



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년04월22일

(11) 등록번호 10-2102664

(24) 등록일자 2020년04월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 47/18** (2017.01) **A61K 38/095** (2019.01)  
**A61K 38/12** (2006.01) **A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
**A61K 47/183** (2013.01)  
**A61K 38/095** (2019.01)  
(21) 출원번호 **10-2018-7032634(분할)**  
(22) 출원일자(국제) **2011년09월29일**  
심사청구일자 **2018년12월07일**  
(85) 번역문제출일자 **2018년11월09일**  
(65) 공개번호 **10-2018-0123599**  
(43) 공개일자 **2018년11월16일**  
(62) 원출원 특허 **10-2013-7010256**  
원출원일자(국제) **2011년09월29일**  
심사청구일자 **2016년09월28일**  
(86) 국제출원번호 **PCT/IB2011/002394**  
(87) 국제공개번호 **WO 2012/042371**  
국제공개일자 **2012년04월05일**  
(30) 우선권주장  
10251690.3 2010년09월30일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02008150305 A1\*  
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자  
**웨어 비.브이.**  
네덜란드, 2132 제이엑스 후프도르프, 폴라리스아  
베뉴 144  
(72) 발명자  
**닐손 안데르스**  
덴마크 디케이-2300 코펜하겐 에스 케이 피스커스  
플라스 11 웨링 파마슈티컬스 에이/에스  
**맘 마티아스**  
덴마크 디케이-2300 코펜하겐 에스 케이 피스커스  
플라스 11 웨링 파마슈티컬스 에이/에스  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
**유미특허법인**

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 윤동준

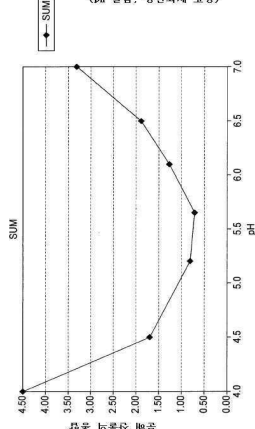
(54) 발명의 명칭 **약학 조성물**

## (57) 요약

본 발명은 안정성이 향상된 약학 조성물에 관한 것이다.

**대표도** - 도5

도 5 여러가지 pH에서의 분해 산물의 총합  
(pH 실험, 항산화제 고정)



(52) CPC특허분류

**A61K 38/12** (2013.01)

**A61K 47/12** (2013.01)

**A61K 9/0019** (2013.01)

**A61K 9/0043** (2013.01)

(72) 발명자

**비스니에프스키 카지미에르츠**

미국 92127 캘리포니아주 샌디에고 첼들러 힐 코트  
8274

**시크만 브리타**

스웨덴 23433 롬마 스트란당스가탄

(56) 선행기술조사문헌

Werner Rath. Prevention of postpartum  
haemorrhage with oxytocin analogue carbetocin.  
European journal of Obstet. Gynecol. and  
Reprod. Biol. 2009, 147(1), pp. 15-20

W01995001185 A1

US20010027177 A1

W02009122285 A1

W02008042452 A1

EP2174652 A2

US20030119728 A1

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

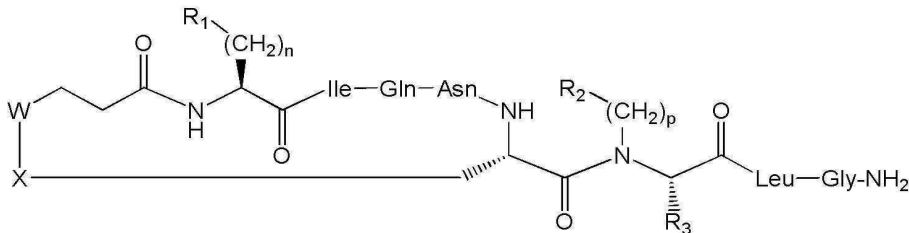
조성물로서,

상기 조성물은 액체 조성물 또는 수성 조성물이고,

식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 및

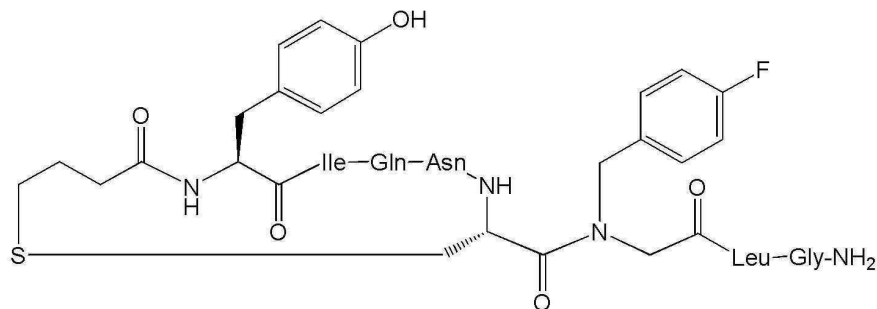
식 (II)의 화합물 (FE 202767), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염

으로부터 선택되는 약제학적 활성 화합물 또는 이의 염:



(I)

상기 식 (I)에서, n은 0, 1 및 2로부터 선택되고; p는 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택되고; R<sub>1</sub>은 OH, F, Cl, Br, 알킬 또는 0-알킬 치환기 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 아릴이고; R<sub>2</sub>는 R<sub>4</sub>, H, 알킬, 사이클로알킬, 아릴 및 5- 및 6-원 헤테로방향족 고리 시스템으로부터 선택되고; R<sub>3</sub>는 H이거나, 또는 R<sub>2</sub>가 R<sub>4</sub>인 경우 R<sub>2</sub>와 공유결합하여 고리 구조를 형성하고; R<sub>4</sub>는 0-알킬, S-알킬 또는 OH 치환기 중 하나 이상으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬렌 모이어티이고; W 및 X는 각각 독립적으로 CH<sub>2</sub> 및 S로부터 선택되며, 둘다 동시에 CH<sub>2</sub>는 아닐 수 있으며; 알킬은 C<sub>1-6</sub> 직쇄 및 C<sub>4-8</sub> 분지쇄 알킬로부터 선택되고, 선택적으로 하나 이상의 하이드록시 치환기를 가지며; 아릴은 페닐 및 모노- 또는 다중-치환된 페닐로부터 선택되며; 단, R<sub>2</sub>가 H이고, p가 1이고, R<sub>3</sub>가 H이고, n이 1이고, W 및 X가 둘다 S이면, R<sub>1</sub>은 4-하이드록시페닐이 아님,



(II); 및

항산화제

를 포함하고,

상기 조성물의 pH는 5.0 내지 6.0인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 조성물의 pH가 5.1 내지 6.0, 5.2 내지 5.65, 또는 5.26 내지 5.8인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 조성물이 완충화제(buffering agent)를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 조성물의 pH가 5.1 내지 6.0, 5.2 내지 5.65, 또는 5.26 내지 5.8이고,

상기 조성물이 완충화제를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 항산화제가 메티오닌, EDTA, 또는 메티오닌과 EDTA의 조합인 것을 특징으로 하는 조성물.

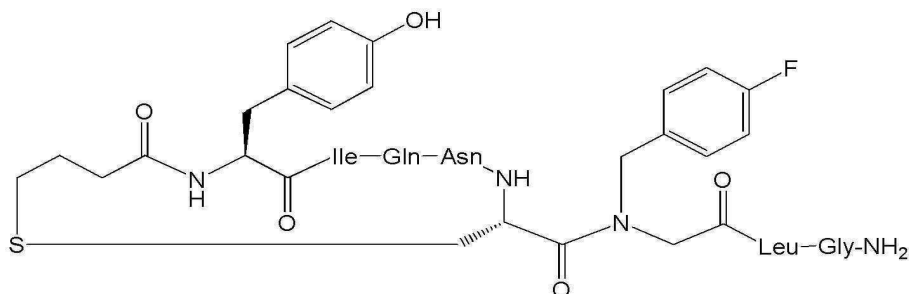
### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

자궁 무력증, 태아의 질 분만 후, 제왕절개를 통한 태아 분만 후, 또는 PPH 발병 위험성이 있는 환자에게서, 자궁 무력증을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한; 또는 질 분만 후 과다 출혈을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 것인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 7

식 (II)에 따른 약제학적 활성 화합물 (FE 202767) 또는 이의 (약제학적으로 허용가능한) 염을 포함하며, pH가 5.0 내지 6.0인 액체 조성물:



(II)

### 청구항 8

제7항에 있어서,

상기 조성물의 pH가 5.0 내지 5.9, 5.1 내지 5.9, 또는 5.2 내지 5.8인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 9

제7항에 있어서,

상기 조성물이 완충제, 또는 시트레이트/포스페이트 완충제를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 10

제7항에 있어서,

상기 액체 조성물 내 상기 식 (II)의 화합물의 농도가 0.01 내지 4 mg/mL, 0.05 내지 2 mg/mL, 0.1 내지 1.4 mg/mL, 또는 0.2 내지 0.7 mg/mL인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 11

제7항에 있어서,

상기 조성물이 항산화제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 12

제1항에 있어서,

상기 조성물이 등장화제, 또는 NaCl을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 13

제7항에 있어서,

상기 조성물이 등장화제, 또는 NaCl을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 14

제7항에 있어서,

상기 조성물의 pH가 5.0 내지 5.9, 5.1 내지 5.9, 또는 5.2 내지 5.8이고,

상기 조성물이 완충제, 또는 시트레이트/포스페이트 완충제를 포함하고,

상기 액체 조성물 내 상기 식 (II)의 화합물의 농도가 0.01 내지 4 mg/mL, 0.05 내지 2 mg/mL, 0.1 내지 1.4 mg/mL, 또는 0.2 내지 0.7 mg/mL이고,

상기 조성물이 등장화제, 또는 NaCl을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제5항, 또는 제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

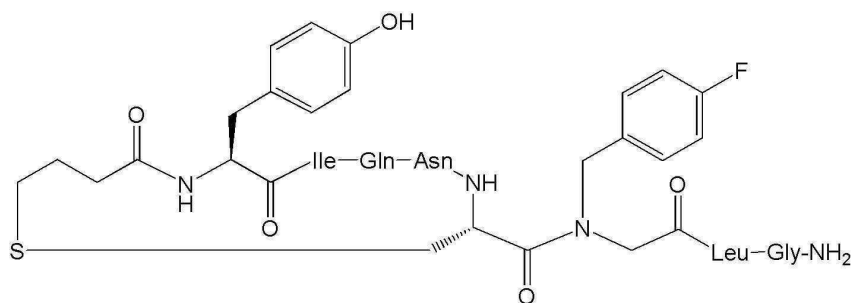
면역저하된 수유 증상 (compromised lactation condition), 분만 유도 장애, 자궁 무력증 증상, 과다 출혈, 염증, 통증, 복통, 등 통증, 남성과 여성의 성 기능부전, 과민성 장 증후군 (IBS), 변비, 위장 팽석, 자폐증, 스트레스, 불안, 우울증, 불안 장애, 수술에 의한 실혈, 산후 출혈, 상처 치유, 감염, 유선염, 태반 분만 장애, 골다공증의 치료에 사용하기 위한 것이거나, 또는 암 또는 태반 기능 부전증 (placental insufficiency)을 진단하는 방법에 사용하기 위한 것인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 16

하기 부품의 키트로서,

식 (II)에 따른 약제학적 활성 화합물 (FE 202767) 또는 이의 약제학적으로 활성인 염을 포함하는 pH 5.0 내지 6.0의 액상 약학 조성물; 및

상기 조성물의 용기를 포함하는 것을 특징으로 하는 키트:

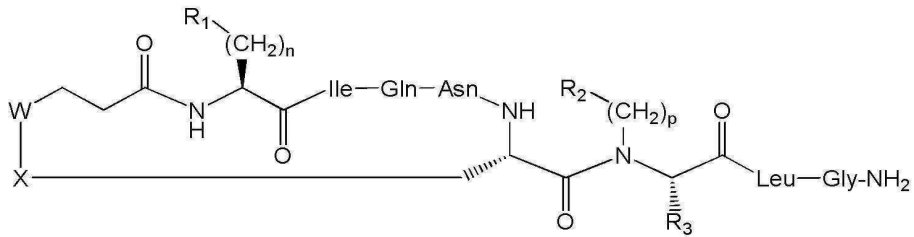


#### 청구항 17

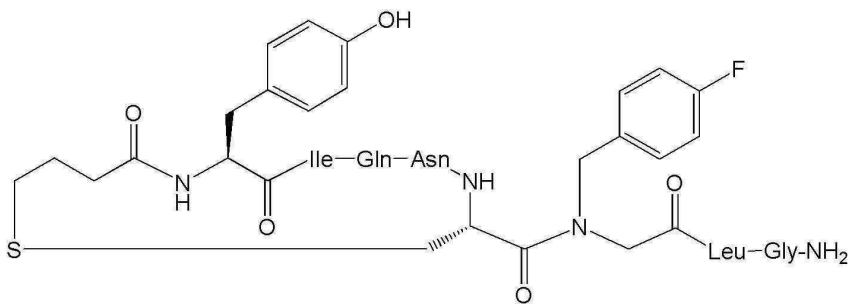
부품의 키트로서,

식 (I) 또는 (II)의 약제학적 활성 화합물 또는 이의 염과, 선택적으로 항산화제를 포함하는, pH 5.0 내지 6.0의 액상 약학 조성물; 및

상기 조성물의 용기를 포함하는 것을 특징으로 하는 키트:



(I)



(II)

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 약학 조성물, 예컨대 산후 출혈 (PPH)의 치료나 또는 기타 의학적 활용을 위한 약학 조성물에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 예컨대 실온 또는 주위 온도에서의 안정성이 개선된 약학 조성물에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 산후 출혈 (PPH)은 개발도상국과 산업화된 국가에서 임신-관련 사망 및 심각한 병적 상태를 일으키는 주된 요인들 중 하나이다. 적절한 산부인과 건강 관리를 받을 수 없는 대부분의 여성들에서, 사망자가 매해 약 140,000명 정도로, 즉 4분마다 1명꼴로 사망하는 것으로 보고되고 있는, 잠재적으로 생명을 위협하는 상태에 있다. 이러한 문제는 수치적으로는 중요하지만, 산업화된 전세계 전역에서 비슷한 양상이 나타나는 것은 아니며, 유럽의 경우에도 산모의 출혈로 인한 사망률은 국가마다 매우 큰 차이가 있다. 유럽의 11개 지역에서 이루어진 인구를 기반으로 한 조사를 통해, 심각한 출혈이 발생하는 비율이 임신부의 0.1% 내지 0.9%인 것으로 확인되었

다 (MOMS-B group, 1999). 임상 실무적 차이가 발병률/사망률의 차이에 매우 중요할 수 있다고 보는 충분한 이유들이 있다. 영국에서는, 1994-1996년 산모 사망에 대한 기밀 조회를 통해, 제3 단계 조치와 산후 출혈에 대한 가이드라인을 수립하기 위해 모든 산과에서 행동 조치들을 취한 후에는, 합병증을 수반하지 않은 질 분만 (vaginal delivery) 사례에서 출혈로 인한 사망은 없는 것으로 확인되었다 (Department of Health et al, 1998). 이러한 성과는 임상적인 조치가 심각한 산모 출혈을 예방하는데 중요한 역할을 할 것이라는 추측을 뒷받침해준다.

[0003] PPH는, 분만과에서의 실혈(blood loss) 평가를 신뢰할 수 없어, 관리하기 어렵다. 조치는, 대개 실혈 예측치가 아니라 저혈압 또는 불쾌감 등의 산모 증상 발현에 따라 행해진다. 많은 사례들에서, 적절한 조치의 지연은 과다 출혈의 원인이 되며, 다른 치료 방법을 시술함으로써 소비되는 시간으로 인해 환자가 위험해져, 즉각적인 수술이 필요할 수도 있다. 이러한 사항은 만약 산모에게 자궁수축제를 일상적으로 예방적 측면에서 투여하는 정책을 채택하는 것에 우호적으로 작용한다. 자궁 무력증이 PPH의 가장 주된 원인이라는 점도 이러한 정책 주장을 강화한다. 자궁 무력증은 자궁의 근육 조직의 긴장이 상실된 것이다. 정상적으로는, 자궁 근육은 수축하여 혈관을 압박하고, 혈류를 감소시킨다. 이로써, 응고될 가능성이 증가되고, 출혈이 방지된다. 따라서, 자궁 근육이 수축되지 않으면 급성 출혈이 야기될 수 있다. 임상적으로, 산후 출혈의 75-80%가 자궁 무력증이 원인이다.

[0004] 리뷰를 통해, 독립적으로 또는 출산 제3 단계 적극적 관리(AMTSL: Active Management of the Third Stage of Labour)의 일부로서, 자궁 수축제의 일상적인 예방적인 투여를 뒷받침하는 확실한 증거가 확보되었으며; AMTSL은 3가지 요소의 개입으로 통상 정의된다: 자궁 수축제의 예방적 투여, 조기 탯줄의 클램핑 및 통제된 방식의 탯줄 당김. 나아가, AMTSL은 "저위험성" 및 "고위험성" 여성에게 동일하게 유효한 것으로 입증되었다. 오늘날, 과다 출혈을 예방하기 위해 모든 병원에서 질 분만시 자궁 수축제를 예방제로서 사용하는 것은 유럽 대부분의 국가들에서 행해지는 일반적인 임상 조치이며, 이러한 조치는 세계적으로 증가하고 있다.

[0005] 현재 이용가능한 자궁 수축성 약물은 옥시토신, 에르고메트린, 신토메트린<sup>®</sup> (옥시토신과 에르고메트린의 조합물) 및 미소프로스톨이다. 그러나, 문제점이 없는 것은 아니다. 미소프로스톨은 경구 또는 질로 투여되지만, 주사용 자궁 수축제들에 비해 효과가 약해; 주사용 자궁수축제가 이용가능한 경우에는 미소프로스톨을 사용하지 않도록 일반적으로 권고되고 있다. 신토메트린<sup>®</sup>은 유럽의 몇몇 국가들에서만 허가되어 있다. 이 약물은 옥시토신 단독에 비해 효능이 우수할 수 있지만, 더 많은 부작용, 특히 구역질과 구토를 수반한다. 나아가, 고혈압, 자간전증 및 심장병이 있는 여성에게는 사용이 적합하지 않아, 보편적인 예방학적인 사용 적합성이 낮다. 옥시토신 자체는 반감기가 짧은 문제점이 있다. 지속적인 자궁 수축 활성을 제공하기 위해 옥시토신을 정맥내 연속 주입함으로써 이러한 문제를 우회할 순 있지만, 단회 주사 보다는 훨씬 불편하다. 정맥내 또는 근육내 주사에 의해 단회 볼루스 투약으로서 투여하는 경우에는, 자궁 긴장에 대한 세밀한 모니터링이 요구되며, 짧은 반감기로 인해 추가적인 자궁 수축 약물 요법이 필요할 수 있다.

[0006] 카르베토신 (carbetocin, [(1-테스아미노-1-모노카르바-2(0-메틸)-티로신)옥시토신]은 옥시토신의 장기-작용성 합성 유사체로서, 작용제로서 작용한다. 카르베토신 (PABAL<sup>®</sup>, DURATOCIN<sup>®</sup>)은 현재 경막외 또는 척추 마취하 제왕절개에 의해 분만 후 자궁 무력증을 예방하기 위한 용도로 허가되었다. 이의 현재 통용되는 용법에서, 카르베토신의 정맥내 투여시 반감기는 약 40분으로, 이는 옥시토신의 공지된 반감기 (4분 내지 10분)의 4 내지 10 배이다. 그러나, 근육내 주사로 투여하는 경우, 카르베토신은 30분 안에 피크 혈장 농도에 도달하며, 생체이용률은 80%이다 (W Rath, European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology 147 (2009) 15-20). 따라서, 카르베토신은 근육내 주사 및 정맥내 투여 둘다에 적합하며, 편리하고, 간단하게 시술할 수 있으며; 작용 개시가 신속하며; 특히 옥시토신에 비해 장시간 작용하며; 유해한 약물 반응을 거의 동반하지 않으며; 허용성(tolerability)이 우수하기 때문에, 병원에서의 모든 질 분만시 제공되는 일반적인 산후 출혈을 예방하기 위한, 거의 이상적인 약물이 될 가능성이 있다. 공개된 임상 실험들에서, 카르베토신은 옥시토신과 신토메트린<sup>®</sup>과 유사한 효능을 가지거나, 또는 심지어 몇가지 성과들, 즉 (측정되거나 예상되는) 출혈, >500 ml의 출혈 발생 감소, 자궁 수축 약물 요법의 추가적인 사용 또는 총체적인 자궁 수축 개입(total uterotonic intervention)으로 입증되는, 효능이 보다 우수한 경향도 확인되었다. 즉, 카르베토신은 질 분만 후 자궁 무력증과 과다 출혈을 예방하기 위한 현재 이용가능한 옵션들에 대해 개선된 점을 제공할 것이다. 옥시토신과 비교하여, 카르베토신의 장점은 주로 지속적인 주입 또는 추가적인 자궁 수축제 개입 필요성을 대체한다는 것이다. 실제, 카르베토신은 2-4시간의 산후 일상적인 주입 요법을 대체하고, 및/또는 옥시토신 볼루스 주입에 비해 성과를 개선시키는 잠재성을 가지고 있다. 아울러, 추가적인 개입이 조금이라도 감소된다면, 이는 카르베토신의



사용으로 인한 유익한 약물경제학적 사례가 된다. 신토메트린<sup>®</sup>과 비교하면, 이의 장점은 주로 우수한 허용성 및 안전성, 그리고 중요한 금기 사항들이 없다는 것이다. 카르베토신은 어느 경우에서도 일반적인 예방적 사용에 보다 적합하며, 이를 쉽게 구현할 수 있다.

[0007] 현행 카르베토신 제형 (PABAL<sup>®</sup> 100 µg/mL의 주사용 액체, Ferring Pharmaceuticals Limited)은 실온에서 안정적이지 않으며, 2-8℃의 냉장 보관을 요한다. 따라서, 실온에서 최대 2년간 (예컨대, 25℃ 및 상대습도 60%에서) 안정적이며, 예를 들어 구급차에서 사용할 수 있는, 카르베토신 제형이 필요한 실정이다. 이는, I/II 기후대에서 유용할 것이다. 보다 중요한 점은, III/IV 기후대 (고온, 예컨대 열대)에서 냉장하지 않고 보관할 수 있는 제형 - 즉, 상기한 기후대의 온도 및 습도 안정성 요건을 충족시키는, 예를 들어 30℃ 및 상대 습도 최대 75%에서 장기간의 온도 안정성이 입증된, 제형이 요구되고 있다는 것이다. 기후대라는 용어는 FDA와 EMEA에서 사용되고 있으며, 당해 기술 분야의 당업자들에게 공지되어 있다. 즉, 기후대 I은 온대 기후이고; 기후대 II는 아열대성 및 지중해성 기후이고; 기후대 III는 덥고 건조한 기후이고; 기후대 IV는 덥고 습한 기후이다.

### 발명의 내용

[0008] 본 발명에 있어서, 카르베토신 또는 이의 약제학적으로 활성인 염을 포함하는 pH가 5.0 내지 6.0인 액체 조성물 (예, 액상 약학 조성물)을 제공한다. 조성물의 pH는 5.1 내지 6.0, 예컨대 5.2 내지 6, 예컨대 5.26 내지 6일 수 있다. 조성물의 pH는 5.15 내지 5.75, 예컨대 5.2 내지 5.65일 수 있다. 조성물의 pH는 5.26 내지 5.8, 예컨대 5.26 내지 5.75, 예컨대 5.26 내지 5.7, 예컨대 5.26 내지 5.65, 예컨대 5.4 내지 5.65일 수 있다. 바람직하게는, 액체 조성물 (예, 액상 약학 조성물)은 카르베토신을 포함한다.

[0009] 바람직하게는, 조성물은, 카르베토신 또는 이의 약제학적으로 활성인 염을 포함하며, pH가 5.0 내지 6.0인 수계 조성물 (예, 수계 약학 조성물)이다. 조성물의 pH는 5.1 내지 6.0, 예컨대 5.2 내지 6, 예컨대 5.26 내지 6일 수 있다. 조성물의 pH는 5.15 내지 5.75, 예컨대 5.2 내지 5.65일 수 있다. 조성물의 pH는 5.26 내지 5.8, 예컨대 5.26 내지 5.75, 예컨대 5.26 내지 5.7, 예컨대 5.26 내지 5.65, 예컨대 5.4 내지 5.65일 수 있다. 본 발명의 조성물은 바람직하게는, 수용액인 것으로 이해될 것이다. 물 (예, 주사용수 또는 WFI)이 바람직한 용매이지만, 다른 용매들 (물과 기타 약제학적으로 허용가능한 용매, 약제학적으로 허용가능한 알코올과의 혼합물 등)도 사용할 수 있다.

[0010] 본 출원인은, 카르베토신 또는 이의 약제학적으로 활성인 염을 포함하며, 규정된 특정 pH 범위를 가지는, 조성물, 예컨대, 약학 조성물을, 장기간 (예, 최대 2년) 실온에서 (예, 25℃, 상대습도 60%) 보관할 수 있다는 것을 확인하였다 (실시예 1 내지 3). 또한, 본 조성물은, 30℃ 및 40℃, 상대습도 최대 75%에서 장기간 온도 안정성을 가질 수 있으며, 따라서, 냉장 보관없이 기후대 III/IV에서 사용하기에 적합할 수 있다.

[0011] 본 조성물은 완충화제, 예컨대 약제학적으로 허용가능한 완충화제를 함유 (포함)할 수 있다. 여기서, 용어 완충화제는 산성 또는 염기성 용액을 임의 pH 상태가 되게 할 수 있으며, 그런 후 그 상태에서 벗어나지 않게 방지할 수 있는 물질이며; 즉, 완충화제는 이미 산성이거나 염기성인 용액에 첨가하여 pH를 변형시킨 후 pH를 변형된 수준에서 유지시키는 물질이다. 통상적으로, 완충화제는 완충 용액에 포함되며 그 용액에서 관찰되는 완충 작용을 담당하는, 약산 또는 약염기이다. 완충화제는, 예컨대, 초산, 아디프산, 시트르산, 말레산, 숙신산 또는 포스페이트 (예, 소듐 포스페이트, 예로, 소듐 포스페이트 다이베이직 디하이드레이트)일 수 있다. 바람직하게는, 완충화제는 숙신산이다. 조성물은 한가지 완충화제 (즉, 2종 이상의 완충화제를 포함하지 않음)를 포함할 수 있다. 조성물은 2종 이상의 완충화제 (예, 시트르산 및 (예, 소듐) 포스페이트)를 포함할 수 있다.

[0012] 다른 측면에서, 조성물은 완충 용액을 함유 (포함)할 수 있다. 여기에서, 용어 완충제 또는 완충 용액은, 강산 또는 강염기의 소량 첨가시 완충제 (용액)의 pH를 유지시키도록, 용액의 pH가 거의 변하지 않는 특성을 지닌, 약산과 이의 짝염기 또는 약염기와 이의 짝산의 혼합물을 함유하는 용액을 의미한다. 완충제 (용액)은, 예를 들어, 시트르산 및 시트레이트 (예, 소듐 시트레이트)를 포함하는 시트레이트 완충제 (용액); 숙신산 및 숙시네이트 (예, 소듐 숙시네이트)를 포함하는 숙시네이트 완충제 (용액); 초산 및 아세테이트 (예, 소듐 아세테이트)를 포함하는 아세테이트 완충제 (용액); 시트르산 및 포스페이트를 포함하는 시트레이트/포스페이트 완충제 (용액); 또는 예컨대 (모노소듐) 포스페이트 및 이의 짝염기, (디소듐 포스페이트)를 포함하는 포스페이트 완충제 (용액)일 수 있다. 바람직한 완충제는 숙시네이트 완충제이다. 조성물은 한가지 완충제 (즉, 2종 이상의 완충제를 포함하지 않음)를 포함할 수 있다. 조성물은 2종 이상의 완충제를 포함할 수 있다.

[0013] 본 출원인은, 숙신산 완충화제의 함유 (또는 숙시네이트 완충제의 사용)가 부가적인 이점 - 예컨대, 숙신산 완

충화제 또는 숙시네이트 완충제의 사용이, 주사 부위의 반응성과 관련 통증을 다른 완충화된 제형에 비해 경감시키는데 기여할 수 있음 - 을 부여할 수 있으면서, 효과적인 실온 안정성 (예, 25℃ 및 상대습도 60%)을 제공할 수 있다는 것을, 발견하였다.

[0014] 액체 (조성물, 예컨대, 수계 조성물)내 카르베토신의 농도는 0.01 내지 55 mg/mL, 예컨대 0.01 내지 50 mg/mL, 예컨대 0.01 내지 10 mg/mL, 예컨대 0.01 내지 1.5 mg/mL, 바람직하게는, 0.05 내지 0.5 mg/mL, 예컨대 0.1 mg/mL일 수 있다. 액체 (조성물, 예컨대, 수계 조성물)내 카르베토신의 농도는 예컨대, 1mg/mL, 10 mg/mL, 50 mg/mL 동일 수 있다.

[0015] 본 발명의 조성물은 항산화제를 추가로 포함할 수 있다. 항산화제는 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 임의의 항산화제, 예를 들어, 약제학적 부형제로서의 사용이 허가된 임의의 항산화제일 수 있다. 예를 들어, 항산화제는 메티오닌, EDTA, 부틸화된 하이드록시 톨루엔, 소듐 메타비설파이트 동일 수 있다. 바람직하게는, 항산화제는 0.01% 내지 10% (w/v), 예컨대 0.05% 내지 5% (w/v), 가장 바람직하게는, 0.08% 내지 1% (w/v)의 함량으로 존재할 수 있다. 바람직하게는, 항산화제는 메티오닌, EDTA, 또는 메티오닌과 EDTA의 조합이다. 예컨대, 항산화제는 메티오닌일 수 있으며, 0.1% w/v (또는 1 mg/mL - 실시예 2 참조)의 함량으로 존재할 수 있다.

[0016] 본 조성물은 등장화제를 더 포함할 수 있다. 등장화제, 예컨대 만니톨 또는 NaCl은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있다. 바람직하게는, 등장화제는 등장성 조성물 (용액)을 제공하는데 충분한 양으로, 예컨대 0.01% 내지 10% (w/v)의 함량으로 존재한다. 바람직하게는, 등장화제는 만니톨이다. 등장화제가 만니톨인 경우, 이는 0.5% 내지 7.5% (w/v), 더 바람직하게는, 4.0% 내지 5.5% (w/v), 예컨대 5.0% (w/v)의 함량으로 존재할 수 있다. 등장화제가 만니톨인 경우, 이는 0.05% 내지 7.5% (w/v)의 함량으로 존재할 수 있다. 등장화제가 NaCl인 경우, 이는 0.05% 내지 1.2% (w/v), 더 바람직하게는, 0.08% 내지 1% (w/v), 예컨대 0.9% (w/v)의 함량으로 존재할 수 있다. 등장화제는 0.1 내지 100 mg/mL, 예컨대 0.5 내지 7 mg/mL, 예컨대 1 내지 5 mg/mL의 함량으로 존재할 수 있다. 예컨대, 등장화제가 만니톨인 경우, 이는 5 내지 75 mg/mL, 예컨대 40 내지 55 mg/mL의 함량으로 존재할 수 있다 (예, 표 3a 참조). 등장화제가 NaCl인 경우, 이는 0.5 내지 12 mg/mL, 예컨대 8 내지 10 mg/mL (예, 표 3b 참조), 예컨대 7.5 mg/mL (실시예 6 참조)의 함량으로 존재할 수 있다.

[0017] 본 조성물은 임의의 약물 투여 경로용, 예컨대, 경구, 직장, 볼, 코, 질, 경피 (예, 패치 기법); 비경구, 정맥내, 근육내 또는 피하 주사; 낭내(intracisternal), 질내, 복막내, 국소 (산제, 연고제 또는 점적제) 또는 볼 또는 코 스프레이용일 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 주사 조성물 또는 주사 제형이다. 주사 제형은 임의의 적정 용기, 예컨대, 앰플, 바이알, 사전-충진된 주사기, 주사 기구 (예, Becton Dickinson 사의 상표 Uniject로 판매되는 제품과 같은, 1회용 주사 기기), 주사 카트리지, 앰플, (다중-) 투약 펜 등에 제공될 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 근육내 투여 (예, 근육내 주사) 또는 정맥내 투여 (예, IV 주사)용이다.

[0018] 본 조성물은 유효량(effective dose)을 효능을 강화하는 (예, 코 투여 후 유효량을 강화시키는) 부형제인 보강제를 포함할 수 있다. 보강제는 당해 기술 분야에 통상적으로 사용되는 임의의 보강제, 예컨대 약제학적 부형제로서의 사용이 허가된 임의의 보강제일 수 있다. 보강제는 예컨대, 메틸-β-사이클로덱스트린, 폴리소르베이트 80, 카르복시메틸셀룰로스 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스일 수 있다.

[0019] 본 발명의 조성물은 자궁 무력증을 치료 또는 예방하는데 (또는 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서) 사용하기 위한 것일 수 있다. 조성물은 태아를 질 분만 후 자궁 무력증을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 것일 수 있다. 조성물은 제왕절개를 통해 태아를 분만 후, 예컨대 경막외 또는 척추 마취하 제왕절개를 통한 태아 분만 후, 자궁 무력증을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 것일 수 있다. 조성물은 예컨대 PPH 발병 위험성이 있는 환자에서 자궁 무력증을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 것일 수 있다. 조성물은 (태아의) 질 분만 후 출혈 (예, 과다 출혈)을 치료 또는 예방하는데 (또는 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에) 사용하기 위한 것일 수 있다. 본 발명의 조성물은 자궁 수축제 제형으로서 사용하기 위한 것일 수 있다. 본 발명의 조성물은 태아를 질 분만 후 (예, 일상적으로) 투여하기 위한 것일 수 있다.

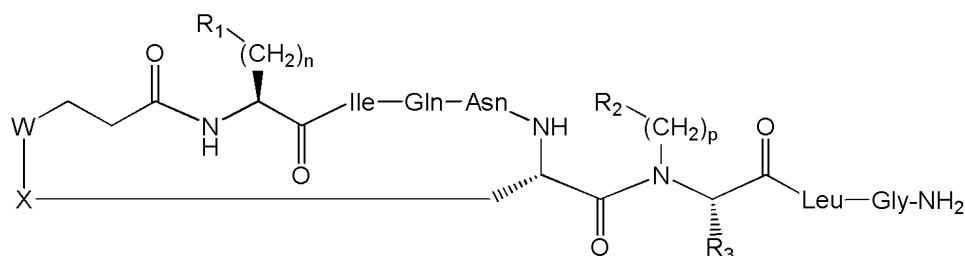
[0020] 본 발명의 다른 측면은, 전술한 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, (예컨대, 태아의 질 분만 또는 제왕절개를 통한 태아 분만 후, 또는 PPH 발병 위험성이 있는 환자에서) 자궁 무력증을 치료 또는 예방하는 방법, 또는 질 분만 이후의 과다 출혈을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0021] 본 발명의 조성물은 벤즈알코늄 클로라이드 등의 4급 아민 화합물을 함유하지 않는 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 파라하이드록시벤조에이트 보존제 또는 파라하이드록시벤조에이트 보존제와 공용매의 조합물을 함

유하지 않는 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 이가 금속 이온의 함량이 2 mM 미만, 예컨대 0.195 mM 이하, 예컨대 0.1 nM 이하인 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 가용제를 함유하지 않는 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 메틸-β-사이클로텍스트린을 함유하지 않는 것이 바람직하다.

[0022]

본 발명의 다른 측면은, 카르베토신 또는 그의 약제학적 활성 화합물 (예, 다른 약제학적 활성 펩타이드 또는 약제학적 활성의 소분자)의 안정화된 제형을 제공한다. 이에, 본 발명은, 다른 측면에서, 약제학적 활성 화합물 또는 이의 염; 및 항산화제를 포함하며, pH가 5.0 내지 6.0인 액체 (예, 수계) 조성물을 제공한다. 조성물의 pH는 5.1 내지 6.0, 예컨대 5.2 내지 6, 예컨대 5.26 내지 6일 수 있다. 조성물의 pH는 5.15 내지 5.75, 예컨대 5.2 내지 5.65일 수 있다. 조성물의 pH는 5.0 내지 5.9, 예컨대 5.1 내지 5.9, 예컨대 5.2 내지 5.8일 수 있다. 조성물의 pH는 5.26 내지 5.8, 예컨대 5.26 내지 5.75, 예컨대 5.26 내지 5.7, 예컨대 5.26 내지 5.65, 예컨대 5.4 내지 5.65일 수 있다. 상기 약제학적 활성 화합물은 카르베토신일 수 있다. 조성물은 코 투여용일 수 있다. 약제학적 활성 화합물은 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:



(I)

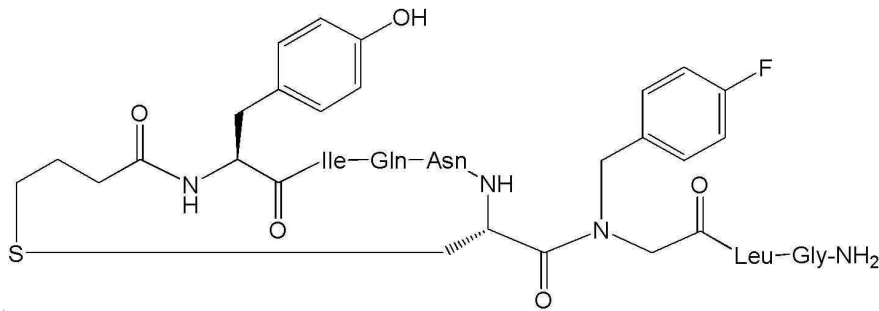
[0023]

[0024]

상기 식에서, n은 0, 1 및 2에서 선택되며; p는 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6에서 선택되며; R<sub>1</sub>은 OH, F, Cl, Br, 알킬 또는 O-알킬 치환기 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 아릴이고; R<sub>2</sub>는 R<sub>4</sub>, H, 알킬, 사이클로알킬, 아릴 및 5- 및 6-원 헤테로방향족 고리 시스템으로부터 선택되고; R<sub>3</sub>는 H이거나, 또는 R<sub>2</sub>가 R<sub>4</sub>인 경우 R<sub>2</sub>와 공유결합하여 고리 구조를 형성하고; R<sub>4</sub>는 O-알킬, S-알킬 또는 OH 치환기 중 하나 이상으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬렌 모이어티이고; W 및 X는 각각 독립적으로 CH<sub>2</sub> 및 S로부터 선택되며 둘다 동시에 CH<sub>2</sub>는 아닐 수 있으며; 알킬은 C<sub>1-6</sub> 직쇄 및 C<sub>4-8</sub> 분지쇄 알킬로부터 선택되고, 선택적으로 하나 이상의 하이드록시 치환기를 가지며; 아릴은 페닐 및 모노- 또는 다중-치환된 페닐로부터 선택되며; 단, R<sub>2</sub>가 H이고, p가 1이고, R<sub>3</sub>가 H이고, n이 1이고, W 및 X가 둘다 S이면, R<sub>1</sub>은 4-하이드록시페닐이 아니다. 전술한 내용과 여기에서, 아릴은 페닐 및 모노- 또는 다중-치환된 페닐로부터 선택되는 방향족기이고; 치환기 모이어티는, 존재하는 경우, 불소 (F), 염소 (Cl) 및 브롬 (Br) 원자들, 알킬, 하이드록시 (-OH), 알콕시 (-O-알킬) 및 알킬티오 (-S-알킬)로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, 상기 약제학적 활성 화합물은, R<sub>2</sub>가 H이고, p가 0이고, R<sub>3</sub>가 H이고, n이 1이고, W와 X가 둘다 S인 경우, R<sub>1</sub>이 4-하이드록시페닐이 아닌, 식 (I)에 따른 화합물이다. 이러한 화합물들, 이의 의학적 용도 및 이의 제조 방법은 Ferring B.V.의 WO2009/122285 (국제 특허 출원번호 PCT/IB2009/005351)에 기술되어 있다.

[0025]

바람직하게는, 상기 약제학적 활성 화합물은 카르바-1-[4-FBz1Gly<sup>7</sup>]dOT이며, 이때 4-FBz1Gly는 N-(4-플루오로벤질)글리신이다. 카르바-1-[4-FBz1Gly<sup>7</sup>]dOT는 FE 202767로 공지되어 있는 옥시토신 유사체이다. FE 202767은 식 (II)의 구조를 가진다:



[0027]

[0028]

[0029]

[0030]

[0031]

[0032]

[0033]

[0034]

[0035]

FE 202767은 의학적인 용도에 대해 조사 중인 선택적인 옥시토신 수용체 작용제이다. 식 (II)의 FE 202767, 이의 일부 의학적 용도 및 이의 제조 방법은 W02009/122285에 기술되어 있다. FE202767은 Ferring B.V.의 W02009/122285 (국제 특허 출원번호 PCT/IB2009/005351)의 실시예 49이다.

W02009/122285에 기술된 것 등의 펩타이드 옥시토신 작용제는 코내 경로 (즉, 코내 투여)에 의해 전달되는 것으로 예상된다. 이러한 타입의 코내 제형은 일반적으로 스프레이 기구에 포함(되고 이를 이용하여 투여)되며, 이때 약물은 무활성 분위기하 용액 중에 (예, 활성 화합물 0.05 - 2 mg/mL의 농도로) 장기간 (최대 2년) 존재한다. 따라서, 예컨대 냉장 요건을 피하기 위해, 카르바-1-[4-FBzlGly<sup>7</sup>]dOT (FE 202767)와 같은 실온에서 안정적인 옥시토신 작용제/유사체 제형들이 요구된다.

본 조성물은 완충화제, 예컨대 초산, 아디프산, 시트르산, 말레산, 숙신산 또는 (예, 소듐) 포스페이트를 포함할 수 있다. 본 조성물은 한가지 완충화제를 포함할 수 있다. 조성물은 2종 이상의 완충화제를 포함할 수 있다 (예, 시트르산 및 (예, 소듐) 포스페이트를 포함할 수 있음). 조성물은, 완충제 (용액), 예를 들어, 시트르산 및 시트레이트 (예, 소듐 시트레이트)를 포함하는 시트레이트 완충제 (용액); 숙신산 및 숙시네이트 (예, 소듐 숙시네이트)를 포함하는 숙시네이트 완충제 (용액); 초산 및 아세테이트 (예, 소듐 아세테이트)를 포함하는 아세테이트 완충제 (용액); 시트르산 및 포스페이트를 포함하는 시트레이트/포스페이트 완충제 (용액); 또는 포스페이트 완충제 (용액)를 포함할 수 있다. 그러나, 약제학적 활성 화합물이 1-데아미노-8-D-아르기닌 바소프레신 (데스모프레신)인 경우, 완충화제는 말산이 아닌 (및/또는 조성물은 말산 완충제를 함유하지 않는) 것이 바람직하다.

액체 (수계) 조성물내 상기 약제학적으로 허용가능한 화합물의 농도는 예컨대, 0.01 내지 5 mg/mL일 수 있다.

액체 (수계) 조성물내 상기 카르베토신의 농도는 0.01 내지 55 mg/mL, 예컨대 0.01 내지 50 mg/mL, 예컨대 0.01 내지 10 mg/mL, 예컨대 0.01 내지 1.5 mg/mL, 바람직하게는, 0.05 내지 0.5 mg/mL, 예컨대 0.1 mg/mL일 수 있다. 액체 (조성물, 예, 수계 조성물)내 상기 카르베토신의 농도는 예컨대, 1mg/mL, 10 mg/mL, 50 mg/mL 등일 수 있다.

액체 (수계) 조성물내 식 (II)의 화합물의 농도는 0.01 내지 4 mg/mL, 예컨대 0.05 내지 2 mg/mL, 더 바람직하게는, 0.1 내지 1.4 mg/mL, 가장 바람직하게는, 0.2 내지 0.7 mg/mL일 수 있다.

본 발명의 이러한 측면에 따른 조성물은 항산화제를 포함한다. 항산화제는 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 임의의 항산화제, 예를 들어, 약제학적 부형제로서의 사용이 허가된 임의의 항산화제일 수 있다. 예를 들어, 항산화제는 메티오닌, EDTA, 부틸화된 하이드록시 톨루엔, 소듐 메타비설파이트 등일 수 있다. 바람직하게는, 항산화제는 0.01% 내지 10% (w/v), 예컨대 0.05% 내지 5% (w/v), 가장 바람직하게는, 0.08% 내지 1% (w/v)의 함량으로 존재한다. 바람직하게는, 항산화제는 메티오닌, EDTA, 또는 메티오닌과 EDTA의 조합이다. 일 예에서, 항산화제는 메티오닌이고, 0.5% w/v의 함량으로 존재한다. 일 예에서, 항산화제는 EDTA이고, 0.1% w/v의 함량으로 존재한다.

본 조성물은 등장화제를 더 포함할 수 있다. 등장화제, 예컨대 만니톨 또는 NaCl은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있다. 바람직하게는, 등장화제는 등장성 조성물 (용액)을 제공하는데 충분한 양으로, 예컨대 0.01% 내지 10% (w/v)의 함량으로 존재한다. 바람직하게는, 등장화제는 만니톨이다. 등장화제가 만니톨인 경우, 이는 0.5% 내지 7.5% (w/v), 더 바람직하게는, 4.0% 내지 5.5% (w/v), 예컨대 5.0% (w/v)의 함량으로 존재할 수 있다. 등장화제가 만니톨인 경우, 이는 0.05% 내지 7.5% (w/v)의 함량으로 존재할 수 있다. 등장화제가 NaCl인 경우, 이는 0.05% 내지 1.2% (w/v), 더 바람직하게는, 0.08% 내지 1% (w/v), 예컨대 0.9% (w/v)의 함량으로 존재할 수 있다. 등장화제는 0.1 내지 100 mg/mL, 예컨대 0.5 내지 7 mg/mL, 예컨대 1 내지 5 mg/mL의 함량으로

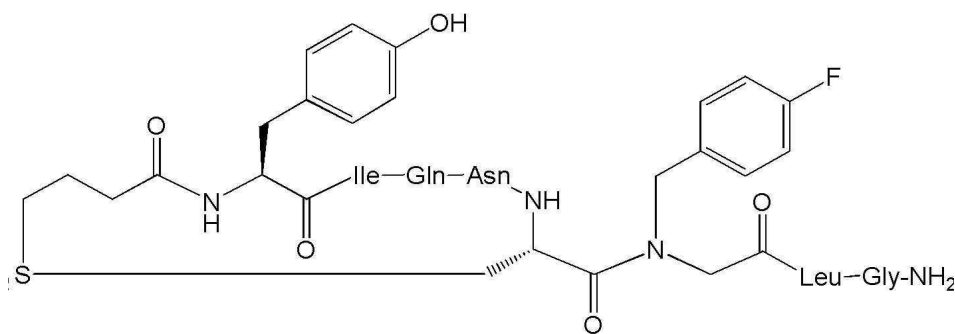
존재할 수 있다. 예컨대, 등장화제가 만니톨인 경우, 이는 5 내지 75 mg/mL, 예컨대 40 내지 55 mg/mL의 함량으로 존재할 수 있다. 등장화제가 NaCl인 경우, 이는 0.5 내지 12 mg/mL, 예컨대 8 내지 10 mg/mL의 함량으로 존재할 수 있다.

[0036] 본 조성물은 임의의 약물 투여 경로용, 예컨대, 경구, 직장, 볼, 코, 질, 경피 (예, 패치 기법); 비경구, 정맥내, 근육내 또는 피하 주사; 낭내, 질내, 복막내, 국소 (산제, 연고제 또는 점적제) 또는 볼 또는 코 스프레이용일 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 코 투여용이며, 예컨대 코 스프레이이다. 전술한 바와 같이, 코내 투여에 적합한 조성물은 장기간 실온에서 용액 중에서 안정적으로 존재할 것으로 예상된다.

[0037] 본 조성물은 유효량을 강화하는 (예, 코 투여 후 유효량을 강화시키는) 부형제인 보강제를 포함할 수 있다. 보강제는 당해 기술 분야에 통상적으로 사용되는 임의의 보강제, 예컨대 약제학적 부형제로서의 사용이 허가된 임의의 보강제일 수 있다. 보강제는 예컨대, 메틸-β-사이클로덱스트린, 폴리소르베이트 80, 카르복시메틸셀룰로스 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스일 수 있다.

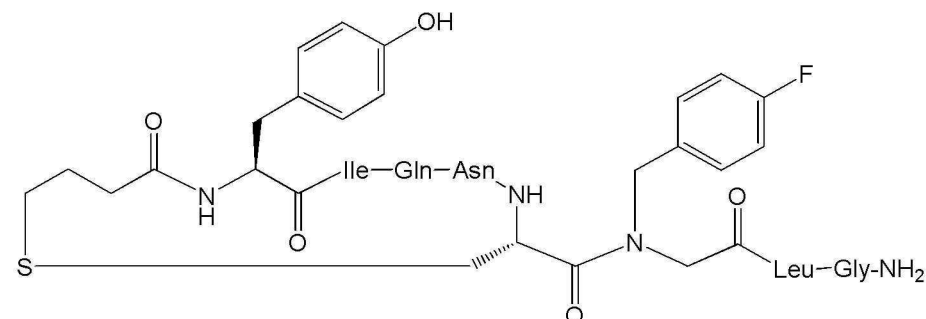
[0038] 본 발명의 조성물은 벤즈알코늄 클로라이드 등의 4급 아민 화합물을 함유하지 않는 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 파라하이드록시벤조에이트 보존제 또는 파라하이드록시벤조에이트 보존제와 공용매의 조합물을 함유하지 않는 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 이가 금속 이온의 함량이 2 mM 미만, 예컨대 0.195 mM 이하, 예컨대 0.1 nM 이하인 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 가용제를 함유하지 않는 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 메틸-β-사이클로덱스트린을 함유하지 않는 것이 바람직하다.

[0039] 본 발명은, 다른 측면에서, 식 (II)에 따른 약제학적 활성 화합물 또는 이의 (약제학적으로 허용가능한) 염을 포함하며, pH가 5.0 내지 6.0인, 액체 (예, 수계) 조성물을 제공한다:



[0040] (II)

[0041] 조성물의 pH는 5.0 내지 6.0, 예컨대 5.1 내지 5.9, 예컨대 5.2 내지 5.8일 수 있다. 조성물의 pH는 5.1 내지 6.0, 예컨대 5.2 내지 6, 예컨대 5.26 내지 6일 수 있다. 조성물의 pH는 5.15 내지 5.75, 예컨대 5.2 내지 5.65일 수 있다. 조성물의 pH는 5.26 내지 5.8, 예컨대 5.26 내지 5.75, 예컨대 5.26 내지 5.7, 예컨대 5.26 내지 5.65, 예컨대 5.4 내지 5.65일 수 있다. 바람직하게는, 액체 (예, 수계) 조성물은 식 (II)에 따른 약제학적 활성 화합물을 포함한다:



[0042] (II).

[0043] 조성물은 임의의 약물 투여 경로용, 예컨대, 경구, 직장, 볼, 코, 질, 경피 (예, 패치 기법); 비경구, 정맥내, 근육내 또는 피하 주사; 낭내, 질내, 복막내, 국소 (산제, 연고제 또는 점적제) 또는 볼 또는 코 스프레이용일 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 코 투여용이며, 예컨대 코 스프레이이다. 전술한 바와 같이, 코내 투여에 적합한 조성물은 장기간 실온에서 용액 중에서 안정적으로 존재할 것으로 예상된다. 놀랍게도, 본 출원인은,



상기 식 (II)의 화합물의 조성물이 항산화제를 함유하지 않고도 코 투여에 특히 적합한 pH에서 그러한 안정성을 제공할 수 있다는 것을 확인하였다 (실시에 7 참조).

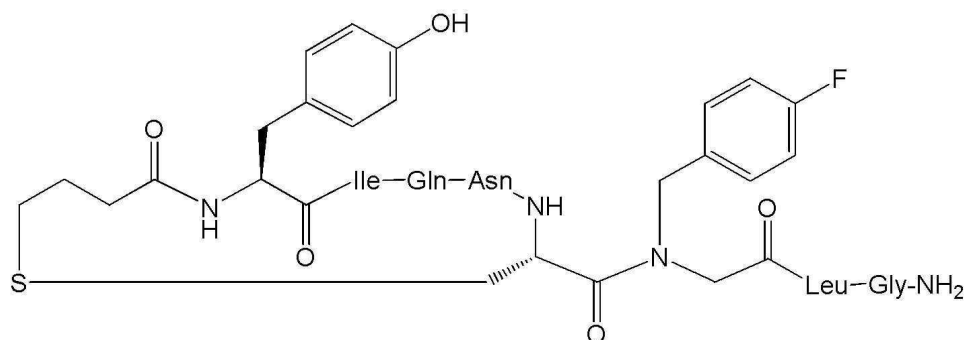
- [0044] 본 조성물은 완충화제, 예컨대 초산, 아디프산, 시트르산, 말레산, 숙신산 또는 (예, 소듐) 포스페이트를 포함할 수 있다. 본 조성물은 한가지 완충화제를 포함할 수 있다. 조성물은 2종 이상의 완충화제를 포함할 수 있다 (예, 시트르산 및 (예, 소듐) 포스페이트를 포함할 수 있음). 조성물은, 완충제 (용액), 예를 들어, 시트르산 및 시트레이트 (예, 소듐 시트레이트)를 포함하는 시트레이트 완충제 (용액); 숙신산 및 숙시네이트 (예, 소듐 숙시네이트)를 포함하는 숙시네이트 완충제 (용액); 초산 및 아세테이트 (예, 소듐 아세테이트)를 포함하는 아세테이트 완충제 (용액); 시트르산 및 포스페이트를 포함하는 시트레이트/포스페이트 완충제 (용액); 또는 포스페이트 완충제 (용액)를 포함할 수 있다.
- [0045] 바람직하게는, 약학 조성물은 시트레이트/포스페이트 완충제를 포함하며, pH가 5.1 내지 6.0, 예컨대 5.2 내지 6, 예컨대 5.26 내지 6이다.
- [0046] 바람직하게는, 약학 조성물은 숙시네이트 완충제 또는 시트레이트 완충제를 포함하며, pH가 5.0 내지 5.9, 예컨대 5.0 내지 5.8, 예컨대 5 내지 5.7이다.
- [0047] 액체 (수제) 조성물내 식 (II)의 화합물의 농도는 0.01 내지 4 mg/mL, 예컨대 0.05 내지 2 mg/mL, 더 바람직하게는, 0.1 내지 1.4 mg/mL, 가장 바람직하게는, 0.2 내지 0.7 mg/mL일 수 있다.
- [0048] 본 발명의 이러한 측면에 따른 조성물은, 항산화제를 추가로 포함한다. 항산화제는 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 임의의 항산화제, 예를 들어, 약제학적 부형제로서의 사용이 허가된 임의의 항산화제일 수 있다. 예를 들어, 항산화제는 메티오닌, EDTA, 부틸화된 하이드록시 톨루엔, 소듐 메타비설파이트 등일 수 있다. 바람직하게는, 항산화제는 0.01% 내지 10% (w/v), 예컨대 0.05% 내지 5% (w/v), 가장 바람직하게는 0.08% 내지 1% (w/v)의 함량으로 존재한다. 바람직하게는, 항산화제는 메티오닌, EDTA, 또는 메티오닌과 EDTA의 조합이다. 일 예에서, 항산화제는 메티오닌이고, 0.5% w/v의 함량으로 존재한다. 일 예에서, 항산화제는 EDTA이고, 0.1% w/v의 함량으로 존재한다.
- [0049] 본 조성물은 등장화제를 더 포함할 수 있다. 등장화제, 예컨대 만니톨 또는 NaCl은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있다. 바람직하게는, 등장화제는 등장성 조성물 (용액)을 제공하는데 충분한 양으로, 예컨대 0.01% 내지 10% (w/v)의 함량으로 존재한다. 바람직하게는, 등장화제는 만니톨이다. 등장화제가 만니톨인 경우, 이는 0.5% 내지 7.5% (w/v), 더 바람직하게는 4.0% 내지 5.5% (w/v), 예컨대 5.0% (w/v)의 함량으로 존재할 수 있다. 등장화제가 만니톨인 경우, 이는 0.05% 내지 7.5% (w/v)의 함량으로 존재할 수 있다. 등장화제가 NaCl인 경우, 이는 0.05% 내지 1.2% (w/v), 더 바람직하게는 0.08% 내지 1% (w/v), 예컨대 0.9% (w/v)의 함량으로 존재할 수 있다. 등장화제는 0.1 내지 100 mg/mL, 예컨대 0.5 내지 7 mg/mL, 예컨대 1 내지 5 mg/mL의 함량으로 존재할 수 있다. 예컨대, 등장화제가 만니톨인 경우, 이는 5 내지 75 mg/mL, 예컨대 40 내지 55 mg/mL의 함량으로 존재할 수 있다. 등장화제가 NaCl인 경우, 이는 0.5 내지 12 mg/mL, 예컨대 8 내지 10 mg/mL의 함량으로 존재할 수 있다.
- [0050] 본 발명의 조성물은 벤즈알코늄 클로라이드 등의 4급 아민 화합물을 함유하지 않는 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 파라하이드록시벤조에이트 보존제 또는 파라하이드록시벤조에이트 보존제와 공용매의 조합물을 함유하지 않는 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 이가 금속 이온의 함량이 2 mM 미만, 예컨대 0.195 mM 이하, 예컨대 0.1 nM 이하인 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 가용제를 함유하지 않는 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물은 메틸-β-사이클로덱스트린을 함유하지 않는 것이 바람직하다.
- [0051] 본 발명의 다른 측면은, 카르벤토신 또는 이의 약제학적으로 활성인 염을 포함하며 pH가 5.0 내지 6.0인 액체 (예, 수제) 약학 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 자궁 무력증을 치료 또는 예방하는 방법 [예컨대, 태아의 질 분만한 이후의 자궁 무력증을 치료 또는 예방, 제왕절개를 통해 태아를 분만한 이후의, 예컨대 경막외 또는 척추 마취하 제왕절개를 통해 태아를 분만한 이후의 자궁 무력증을 치료 또는 예방, 또는 PPH 발병 위험성이 있는 환자에서 자궁 무력증을 치료 또는 예방하는 방법], 또는 (태아의) 질 분만 이후의 과다 출혈을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 상기 조성물의 pH는 5.1 내지 6.0, 예컨대 5.2 내지 6, 예컨대 5.26 내지 6일 수 있다. 조성물의 pH는 5.15 내지 5.75, 예컨대 5.2 내지 5.65일 수 있다. 조성물의 pH는 5.26 내지 5.8, 예컨대 5.26 내지 5.75, 예컨대 5.26 내지 5.7, 예컨대 5.26 내지 5.65, 예컨대 5.4 내지 5.65일 수 있다.
- [0052] 본 발명의 다른 측면은, 카르벤토신 또는 이의 약제학적으로 활성인 염을 포함하며 pH가 5.0 내지 6.0인 액체

(예, 수계) 약학 조성물; 및 조성물의 용기 [예, 앰플, 바이얼, 사전-충진된 주사기, 주사 기구 (예, Becton Dickinson 사의 상표 Uniject로 판매되는 제품과 같은, 1회용 주사 기기), 주사 카트리지, 앰플, 다중-투약 펜]와, 선택적으로, 별개의 주사 수단 (투여에 필요한 경우), 선택적으로 조성물의 투여 설명서를 포함하는 부품 키트(kit of parts)를 제공한다. 조성물의 pH는 5.1 내지 6.0, 예컨대 5.2 내지 6, 예컨대 5.26 내지 6일 수 있다. 조성물의 pH는 5.15 내지 5.75, 예컨대 5.2 내지 5.65일 수 있다. 조성물의 pH는 5.26 내지 5.8, 예컨대 5.26 내지 5.75, 예컨대 5.26 내지 5.7, 예컨대 5.26 내지 5.65, 예컨대 5.4 내지 5.65일 수 있다.

[0053] 본 발명은, 다른 측면에서, 약제학적 활성 화합물 (예, 카르베토신) 또는 이의 염 및 선택적으로 항산화제를 포함하며 pH가 5.0 내지 6.0인 액체 (예, 수계) 약학 조성물; 및 조성물의 용기 [예, 바이얼, 사전-충진된 주사기, 주사 기구 (예, Becton Dickinson 사의 상표 Uniject로 판매되는 제품과 같은, 1회용 사전-충진된 주사 기기), 주사 카트리지, 앰플, 다중-투약 펜]와, 선택적으로, 별개의 주사 수단 (투여에 필요한 경우), 선택적으로 조성물의 투여 설명서를 포함하는 부품 키트를 제공한다. 조성물의 pH는 5.1 내지 6.0, 예컨대 5.2 내지 6, 예컨대 5.26 내지 6일 수 있다. 조성물의 pH는 5.15 내지 5.75, 예컨대 5.2 내지 5.65일 수 있다. 조성물의 pH는 5.26 내지 5.8, 예컨대 5.26 내지 5.75, 예컨대 5.26 내지 5.7, 예컨대 5.26 내지 5.65, 예컨대 5.4 내지 5.65일 수 있다.

[0054] 본 발명의 다른 측면에서, 전술한 식 (I) 또는 (II)에 따른 약제학적 화합물 또는 이의 약제학적으로 활성인 염을 포함하며, pH가 5.0 내지 6.0인 액체 (예, 수계) 약학 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 면역저하된 수유 증상(compromised lactation condition), 분만 유도 장애(labour induction impairment), 자궁 무력증 증상, 과다 출혈, 염증, 통증, 복통, 등 통증, 남성과 여성의 성 기능부전, 과민성 장 증후군 (IBS), 변비, 위장 패색, 자폐증, 스트레스, 불안, 우울증, 불안 장애, 수술에 의한 실혈, 산후 출혈, 상처 치유, 감염, 유선염, 태반 분만 장애, 골다공증의 치료 또는 예방 방법, 및 암 및 태반 기능 부전증의 진단 방법을 제공한다. 본 발명은, 또 다른 측면에서, 면역저하된 수유 증상, 분만 유도 장애, 자궁 무력증 증상, 과다 출혈, 염증, 통증, 복통, 등 통증, 남성과 여성의 성 기능부전, 과민성 장 증후군 (IBS), 변비, 위장 패색, 자폐증, 스트레스, 불안, 우울증, 불안 장애, 수술에 의한 실혈, 산후 출혈, 상처 치유, 감염, 유선염, 태반 분만 장애, 골다공증을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 (또는 예방 또는 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한), 또는 암 또는 태반기능 부전증을 진단하는데 사용하기 위한 (또는 진단용 물질을 제조하는데 사용하기 위한), 전술한 식 (I) 또는 (II)에 따른 약제학적 화합물 또는 이의 약제학적으로 활성인 염을 포함하는 pH 5.0 내지 6.0의 액체 (예, 수계) 약학 조성물을 제공한다. 조성물의 pH는 5.1 내지 6.0, 예컨대 5.2 내지 6, 예컨대 5.26 내지 6일 수 있다. 조성물의 pH는 5.0 내지 5.9, 예컨대 5.1 내지 5.9, 예컨대 5.2 내지 5.8일 수 있다. 조성물의 pH는 5.15 내지 5.75, 예컨대 5.2 내지 5.65일 수 있다. 조성물의 pH는 5.26 내지 5.8, 예컨대 5.26 내지 5.75, 예컨대 5.26 내지 5.7, 예컨대 5.26 내지 5.65, 예컨대 5.4 내지 5.65일 수 있다.

[0055] 본 발명은, 다른 측면에서, 카르베토신 또는 (II)에 따른 약제학적 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 활성인 염을 포함하며, pH가 5.0 내지 6.0인 액체 (예, 수계) 약학 조성물; 및 조성물의 용기 [예, 앰플, 바이얼, 사전-충진된 주사기, 주사 기구 (예, Becton Dickinson 사의 상표 Uniject로 판매되는 제품과 같은, 1회용 주사 기기), 주사 카트리지, 앰플, 다중-투약 펜]와, 선택적으로, 별개의 주사 수단 (투여에 필요한 경우), 선택적으로 조성물의 투여 설명서를 포함하는 부품 키트를 제공한다:



(II)

[0056] 상기 조성물의 pH는 5.0 내지 5.9, 예컨대 5.1 내지 5.9, 예컨대 5.2 내지 5.8일 수 있다. 조성물의 pH는 5.1 내지 6.0, 예컨대 5.2 내지 6, 예컨대 5.26 내지 6일 수 있다. 조성물의 pH는 5.15 내지 5.75, 예컨대 5.2 내지 5.65일 수 있다.

지 5.65일 수 있다. 조성물의 pH는 5.26 내지 5.8, 예컨대 5.26 내지 5.75, 예컨대 5.26 내지 5.7, 예컨대 5.26 내지 5.65, 예컨대 5.4 내지 5.65일 수 있다.

[0058] 본 발명은, 다른 측면에서, 약제학적 활성 화합물 (예, 카르베토신, 전술한 식 (I) 또는 (II)의 화합물) 또는 이의 염과, 선택적으로 항산화제를 포함하는 액체 (예, 수계) 약학 조성물; 및 조성물의 용기 [예, 바이얼, 사전-충진된 주사기, 주사 기구 (예, Becton Dickinson 사의 상표 Uniject로 판매되는 제품과 같은, 1회용 사전-충진된 주사 기기), 주사 카트리지, 앰플, 다중-투약 펜]와, 선택적으로, 별개의 주사 수단 (투여에 필요한 경우), 선택적으로 조성물의 투여 설명서를 포함하는 부품 키트를 제공한다. 조성물의 pH는 5.1 내지 6.0, 예컨대 5.2 내지 6, 예컨대 5.26 내지 6일 수 있다. 조성물의 pH는 5.0 내지 5.9, 예컨대 5.1 내지 5.9, 예컨대 5.2 내지 5.8일 수 있다. 조성물의 pH는 5.15 내지 5.75, 예컨대 5.2 내지 5.65일 수 있다. 조성물의 pH는 5.26 내지 5.8, 예컨대 5.26 내지 5.75, 예컨대 5.26 내지 5.7, 예컨대 5.26 내지 5.65, 예컨대 5.4 내지 5.65일 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0059] 이하 본 발명은 첨부된 도면을 참조하여 설명될 것이다:

도 1은 카르베토신과 분해 산물의 혼합물 믹스(impurity mix)의 UPLC 크로마토그램이고;

도 1a는 카르베토신과 분해 산물들의 화학식을 나타낸 것이고;

도 2는 시간에 따른 함수 (pH 고정)로서, 항산화 실험 샘플내 분해 (가수분해) 산물  $[Gly^9OH]$  카르베토신의 함량 (도 1a 참조)을 나타낸 것이고;

도 3은 시간에 따른 함수 (pH 고정)로서, 항산화 실험 샘플내 분해 (산화) 산물 설폭사이드 II 카르베토신의 함량 (도 1a 참조)을 나타낸 것이고;

도 4는 여러가지 pH (pH 실험, 항산화제 고정)에서 각 분해 산물을 나타낸 것이고;

도 5는 여러가지 pH (pH 실험, 항산화제 고정)에서 분해 산물들의 총량을 나타낸 것이고;

도 6은 선택 원층제에서의 FE 202767의 안정성을 나타낸 것이고;

도 7은 실험 3A에 기술된 바와 같이, 40°C, 75% 상대습도 (R.H.)에서 12개월 경과시 다양한 카르베토신 제형들의 불순물의 함을 나타낸 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0060] 분석 방법

[0061] 하기 내용은 카르베토신 실시예들 (실시예 1 내지 6)의 분석 방법이다.

[0062] 용액들 모두 등용매 조건을 이용하여 Waters Acquity UPLC (울트라-고압 액체 크로마토그래피) 시스템에서 분석하였다. 이동상은 5 mM 비완충화된 암모늄 아세테이트 (Fluka, Ultra  $\geq 99.0\%$ ) 중의 20% 아세트오트릴 (JT Baker, Ultra Gradient Grade)이었다. 컬럼은 Waters Acquity UPLC BEH Shield RP18, 2.1 \* 100 mm, 1.7  $\mu m$  (유속: 0.5 ml/min, 컬럼 온도: 50°C)를 사용하였다. 주입 부피는 20  $\mu l$ 였다. 검출은 UV 220 nm에서 수행하였다. 여러가지 불순물들을 총 면적에 대한 면적 %로 평가하였다.

[0063] 도 1은 카르베토신 혼합물 믹스와 이의 분해 산물의 크로마토그래피를 나타낸다. 용액에는 카르베토신, 가수분해 산물  $[Gly^9OH]$ ,  $[Asp^5]$  및  $[Glu^4]$  카르베토신, 산화 산물 설폭사이드 I 및 설폭사이드 II-카르베토신, 알칼리 분해 산물  $[\beta Asp^5]$  및  $[D-Asn^5]$  카르베토신 및 합성 관련 불순물  $[D-Cys^6]$  카르베토신이 함유되어 있었다. 카르베토신과 분해 산물들 (가수분해 산물, 산화 산물, 및 알칼리 분해 산물)의 화학식을 도 1a에 나타낸다. "[Glu<sup>4</sup>]카르베토신" 타입의 명칭은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있다. 모든 피크들 간의 해상도는  $\geq 2.0$ 이었다.

[0064] 실시예 1: 제형의 항산화 실험 (pH 고정)

[0065] 5.0 g의 D(-)-만니톨 (Ph Eur, Prolabo)을 milliQ-물 1000 ml에 용해하였다. 이 용액을 초산(Ph.Eur., Merck)을 사용하여 pH 5.2로 조정하였다. 그 후, 용액을 200 ml씩 4개의 분액으로 나누었다. 분액 1에, EDTA 디소



딥 디하이드레이트 (Fluka) 0.2 g을 첨가하여, 용해시켰다. 분액 2에는, L-메티오닌 (Sigma, 비동물원) 1.0 g을 첨가하여, 용해시켰다. 분액 3에는, EDTA 디소듐 디하이드레이트 0.2 g과 L-메티오닌 1.0 g을 첨가하여, 용해시켰다. 분액 4에는 아무것도 첨가하지 않았다. 분액 1-3의 pH를 초산으로 pH 5.2 ± 0.1로 조정하였다. 카르베토신 (Polypeptide Laboratories) 1 mg을 4개의 10 ml 용적의 플라스크에 넣었다. 분액 1-4를 사용하여 물질을 용해시키고, 부피 희석하였다 (0.1 mg/ml 카르베토신). 이 용액들을 25 ml의 블루캡 플라스크로 옮기고, 캐비넷 안에 40℃ 및 75% RH 하에 두었다. 현행 PABAL<sup>®</sup> 제형, pH 3.9 (측정값)의 샘플을 비교하기 위해 샘플 캐비넷 안에 두었다.

[0066] 40℃에서 2, 6, 12, 22 및 33주 경과 후 용액을 분석하였다. 본 분석에서 가장 주류 불순물은 가수분해 산물 [Gly<sup>9</sup>OH]카르베토신 및 산화 산물 [설폰사이드 II]카르베토신인 것으로 확인되었다. 본 실험에서 pH (pH 5.2)는 카르베토신의 임의의 알칼리 분해를 개시할 만큼 충분히 높지 않았다. 가수분해에 의해 생성되는 주류 불순물 [Gly<sup>9</sup>OH]카르베토신과 산화에 의해 생성되는 주류 불순물 설폰사이드 II-카르베토신의 함량 % (w/w)을 도 2와 3에 나타낸다. 또한, 각 불순물에 대한 제품의 허용 기준(product specification)을 참조로서 각 도에 나타낸다. 즉, 도 2에서 볼 수 있는 바와 같이, [Gly<sup>9</sup>OH]카르베토신의 농도가 1.5% 이상 증가하는 경우, 샘플은 "기준을 벗어난(out of specification)" 것이며, 즉, 샘플이 투여용으로 더 이상 적합하지 않을 만큼 분해된 것이다.

[0067] 도 2에 나타난 바와 같이, 항산화 실험 (pH 고정)에서, 가수분해 산물, 주로 [Gly<sup>9</sup>OH]카르베토신의 생성이 현행 PABAL 제형 (pH 3.9)에서 매우 신속하게 이루어지는 것으로 확인되었다. [Gly<sup>9</sup>OH]카르베토신의 함량과 관련하여, 현행 제형은 40℃에서 6주 경과 후 급속도로 기준을 벗어났다 (>1.5%). pH 5.2의 제형들은 모두 40℃에서 33주 경과 후에도 물론 기준 한계 미만이었는데 (0.4-0.6%), 이는 이들 제형들이 40℃ 및 75%RH에서 적어도 6개월 동안 안정적임을 의미하며, 통상적으로 25℃ 및 60%RH에서 적어도 24개월간의 적합한 안정성(likely stability)을 (즉, 안정적인 RT 제형) 의미하는 것으로 인정된다. 이러한 결과들은 3종의 가수분해 산물들 모두에 적용되었다. 도 3에서, 항산화제 첨가시, 제형의 pH는 증가되었지만, 카르베토신의 산화를 서행시키는데에는 매우 효과적인 것으로 입증되었다. 어떠한 첨가제도 포함되지 않은 pH 5.2 제형의 경우, 40℃에서 약 20주 경과 후, 설폰사이드 II-카르베토신의 함량이 기준을 벗어났다 (>0.8%). 메티오닌 또는 EDTA가 포함된 제형들 모두 33주 경과 후 기준 한계 미만이었다 (0.2-0.4%). EDTA와 메티오닌의 조합물을 포함하는 제형에서는 물질 배치에서 확인되는 수준과 비교하여, 산화 산물의 어떠한 증가도 확인되지 않았다. 현행 제형은, 낮은 pH로 인해, 산화 분해되는 경향은 없었다 (pH 3.9). 그 결과를 아래 표에 수치 형태로 나타낸다 (표 1).

[0068] **표 1.** 40℃에서 33주 (pH 고정) 경과 후, 분해 산물들의 개별 및 총 함량 (%).

**표 1**

[0069]

제형	Gly <sup>9</sup> OH	Asp <sup>5</sup>	Glu <sup>4</sup>	설폰사이드 I	설폰사이드 II	β Asp5	D-Asn <sup>5</sup>	불순물들의 합
현행 제형	6.43	1.15	5.41	0.42	0.38	0.13	0.15	16.4
만니톨 pH 5.2	0.53	0.14	0.42	0.51	0.93	0.13	0.12	3.5
만니톨 pH 5.2 + 메티오닌	0.63	0.20	0.51	0.14	0.25	0.15	0.16	3.2
만니톨 pH 5.2 + EDTA	0.52	0.15	0.38	0.31	0.39	0.15	0.10	2.9
만니톨 pH 5.2 + 메티오닌 + EDTA	0.44	0.13	0.35	0.10	0.16	0.19	0.17	2.4

[0070] 표 1은 모든 샘플들에서의 분해 산물들의 총량을 포함하며, 33주 경과 후 EDTA의 작용이 더 명확해진다. 나아가, 메티오닌과 EDTA 둘다를 포함하는 샘플이 다른 샘플들 보다 더 투명하였다. 증거는 선형 분해(linear degradation)를 가르키는데, 이를 실제 경우로 가정하면, 만니톨 pH 5.2 + 메티오닌 + EDTA 샘플이 40℃에서 특히 86주 동안 기준을 충족시킬 것으로 보이며, 즉 사용하기 적합하다. 이는, 당해 기술 분야에 공지된 바와 같이, 불순물의 양이 제형이 "기준을 벗어날" 만큼 충분히 높은 시기를 결정하기 위한, 시간에 따른 불순물 증가에 대한 직선 외삽법의 토대이다. **실시예 2: 제형의 pH 실험 (항산화제 고정)**

[0071] 숙신산 (Sigma-Aldrich, ≥ 99%) 1.2 g과 L-메티오닌 (Sigma, 비동물성) 1.0 g을 1000 ml의 milliQ 물에 용해하였다 (10 mM). 이 용액을 분액하여, 희석한 NaOH (Ph.Eur., Merck)로 pH 4.0, 4.5, 5.2, 5.65, 6.1, 6.5 및

7.0으로 조정하였다. milliQ 물 50 ml에 카르베토신 (Polypeptide Laboratories) 55 mg을 용해하였다 (1.1 mg/ml). 이 카르베토신 용액 (1.1 mg/ml) 1.0 ml을 각 완충액 10 ml과 혼합하였다 (0.1 mg/ml 카르베토신). 각 용액에 만니톨 (5%) 0.55 g을 첨가하여, 용해하였다. 이 용액을 스크류 뚜껑을 구비한 15 ml 유리 바이얼로 옮기고, 캐비넷에서 40℃ 및 75%RH 하에 두었다.

[0072] 40℃에서 12 및 52주 경과 후 용액들을 분석하였다. 각 분해 산물들의 함량과 분해 산물들의 총량을 표 2a와 2b 및 도 4와 5에 나타낸다.

[0073] 표 2a. 40℃에서 12주 경과 후 여러가지 pH에서의 분해 산물들 각각과 총량 (%) (pH 실험, 항산화제 고정).

표 2

[0074]

샘플 pH	가수분해 산물			산화 산물		알칼리 불순물			총량
	[Gly <sup>9</sup> OH]	[Asp <sup>5</sup> ]	[Glu <sup>4</sup> ]	설포사이드 I	설포사이드 II	[D-Asn <sup>5</sup> ]	[β Asp <sup>5</sup> ]	미정 2.0 min	
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

[0075] 표 2b. 40℃에서 52주 경과 후 여러가지 pH에서의 분해 산물들 각각과 총량 (%) (pH 실험, 항산화제 고정).

표 3

[0076]

샘플 pH	가수분해 산물			산화 산물		알칼리 불순물			총량
	[Gly <sup>9</sup> OH]	[Asp <sup>5</sup> ]	[Glu <sup>4</sup> ]	설포사이드 I	설포사이드 II	[DAsn <sup>5</sup> ]	[β Asp <sup>5</sup> ]	미정 2.0 min	
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

[0077] 실시예 3a에 대해 후술되는 바와 같이, (현행 PABAL<sup>®</sup> 제형의 경우) 불순물의 총량에 대한 기준 한계는 ≤5%이다. 표 2b ("총량")에서 알 수 있는 바와 같이, pH 5.2 및 5.65의 샘플들 (본 발명의 실시예들)은 40℃에서 52주 (1년) 경과한 후에도 기준 범위내에 여전히 머무르는 반면, 다른 샘플들은 모두 40℃에서 52주(1년) 경과 후 기준 범위를 벗어났다. pH 실험의 결과(도 4, 5)들을 통해, 가수분해 산물 ([Gly<sup>9</sup>OH], [Asp<sup>5</sup>] 및 [Glu<sup>4</sup>] 카르베토신)의 생성이 pH를 4.0에서 약 5.65로 증가시 효과적으로 감소된다는 것을 확인하였다. pH가 이 보다 더 높을 경우에는 (pH 6.1 - 7.0), 가수분해 산물의 양이 다시 증가하였다. 또한, 약 1 mg/ml 농도의 항산화제의 효과도 검증되었다 (항산화 실험에서, 항산화제 농도는 5 mg/ml이었음). 그러나, 약물 또는 약물 용액에서 산화가 제한적이라면 (예, 약물 또는 약물 용액이 산화되는 경향을 보이지 않는다면), 항산화제의 양을 줄이거나, 또는 항산화제를 사용할 필요가 없을 수 있다. 항산화제로 인해, 카르베토신의 산화는 pH에 상관없이 미미하였다. 최적화된 제형의 pH 상한은 오히려 카르베토신의 알칼리 분해에 의해 한정되었다. 알칼리 분해의 주류 불순물은 [D-Asn<sup>5</sup>]카르베토신이었으며, 이것은 pH 6.1 보다 높은 범위에서 급속하게 증가되었다. 또한, 높은 pH에서 2종의 다른 소수의 불순물들, 즉 [β Asp<sup>5</sup>]카르베토신과 크로마토그램에서 초기에 용출되는 미확인 불순물 (tR: 2.0분)이 형성되는 것도 관찰되었다.

[0078] U자 형의 pH 대비 분해 산물의 총량 그래프에서, pH 5.0 - 6.0에서 카르베토신의 안정성 정체기(stability plateau)가 나타났다. pH 5.2에서, 분해 산물들의 총량은 pH 4.0(현행 제형)에서의 분해 산물들의 총량에 16%

에 불과하였다. 최적의 pH는 대략 pH 5.1 내지 6, 예컨대 대략 pH 5.2 - 5.65인 것으로 확인되었다.

[0079] 실시예 1과 2는 본 발명의 제형들이 최대 2년간 실온에서 안정적임을 매우 확실하게 보여준다.

[0080] 실시예 3: 30℃, 40℃에서의 등장화제, NaCl vs. 만니톨의 제형 실험

[0081] 시트르산 모노하이드레이트 (Merck, pro analysi) 4.22 g을 2000 ml의 milliQ 물에 용해하였다 (20 mM). 이 용액을 200 ml씩 10개의 분액으로 나누었다. 5개의 플라스크에 소듐 클로라이드 (Merck, pro analysi) 1.8 g을 넣고, 다른 5개의 플라스크에는 만니톨 (VWR, Ph Eur) 10 g을 넣었다. 실험 설계에 따라, L-메티오닌 (Sigma, 비동물성) 0.2, 0.6 또는 1.0 g을 첨가하고, 1% NaOH (Merck, pro analysi)를 사용하여 pH를 pH 5.2, 5.65 또는 6.1로 조정하였다 (표 3a 및 3b 참조). 카르벤토신 (Polypeptide Laboratories) 2 mg을 20 ml 용적의 플라스크 12개에 넣고, 각 완충액에 용해시켰다 (0.1 mg/ml 카르벤토신). 3 mg/ml 메티오닌이 함유된 샘플들을 2세트로 준비하였다 (표 3a 및 3b 참조).

[0082] 각 용액 2 ml를 LC 바이얼에 옮기고, 30℃/75%RH 캐비닛에 두었다. 나머지 용액은 25 ml의 블루캡 플라스크로 옮기고, 40℃/75% R.H. 캐비닛에 두었다. 30℃/75% R.H에서 25주 후 불순물의 함량을 아래 표 3a 및 3b에 나타낸다.

[0083] 표 3a

표 4

제형	Gly <sup>9</sup> OH	Asp <sup>5</sup>	Glu <sup>4</sup>	설펍사이드 I	설펍사이드 II	미확인 2 분	β Asp <sup>5</sup>	D-Asn <sup>5</sup>	D-Cys <sup>6</sup>	총량**
만니톨, pH 5.2, 1 mg/mL 메티오닌	0.18	0.04	0.18	0.04	0.03	N.D.	N.D.	N.D.	0.09	0.80
만니톨, pH 6.1, 1 mg/mL 메티오닌	0.07	0.03	0.07	0.03	N.D.	0.17	0.15	0.01	0.12	0.95
만니톨, pH 5.65, 3mg/mL 메티오닌, 샘플 1	0.10	0.03	0.08	0.04	0.05	0.09	0.07	0.05	0.12	0.78
만니톨, pH 5.65, 3 mg/mL 메티오닌, 샘플 2	0.09	0.02	0.11	0.03	N.D.	0.08	0.04	N.D.	0.11	0.63
만니톨, pH 5.2, 5 mg/mL 메티오닌	0.17	0.03	0.20	0.02	N.D.	N.D.	0.04	N.D.	0.11	0.75
만니톨, pH 6.1, 5 mg/mL 메티오닌	0.10	0.05	0.05	0.04	N.D.	0.23	0.18	0.11	0.12	1.11
OOS* 소요 년수, 3 mg/mL, pH 5.65 샘플 2.	8	12	7	"무한함"	"무한함"	6	12	"무한함"	N/A	4.2

[0085] \*기준 이탈\*\* 분해 산물의 총량

[0086] 표 3b (NaCl)

표 5

제형	Gly <sup>9</sup> OH	Asp <sup>5</sup>	Glu <sup>4</sup>	설펍사이드 I	설펍사이드 II	미확인 2 분	β Asp <sup>5</sup>	D-Asn <sup>5</sup>	D-Cys <sup>6</sup>	총량* *
NaCl, pH 5.2, 1 mg/mL 메티오닌	0.21	0.06	0.15	0.02	0.03	ND	0.02		0.12	0.82
NaCl, pH 6.1, 1 mg/mL 메티오닌	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 메티오닌, 샘플 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 메티오닌, 샘플 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 메티오닌	0.17	0.04	0.15	0.02	0.04	ND	0.05		0.14	0.86
NaCl, pH 6.1, 5 mg/mL 메티오닌	0.09	0.04	0.06	0.03	ND	0.23	0.17	0.14	0.11	1.11

- [0088] \*\* 분해 산물의 총량표 3a와 표 3b에서, 샘플들 모두 분해가 거의 발생되지 않은 것으로 보인다. 분해 수준은 40℃에서 6주 경과 후에 확인되는 수준이었다.
- [0089] 이러한 결과는, 최상의 샘플들이 30℃에서 5년간 안정적일 수 있다는 것을 의미한다. 표 3a 5번 및 8번 줄에서 확인되는 바와 같이, 메티오닌 3 mg/mL, pH 5.65 샘플 2의 결과는 30℃ 및 75% RH에서 4년 이상 기준 범위내에서 유지될 것임을 보여준다. 이는, 당해 기술 분야에 공지된 바와 같이, 불순물의 양이 제형이 "기준을 벗어날(OOS)" 만큼 충분히 높은 시기를 결정하기 위한, 시간에 따른 불순물 증가에 대한 직선 외삽법의 토대이다. 30℃에서의 최적 pH는 40℃에서 pH 보다 높다는 것도 확인되었다 (결과는 미기재). 차이는 소폭이지만, 30℃에서 pH 5.65는 pH 5.2 보다 약간 높다 (40℃에서는 반대임). 이들 결과는, 기후대 III/IV에 안정적인 제형을 수득할 수 있는 충분한 여지가 있음을 의미한다.
- [0090] 본 출원인들은, 메티오닌의 증가가 주로 [ $\beta$  Asp5]카르베토신의 증가에 의해 더 많은 분해를 일으킨다는 것을 확인하였다. 현저한 분해없이 효과적인 안정화를 제공하는데에는 농도 약 1 mg/ml이 충분한 것으로 보인다.
- [0091] **실험 3a - 여러가지 pH 및 여러가지 항산화제 조건에서의 카르베토신의 안정성**
- [0092] 본 실험은 여러가지 pH에서 여러가지 항산화제를 이용한 경우 카르베토신의 전체적인 안정성 양상을 확인하기 위해 설계하였다.
- [0093] 숙신산 (Sigma-Aldrich,  $\geq 99\%$ ) 1.2 g을 1000 ml의 milliQ 물에 용해하였다 (10 mM). 이 용액을 분액하고, NaOH (Ph.Eur., Merck) 희석액으로 pH 4.0, 4.5, 5.2, 5.65, 6.1, 6.5 및 7.0으로 조정하였다. 카르베토신 (Polypeptide Laboratories, Strasbourg) 55 mg을 50 ml의 milliQ 물에 용해하였다 (1.1 mg/ml). 이 카르베토신 용액 1.0 ml (1.1 mg/ml)을 각 완충액 10 ml과 혼합하였다 (0.1 mg/ml 카르베토신). 만니톨 (5%) 0.55 g을 각 용액에 첨가하여, 용해하였다. 이 용액을 스크류형 뚜껑이 구비된 15 ml 유리 바이얼로 옮긴 후 40℃/75% R.H. 캐비닛에 두었다.
- [0094] 동일한 과정을 반복 수행하였으나, 단, 1.0 g의 L-메티오닌 (Sigma, 비동물성)을 1000 ml의 milliQ 물에 첨가하여, 모든 pH 수준에서 1 mg/ml 메티오닌을 포함하는 2세트 샘플을 준비하였다. 이 용액을 스크류형 뚜껑이 구비된 15 ml 유리 바이얼로 옮긴 후 40℃/75% R.H. 캐비닛에 두었다.
- [0095] 또한, pH 5.65, 6.1 및 6.5의 완충액들을 분액하고, 여기에 EDTA 디소듐, 디하이드레이트 (Fluka)를 첨가하였다. 이들 샘플을 분석하기 전 12개월간 40℃/75%에서 보관하였다.
- [0096] 40℃/75% R.H에서 12개월 경과 후 불순물들의 총량을 도 7에 나타낸다. 또한, 도에는 불순물의 총량이 그 이상인 경우, 제형이 기준을 벗어나는, "기준 한계(spec limit)"도 나타낸다.
- [0097] pH 5.2 및 pH 5.65의 제형들 모두 40℃/75% R.H.에서 12개월 경과 후에도 기준 규격 하에 유지되었다.
- [0098] 메티오닌의 긍정적인 작용은 이 실험에서도 볼 수 있었다. 메티오닌을 함유한 샘플들 모두 조성 및 pH에 상관없이 산화 산물의 함량이 매우 낮았다. 이는 (예컨대) 제조 배치마다 달라질 수 있으며 함량이 높을 경우 산화 반응이 증가될 수 있는, 활성 성분 카르베토신의 금속 이온 함량이 피제어 파라미터(controlled parameter)가 아닐 경우, 강건한 제형(robust formulation)에 메티오닌을 포함시킬 것을 의미한다.
- [0099] 대부분의 안정적인 제형은 메티오닌 1 mg/ml을 함유한 pH 5.2의 제형이었다 (결과는 기재하지 않음). 40℃/75% R.H.에서 12개월 경과 후 기준 한계에 가장 가까운 파라미터는 불순물의 총량이었다 (도 7). (현행 PABAL<sup>®</sup> 제형의 경우) 불순물들의 총량에 대한 기준 한계는  $\leq 5\%$  (즉, 5.5%)이었다. 분해는 시간에 따라 선형인 것으로

추정할 수 있으며, 따라서, 메티오닌 1 mg/ml을 함유한 pH 5.2의 제형은, 현행 PABAL<sup>®</sup> 제형의 기준에 따르면, 40℃/75% R.H.에서 대략 80주 후 기준을 벗어날 것으로 계산할 수 있다.

[0100] 아래니우스 식으로 뒷받침되는 통상적으로 사용되는 지침은, 대부분의 화학 반응 속도가 온도 10℃ 증가시 2배 빨라진다는 것이다. 본 출원인이 이 공식을 메티오닌 1 mg/ml을 함유한 pH 5.2의 제형에 적용하였을 때, 새로운 제형에 대한 추정 보관 수명(shelf-life)은, 또한 현행 PABAL<sup>®</sup> 제형의 기준에 따르면, 30℃에서 160주, 즉, 3년에서 약간 더 길 것이다. 이는 본 실험에서 기록된 "불순물들의 총량"에, 합성 관련 불순물들과 기록 한계 미만(<0.05%)의 피크들을 비롯하여, 베이스라인 상의 각 피크들이 포함되기 때문에, 과소 평가된 것일 수 있다. 합성 관련 불순물은 주로 [DCys<sup>6</sup>]와 [desGln<sup>4</sup>]카르베토신으로 구성되며, 이들은 보관하는 동안에 증가되지 않는다. 물질 배치에는 공급사에 따르면 불순물이 0.9%로 함유되어 있다. 따라서, 이 제형은, 30℃/75% R.H.에서의 보존 수명이 틀림없이 3년 초과일 것이다.

#### [0101] 실시예 4 - 숙시네이트 완충액 중의 제형화

[0102] 아래 제조와 디캔팅(decanting)은 제약실에서 무균 조건하에 수행하였다. 만니톨 47 g, 숙신산 완충화제 1.2 g 및 L-메티오닌 1.0 g을 milliQ 물 약 900 ml에 용해하였다 (10 mM). 용액의 pH를 5M NaOH를 사용하여 pH 5.4로 조절하였다. 이 용액을 1000 ml 용적의 플라스크로 옮기고, WFI로 부피 희석하였다.

[0103] 카르베토신 (Polypeptide Laboratories) 50 mg을 500 ml 용적의 플라스크에 옮기고, 만니톨/숙신산/메티오닌 완충액 pH 5.4에 용해 및 부피 희석하였다. 이 용액을 0.22 µm 필터로 여과하고, 고무 마개가 장착된 유리 바이얼에 충전하였다 (1.1 ml/바이얼). 각 바이얼에는 카르베토신 (0.1 mg/mL)을 포함하는 수계 조성물이 포함되며, 이 조성물의 pH는 5.4 (즉, 5.0 내지 6.0)였다. 또한, 이 수계 조성물에는 숙시네이트 완충액 (숙신산 완충화제), 메티오닌 (항산화제) 및 만니톨 (등장화제)가 함유되어 있다. 다른 실시예 (실시예 4A, 미기제)에서, 실시예 4와 같이 용액을 제조하고, EDTA (0.1% w/v)를 첨가하였다. 실시예 4와 4A의 용액의 삼투질 농도 (osmolality)는 300 ± 20 mOsmol/kg로 확인되었다.

[0104] 실시예 4의 제형 (및 실시예 4A의 제형)은 자궁 무력증을 앓고 있는 환자에게 주사제로 사용하기 적합하다.

#### [0105] 실시예 5 - 숙시네이트 완충액 중의 제형화

[0106] 아래 제조와 디캔팅은 제약실에서 무균 조건하에 수행하였다. 숙신산 완충화제 (Sigma-Aldrich, ≥ 99%) 1.2 g 및 L-메티오닌 (Sigma, 비동물성) 1.0 g을 milliQ 물 약 1000 ml에 용해하고 (10 mM), NaOH 용액으로 pH를 조절하여, pH 5.4의 숙시네이트 완충액을 제조하였다.

[0107] 숙시네이트 완충액 10 ml에 만니톨 (5%) 0.55 g을 용해하였다. 이 용액에 메티오닌 0.5% (w/v)을 첨가하여, 용해하였다. 이 용액에 카르베토신 (Polypeptide Laboratories)을 카르베토신 농도 0.1 mg/mL이 되도록 용해시키고, NaOH 용액으로 pH를 5.4로 조절하였다. 이 용액을 1 mL씩 나누고, 앰플을 밀봉하였다. 각 앰플에는 카르베토신 (0.1 mg/mL)을 포함하는 수계 조성물이 포함되며, 이 조성물의 pH는 5.4 (즉, 5.0 내지 6.0)였다. 또한, 이 수계 조성물에는 숙시네이트 완충액 (숙신산 완충화제), 메티오닌 (항산화제) 및 만니톨 (등장화제)가 함유되어 있다. 이 조성물은 주사용수(WFI)로 제조될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 실시예 5의 제형은 자궁 무력증을 앓고 있는 환자에게 주사제로 사용하기 적합하다.

#### [0108] 실시예 6 - 시트레이트/포스페이트 완충액을 이용한 제형화

[0109] 상기 실시예 4 및 5에 기술된 방법과 유사한 방법으로 아래 표에 열거된 제형을 제조하였다

#### [0110] 표 4

표 7

구성 성분	양/mL	기능
카르베토신	10 mg	활성 성분
소듐 포스페이트 다이베이직 디하이드레이트	3.24 mg	완충화제
시트르산 모노하이드레이트	1.43 mg	완충화제
NaCl	7.5 mg	등장화제
HCl	pH5.5로의 적정에 사용되는 양	pH 조절
NaOH	pH5.5로의 적정에 사용되는 양	pH 조절



주사용수	총 1 mL가 되도록 잔량	용매
------	----------------	----

- [0112] 본 조성물은 코 투여에 적합하다. 선택적으로, 항산화제 (예, 메티오닌, 1.0 mg/mL 농도)가 제형에 포함될 수 있다. 항산화제는 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 임의의 항산화제일 수 있다.
- [0113] 선택적으로, 조성물은 보강제를 포함할 수 있다. 보강제는 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 임의의 보강제, 예를 들어 약제학적 부형제로서의 사용이 허가된 임의의 보강제일 수 있다. 보강제는, 예컨대 메틸-β-사이클로덱스트린, 폴리소르베이트 80, 카르복시메틸셀룰로스 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스를 포함할 수 있다.
- [0114] 실시예 7 - 6개월간 40℃ 조건하, 시트레이트 및 시트레이트-포스페이트 완충액들 (pH 5.0, 5.5, 및 6.0) 중에서의 FE 202767의 안정성.
- [0115] 재료 및 방법
- [0116] FE 202767 (Ferring)를 W02009/122285에 기술된 바와 같이 합성하였다. FE 202767을 여러가지 pH (pH 5.0, 5.5, 6.0)에서 25 mM 시트레이트 완충액 (염수와 등장성) 또는 25 mM 시트레이트-포스페이트 완충액 (염수와 등장성)에 0.2 mg/mL의 농도로 당해 공지된 방법을 이용하여 용해하였다. 이 용액들을 40℃에서 176일간 인큐베이션하였고, 0일, 15일, 30일, 84일 및 176일에 샘플을 취하였다.
- [0117] 샘플을 HPLC로 분석하여, 다양한 시간대에 잔류하는 무손상 펩타이드의 함량을 당해 기술 분야에 공지된 방법을 통해 측정하고, 샘플 채취일의 무손상 펩타이드의 면적% 대 0일의 면적%를 비교하였다.
- [0118] HPLC 방법에는 Agilent 1200 장치를 사용하였다. 이동상으로서, HPLC 완충액 A (A = 0.01% TFA 수용액)와 B (B = 70 % v/v 아세트니트릴 및 30 % v/v 수 중의, 0.01 % TFA)를 사용하고, 1분간 15% B, 30분간, 15 → 95% B, 3분간 95 → 100% B, 5분간 100% B, 및 1분간 100% B → 15% B 농도구배를 유속 0.3 mL/min으로 수행하였다. Phenomenex MAX-RP C18, 2.0 x 150 mm, 4 μm, 80 Å 컬럼의 온도는 40℃였으며, 210 nm에서 UV로 검출하였다. 주입 부피는 10 μl였다.
- [0119] 그 결과는 아래 표 5와 첨부된 도 6에 나타난다. 표 5 및 도 6에서, CP50은 시트레이트 포스페이트 완충액, pH 5.0이고; CP55는 시트레이트 포스페이트 완충액, pH 5.5이며; CP60은 시트레이트 포스페이트 완충액, pH 6.0이고; CT50은 시트레이트 포스페이트 완충액, pH 5.0이고; CT55는 시트레이트 포스페이트 완충액, pH 5.5이고; CT60은 시트레이트 포스페이트 완충액, pH 6.0이다.
- [0120] 표 5. 무손상 펩타이드 잔류율 % (0일에 대해 표준화함)

표 8

[0121]

일	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

- [0122] 주석: 무손상 펩타이드 잔류율 %는 0일 면적 %에 대해 상대적으로 표시됨. n.a. = HPLC 크로마토그램에서 비정상적인 피크로 인해 데이터 포인트가 제외됨. CP = 시트레이트-포스페이트 완충액, CT = 시트레이트 완충액. 결론
- [0123] FE 202767은 테스트한 pH 범위의 시트레이트-포스페이트 완충액에서 양호한 안정성을 나타내었으며, 각 조건에서 175일 경과시 잔류율이 >95%이었다. 또한, 시트레이트 완충액에서는 pH 5.0 및 5.5에서 매우 안정적인 (잔류율 >95%) 반면, pH 6.0 시트레이트 완충액에서는 176일 경과시 상당히 분해되었다.
- [0124] 일반적으로, 코 투여에 적합한 제형은 pH가 5.0 - 6.0일 것으로 예상되며, 시약들을 최소한의 수로 포함한다 (예, 항산화제 포함하지 않음). 또한, 이 제형은 실온에서 안정적인 것이 바람직하다. 실시예 7에서, 상기와 같은 제형들은 항산화제나 코 점막에 유해하게 작용할 수 있는 기타 첨가제들 없이도 실온에서 안정적이며 적절한 pH를 나타내므로, 이들 제형은 코 투여용으로 적합할 수 있다는 것이 확인되었다.

[0125] 실시예 8 - 40℃에서 1달 및 3달 경과시 다양한 완충액에서 FE 202767의 안정성.

[0126] 재료 및 방법

[0127] 본 방법은 실시예 7과 유사하였다. FE 202767 (Ferring)을 W02009/122285에 기술된 바와 같이 합성하였다. FE 202767을 여러가지 pH (pH 5.0, 5.2, 5.5, 5.65, 5.8, 6.0)에서 25 mM 시트레이트 완충액 (시트르산/Na 시트레이트), 10 mM 아세테이트 완충액 (아세트 아세테이트/Na 아세테이트) 또는 10 mM 숙시네이트 완충액 (1mM 숙신산 + NaOH 해당 pH에 따라 적량)에 0.2 mg/ml의 농도로 당해 공지된 방법을 이용하여 용해하였다. 아래 표에 기술된 바와 같이, 다양한 샘플들에, 등장성이 수득되도록 등장화제 (NaCl, 7 mg/mL 또는 만니톨 47 mg/mL)를 포함시켰다. 일부 샘플에는 산화제(메티오닌 1 mg/mL, EDTA 1 mg/mL, 또는 EDTA 1 mg/mL + 메티오닌 1 mg/mL)를 포함시켰다. 각 제형 (하기 표 참조)을 10R 유리 바이얼에 충전하여 고무 마개와 알루미늄 캡으로 밀봉하였다.

[0128] 이 용액들을 40℃ 및 75% RH에서 인큐베이션하였고, 30일(1달)과 90일 (3달)에 샘플을 취하였다.

[0129] 샘플을 HPLC로 분석하여, 다양한 시간대에 잔류하는 무손상 펩타이드의 함량을 당해 기술 분야에 공지된 방법을 통해 측정하고, 샘플 채취일의 무손상 펩타이드의 면적% 대 0일의 면적%를 비교하였다.

[0130] HPLC 방법에는 Agilent 1100 장치를 사용하였다. 이동상으로서, HPLC 완충액 A (A = 0.01% TFA 수용액)와 B (B = 아세트니트릴 중의 0.1 % TFA)를 사용하고, 40분간 20 → 30% B, 15분간 30 → 60% B, 1분간 60 → 20% B, 및 10분간 20% B의 농도구배를 유속 0.5 mL/min으로 수행하였다. Zorbax 300SB C18, 3.0 x 150 mm, 3.5 μm, 300Å 컬럼의 온도는 25℃였으며, 214 nm에서 UV로 검출하였다. 주입 부피는 15 μl였다.

[0131] 그 결과는 아래 표에 나타낸다.

[0132] 표 6

표 9

[0133]

샘플 번호	완충액	pH	등장화제	항산화제	펩타이드 초기 농도 (mg/mL)	30일 경과시 펩타이드의 농도 (mg/mL)	90일 경과시 펩타이드의 농도 (mg/mL)
1	시트레이트	6	NaCl	No	0.186	0.187	0.182
2	시트레이트	5.65	NaCl	No	0.187	0.187	0.182
3	시트레이트	5.8	NaCl	No	0.187	0.187	0.182
4	시트레이트	5	NaCl	메티오닌	0.187	0.183	0.162
5	시트레이트	5.5	NaCl	메티오닌	0.187	0.187	0.171
6	시트레이트	6	NaCl	메티오닌	0.186	0.187	0.181
7	시트레이트	6	NaCl	EDTA	0.187	0.188	0.183
8	시트레이트	6	NaCl	메티오닌 + EDTA	0.187	0.187	0.182
8 위약	시트레이트	6	NaCl	메티오닌 + EDTA	0.000	0.000	0.000
9	시트레이트	5	만니톨	무첨가	0.187	0.186	0.173
10	숙시네이트	6	만니톨	무첨가	0.188	0.186	0.180
11	숙시네이트	5	NaCl	무첨가	0.186	0.187	0.183
12	숙시네이트	5.2	NaCl	무첨가	0.187	0.188	0.184
13	숙시네이트	5.65	NaCl	무첨가	0.187	0.188	0.183
14	숙시네이트	6	NaCl	무첨가	0.187	0.187	0.182
15	숙시네이트	5	NaCl	메티오닌	0.187	0.186	0.182
16	숙시네이트	5.2	NaCl	메티오닌	0.187	0.185	0.182
17	숙시네이트	5.65	NaCl	메티오닌	0.187	0.186	0.180
18	숙시네이트	6	NaCl	메티오닌	0.187	0.188	0.181
19	숙시네이트	5	만니톨	무첨가	0.188	0.186	0.176
20	숙시네이트	6	만니톨	무첨가	0.187	0.099	0.124
21	숙시네이트	5	만니톨	메티오닌	0.187	0.180	0.012
21 위약	숙시네이트	5	만니톨	메티오닌	0.000	0.000	0.000
22	숙시네이트	6	만니톨	메티오닌	0.188	0.023	0.174
23	아세테이트	5.2	NaCl	무첨가	0.186	0.186	0.183
24	아세테이트	5.65	NaCl	무첨가	0.187	0.187	0.184

24 위약	아세트레이트	5.65	NaCl	무첨가	0.000	0.000	0.000
-------	--------	------	------	-----	-------	-------	-------

[0134] 결론 FE 202767은 각 조건에서 30일 경과 후 테스트한 pH 범위의 시트레이트 및 아세트레이트 완충액들에서 양호한 안정성을 나타내었다. 또한, 숙시네이트 완충액에서는 pH 5.0 및 5.65에서 매우 안정적인 반면, 일부 pH 6.0 샘플들 (샘플 20, 22)은 30일 경과 후 상당히 분해되었다. 항산화제의 존재 유무는 30일 시간 범위에서는 중요하지 않은 것으로 보였다.

[0135] 또한, FE 202767은 각 조건에서 90일 경과 후 테스트한 pH 범위의 시트레이트 및 아세트레이트 완충액들에서 양호한 안정성을 나타내었으며, 최상의 결과는 pH 범위 (예, pH 5.5 - 6, 샘플 1 내지 6 참조)에서 최고 pH에서 확인되었다. 또한, 90일 후, 숙시네이트 완충액 pH 5.0 - 5.65에서 안정적이었다. 샘플 21 및 22의 30일 및 90일 결과들은 분석에서 착오인 것으로 보인다.

[0136] 또한, 항산화제의 존재 유무는 90일 시간 범위에서 중요하지 않은 것으로 보였다.

[0137] 이 결과는 NaCl이 만니톨 보다 바람직한 등장화제임을 시사해준다.

[0138] 전술한 바와 같이, 코 투여에 적합한 제형은 pH 5.0 - 6.0일 것으로 예상되며, 시약들을 최소한의 수로 포함한다 (예, 항산화제 포함하지 않음). 또한, 이 제형은 실온에서 안정적인 것이 바람직하다. 실시예 8에서, 상기와 같은 제형들은 항산화제나 코 점막에 유해하게 작용할 수 있는 기타 첨가제들 없이도 실온에서 안정적이며 적절한 pH를 나타내므로, 이들 제형이 코 투여용으로 적합할 수 있는 것으로 확인되었다.

[0139] 실시예 9 - 시트레이트/포스페이트 완충액을 이용한 FE 202767의 제형화

[0140] FE 202767 (Ferring)을 W02009/122285에 기술된 바와 같이 합성하였다. 상기 실시예 4 및 5에 기술된 방법과 유사한 방법으로 아래 표에 기재된 제형을 제조하였다.

[0141] 표 7

표 10

[0142]

구성 성분	양/mL	기능
carba-1-[4-FBzlGly7]dOT (FE 202767)	0.7 mg	활성 성분
소듐 포스페이트 다이베이직 디하이드레이트	3.24 mg	완충화제
시트르산 모노하이드레이트	1.43 mg	완충화제
NaCl	7.5 mg	등장화제
HCl	pH5.5로의 적정에 사용되는 양	pH 조절
NaOH	pH5.5로의 적정에 사용되는 양	pH 조절
주사용수	1 mL이 되는 잔량	용매

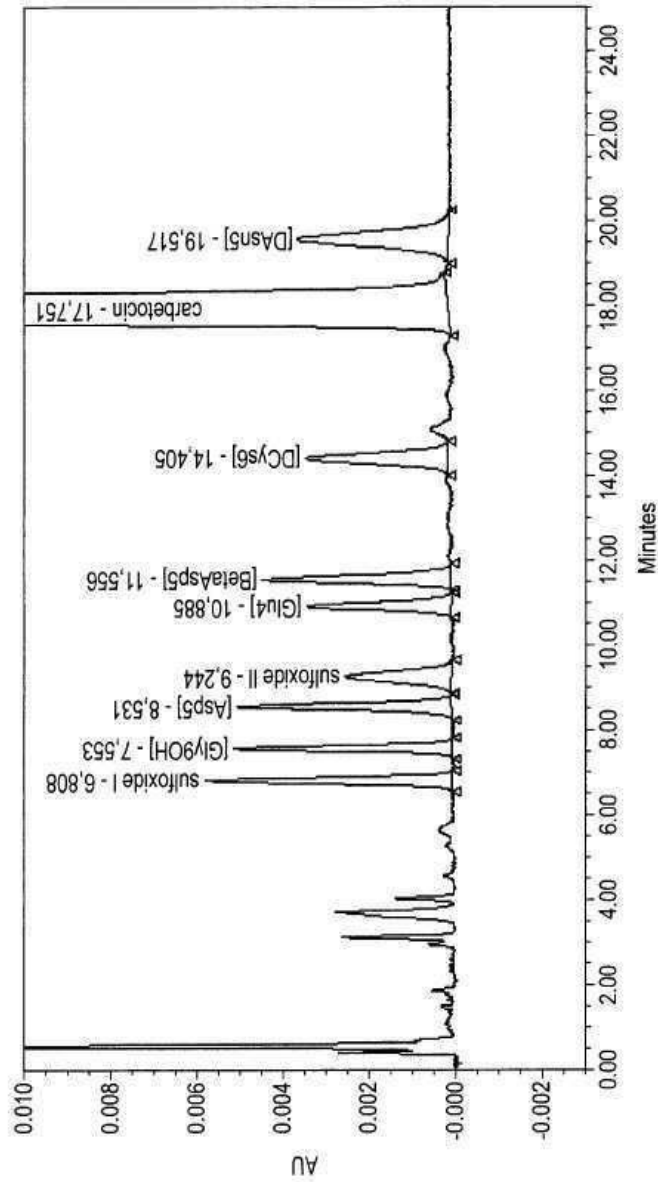
[0143] 이 조성물은 코 투여에 적합하다. 선택적으로, 항산화제 (예, 메티오닌을 1.0 mg/mL 농도로)를 제형에 포함시킬 수 있다.



도면

도면1

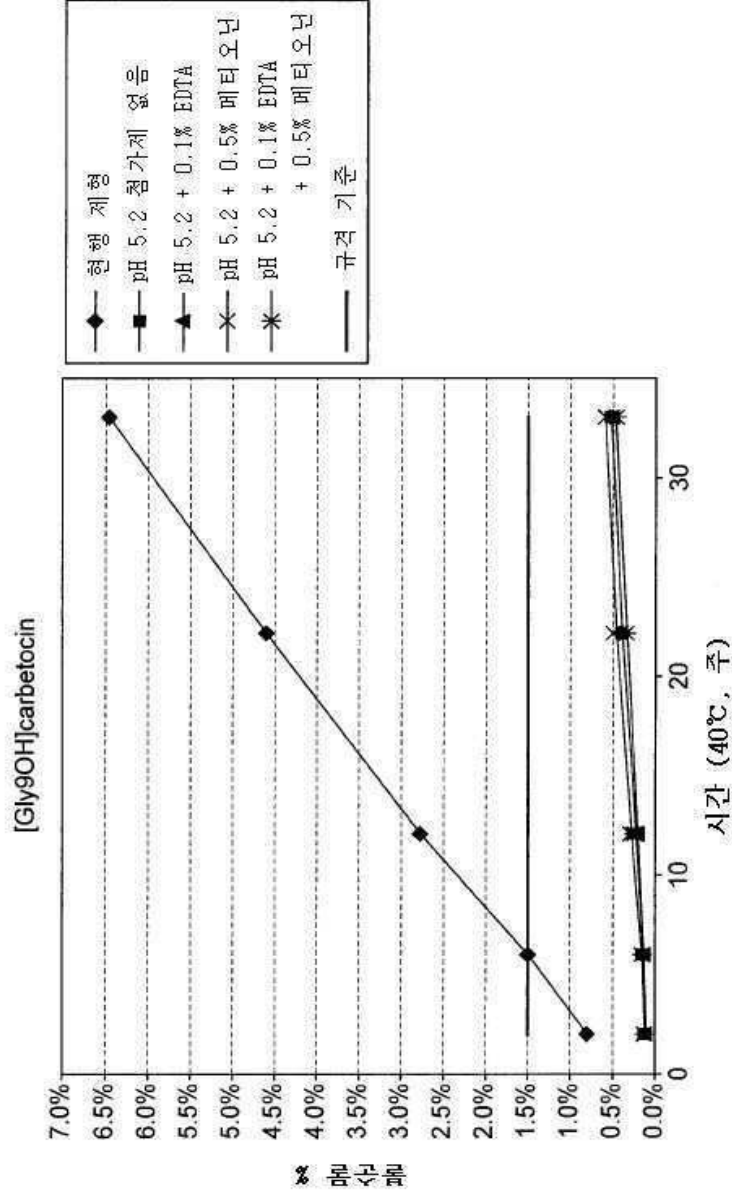
도 1. 카르베토신과 분해 산물의 혼합물 믹스의 크로마토그램





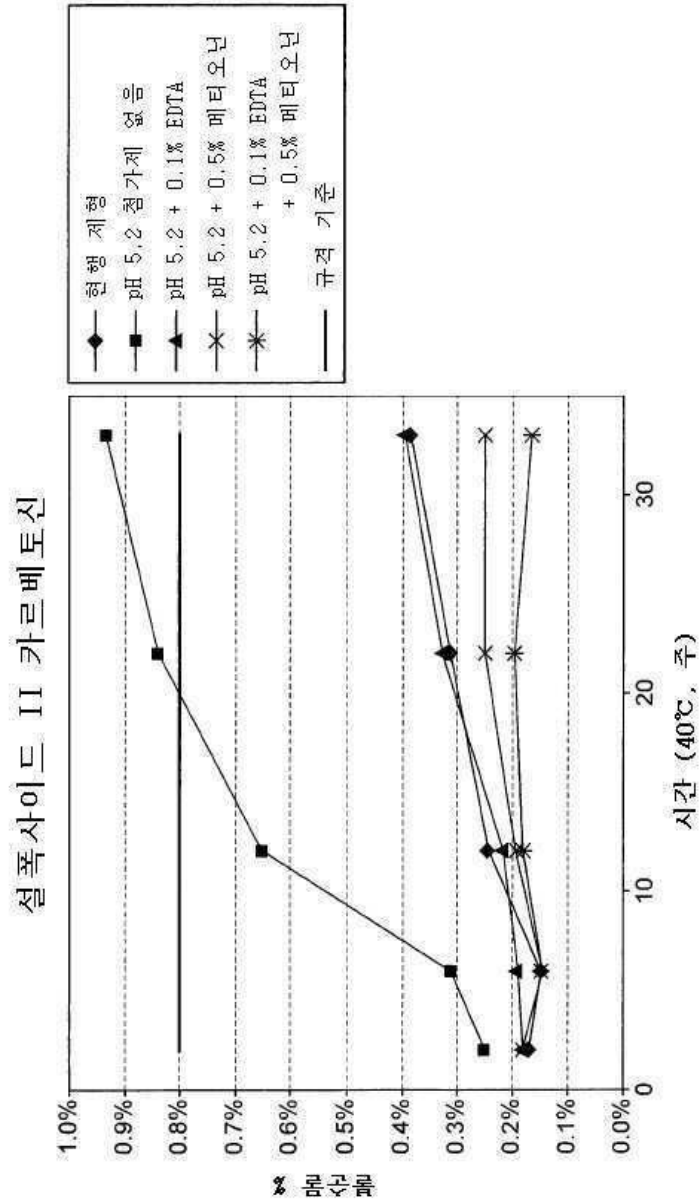
도면2

도 2. 항산화 실험 샘플내 [Gly<sup>9</sup>OH]카르베토신의 함량 (pH 고정)



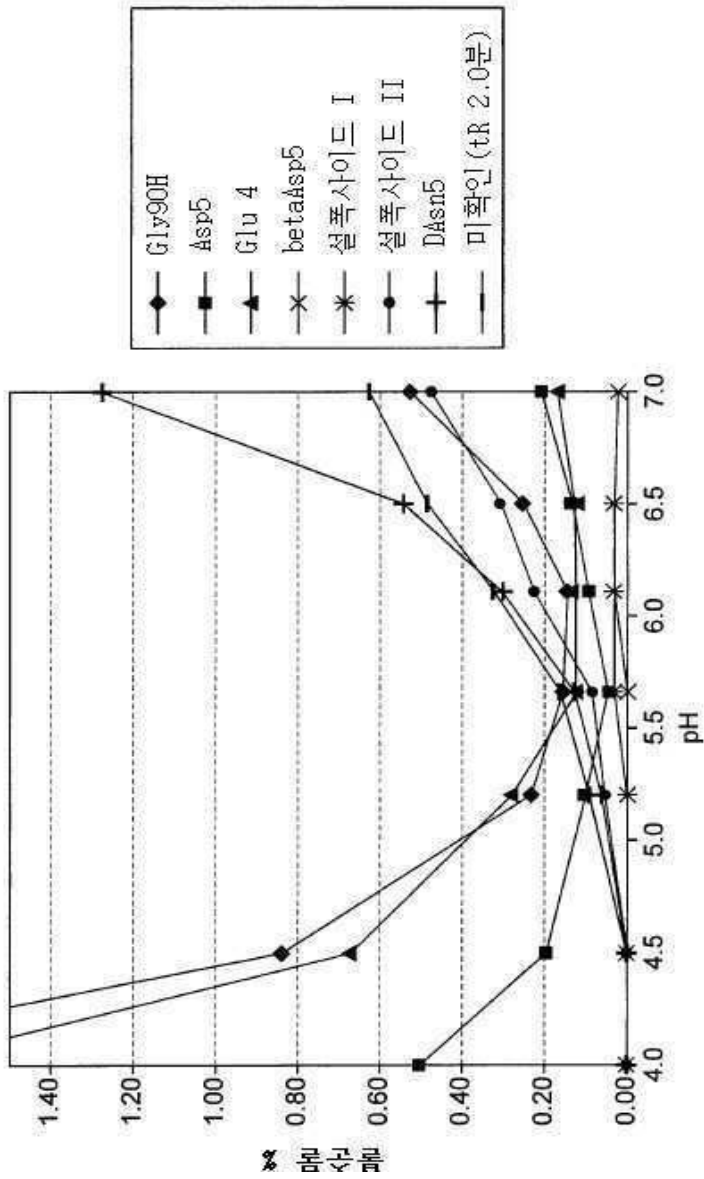
도면3

도 3. 항산화제 실험 샘플내 설폭사이드 II 카르베토신의 함량 (pH 고정)



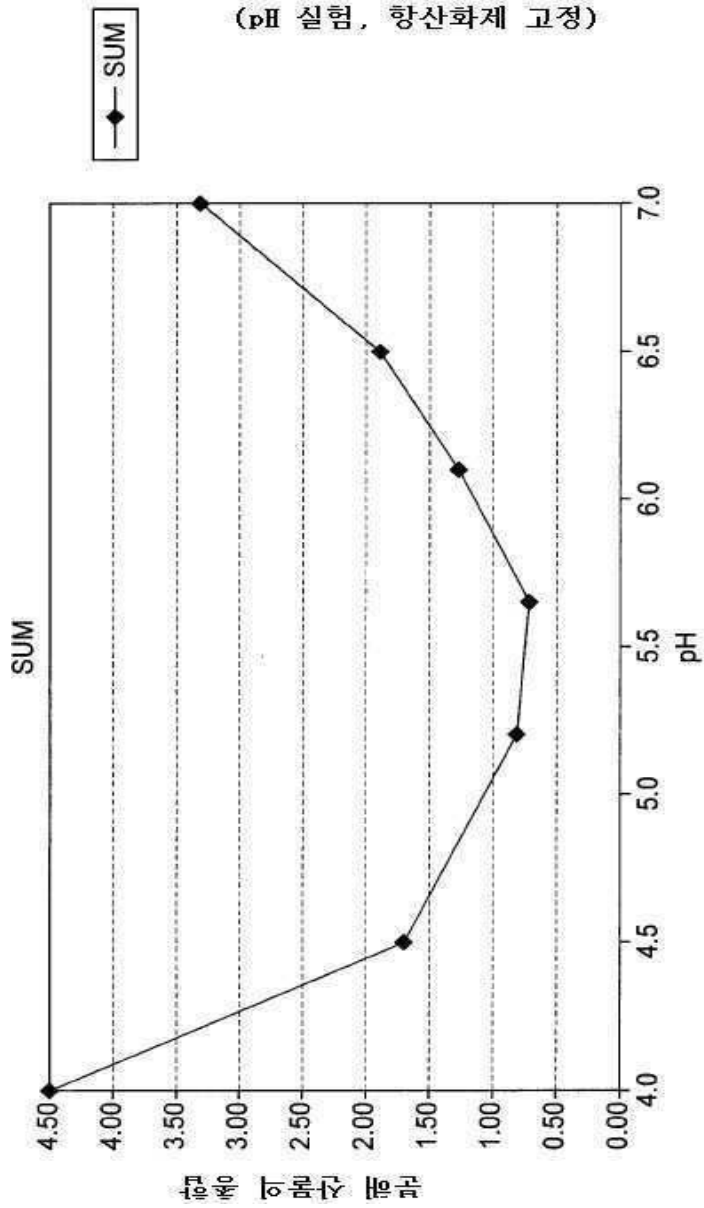
도면4

도 4. 여러가지 pH에서의 각 분해 산물들  
(pH 실험, 항산화제 고정)

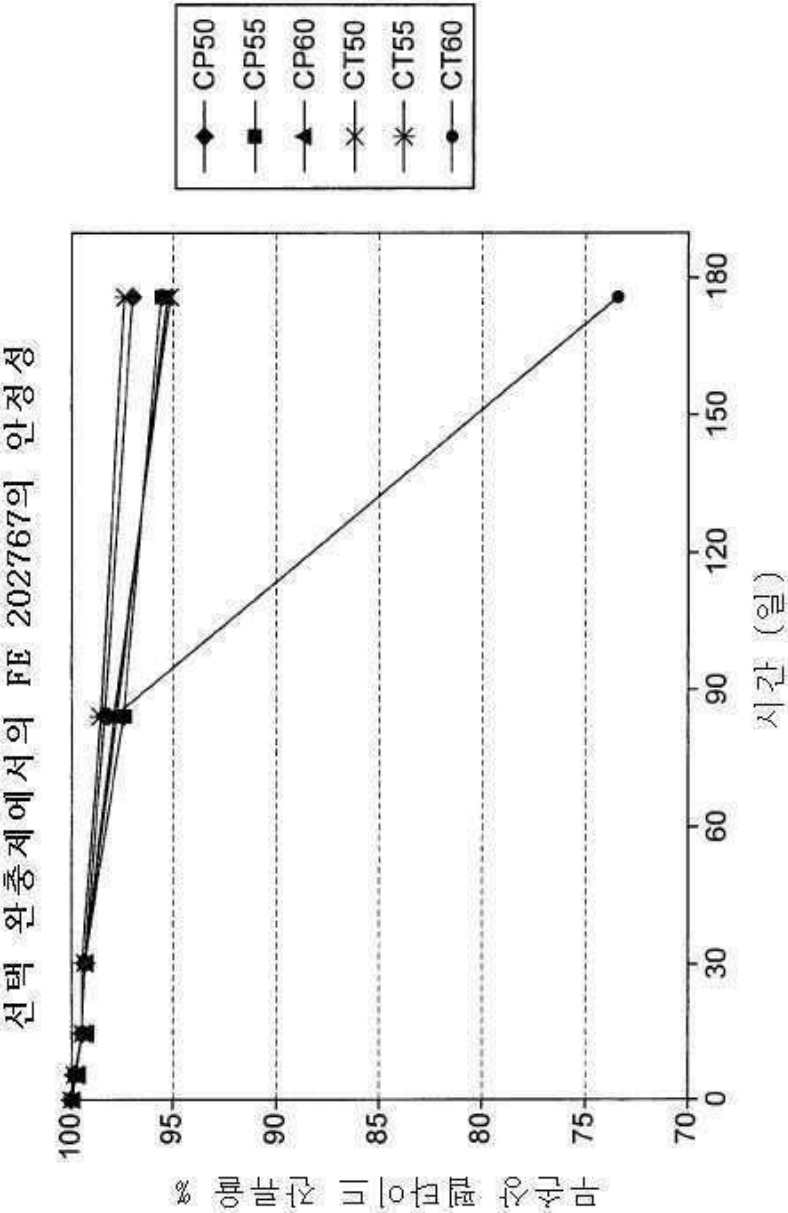


도면5

도 5 여러가지 pH에서의 분해 산물의 총합  
(pH 실험, 항산화제 고정)



도면6



도면7

