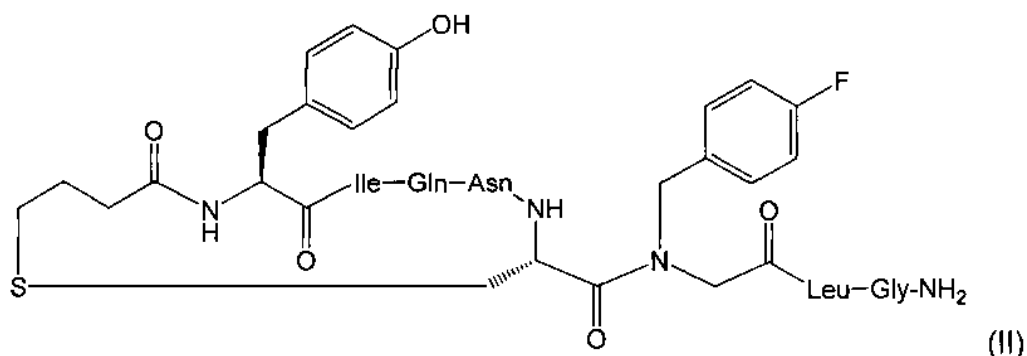
17. Фармацевтическая композиция по п. 16, где буфер представляет собой цитратно-фосфатный буфер.

18. Фармацевтическая композиция по п. 14, где концентрация соединения формулы (II) в жидкой композиции составляет от 0,05 до 2 мг/мл, более предпочтительно от 0,1 до 1,4 мг/мл, наиболее предпочтительно от 0,2 до 0,7 мг/мл.

19. Фармацевтическая композиция по п. 14, дополнительно содержащая антиоксидант.

20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 14-19, дополнительно содержащая агент для поддержания изотоничности, например NaCl.

21. Фармацевтический набор, содержащий: жидкую фармацевтическую композицию, содержащую от 0,01 до 4 мг/мл фармацевтически активного соединения формулы (II):



FE 202767 или его фармацевтически активной соли, где значение pH композиции составляет от 5,1 до 5,9, и контейнер для этой композиции.

22. Фармацевтический набор, содержащий: жидкую фармацевтическую композицию, содержащую от 0,01 до 4 мг/мл фармацевтически активного соединения формулы (II), как определено выше, или его соли и, возможно, антиоксидант, где значение pH

композиции составляет от 5,1 до 5,9, и контейнер для этой композиции.

5

10

15

20

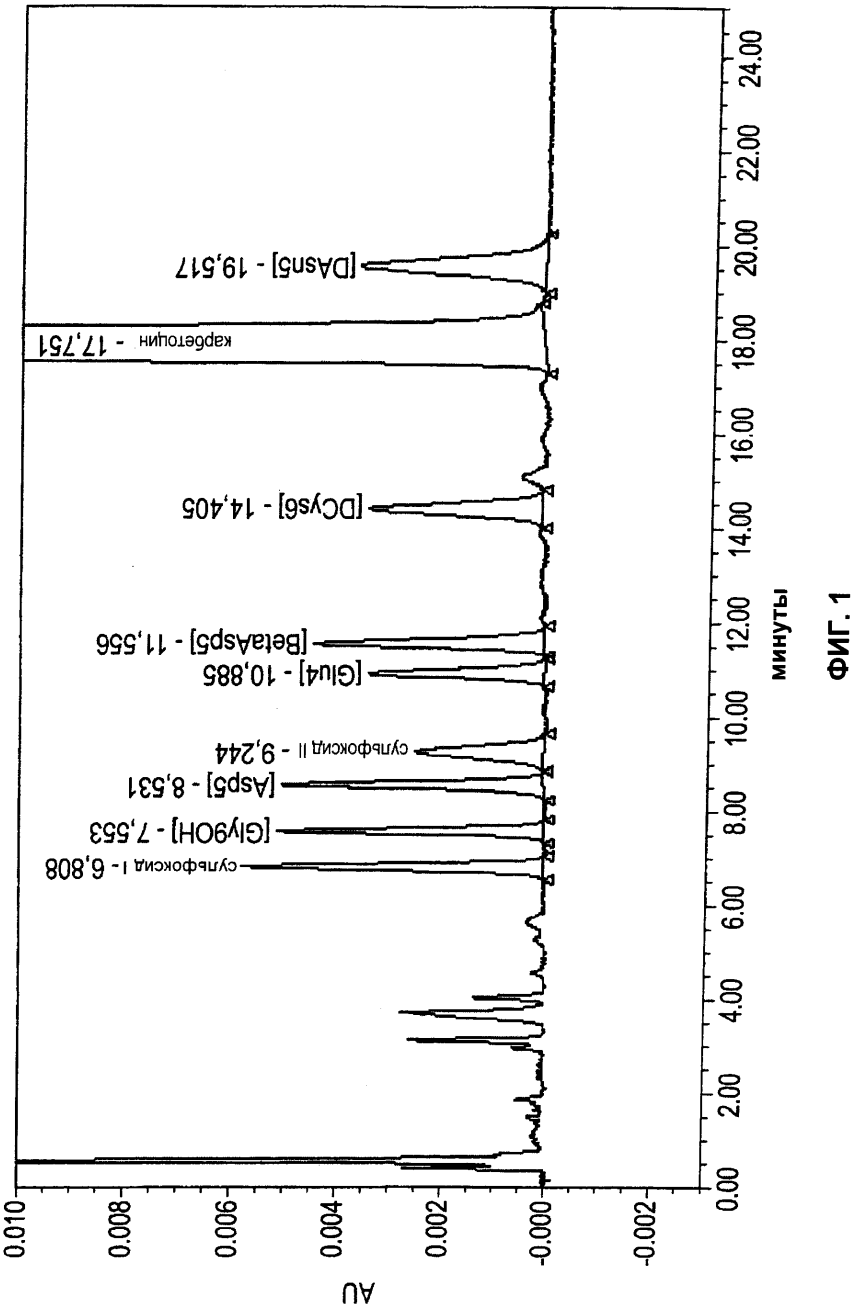
25

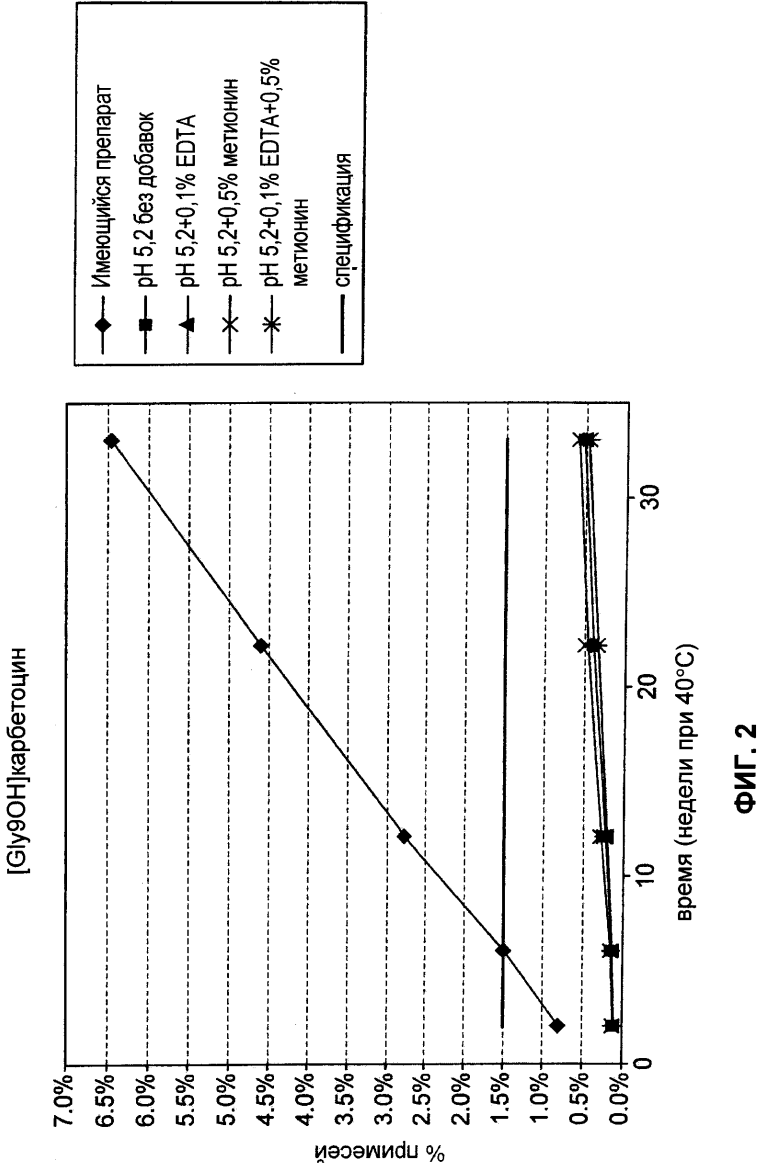
30

35

40

45





ФИГ. 2

