



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0009343
 (43) 공개일자 2019년01월28일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/7125</i> (2006.01) <i>A61K 47/02</i> (2006.01)
 <i>A61P 21/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/7125</i> (2013.01)
 <i>A61K 47/02</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7036635</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2017년05월24일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2018년12월17일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2017/034265</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2017/213854
 국제공개일자 2017년12월14일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/340,947 2016년05월24일 미국(US)
 62/429,160 2016년12월02일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 사랩타 쉐러퓨틱스 인코퍼레이티드
 미국 매사추세츠 02142, 캠프리지, 215 퍼스트 스트리트</p> <p>(72) 발명자
 홀트 토마스
 미국, 매사추세츠 02142, 캠프리지, 215 퍼스트 스트리트, 사랩타 쉐러퓨틱스 인코퍼레이티드 내</p> <p>(74) 대리인
 손민</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **에테플리센을 포함하는 약제학적 조성물**

(57) 요약

본원에서는 에테플리센을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 또한 본원에서는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 치료를 필요로 하는 대상체에서의 근육병의 치료 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61P 21/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 약제학적 조성물:

- a) 에테플리센;
- b) 염화나트륨;
- c) 염화칼륨;
- d) 제1인산칼륨;
- e) 제2인산나트륨; 및
- f) 물,

여기서, 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 50mg/mL이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

- a) 40-60 mg의 에테플리센;
- b) 6.4-9.6 mg의 염화나트륨;
- c) 0.16-0.24 mg의 염화칼륨;
- d) 0.16-0.24 mg의 제1인산칼륨;
- e) 0.91-1.37 mg의 제2인산나트륨; 및
- f) 물을 포함하고,

여기서, 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 50mg/mL인 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 약 50 mg의 에테플리센을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

- a) 약 50 mg의 에테플리센;
- b) 약 8 mg의 염화나트륨;
- c) 약 0.2 mg의 염화칼륨;
- d) 약 0.2 mg의 제1인산칼륨;
- e) 약 1.14 mg의 제2인산나트륨; 및
- f) 물을 포함하고,

여기서, 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 50mg/mL인 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

- a) 80-120 mg의 에테플리센;

- b) 12.8-19.2 mg의 염화나트륨;
- c) 0.32-0.48 mg의 염화칼륨;
- d) 0.32-0.48 mg의 제1인산칼륨;
- e) 1.02-1.54 mg의 제2인산나트륨; 및
- f) 물을 포함하고,

여기서, 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 50mg/mL인 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 약 100 mg의 에테플리센을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서,

- a) 약 100 mg의 에테플리센;
- b) 약 16 mg의 염화나트륨;
- c) 약 0.4 mg의 염화칼륨;
- d) 약 0.4 mg의 제1인산칼륨;
- e) 약 2.28 mg의 제2인산나트륨; 및
- f) 물을 포함하고,

여기서, 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 50mg/mL인 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

- a) 400-600 mg의 에테플리센;
- b) 64-96 mg의 염화나트륨;
- c) 1.6-2.4 mg의 염화칼륨;
- d) 1.6-2.4 mg의 제1인산칼륨;
- e) 9.0-14.0 mg의 제2인산나트륨; 및
- f) 물을 포함하고,

여기서, 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 50mg/mL인 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 약 500 mg의 에테플리센을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서,

- a) 약 500 mg의 에테플리센;
- b) 약 80 mg의 염화나트륨;
- c) 약 2 mg의 염화칼륨;
- d) 약 2 mg의 제1인산칼륨;
- e) 약 11.4 mg의 제2인산나트륨; 및

f) 물을 포함하고,

여기서, 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 50mg/mL인 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서,

- a) 약 5 w/v%의 에테플리센;
- b) 약 0.8 w/v%의 염화나트륨;
- c) 약 0.02 w/v%의 염화칼륨;
- d) 약 0.02 w/v%의 제1인산칼륨;
- e) 약 0.114 w/v%의 제2인산나트륨; 및
- f) 물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서,

- a) 약 50 mg/mL 에테플리센;
- b) 약 8 mg/mL 염화나트륨;
- c) 약 0.2 mg/mL 염화칼륨;
- d) 약 0.2 mg/mL 제1인산칼륨;
- e) 약 1.14 mg/mL 제2인산나트륨; 및
- f) 물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.5이고, 약제학적 조성물의 삼투압은 약 260 mOsm 내지 약 320 mOsm의 범위인 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 엑손 51 스킵핑에 대해 교정가능한 디스트로핀 유전자의 돌연변이를 갖는 치료를 필요로 하는 대상체에서의 뒤센 근육 이상증(DMD)의 치료 방법.

청구항 15

치료를 필요로 하는 대상체에서의 뒤센 근육 이상증(DMD)의 치료를 위한 의약의 제조에 필요한 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 용도로서, 상기 대상체는 엑손 51 스킵핑에 대해 교정가능한 디스트로핀 유전자의 돌연변이를 갖는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2016년 5월 24일에 출원된 미국가특허 출원 62/340,947, 및 2016년 12월 2일에 출원된 미국가특허 출원 62/429,160의 이익을 주장하고, 이의 전체 내용은 참조로 본원에 포함되어 있다.

배경 기술

[0003] 안티센스 기술은 대안적인 스플라이스 생성물을 포함하는 하나 이상의 특정 유전자 생성물의 발현을 조절하기

위한 수단을 제공하고, 이는 다수의 치료, 진단 및 연구 적용분야에 있어서 특유적으로 유용하다. 안티센스 기술을 뒷받침하는 원리는 안티센스 화합물, 예를 들어, 표적 핵산을 하이브리드화하는 올리고뉴클레오타이드가 다수의 안티센스 메커니즘 중 임의의 하나를 통한 유전자 발현 활성 예컨대 전사, 스플라이싱 또는 번역을 조절한다는 것이다. 안티센스 화합물의 서열 특이성은 표적 검증 및 유전자 작용화에 대한 도구뿐만 아니라 질환에 관여된 유전자의 발현을 선택적으로 조절하는 치료제로서 이들을 유용하게 만든다.

[0004] 뒤센 근육 이상증 (duchenne muscular dystrophy, DMD)은 단백질 디스트로핀의 발현에서의 결함으로 야기된다. 상기 단백질을 인코딩한 유전자는 DNA의 2 백만개 초과 뉴클레오타이드 상에 퍼져 있는 79 엑손을 포함한다. 엑손의 해독들을 변화시키거나 또는 정지 코돈을 주입하거나, 또는 전체 아웃오브프레임 엑손 또는 엑손들의 제거, 또는 하나 이상의 엑손들의 복제를 특징으로 하는 임의의 엑손 돌연변이는 기능적 디스트로핀의 생산을 방해하는 능력을 가지고, 이는 DMD를 야기한다.

[0005] DMD의 치료를 위한 스플라이스 스위칭 올리고뉴클레오타이드 (SSO)의 안전성 및 효능을 시험하는 최근 임상시험은 스플라이오솜의 입체적 차단에 의해 미성숙-mRNA의 대안적인 스플라이싱을 유도하는 SSO 기술에 기초한다 (문헌 [Cirak *et al.*, 2011; Goemans *et al.*, 2011; Kinali *et al.*, 2009; van Deutekom *et al.*, 2007]). 그러나 이러한 성공에도 불구하고, DMD를 치료하기 위해 이용가능한 약리적 선택사항은 제한된다.

[0006] 에테플리센은 엑손 51을 스킵핑하게 하여 해독들을 복원하여, 디스트로핀 단백질의 기능성의 짧은 형태를 생성하는 DMD를 가진 환자에서의 인간 디스트로핀 유전자의 스킵 엑손 51에 대해 설계된 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)이다. Sarepta Therapeutics, Inc.는 엑손 51 스킵핑을 가능하게 하는 환자에서의 DMD의 치료를 위한 승인을 받기 위해서 미국 식약청 (FDA)에 신약 신청 (NDA)을 제출하였다. Sarepta의 NDA는 FDA에 의해 현재 검토 중에 있다.

[0007] 안티센스 기술의 기술분야에서 상당한 진전이 이루어졌지만, 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물에 대한 본 기술분야의 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0008] **요약**

[0009] 본원에서는 에테플리센을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고, 여기서 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 50 mg/mL이다. 또한, 본원에서는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 치료를 필요로 하는 대상체에서의 근육병의 치료 방법을 제공한다.

[0010] 따라서, 일 양태에서, 본원에서는 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0011] a) 에테플리센;

[0012] b) 염화나트륨;

[0013] c) 염화칼륨;

[0014] d) 제1인산칼륨;

[0015] e) 제2인산나트륨; 및

[0016] f) 물,

[0017] 여기서, 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 50 mg/mL이다.

[0018] 본 기술분야의 숙련자에게 일반적으로 알려진 다른 제형 물질이 또한 고려된다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본원에서는 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:

[0020] a) 40-60 mg의 에테플리센;

[0021] b) 6.4-9.6 mg의 염화나트륨;

[0022] c) 0.16-0.24 mg의 염화칼륨;

[0023] d) 0.16-0.24 mg의 제1인산칼륨;

[0024] e) 0.91-1.37 mg의 제2인산나트륨; 및

- [0025] f) 물.
- [0026] 또 다른 양태에서, 본원에서는 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다
- [0027] a) 80-120 mg의 에테플리센;
- [0028] b) 12.8-19.2 mg의 염화나트륨;
- [0029] c) 0.32-0.48 mg의 염화칼륨;
- [0030] d) 0.32-0.48 mg의 제1인산칼륨;
- [0031] e) 1.02-1.54 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0032] f) 물.
- [0033] 또 다른 양태에서, 본원에서는 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0034] a) 400-600 mg의 에테플리센;
- [0035] b) 64-96 mg의 염화나트륨;
- [0036] c) 1.6-2.4 mg의 염화칼륨;
- [0037] d) 1.6-2.4 mg의 제1인산칼륨;
- [0038] e) 9.0-14.0 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0039] f) 물.
- [0040] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 약 50 mg/mL의 에테플리센의 농도를 포함한다.
- [0041] 다른 양태에서, 본원에서는 본원에 제공된 약제학적 조성물을 대상체 투여하는 것을 포함하는 치료를 필요로 하는 대상체에서의 근육병의 치료 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0042] **도 1**은 합성되고 탈보호된 에테플리센 (AVI-4658) 미정제 약물 물질 대표적인 분석적 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 크로마토그램을 보여준다 (실시예 1 참조).
- 도 2**는 정제된 에테플리센 약물 물질 용액의 대표적인 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다 (실시예 2 참조).
- 도 3**은 탈염되고 동결건조된 에테플리센 약물 물질의 대표적인 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다 (실시예 2 참조).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0043] 본원에서는 에테플리센을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 또한 본원에서는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는 치료를 필요로 하는 대상체에서의 근육병의 치료 방법이 제공된다. 본원에 기재된 모르폴리노 올리고뉴클레오타이드 (에테플리센)는 본원의 또는 비개질된 올리고뉴클레오타이드에 비해 서열 선택성을 저해하지 않고 DNA 및 RNA에 대한 더 강한 친화도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 올리고뉴클레오타이드는 RNase H에 의한 절단을 최소화하거나 또는 방지한다. 일부 구현예에서 본 개시내용의 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 RNase H를 활성화시키지 않는다.
- [0044] 정의
- [0045] 본 개시내용을 기술하기 위해 사용되는 다양한 용어의 정의는 하기에 열거되어 있다. 이러한 정의는 특정 경우에서 달리 제한되지 않는 한, 개별적으로 또는 더 큰 그룹의 일부로서 이들이 본 명세서 및 청구항에 걸쳐 사용되는 용어에 적용된다.
- [0046] 용어 "지지체-결합된"은 지지체-매체에 공유 결합되는 화학물질 모이어티를 지칭한다.
- [0047] 용어 "지지체-매체"는 예를 들어, 올리고머가 그 위에 부착되거나 또는 합성될 수 있거나, 또는 올리고머의 부착 또는 합성을 위해 개질될 수 있는 임의의 입자, 비드, 또는 표면을 포함하는 임의의 물질을 지칭한다. 대표적인 기재는 비제한적으로 무기 지지체 및 유기 지지체 예컨대 유리 및 개질된 또는 작용화된 유리, 플라스틱

(아크릴, 폴리스티렌 및 스티렌 및 다른 물질, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리부틸렌, 폴리우레탄, TEFLON 등의 코폴리머), 다당류, 나일론 또는 니트로셀룰로스, 세라믹, 수지, 실리카 또는 실리카계 물질 (실리콘 및 개질된 실리콘 포함), 탄소, 금속, 무기 유리, 플라스틱, 광섬유 다발, 및 다수의 다른 폴리머를 포함한다. 일부 구현예의 경우에서 특히 유용한 단단한 지지체 및 단단한 표면은 유동 전지 장치 내에 배치된다. 본원에 기재된 방법의 일부 구현예에서, 지지체-매체는 1% 가교결합된 디비닐벤젠을 갖는 폴리스티렌을 포함한다.

[0048] 일부 구현예에서, 대표적인 지지체-매체는 올리고머의 부착 또는 합성을 위한 적어도 하나의 반응성 부위를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 지지체-매체는 유입된 뉴클레오타이드 및 올리고머를 부착하거나 또는 합성하기 위한 다른 활성화된 기와의 화학 결합을 형성할 수 있는 하나 이상의 말단 아미노 또는 하이드록실기를 포함한다.

[0049] 본원에 기재된 공정에 적합한 일부 대표적인 지지체-매체는 비제한적으로 하기를 포함한다: 조절된 공극 유리; 옥살릴-조절된 기공 유리 (예를 들어 문헌 [Alul, et al., *Nucleic Acids Research* 1991, 19, 1527] 참조); 예컨대 트리클로로-[3-(4-클로로메틸)페닐]프로필실란과 다공성 유리 비드의 반응에 의해 형성된 다공성 유리 비드 및 실리카겔 (문헌 [Parr and Grohmann, *Angew. Chem. Internal. Ed.* 1972, 11, 314, 미국 메사추세츠주 프레이밍햄 소재의 Waters Associates에 의해 상표명 "PORASILE" 하에 시판됨] 참조); 1,4-디하이드록시메틸벤젠 및 실리카의 모노 에스테르 (문헌 [Bayer and Jung, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 51, 4503, Waters Associates에 의해 상표명 "BIOPAK" 하에 시판됨] 참조); TENTAGEL (예를 들어, 문헌 [Wright, et al., *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3373] 참조); 가교결합된 스티렌/디비닐벤젠 코폴리머 비딩된 매트릭스, 또는 POROS, 폴리스티렌/디비닐벤젠의 코폴리머 (PerSeptive Biosystems로부터 이용가능함); 가용성 지지체-매체 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 PEG (문헌 [Bonora et al., *Organic Process Research & Development*, 2000, 4, 225-231] 참조); 펜던트 장쇄 폴리스티렌 (PS) 그래프트를 갖는 폴리에틸렌 (PE) 필름인 PEPS 지지체 (문헌 [Berg, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 8024] 및 국제특허출원 WO 1990/02749 참조); 공지된 양의 N-tert부톡시카보닐-베타-알라닌-N'-아크릴로일헥사메틸렌디아민을 포함하는 N,N'-비스아크릴로일에틸렌디아민과 가교결합된 디메틸아크릴아미드의 코폴리머 (문헌 [Atherton, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 6584, Atherton et al., *Bioorg. Chem.* 1979, 8, 351, and Atherton et al., *J. Chem. Soc. Perkin I* (1981), 538] 참조); 소수성 가교결합된 스티렌 폴리머로 코팅된 유리 입자 (문헌 [Scott, et al., *J. Chrom. Sci.*, 1971, 9, 577] 참조); 그 위에 폴리스티렌이 그래프팅된 플루오르화된 에틸렌 폴리머 (문헌 [Kent and Merrifield, *Israel J. Chem.* 1978, 17, 243] 및 문헌 [van Rietschoten in *Peptides* 1974, Y. Wolman, Ed., Wiley and Sons, New York, 1975, pp. 113-116] 참조); 하이드록시프로필아크릴레이트-코팅된 폴리프로필렌막 (문헌 [Daniels, et al., *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 4345] 참조); 아크릴산-그래프팅된 폴리에틸렌-로드 (문헌 [Geysen, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81, 3998]); 종래에-사용된 폴리머 비드를 포함한 "티 백" (문헌 [Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, 82, 5131]); 및 이들의 조합을 포함한다.

[0050] 용어 "유동 셀 장치"는 하나 이상의 유체 시약 (예를 들어, 액체 또는 가스)이 이를 통해 유동할 수 있는 표면 (예를 들어, 단단한 표면)을 포함하는 챔버를 지칭한다.

[0051] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 대상체에서의 적어도 하나의 증상을 경감하거나, 감소시키거나 또는 완화하거나 또는 질환의 진전의 지연에 효과적인 치료를 포함한다. 예를 들어, 치료는 장애의 하나 또는 다수의 증상의 감소 또는 근육 이상증, 예를 들어 뒤센 근육 이상증과 같은 질병의 완전한 근절일 수 있다. 본 개시내용의 의미 내에서, 용어 "치료하다"는 예방하고, 시작 (즉, 질환의 임상 양상 이전의 기간)을 지연시키거나 또는 질환의 발달 또는 악화의 위험을 감소시키는 것을 의미한다. 용어 "예방하다"는 대상체, 예를 들어 포유동물 또는 인간에서의 질환의 발달, 지속 또는 악화를 방지하거나, 지연시키거나 또는 치료하거나 또는 적절한 경우 이들 모두를 의미하기 위해 사용된다. 본원에 사용되는 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 예방되는 상태, 질환 또는 장애와 관련되거나 또는 이에 의해 야기되는 적어도 하나의 증상의 예방을 포함한다.

[0052] 본원에 사용되는 용어 "대상체" 또는 "환자"는 근육병 또는 근육병을 직접적으로 또는 간접적으로 수반하는 임의의 장애를 앓거나 또는 이로 고통받을 수 있는 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 대상체의 예는 동물, 예를 들어, 인간, 유인원, 원숭이, 개, 암소, 말, 돼지, 양, 염소, 고양이, 마우스, 토끼, 래트, 및 유전자이식 비인간 동물을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 인간, 예를 들어 근육병을 앓고 있거나, 이를 앓을 위험이 있거나, 또는 잠재적으로 이를 앓을 수 있는 인간이다.

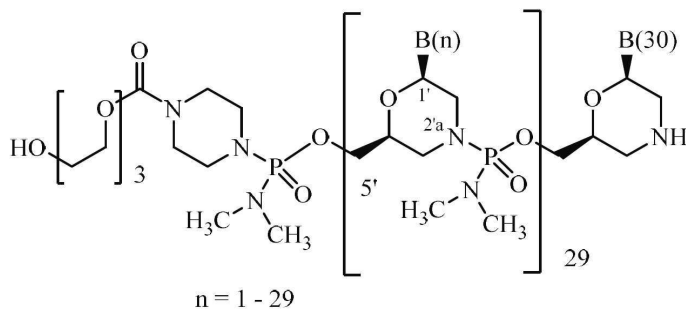
[0053] 대상체 또는 환자와 관련하여 본원에 사용되는 "엑손 51 스킵핑에 대해 교정가능함"은 엑손 51 스킵핑을 교정할

수 있는 이상증 유전자에서의 다양한 돌연변이를 갖는 대상체 및 환자를 포함하는 것으로 의도된다. 엑손 51 스킵핑에 대해 교정가능한 디스트로핀 유전자의 하기 엑손에서의 돌연변이의 비제한적인 예는 하기를 포함한다: 45-50, 47-50, 48-50, 49-50, 50, 52, 52-63 (레이던 뒤센 근육 이상증 돌연변이 데이터베이스, 레이던 대학 의료 센터, 네덜란드). 환자가 엑손 스킵핑에 대해 교정가능한 디스트로핀 유전자에서의 돌연변이를 가지는지 여부를 결정하는 것은 본 기술분야의 숙련가의 권한 내에 있다 (예를 들어, 문헌 [Aartsma-Rus et al., *Hum Mut* 2009, 30, 293-299] 참조)

- [0054] 용어 "포함하는(comprising 및 including)"은 달리 언급하지 않는 한, 이의 확장가능하고, 비제한적인 의미로 본원에 사용된다.
- [0055] 용어("a" 및 "an" 및 "the") 및 본 발명을 기술하는 맥락에서 (특별하게는 하기 청구항의 맥락에서) 유사 참조는 본원에서 달리 나타내지 않거나 또는 맥락에서 분명하게 반박되지 않는 한, 단수 및 복수 모두를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 복수 형태가 화합물, 염 등에 대해 사용되는 경우, 이는 또한 단일 화합물, 염 등을 의미하는 것으로 취해진다.
- [0056] 용어 "약" 또는 "대량"은 일반적으로 관련 해당 분야에서 당업자에게 이해되나, 특정 경우에서 주어진 값 또는 범위의 $\pm 10\%$ 이내, 또는 $\pm 5\%$ 이내일 수 있다.
- [0057] "USP"는 그 전문이 본원에 참조로 편입된 미국 약전을 지칭하고, 이와 같이 확인된 물질은 USP 사양에 따르는 것을 나타낸다.
- [0058] "NF"는 그 전문이 본원에 참조로 편입된 국가처방의약품집을 지칭하고, 이와 같이 확인된 물질은 NF 사양에 따르는 것을 나타낸다.
- [0059] *올리고머*
- [0060] 모르폴리노계 올리고머 (안티센스 올리고머 포함)는 예를 들어 미국특허번호 5,698,685, 5,217,866, 5,142,047, 5,034,506, 5,166,315, 5,185,444, 5,521,063, 5,506,337, 8,299,206, 및 8,076,476, 국제특허출원 공개 번호 WO/2009/064471 및 WO/2012/043730, 및 문헌 [Summerton et al., *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* 1997, 7, 187-195]에 상술되어 있고, 이의 각각은 본원에 그 전문이 참조로 포함되어 있다.
- [0061] 에테플리센 (예를 들어, 국제특허출원 공개번호 WO 2006/000057 참조, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)은 그것의 안전성 및 효능이 시험되는 임상 연구의 대상체이고, 임상 개발이 진행 중이다. 에테플리센은 포스포로디아미데이트 모르폴리노 (PMO) 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. "AVI-4658"로 알려진 디스트로핀 치료제 "에테플리센은 염기 서열 5'-CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG-3' (서열번호:1)을 갖는 PMO이다. 에테플리센은 CAS 등록번호 1173755-55-9로 등록되어 있다. 화학명은 하기를 포함한다: RNA, [*P*-데옥시-*P*-(디메틸아미노)](2',3'-디데옥시-2',3'-이미노-2',3'-세코)(2'a \rightarrow 5')(C-m5U-C-C-A-A-C-A-m5U-C-A-A-G-G-A-A-G-A-m5U-G-G-C-A-m5U-m5U-m5U-C-m5U-A-G) (서열번호:2), 5'-[*P*-[4-[[2-[2-(2-하이드록시에톡시)에톡시]에톡시]카보닐]-1-피페라지닐]-*N,N*-디메틸포스포나미데이트] 및

P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-5'-O-(P-[4-(10-하이드록시-2,5,8-트리옥사데카노일)피페라진-1-일]-N,N-디메틸포스폰아미도일)-2',3'-이미노-2',3'-세코시타디딜-(2'a→5')-P,3'-디데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코타이미딜-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코시타디딜-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코아데닐-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코아데닐-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코시타디딜-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코아데닐-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코시타디딜-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코아데닐-(2'a→5')-P,3'-디데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코타이미딜-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코시타디딜-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코아데닐-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코아데닐-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코구아닐-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코구아닐-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코아데닐-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코아데닐-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코구아닐-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코아데닐-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코구아닐-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코아데닐-(2'a→5')-P,3'-디데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코타이미딜-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코구아닐-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코시타디딜-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코아데닐-(2'a→5')-P,3'-디데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코타이미딜-(2'a→5')-P,3'-디데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코타이미딜-(2'a→5')-P,3'-디데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코타이미딜-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코시타디딜-(2'a→5')-P,3'-디데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코타이미딜-(2'a→5')-P,2',3'-트리데옥시-P-(디메틸아미노)-2',3'-이미노-2',3'-세코아데닐-(2'a→5')-2',3'-디데옥시-2',3'-이미노-2',3'-세코구아노신.

에테플리센은 하기 구조를 가진다:



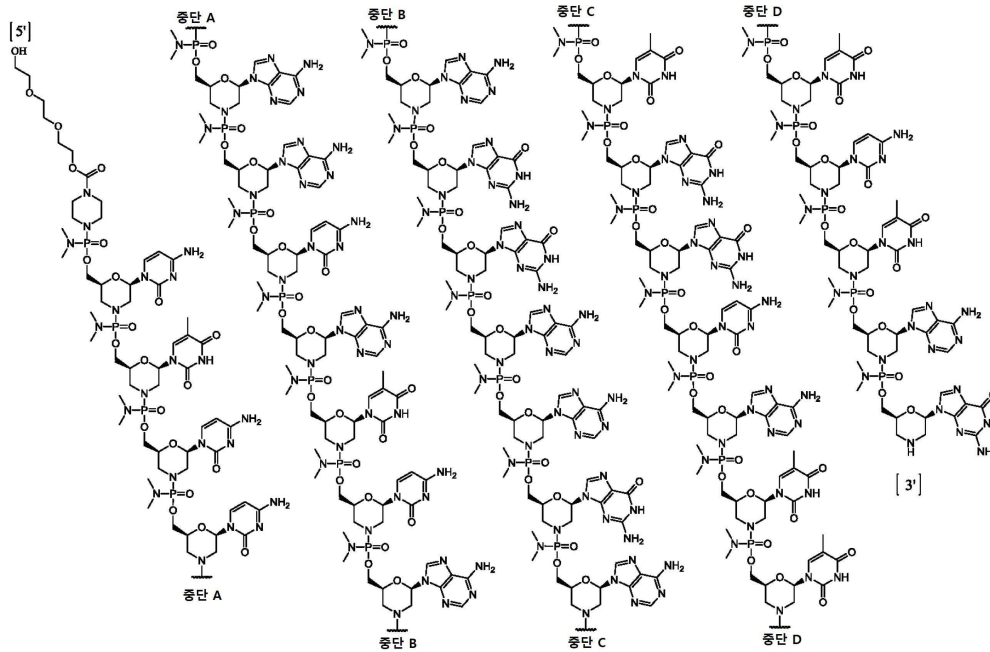
B(1-30):

C-T-C-C-A-A-C-A-T-C-A-A-G-G-A-A-G-A-T-G-G-C-A-T-T-T-C-T-A-G (서열 번호:1)

[0062]

[0063]

[0064] 또한, 에테플리센은 하기와 같이 도시될 수 있다:

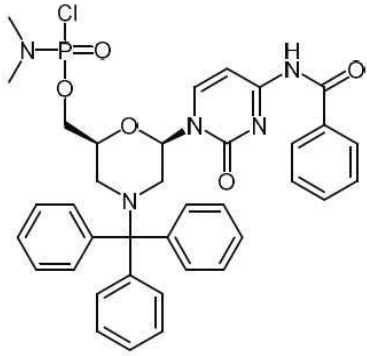


[0065]

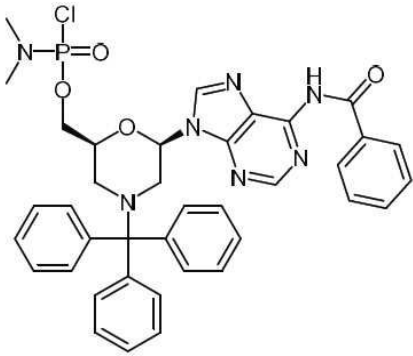
[0066] 명확하게 하기 위해, 에테플리센의 구조식은 5'으로부터 3'까지의 연속적인 구조식이고, 상기 구조식의 조밀한 형태로 전체 화학식을 도시하는 것의 편의성을 위해, 본 출원인은 "중단 A", "중단 B", "중단 C", 및 "중단 D"로 표시된 다양한 도식 중단표식을 포함시켰다. 숙련가에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 예를 들어, "중단 A"의 각각의 표시는 이 지점에서의 구조식의 도식의 연속을 나타낸다. 숙련가는 상기의 것이 에테플리센을 포함하는 상기 구조식에서의 "중단 B", "중단 C", 및 "중단 D"의 각 경우에 적용됨을 이해할 수 있다. 그러나, 도식 중단표식 중 어느 것도 숙련가가 상기 에테플리센의 구조식의 실제 중단을 의미하는 것을 이해하도록 의도되는 것은 아니다.

[0067] 본 개시내용의 올리고머성 화합물은 비대칭 중심, 키랄 축, 및 키랄 면 (예를 들어, 문헌 [E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereo-chemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119-1190] 및 문헌 [March, J. , Advanced Organic Chemistry, 3d. Ed., Chap. 4, John Wiley & Sons, New York (1985)]에 기재됨)을 가질 수 있고, 광학 이성질체를 포함하는 모든 가능한 이성질체 및 이들의 혼합물과 함께 라세미체, 라세미 혼합물, 및 별개의 부분입체이성질체로서 생성될 수 있다. 이의 입체 화학의 임의의 표시 없는 본원에 구체적으로 언급된 본 개시내용의 올리고머성 화합물은 모든 가능한 이성질체 및 이들의 혼합물을 나타내는 것으로 의도된다.

[0068] 구체적으로, 임의의 특정 이론에 구속되는 것을 의도함 없이, 본 개시내용의 올리고머성 화합물은 본원에 논의된 바와 같이 화합물 C, 화합물 D, 화합물 E, 및 화합물 F를 포함하는 활성화된 모르폴리노 서브유닛으로부터 제조된다:

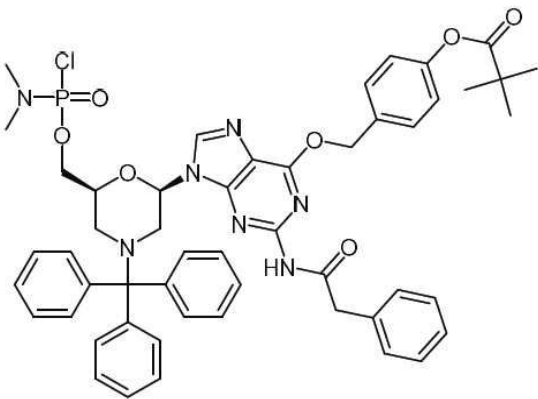


화합물 (C)

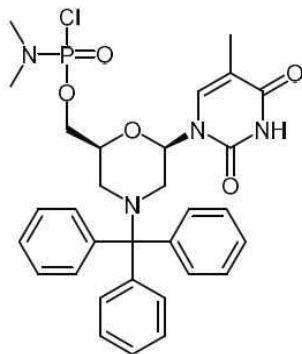


화합물 (D)

[0069]



화합물 (E)



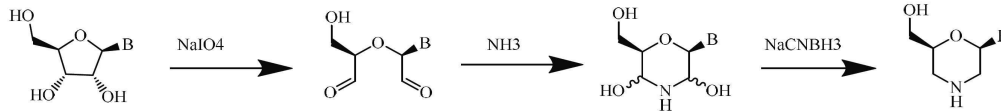
화합물 (F)

[0070]

[0071]

화합물 C, 화합물 D, 화합물 E, 및 화합물 F 각각은 예를 들어 하기 도시된 바와 같이 상응하는 베타-D-리보푸

라노실로부터 제조될 수 있다:



[0072]

[0073]

문헌 [Summerton et al., *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* 1997, 7, 187-195]을 참조한다. 임의의 특정 이론에 구속됨 없이, 2개의 키랄 탄소의 입체화학은 합성 조건 하에 유지된다. 임의의 특정 이론에 구속됨 없이, 각각의 모르폴리노 서브유닛의 다수의 가능한 추가적인 입체이성질체는 그렇지 않으면 예를 들어 알파-L- 리보푸라노실, 알파-D- 리보푸라노실, 베타-L-리보푸라노실, 또는 베타-D-리보푸라노실 출발 물질의 선택에 기초하여 제조될 수 있다. 임의의 특정 이론에 구속됨 없이, 화합물 C, 화합물 D, 화합물 E, 및 화합물 F로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 10 내지 40개의 화합물의 예를 들어 올리고머성 화합물로의 혼입은 다수의 가능한 입체이성질체를 생성할 수 있다. 임의의 특정 이론에 구속되는 것을 의도함 없이, 본 개시내용의 올리고머성 화합물은 하나 이상의 인-함유 인터서브유닛 연결기를 포함하고, 이는 각각의 인에서 키랄 중심을 생성하고, 이의 각각은 본 기술분야에 이해되는 바와 같이 "Sp" 또는 "Rp" 구조로서 표시된다. 임의의 특정 이론에 구속되는 것을 의도함 없이, 이러한 키랄성은 입체이성질체를 생성하고, 이는 동일한 화학조성을 가지지만 그 원자의 상이한 3차원 배열을 가진다. 임의의 특정 이론에 구속되는 것을 의도함 없이, 각각의 인 인터서브유닛 연결의 구조는 예를 들어 본 개시내용의 올리고머성 화합물의 합성 과정에서 무작위로 발생된다. 임의의 특정 이론에 구속되는 것을 의도함 없이, 합성 공정은 기하급수적으로 많은 수의 본 개시내용의 올리고머성 화합물의 입체이성질체를 생성하고, 이는 본 개시내용의 올리고머성 화합물이 다수의 인-함유 인터서브유닛 연결기를 포함하고 - 각 인-함유 인터서브유닛 연결기는 랜덤 키랄 구조를 갖는다. 구체적으로, 임의의 특정 이론에 구속되는 것을 의도함 없이, 추가의 모르폴리노 서브유닛의 각각의 인터서브유닛 연결기는 생성물의 입체이성질체의 수를 2배가 되게 하고, 이로써 본 개시내용의 올리고머성 화합물의 종래의 제조는 사실상 2^N 입체이성질체의 고도의 불균질 혼합물이고, 여기서 N은 인-함유 인터서브유닛 연결기의 수를 나타낸다.

[0074]

약제학적 조성물

[0075]

본원에서는 에테플리센 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 50 mg/mL이다. 특정 구현예에서, 상기 조성물은 근육병의 치료에 적합하다.

[0076]

따라서, 일 양태에서, 본원에서는 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:

[0077]

a) 에테플리센;

[0078]

b) 염화나트륨;

[0079]

c) 염화칼륨;

[0080]

d) 제1인산칼륨;

[0081]

e) 제2인산나트륨; 및

[0082]

f) 물,

[0083]

여기서, 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 50 mg/mL이다.

[0084]

또 다른 양태에서, 본원에서는 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:

[0085]

a) 40-60 mg의 에테플리센;

[0086]

b) 6.4-9.6 mg의 염화나트륨;

[0087]

c) 0.16-0.24 mg의 염화칼륨;

[0088]

d) 0.16-0.24 mg의 제1인산칼륨;

[0089]

e) 0.91-1.37 mg의 제2인산나트륨; 및

[0090]

f) 물.

- [0091] 이러한 양태의 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 50 mg의 에테플리센을 포함한다. 이러한 양태의 다른 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 1 mL이다.
- [0092] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0093] a) 약 50 mg의 에테플리센
- [0094] b) 약 8 mg의 염화나트륨;
- [0095] c) 약 0.2 mg의 염화칼륨;
- [0096] d) 약 0.2 mg의 제1인산칼륨;
- [0097] e) 약 1.14 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0098] f) 물.
- [0099] 이러한 양태의 일 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 1 mL이다.
- [0100] 다른 양태에서 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0101] a) 50 mg의 에테플리센;
- [0102] b) 8 mg의 염화나트륨;
- [0103] c) 0.2 mg의 염화칼륨;
- [0104] d) 0.2 mg의 제1인산칼륨;
- [0105] e) 1.14 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0106] f) 물.
- [0107] 이러한 양태의 일 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 1 mL이다.
- [0108] 다른 양태에서 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0109] a) 80-120 mg의 에테플리센;
- [0110] b) 12.8-19.2 mg의 염화나트륨;
- [0111] c) 0.32-0.48 mg의 염화칼륨;
- [0112] d) 0.32-0.48 mg의 제1인산칼륨;
- [0113] e) 1.02-1.54 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0114] f) 물.
- [0115] 이러한 양태의 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 100 mg의 에테플리센을 포함한다. 이러한 양태의 다른 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 2 mL이다.
- [0116] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0117] a) 약 100 mg의 에테플리센;
- [0118] b) 약 16 mg의 염화나트륨;
- [0119] c) 약 0.4 mg의 염화칼륨;
- [0120] d) 약 0.4 mg의 제1인산칼륨;
- [0121] e) 약 2.28 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0122] f) 물.
- [0123] 이러한 양태의 일 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 2 mL이다.
- [0124] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:

- [0125] a) 100 mg의 에테플리센;
- [0126] b) 16 mg의 염화나트륨;
- [0127] c) 0.4 mg의 염화칼륨;
- [0128] d) 0.4 mg의 제1인산칼륨;
- [0129] e) 2.28 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0130] f) 물.
- [0131] 이러한 양태의 일 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 2 mL이다.
- [0132] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0133] a) 400-600 mg의 에테플리센;
- [0134] b) 64-96 mg의 염화나트륨;
- [0135] c) 1.6-2.4 mg의 염화칼륨;
- [0136] d) 1.6-2.4 mg의 제1인산칼륨;
- [0137] e) 9.0-14.0 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0138] f) 물.
- [0139] 이러한 양태의 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 500 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 10 mL이다.
- [0140] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0141] a) 약 500 mg의 에테플리센;
- [0142] b) 약 80 mg의 염화나트륨;
- [0143] c) 약 2 mg의 염화칼륨;
- [0144] d) 약 2 mg의 제1인산칼륨;
- [0145] e) 약 11.4 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0146] f) 물.
- [0147] 이러한 양태의 일 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 10 mL이다.
- [0148] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0149] a) 500 mg의 에테플리센;
- [0150] b) 80 mg의 염화나트륨;
- [0151] c) 2 mg의 염화칼륨;
- [0152] d) 2 mg의 제1인산칼륨;
- [0153] e) 11.4 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0154] f) 물.
- [0155] 이러한 양태의 일 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 10 mL이다.
- [0156] 예를 들어, 상기 논의된 약제학적 조성물의 일부 구현예를 포함하는 구현예에서, 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 50 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 약 45 mg/mL 내지 약 55 mg/mL의 범위이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 약 47.5 mg/mL 내지 약 52.5 mg/mL의 범위이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 약 47.5 mg/mL 내지 약 52.5 mg/mL의 범위이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 47.5 mg/mL 내지 52.5 mg/mL의 범위이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 약 50 mg/mL ± 10%이다. 일부 구현예에서,

약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 50 mg/mL \pm 10%이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 50 mg/mL의 \pm 10% 내의 것이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 약 50 mg/mL \pm 5%이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 50 mg/mL \pm 5%이다.

[0157] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 50 mg/mL의 \pm %의 내의 것이다. 일부 구현예에서, 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 45.5 mg/mL 내지 55 mg/mL, 약 46 mg/mL 내지 약 54.5 mg/mL, 약 46.5 mg/mL 내지 약 54 mg/mL, 약 47 mg/mL 내지 약 53.5 mg/mL, 약 47.5 mg/mL 내지 약 53 mg/mL, 약 45.5 mg/mL 내지 약 52.5 mg/mL, 약 45.5 mg/mL 내지 약 52 mg/mL, 약 48 mg/mL 내지 약 51.5 mg/mL, 약 48.5 mg/mL 내지 약 51 mg/mL, 약 49 mg/mL 내지 약 50.5 mg/mL, 또는 약 49.5 mg/mL 내지 약 50 mg/mL의 범위이다.

[0158] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 45 mg/mL, 45.5 mg/mL, 46 mg/mL, 46.5 mg/mL, 47 mg/mL, 47.5 mg/mL, 48 mg/mL, 48.5 mg/mL, 49 mg/mL, 49.5 mg/mL, 50 mg/mL, 50.5 mg/mL, 51 mg/mL, 51.5 mg/mL, 52 mg/mL, 52.5 mg/mL, 53 mg/mL, 53.5 mg/mL, 54 mg/mL, 54.5 mg/mL, 또는 55 mg/mL이다. 특정 구현예에서, 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 45 mg/mL, 45.5 mg/mL, 46 mg/mL, 46.5 mg/mL, 47 mg/mL, 47.5 mg/mL, 48 mg/mL, 48.5 mg/mL, 49 mg/mL, 49.5 mg/mL, 50 mg/mL, 50.5 mg/mL, 51 mg/mL, 51.5 mg/mL, 52 mg/mL, 52.5 mg/mL, 53 mg/mL, 53.5 mg/mL, 54 mg/mL, 54.5 mg/mL, 또는 55 mg/mL이다.

[0159] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:

[0160] a) 약 5 w/v%의 에테플리센;

[0161] b) 약 0.8 w/v%의 염화나트륨;

[0162] c) 약 0.02 w/v%의 염화칼륨;

[0163] d) 약 0.02 w/v%의 제1인산칼륨;

[0164] e) 약 0.114 w/v%의 제2인산나트륨; 및

[0165] f) 물.

[0166] 임의의 w/v 백분율로 특정되는 이러한 양태의 일 구현예에서, 조성물의 총 용적은 1-10 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 약 1 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 조성물의 총 용적은 약 2 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 2 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 약 10 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 10 mL이다.

[0167] 임의의 w/v 백분율로 특정되는 이러한 양태의 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 50 mg의 에테플리센을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 50 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 100 mg의 에테플리센을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 100 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 500 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 500 mg의 에테플리센을 포함한다.

[0168] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:

[0169] a) 5 w/v%의 에테플리센;

[0170] b) 0.8 w/v%의 염화나트륨;

[0171] c) 0.02 w/v%의 염화칼륨;

[0172] d) 0.02 w/v%의 제1인산칼륨;

[0173] e) 0.114 w/v%의 제2인산나트륨; 및

[0174] f) 물.

[0175] 임의의 w/v 백분율로 특정되는 이러한 양태의 일 구현예에서, 조성물의 총 용적은 1-10 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 1 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 2 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 10 mL이다. 임의의 w/v 백분율로 특정되는 이러한 양태의 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 50 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 100 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예

에서, 약제학적 조성물은 500 mg의 에테플리센을 포함한다.

[0176] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:

[0177] a) 약 50 mg/mL의 에테플리센;

[0178] b) 약 8 mg/mL의 염화나트륨;

[0179] c) 약 0.2 mg/mL의 염화칼륨;

[0180] d) 약 0.2 mg/mL의 제1인산칼륨;

[0181] e) 약 1.14 mg/mL의 제2인산나트륨; 및

[0182] f) 물.

[0183] 임의의 mg/mL 비로 특정되는 이러한 양태의 일 구현예에서, 조성물의 총 용적은 1-10 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 약 1 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 약 2 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 2 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 약 10 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 10 mL이다.

[0184] 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 50 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 50 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 100 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 100 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 500 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 500 mg의 에테플리센을 포함한다.

[0185] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:

[0186] a) 50 mg/mL의 에테플리센;

[0187] b) 8 mg/mL의 염화나트륨;

[0188] c) 0.2 mg/mL의 염화칼륨;

[0189] d) 0.2 mg/mL의 제1인산칼륨;

[0190] e) 1.14 mg/mL의 제2인산나트륨; 및

[0191] f) 물.

[0192] 임의의 mg/mL 비로 특정되는 이러한 양태의 일 구현예에서, 조성물의 총 용적은 1-10 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 1 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 2 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 10 mL이다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 50 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 100 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 500 mg의 에테플리센을 포함한다.

[0193] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:

[0194] a) 약 50 mg의 에테플리센;

[0195] b) 약 8 mg의 염화나트륨;

[0196] c) 약 0.2 mg의 염화칼륨;

[0197] d) 약 0.2 mg의 제1인산칼륨;

[0198] e) 약 1.14 mg의 제2인산나트륨; 및

[0199] f) 물,

[0200] 여기서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 1 mL이다.

[0201] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:

[0202] a) 50 mg의 에테플리센;

[0203] b) 8 mg의 염화나트륨;

- [0204] c) 0.2 mg의 염화칼륨;
- [0205] d) 0.2 mg의 제1인산칼륨;
- [0206] e) 1.14 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0207] f) 물,
- [0208] 여기서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 1 mL이다.
- [0209] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0210] a) 약 100 mg의 에테플리센;
- [0211] b) 약 16 mg의 염화나트륨;
- [0212] c) 약 0.4 mg의 염화칼륨;
- [0213] d) 약 0.4 mg의 제1인산칼륨;
- [0214] e) 약 2.28 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0215] f) 물,
- [0216] 여기서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 2 mL이다.
- [0217] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0218] a) 100 mg의 에테플리센;
- [0219] b) 16 mg의 염화나트륨;
- [0220] c) 0.4 mg의 염화칼륨;
- [0221] d) 0.4 mg의 제1인산칼륨;
- [0222] e) 2.28 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0223] f) 물,
- [0224] 여기서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 2 mL이다.
- [0225] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0226] a) 약 500 mg의 에테플리센;
- [0227] b) 약 80 mg의 염화나트륨;
- [0228] c) 약 2 mg의 염화칼륨;
- [0229] d) 약 2 mg의 제1인산칼륨;
- [0230] e) 약 11.4 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0231] f) 물,
- [0232] 여기서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 10 mL이다.
- [0233] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0234] a) 500 mg의 에테플리센;
- [0235] b) 80 mg의 염화나트륨;
- [0236] c) 2 mg의 염화칼륨;
- [0237] d) 2 mg의 제1인산칼륨;
- [0238] e) 11.4 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0239] f) 물,

- [0240] 여기서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 10 mL이다.
- [0241] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0242] a) 50 mg의 에테플리센;
- [0243] b) 8 mg의 염화나트륨, USP;
- [0244] c) 0.2 mg의 염화칼륨, USP;
- [0245] d) 0.2 mg의 제1인산칼륨, NF;
- [0246] e) 1.14 mg의 제2인산나트륨 무수물, USP; 및
- [0247] f) 주사용 증류수, USP,
- [0248] 여기서, 약제학적 조성물의 총 용적은 1 mL이고, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.5이고, 약제학적 조성물의 삼투압은 약 260 mOsm 내지 약 320 mOsm의 범위이다.
- [0249] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0250] a) 100 mg의 에테플리센;
- [0251] b) 16 mg의 염화나트륨, USP;
- [0252] c) 0.4 mg의 염화칼륨, USP;
- [0253] d) 0.4 mg의 제1인산칼륨, NF;
- [0254] e) 2.28 mg의 제2인산나트륨 무수물, USP; 및
- [0255] f) 주사용 증류수, USP,
- [0256] 여기서, 약제학적 조성물의 총 용적은 2 mL이고, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.5이고, 약제학적 조성물의 삼투압은 약 260 mOsm 내지 약 320 mOsm의 범위이다.
- [0257] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0258] a) 500 mg의 에테플리센;
- [0259] b) 80 mg의 염화나트륨, USP;
- [0260] c) 2 mg의 염화칼륨, USP;
- [0261] d) 2 mg의 제1인산칼륨, NF;
- [0262] e) 11.4 mg의 제2인산나트륨 무수물, USP; 및
- [0263] f) 주사용 증류수, USP,
- [0264] 여기서, 약제학적 조성물의 총 용적은 10 mL이고, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.5이고, 약제학적 조성물의 삼투압은 약 260 mOsm 내지 약 320 mOsm의 범위이다.
- [0265] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0266] a) 50 mg의 에테플리센;
- [0267] b) 8 mg의 염화나트륨;
- [0268] c) 0.2 mg의 염화칼륨;
- [0269] d) 0.2 mg의 제1인산칼륨;
- [0270] e) 1.14 mg의 제2인산나트륨 무수물; 및
- [0271] f) 주사용 증류수,
- [0272] 여기서, 약제학적 조성물의 총 용적은 1 mL이고, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.5이고, 약제학적 조성물의 삼투압은 약 260 mOsm 내지 약 320 mOsm의 범위이다.

- [0273] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0274] a) 100 mg의 에테플리센;
- [0275] b) 16 mg의 염화나트륨;
- [0276] c) 0.4 mg의 염화칼륨;
- [0277] d) 0.4 mg의 제1인산칼륨;
- [0278] e) 2.28 mg의 제2인산나트륨 무수물; 및
- [0279] f) 주사용 증류수,
- [0280] 여기서, 약제학적 조성물의 총 용적은 2 mL이고, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.5이고, 약제학적 조성물의 삼투압은 약 260 mOsm 내지 약 320 mOsm의 범위이다.
- [0281] 다른 양태에서, 하기를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다:
- [0282] a) 500 mg의 에테플리센;
- [0283] b) 80 mg의 염화나트륨;
- [0284] c) 2 mg의 염화칼륨;
- [0285] d) 2 mg의 제1인산칼륨;
- [0286] e) 11.4 mg의 제2인산나트륨 무수물; 및
- [0287] f) 주사용 증류수,
- [0288] 여기서, 약제학적 조성물의 총 용적은 10 mL이고, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.5이고, 약제학적 조성물의 삼투압은 약 260 mOsm 내지 약 320 mOsm의 범위이다.
- [0289] 예를 들어, 상기 논의된 일부 구현예를 포함하는 일부 구현예에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.5 또는 7.5이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물의 pH는 NaOH, NF, HCl, NF, 또는 이들의 조합으로 약 pH 7.5로 조정된다.
- [0290] 예를 들어, 상기 논의된 일부 구현예를 포함하는 특정 구현예에서, 약제학적 조성물의 삼투압은 약 260 mOsm 내지 약 320 mOsm의 범위이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.5이고, 약제학적 조성물은 약 260 mOsm 내지 약 320 mOsm의 범위이다.
- [0291] 추가의 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 추가적으로 문헌 [Han et al., *Nat. Comms.*2016, 7, 10981]에 제공된 탄수화물을 포함할 수 있고, 이의 전체 내용은 참조로 본원에 포함되어 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 5%의 핵소오스 탄수화물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 5% 글루코오스, 5% 프룩토오스, 또는 5% 만노스를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 2.5% 글루코오스 및 2.5% 프룩토오스를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 하기로부터 선택되는 탄수화물을 포함할 수 있다: 5 부피%의 양으로 존재하는 아라비노오스, 5 부피%의 양으로 존재하는 글루코오스, 5 부피%의 양으로 존재하는 소르비톨, 5 부피%의 양으로 존재하는 갈락토오스, 5 부피%의 양으로 존재하는 프룩토오스, 5 부피%의 양으로 존재하는 자일리톨, 5 부피%의 양으로 존재하는 만노스, 각각 2.5 부피%의 양으로 존재하는 글루코오스 및 프룩토오스의 조합, 및 5.7 부피%의 양으로 존재하는 글루코오스, 2.86 부피%의 양으로 존재하는 프룩토오스, 및 1.4 부피%의 양으로 존재하는 자일리톨의 조합.
- [0292] 방법
- [0293] 본원에서는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는 치료를 필요로 하는 대상체에서의 근육병의 치료 방법이 제공된다.
- [0294] 따라서, 일 양태에서, 본원에서는 약제학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는 치료를 필요로 하는 대상체에서의 근육병의 치료 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 근육병은 뒤센 근육 이상증이다.
- [0295] 다른 양태에서, 본원에서는 본원에 개시된 약제학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는 예방을 필요로

하는 대상체에서의 근육병의 예방 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 근육병은 뒤센 근육 이상증이다.

- [0296] 추가의 양태에서, 본원에서는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 엑손 51 스킵핑에 대해 교정가능한 디스트로핀 유전자의 돌연변이를 갖는 치료를 필요로 하는 대상체에서의 뒤센 근육 이상증의 치료 방법이 제공된다.
- [0297] 본원에 고려되는 대상체는 통상적으로 인간이다. 그러나, 대상체는 치료가 바람직한 임의의 포유동물일 수 있다. 이에 따라, 본원에 기재된 방법은 인간 및 수의학 응용분야 모두에 적용될 수 있다.
- [0298] 본원에 제공되는 약제학적 조성물은 본 기술분야에 공지된 임의의 수단에 의해 투여될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 본원에 제공된 약제학적 조성물은 보다 바람직하게는 투여의 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 또는 피하 경로로 전달된다.
- [0299] 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용의 방법은 약제학적 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 하기를 포함한다:
- [0300] a) 40-60 mg의 에테플리센;
- [0301] b) 6.4-9.6 mg의 염화나트륨;
- [0302] c) 0.16-0.24 mg의 염화칼륨;
- [0303] d) 0.16-0.24 mg의 제1인산칼륨;
- [0304] e) 0.91-1.37 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0305] f) 물.
- [0306] 본 방법의 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 50 mg의 에테플리센을 포함한다. 본 방법의 다른 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 1 mL이다.
- [0307] 다른 양태에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 하기를 포함한다:
- [0308] a) 약 50 mg의 에테플리센;
- [0309] b) 약 8 mg의 염화나트륨;
- [0310] c) 약 0.2 mg의 염화칼륨;
- [0311] d) 약 0.2 mg의 제1인산칼륨;
- [0312] e) 약 1.14 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0313] f) 물.
- [0314] 본 방법의 일 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 1 mL이다.
- [0315] 다른 양태에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 하기를 포함한다:
- [0316] a) 80-120 mg의 에테플리센;
- [0317] b) 12.8-19.2 mg의 염화나트륨;
- [0318] c) 0.32-0.48 mg의 염화칼륨;
- [0319] d) 0.32-0.48 mg의 제1인산칼륨;
- [0320] e) 1.02-1.54 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0321] f) 물.
- [0322] 본 방법의 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 100 mg의 에테플리센을 포함한다. 본 방법의 다른 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 2 mL이다. 본 방법의 다른 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 2 mL이다.

- [0323] 다른 양태에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 하기를 포함한다:
- [0324] a) 약 100 mg의 에테플리센;
- [0325] b) 약 16 mg의 염화나트륨;
- [0326] c) 약 0.4 mg의 염화칼륨;
- [0327] d) 약 0.4 mg의 제1인산칼륨;
- [0328] e) 약 2.28 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0329] f) 물.
- [0330] 본 방법의 일 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 2 mL이다. 본 방법의 일 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 2 mL이다.
- [0331] 다른 양태에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 하기를 포함한다:
- [0332] a) 400-600 mg의 에테플리센;
- [0333] b) 64-96 mg의 염화나트륨;
- [0334] c) 1.6-2.4 mg의 염화칼륨;
- [0335] d) 1.6-2.4 mg의 제1인산칼륨;
- [0336] e) 9.0-14.0 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0337] f) 물.
- [0338] 본 방법의 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 500 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 10 mL이다. 본 방법의 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 500 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 10 mL이다.
- [0339] 다른 양태에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 하기를 포함한다:
- [0340] a) 약 500 mg의 에테플리센;
- [0341] b) 약 80 mg의 염화나트륨;
- [0342] c) 약 2 mg의 염화칼륨;
- [0343] d) 약 2 mg의 제1인산칼륨;
- [0344] e) 약 11.4 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0345] f) 물.
- [0346] 본 방법의 일 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 약 10 mL이다. 본 방법의 일 구현예에서, 약제학적 조성물의 총 용적은 10 mL이다.
- [0347] 예를 들어, 본원에 논의된 약제학적 조성물의 일부 구현예를 포함하는 구현예에서, 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 50 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 약 45 mg/mL 내지 약 55 mg/mL의 범위이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 45 mg/mL 내지 55 mg/mL의 범위이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 약 47.5 mg/mL 내지 약 52.5 mg/mL의 범위이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 47.5 mg/mL 내지 52.5 mg/mL의 범위이다. 예를 들어, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 하기 범위이다.
- [0348] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 약 50 mg/mL \pm 10%이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 50 mg/mL \pm 10%이다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 50 mg/mL의 \pm 10% 내의 것이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는

약 50 mg/mL ± 5%이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 50 mg/mL ± 5%이다.

- [0349] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 50 mg/mL의 ± 5% 내의 것이다. 일부 구현예에서, 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 45.5 mg/mL 내지 55 mg/mL, 약 46 mg/mL 내지 약 54.5 mg/mL, 약 46.5 mg/mL 내지 약 54 mg/mL, 약 47 mg/mL 내지 약 53.5 mg/mL, 약 47.5 mg/mL 내지 약 53 mg/mL, 약 45.5 mg/mL 내지 약 52.5 mg/mL, 약 45.5 mg/mL 내지 약 52 mg/mL, 약 48 mg/mL 내지 약 51.5 mg/mL, 약 48.5 mg/mL 내지 약 51 mg/mL, 약 49 mg/mL 내지 약 50.5 mg/mL, 또는 약 49.5 mg/mL 내지 약 50 mg/mL의 범위이다.
- [0350] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물에서의 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 약 45.5 mg/mL, 46 mg/mL, 46.5 mg/mL, 47 mg/mL, 47.5 mg/mL, 48 mg/mL, 48.5 mg/mL, 49 mg/mL, 49.5 mg/mL, 50 mg/mL, 50.5 mg/mL, 51 mg/mL, 51.5 mg/mL, 52 mg/mL, 52.5 mg/mL, 53 mg/mL, 53.5 mg/mL, 54 mg/mL, 54.5 mg/mL, 또는 55 mg/mL이다. 특정 구현예에서, 에테플리센의 농도는 약제학적 조성물의 45 mg/mL, 45.5 mg/mL, 46 mg/mL, 46.5 mg/mL, 47 mg/mL, 47.5 mg/mL, 48 mg/mL, 48.5 mg/mL, 49 mg/mL, 49.5 mg/mL, 50 mg/mL, 50.5 mg/mL, 51 mg/mL, 51.5 mg/mL, 52 mg/mL, 52.5 mg/mL, 53 mg/mL, 53.5 mg/mL, 54 mg/mL, 54.5 mg/mL, 또는 55 mg/mL이다.
- [0351] 다른 양태에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 하기를 포함한다:
- [0352] a) 약 5 w/v%의 에테플리센;
- [0353] b) 약 0.8 w/v%의 염화나트륨;
- [0354] c) 약 0.02 w/v%의 염화칼륨;
- [0355] d) 약 0.02 w/v%의 제1인산칼륨;
- [0356] e) 약 0.114 w/v%의 제2인산나트륨; 및
- [0357] f) 물.
- [0358] 임의의 w/v 백분율을 특정하는 본 방법의 일 구현예에서, 조성물의 총 용적은 1-10 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 약 1 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 약 2 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 2 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 약 10 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 10 mL이다.
- [0359] 임의의 w/v 백분율을 특정하는 본 방법의 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 50 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 50 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 100 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 100 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 500 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 500 mg의 에테플리센을 포함한다.
- [0360] 다른 양태에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 하기를 포함한다:
- [0361] a) 5 w/v%의 에테플리센;
- [0362] b) 0.8 w/v%의 염화나트륨;
- [0363] c) 0.02 w/v%의 염화칼륨;
- [0364] d) 0.02 w/v%의 제1인산칼륨;
- [0365] e) 0.114 w/v%의 제2인산나트륨; 및
- [0366] f) 물.
- [0367] 임의의 w/v 백분율을 특정하는 이러한 양태의 일 구현예에서, 조성물의 총 용적은 1-10 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 1 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 2 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 10 mL이다. 임의의 w/v 백분율을 특정하는 이러한 양태의 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 50 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 100 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예

에서, 약제학적 조성물은 500 mg의 에테플리센을 포함한다.

- [0368] 임의의 w/v 백분율을 특징하는 본 방법의 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 50 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 50 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 100 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 100 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 500 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 500 mg의 에테플리센을 포함한다.
- [0369] 다른 양태에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 하기를 포함한다:
- [0370] a) 약 50 mg/mL 에테플리센;
- [0371] b) 약 8 mg/mL 염화나트륨;
- [0372] c) 약 0.2 mg/mL 염화칼륨;
- [0373] d) 약 0.2 mg/mL 제1인산칼륨;
- [0374] e) 약 1.14 mg/mL 제2인산나트륨; 및
- [0375] f) 물.
- [0376] 임의의 mg/mL 비를 특징하는 이러한 양태의 일 구현예에서, 조성물의 총 용적은 1-10 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 약 1 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 약 2 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 약 10 mL이다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 50 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 100 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 500 mg의 에테플리센을 포함한다.
- [0377] 다른 양태에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 하기를 포함한다:
- [0378] a) 50 mg/mL 에테플리센;
- [0379] b) 8 mg/mL 염화나트륨;
- [0380] c) 0.2 mg/mL 염화칼륨;
- [0381] d) 0.2 mg/mL 제1인산칼륨;
- [0382] e) 1.14 mg/mL 제2인산나트륨; 및
- [0383] f) 물.
- [0384] 임의의 mg/mL 비를 특징하는 이러한 양태의 일 구현예에서, 조성물의 총 용적은 1-10 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 1 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 2 mL이다. 다른 구현예에서, 조성물의 총 용적은 10 mL이다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 50 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 100 mg의 에테플리센을 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 500 mg의 에테플리센을 포함한다.
- [0385] 다른 양태에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 하기를 포함한다:
- [0386] a) 50 mg의 에테플리센;
- [0387] b) 8 mg의 염화나트륨;
- [0388] c) 0.2 mg의 염화칼륨;
- [0389] d) 0.2 mg의 제1인산칼륨;
- [0390] e) 1.14 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0391] f) 물,

- [0392] 여기서, 약제학적 조성물의 총 용적은 1 mL이다.
- [0393] 다른 양태에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 하기를 포함한다:
- [0394] a) 100 mg의 에테플리센;
- [0395] b) 16 mg의 염화나트륨;
- [0396] c) 0.4 mg의 염화칼륨;
- [0397] d) 0.4 mg의 제1인산칼륨;
- [0398] e) 2.28 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0399] f) 물,
- [0400] 여기서, 약제학적 조성물의 총 용적은 2 mL이다.
- [0401] 다른 양태에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에게 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 하기를 포함한다:
- [0402] a) 500 mg의 에테플리센;
- [0403] b) 80 mg의 염화나트륨;
- [0404] c) 2 mg의 염화칼륨;
- [0405] d) 2 mg의 제1인산칼륨;
- [0406] e) 11.4 mg의 제2인산나트륨; 및
- [0407] f) 물,
- [0408] 여기서, 약제학적 조성물의 총 용적은 10 mL이다.
- [0409] 예를 들어, 상기 논의된 일부 구현예를 포함하는 일부 구현예에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.5 또는 7.5이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물의 pH는 NaOH, NF, HCl, NF, 또는 이들의 조합으로 약 pH 7.5로 조정된다.
- [0410] 예를 들어, 상기 논의된 일부 구현예를 포함하는 특정 구현예에서, 약제학적 조성물의 삼투압은 약 260 mOsm 내지 약 320 mOsm의 범위이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.5이고, 약제학적 조성물은 약 260 mOsm 내지 약 320 mOsm의 범위이다.
- [0411] 추가의 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 동일한 제형으로 또는 문헌 [Han et al., *Nat. Comms.* 2016, 7, 10981]에 제공된 바와 같이 별개의 제형으로 본 개시내용의 방법에서 탄수화물과 공동 투여될 수 있고, 이의 전체 내용은 참조로 본원에 포함되어 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 5%의 헥소오스 탄수화물과 공동 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 5% 글루코오스, 5% 프룩토오스, 또는 5% 만노스와 공동 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 2.5% 글루코오스 및 2.5% 프룩토오스와 공동 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 하기로부터 선택된 탄수화물과 공동 투여될 수 있다: 5 부피%의 양으로 존재하는 아라비노오스, 5 부피%의 양으로 존재하는 글루코오스, 5 부피%의 양으로 존재하는 소르비톨, 5 부피%의 양으로 존재하는 갈락토오스, 5 부피%의 양으로 존재하는 프룩토오스, 5 부피%의 양으로 존재하는 자일리톨, 5 부피%의 양으로 존재하는 만노스, 각각 2.5 부피%의 양으로 존재하는 글루코오스 및 프룩토오스의 조합, 및 5.7 부피%의 양으로 존재하는 글루코오스, 2.86 부피%의 양으로 존재하는 프룩토오스, 및 1.4 부피%의 양으로 존재하는 자일리톨의 조합.
- [0412] *키트*
- [0413] 다른 구현예에서, 키트가 제공된다. 본 개시내용에 따른 키트는 에테플리센, 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 포함하는 패키지(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 에테플리센, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0414] 어구 "패키지"는 올리고뉴클레오타이드 또는 본원에 제공되는 조성물을 포함하는 임의의 용기를 의미한다. 일부

구현예에서, 패키지는 박스 또는 랩핑(wrapping)일 수 있다. 패키징 약제학적 제품에 사용하기 위한 패키징 물질은 본 기술분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다. 약제학적 패키징 물질의 예는 비제한적으로 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 컨테이너, 시린지, 병, 및 선택된 제형 및 투여 및 치료의 의도된 방식에 대해 적합한 임의의 패키징 물질을 포함한다.

[0415] 키트는 또한 패키지 내에 함유되지 않으나 패키지의 외부에 부착되는 물품, 예를 들어, 피켓을 포함할 수 있다.

[0416] 키트는 추가로 에테플리센 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것에 대한 설명서를 포함할 수 있다. 키트는 또한 관리 기관, 예컨대 미국 식약청에 의한 에테플리센의 승인된 용도에 대한 설명서를 포함할 수 있다. 또한, 키트는 에테플리센에 대한 라벨링 (labeling) 또는 제품 삽입물을 포함할 수 있다. 패키지(들) 또는 임의의 생성물 삽입물, 또는 둘 모두는 관리 기관에 의해 그 자체가 승인될 수 있다. 키트는 또한 패키지 내에서 고체 형태 또는 액체 형태 (예컨대, 제공되는 완충액)로 에테플리센을 포함할 수 있다. 키트는 또한 본 발명을 실시하기 위한 용액 제조용 완충액, 및 하나의 컨테이너로부터 다른 것으로 액체를 이송하기 위한 피펫을 포함할 수 있다.

[0417] **실시예**

[0418] 실시예는 예시의 목적을 위해 그리고 본 개시내용의 임의의 특정 구현예를 기술하기 위해 하기에 제시되어 있다. 그러나, 특허청구범위는 본원에 제시된 실시예에 의해 임의의 방식으로 제한되지 않는다. 개시된 구현예에 대한 다양한 변화 및 변형은 당해 분야의 숙련자에게 자명할 것이고, 비제한적으로, 화학 구조, 치환체, 유도체, 본 개시내용의 제형 또는 방법과 관련한 것을 포함하는 이러한 변화 및 변형은 첨부된 청구항의 범위 및 개시내용의 사상을 벗어남 없이 이루어질 수 있다. 본원의 반응식에서의 구조의 변수의 정의는 본원에 나타난 식에서의 상응하는 위치의 것에 상응한다.

[0419] **실시예 1: 에테플리센 미정제 약물 물질의 50L 고체상 합성**

[0420] 1. 물질

[0421] [표 1] 출발 물질

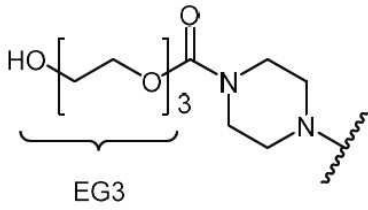
물질 명칭	화학명	CAS 번호	화학식	분자량
활성화된 A 서브유닛	포스포르아미도클로라이드 산, <i>N,N</i> -디메틸-,[6-[6-(벤조일아미노)-9H-퓨린-9-일]-4-(트리페닐메틸)-2-모폴리닐]메틸 에스테르	1155373-30-0	$C_{38}H_{37}ClN_7O_4P$	722.2
활성화된 C 서브유닛	포스포르아미도클로라이드 산, <i>N,N</i> -디메틸-,[6-[4-(벤조일아미노)-2-옥소-1(2H)-피리미디닐]-4-(트리페닐메틸)-2-모폴리닐]메틸 에스테르	1155373-31-1	$C_{37}H_{37}ClN_5O_5P$	698.2
활성화된 DPG 서브유닛	프로판산, 2,2-디메틸-,4-[[[9-[6-[[[클로로(디메틸아미노)포스핀일]옥시]메틸]-4-(트리페닐메틸)-2-모폴리닐]-2-[(2-페닐아세틸)아미노]-9H-퓨린-6-일]옥시]메틸]페닐 에스테르	1155309-89-9	$C_{51}H_{53}ClN_7O_7P$	942.2
활성화된 T 서브유닛	포스포르아미도클로라이드 산, <i>N,N</i> -디메틸-,[6-(3,4-디하이드로-5-메틸-2,4-디옥소-1(2H)-피리미디닐)-4-(트리페닐메틸)-2-모폴리닐]메틸 에스테르	1155373-34-4	$C_{31}H_{34}ClN_4O_5P$	609.1

[0422]

활성화된 EG3 테일	부탄이산, 1-[3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-헥사하이드로-1,3-디옥소-4,7-메타노-2H-이소인돌-2-일] 4-[2-[2-[2-[[[4-(트리페닐메틸)-1-피페라지닐]카보닐]옥시]에톡시]에톡시]에틸] 에스테르	1380600-06-5	$C_{43}H_{47}N_3O_{10}$	765.9
----------------	--	--------------	-------------------------	-------

[0423]

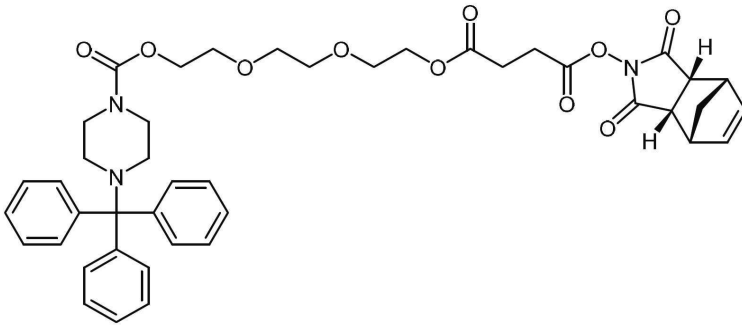
[0424] 용어 "EG3"는 예를 들어 이의 3'- 또는 5'-말단에서 올리고머에 컨쥬게이션된 트리에틸렌 글리콜 모이어티를 지칭한다:



[0425]

[0426] 출발 물질의 화학 구조:

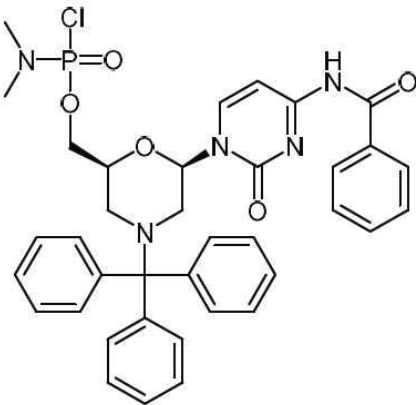
[0427] A. 활성화된 EG3 테일



화합물 (B)

[0428]

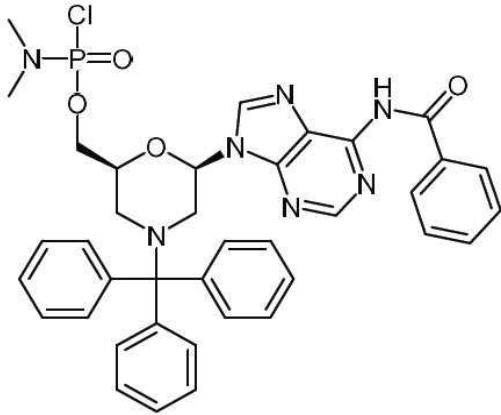
[0429] B. 활성화된 C 서브유닛 (제조용, 미국 특허 번호 8,067,571 참조)



[0430]

[0431] 화합물 (C)

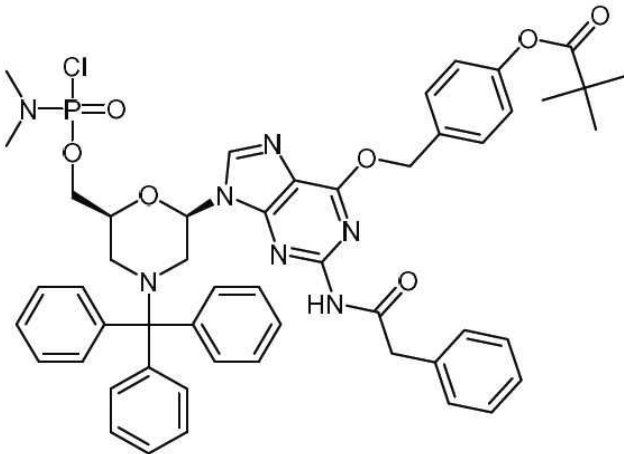
[0432] C. 활성화된 A 서브유닛 (제조용, 미국 특허 번호 8,067,571 참조)



[0433]

[0434] 화합물 (D)

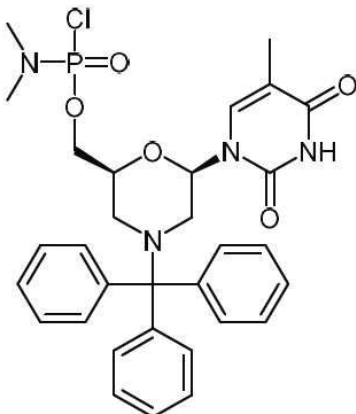
[0435] D. 활성화된 DPG 서브유닛 (제조용, WO 2009/064471 참조)



[0436]

[0437] 화합물 (E)

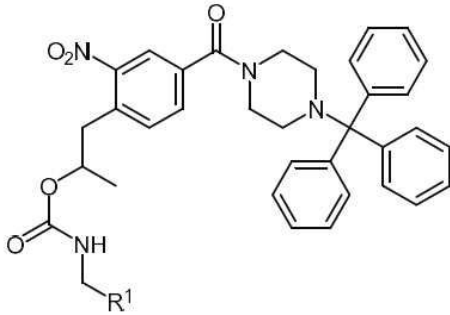
[0438] E. 활성화된 T 서브유닛 (제조용, WO 2013/082551 참조)



[0439]

[0440] 화합물 (F)

[0441] F. 앵커 장입된 수지



[0442]
[0443] 화학식 (I)

[0444] 식 중, R¹은 지지체-매체이다.

[0445] [표 2] 에테플리센 미정제 약물 물질의 고상 올리고머 합성용 용액의 설명

[0446] 약물 물질

용액 명칭	용액 조성
NCP2 앵커 용액	37.5L NMP 및 1292g NCP2 앵커
DEDC 캡핑 용액	4.16L 디에틸 디카보네이트 (DEDC), 3.64L NEM, 및 33.8L DCM
CYTFA 용액	2.02 kg 4-시아노피리딘, 158 L DCM, 1.42 L TFA, 39 L TFE, 및 2 L 정제수
중화 용액	35.3 L IPA, 7.5 L DIPEA, 및 106.5 L DCM
절단 용액	1,530.04 g DTT, 6.96 L NMP, 및 2.98 L DBU

[0447]
[0448] 2. 에테플리센 미정제 약물 물질의 합성

[0449] A. 수지 팽윤

[0450] 750 g의 앵커 장입된 수지 및 10.5 L의 NMP를 50L 실란화 반응기에 충전하였고, 3시간 동안 교반하였다. NMP를 배출시키고, 수지를 각각 5.5L DCM로 2회 세정하고, 각각 5.5L 30% TFE/DCM로 2회 세정하였다.

[0451] B. 사이클 0: EG3 테일 커플링

[0452] 수지를 각각 5.5L 30% TFE/DCM으로 3회 세정하였고, 배출시켰다. 15분 동안 5.5L의 CYTFA 용액으로 세정하였고, 배출시켰고, 배출시키지 않고 15분 동안 5.5L의 CYTFA 용액으로 반복하였고, 이에 122 mL의 1:1 NEM/DCM를 충전하였고, 현탁액을 2분 동안 교반하고, 배출시켰다. 수지를 5분 동안 5.5L의 중화 용액으로 2회 세정하고, 배출시키고, 이후 각각 5.5L DCM으로 2회 세정하고, 배출시켰다. 3L의 DMI 중의 706.2g의 활성화된 EG3 테일 (MW 765.85) 및 234mL의 NEM의 용액을 수지에 충전하였고, 실온에서 3시간 동안 교반하고, 배출시켰다. 수지를 각 세정마다 5분 동안 각각 5.5L 중화 용액으로 2회 세정하였고, 5.5L의 DCM으로 1회 세정하고 배출시켰다. 2680 mL NMP 중의 374.8 g의 벤조산 무수물 및 195 mL NEM의 용액을 충전하고, 15분 동안 교반시키고, 배출시켰다. 수지를 5분 동안 5.5L의 중화 용액과 함께 교반하였고, 이후 5.5L의 DCM으로 1회 세정하였고, 각각 5.5L 30% TFE/DCM으로 2회 세정하였다. 수지를 5.5L의 30% TFE/DCM에 현탁시키고, 14시간 동안 유지시켰다.

[0453] C. 서브유닛 커플링 사이클 1-30

[0454] i. 예비-커플링 처리

[0455] 표 3에 기재된 바와 같은 각각의 커플링 사이클 이전에 수지를 1) 30% TFE/DCM으로 세정하고; 2) a) 15분 동안 CYTFA 용액으로 처리하고 배출시키고, b) 15분 동안 CYTFA 용액으로 처리하고, 이에 1:1 NEM/DCM을 첨가하고,

교반하고, 배출시키고; 3) 중화 용액으로 3회 교반하였고; 4) DCM으로 2회 세정하였다. 표 3 참조.

[0456]

ii. 커플링후 처리

[0457]

표 3에 기재된 바와 같이 각각의 서브유닛 용액을 배출시킨 이후, 수지를 1) DCM으로 세정하고; 2) 30% TFE/DCM으로 2회 세정하였다. 수지를 다음 커플링 사이클 이전에 일정 기간 동안 유지시켰고, 제2 TFE/DCM 세정물을 배출시키지 않고, 수지를 상기 TFE/DCM 세정액에서 유지시켰다. 표 3 참조.

[0458]

iii. 활성화된 서브유닛 커플링 사이클

[0459]

커플링 사이클을 표 3에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0460]

iv. 최종 IPA 세정

[0461]

수지를 각각 19.5L IPA로 8회 세정하였고, 진공 하에 약 63.5 시간 동안 실온에서 5,579.8 g의 건조 중량으로 건조시켰다.

[0462]

D. 절단

[0463]

상기 수지 결합된 에테플리센 미정제 약물 물질을 2개의 로트(lot)로 분리하였고, 각 로트를 하기와 같이 처리하였다. 2,789.9g 로트의 수지를 1) 2시간 동안 10L의 NMP와 함께 교반시키고, 이후 NMP를 배출시키고; 2) 각각 10L의 30% TFE/DCM으로 3회 세정하였고; 3) 15분 동안 10L CYTFA 용액으로 처리하였고; 4) 15분 동안 10L의 CYTFA 용액으로 처리하였고, 이에 130ml 1:1 NEM/DCM을 첨가하였고, 2분 동안 교반하고, 배출시켰다. 수지를 각각 10L 중화 용액으로 3회 처리하고, 10L의 DCM으로 6회 세정하였고, 각각 10L NMP로 8회 세정하였다. 수지를 2시간 동안 6.96L NMP 중의 1530.4g DTT 및 2980 DBU의 절단 용액으로 처리하여 에테플리센 미정제 약물 물질을 수지로부터 탈착시켰다. 절단 용액을 배출시키고, 별개의 용기에서 유지시켰다. 반응기 및 수지를 4.97L의 NMP로 세정하고, 이를 절단 용액과 함께 조합시켰다.

[0464]

[표 3]

사이클 번호: 서브 유닛 (SU)	예비-커플링 처리				커플링 사이클		커플링후 처리	
	1	2	3	4	양 SU (g) NEM (L) DMI (L)	RT 커플링 시간(Hrs.)	1 DC M 세정	2 30% TFE/DC M 세정
1:C	5.5L	a) 5.5L b) 5.5L, 122ml	3x5.5L	5.5L	536.7g; 195 ml NEM; 3.2L DMI	5	5.5L	2x5.5L
2:T	7.0L	a) 7L b) 7L, 158ml	3x7L	2x7L	468.2g 및 195ml NEM 3.2L DMI	4.25	7L	2x7L ²
3:C	8L	a) 8L b) 8L, 182ml	3x8L	2x8L	536.7g; 195ml NEM; 3.4L DMI	4.25	8L	2x8L
4:C	9L	a) 9L b) 9L, 206ml	3x9L	2x9L	536.7g; 195ml NEM; 3.6L DMI	4.25	9L	2x9L ³
5:A	9.5L	a) 9.5L b) 9.5L, 220ml	3x9.5L	2x9.5 L	555.2g; 195ml NEM; 3.4L DMI	4.25	9.5L	2x9.5L
6:A	10L	a) 10L b) 10L, 232ml	3x10L	2x10L	555.2g; 195ml NEM; 3.45L DMI	4.25	10L	2x10L ⁴

[0465]

[0466]

¹ ml는 1:1 NEM/DCM의 양을 나타낸다

[0467]

² 수지를 ½일 동안 이 단계에서 유지한다.

[0468] ³ 수지를 ½일 동안 이 단계에서 유지한다

[0469] ⁴ 수지를 0.4일 동안 이 단계에서 유지한다

[0470] [표 3] 계속

사이클 번호: 서브유닛 (SU)	예비-커플링 처리				커플링 사이클		커플링후 처리	
	1 30% TFE/DCM 세정	2 CYTFA 용액 ⁵	3 중화 용액	4 DCM 세정	양 SU (g) NEM (L) DMI (L)	RT 커플링 시간(Hrs.)	1 DCM 세정	2 30% TFE/DCM 세정
7:C	11L	a) 11L b) 11L, 256ml	3x11L	2x11L	536.7g; 195ml NEM; 3.57L DMI	4.25	11L	2x11L
8:A	11L	a) 11L b) 11L, 256ml	3x11L	2x11L	555.2g; 195ml NEM; 3.64L DMI	4.25	11L	2x11L ⁵
9:T	11.5L	a) 11.5L b) 11.5L 268ml	3x11.5L	2x 11.5L	468.2g; 195ml NEM; 3.72L DMI	4.25	11.5L	2x11.5L
10:C	12L	a) 12L b) 12L, 280ml	3x12L	2x12L	536.7g; 195ml NEM; 3.96L DMI	4.25	12L	2x12L ⁶
11:A	13.5L	a) 13.5L b) 13.5L, 204ml	3x13.5L	2x 13.5L	721.7g; 253ml NEM; 4.02L DMI	4.25	13.5L	2x13.5L
12:A	13.5L	a) 13.5L b) 13.5L, 204ml	3x13.5L	2x 13.5L	721.7g; 253ml NEM; 4.02L DMI	4.25	13.5L	2x13.5L ⁷

[0471]

[0472] ⁵ 수지를 2.5일 동안 이 단계에서 유지한다

[0473] ⁶ 수지를 ½ 일 동안 이 단계에서 유지한다

[0474] ⁷ 수지를 0.4일 동안 이 단계에서 유지한다

[0475] [표 3] 계속

사이클 번호: 서브유닛 (SU)	예비-커플링 처리				커플링 사이클		커플링후 처리	
	1	2	3	4	양 SU (g) NEM (L) DMI (L)	RT 커플링 시간(Hrs.)	1	2
13:DPG	14L	a) 14L b) 14L, 216ml	3x14L	2x14L	941.9g; 253ml NEM; 4.02L DMI	4.25	14L	2x14L
14:DPG	14.5L	a) 14.5L b) 14.5L, 228ml	3x14.5L	2x 14.5L	941.9g; 253ml NEM; 4.1L DMI	4.25	14.5L	2x14.5L ⁸
15:A	15.5L	a) 15.5L b) 15.5L, 254ml	3x15.5L	2x 15.5L	721.7g; 253ml NEM; 4.26L DMI	4.25	15.5L	2x15.5L
16:A	15.5L	a) 15.5L b) 15.5L, 254ml	3x15.5L	2x 15.5L	721.7g; 253ml NEM; 4.26L DMI	4.25	15.5L	2x15.5L ⁹
17:DPG	16L	a) 16L b) 16L, 366ml	3x16L	2x16L	941.9g; 253ml NEM; 4.4L DMI	4.75	16L	2x16L
18:A	16.5L	a) 16.5L b) 16.5L, 378ml	3x16.5L	2x 16.5L	721.7g; 253ml NEM; 4.4L DMI	4.25	16.5L	2x16.5L ¹⁰

[0476]

[0477] ⁸ 수지를 0.4일 동안 이 단계에서 유지한다

[0478] ⁹ 수지를 0.4일 동안 이 단계에서 유지한다

[0479] ¹⁰ 수지를 1.5일 동안 이 단계에서 유지한다

[0480] [표 3] 계속

사이클 번호: 서브유닛 (SU)	예비-커플링 처리				커플링 사이클		커플링후 처리	
	1	2	3	4	양	RT	1	2
	30% TFE/DC M 세정	CYTF A 용액	중화 용액	DCM 세정	SU (g) NEM (L) DMI (L)	커플링 시간(Hr s.)	DCM 세정	30% TFE/D CM 세정
19:T	16.5L	a) 16.5L b) 16.5L, 378ml	3x16.5L	2x 16.5L	608.7g; 253ml NEM; 4.57L DMI	4.25	16.5L	2x16.5 L
20:DPG	17L	a) 17L b) 17L, 390ml	3x17L	2x17L	941.9g; 253ml NEM; 4.57L DMI	4.75	17L	2x17L ¹¹
21:DPG	17L	a) 17L b) 17L, 390ml	3x17L	2x17L	1159.2g ; 311ml NEM; 4.72L DMI	4.25	17L	2x17L
22:C	17.5L	a) 17.5L b) 17.5L, 402ml	3x17.5L	2x 17.5L	858.7g; 311ml NEM; 4.72L DMI	4.75	17.5L	2x17.5 L ¹²
23:A	17.5L	a) 17.5L b) 17.5L, 402ml	3x17.5L	2x 17.5L	888.3g; 311ml NEM; 4.88L DMI	4.25	17.5L	2x17.5 L
24:T	18L	a) 18L b) 18L, 414ml	3x18L	2x18L	749.1g; 311ml NEM; 4.95L DMI	4.25	18L	2x18L ¹³

[0481]

[0482] ¹¹ 수지를 0.3일 동안 이 단계에서 유지한다

[0483] ¹² 수지를 0.4일 동안 이 단계에서 유지한다

[0484] ¹³ 수지를 0.4일 동안 이 단계에서 유지한다

[0485] [표 3] 계속

사이클 번호: 서브유닛 (SU)	예비-커플링 처리				커플링 사이클		커플링후 처리	
	1	2	3	4			1	2
	30% TFE/DCM 세정	CYTFA 용액	중화 용액	DCM 세정	양 SU (g) NEM (L) DMI (L)	RT 커플링 시간(Hrs.)	DCM 세정	30% TFE/DCM 세정
25:T	18L	a) 18L b) 18L, 414ml	3x18L	2x18L	749.1g; 311ml NEM; 5.1L DMI	4.25	18L	2x18L
26:T	18.5L	a) 18.5L b) 18.5L, 426ml	3x18.5L	2x 18.5L	749.1g; 311ml NEM; 5.1L DMI	4.25	18.5L	2x18.5L ¹⁴
27:C	18.5L	a) 18.5L b) 18.5L, 426ml	3x18.5L	2x 18.5L	858.7g; 311ml NEM; 5.25L DMI	4.25	18.5L	2x18.5L
28:T	19L	a) 19L b) 19L, 438ml	3x19L	2x19L	749.1g; 311ml NEM; 5.25L DMI	4.25	19L	2x19L ¹⁵
29:A	19L	a) 19L b) 19L, 438ml	3x19L	2x19L	888.3g; 311ml NEM; 5.41L DMI	4.25	19L	2x19L
30:DPG	19.5L	a) 19.5L b) 19.5L, 450ml	3x19.5L	2x 19.5L	1159.2g; 311ml NEM; 5.44L DMI	4.75	19.5L	2x19.5L

[0486]

[0487] ¹⁴ 수지를 0.4일 동안 이 단계에서 유지한다

[0488] ¹⁵ 수지를 0.3일 동안 이 단계에서 유지한다

[0489] E. 탈보호

[0490] 조합된 절단 용액 및 NMP 세정물을 압력 용기로 이송시켰고, 이에 냉동고에서 -10℃ 내지 -25℃로 냉각된 39.8L의 NH₄OH를 첨가하였다. 압력 용기를 밀봉하고, 16시간 동안 45℃로 가열시키고, 이후 25℃로 냉각시켰다. 에테플리센 미정제 약물 물질을 포함하는 이러한 탈보호 용액을 정제수로 3:1로 희석시켰고, 2M 인산으로 3.0으로 pH를 조정하고, 이후 NH₄OH, HPLC (C18)로 pH 8.03로 조정하였다 73-74% (도 1).

[0491] [표 4] 도 1의 데이터

피크 #	화합물 명칭	체류 시간 (min)	Rel. 체류 시간 생성물	면적 {mAu*min}	Rel.면적 %	플레이트 (USP)
1		2.488	0.381	0.821928	0.18	1105
2		3.047	0.467	17.661449	3.91	4047
3		3.324	0.509	0.818258	0.18	n.a.
4		3.605	0.552	0.465598	0.10	7
5		4.213	0.645	6.558899	1.45	301
6		4.504	0.690	3.324238	0.74	191690
7		5.160	0.790	5.644073	1.25	651
8	AVI-4658	6.531	1.000	332.238891	73.47	2313
9		7.269	1.113	2.063159	0.46	n.a.
10		7.643	1.170	5.556411	1.23	2734
11		8.139	1.246	8.711530	1.93	3572
12		8.382	1.283	4.654783	1.03	1835
13		8.678	1.329	0.562426	0.12	n.a.
14		9.009	1.379	12.031923	2.66	6078
15		9.500	1.455	0.385563	0.09	n.a.
16		9.626	1.474	1.171507	0.26	46084
17		9.898	1.516	0.484362	0.11	21328
18		10.598	1.623	14.589918	3.23	n.a.
19		10.680	1.635	7.520577	1.66	918
20		10.811	1.656	8.604558	1.90	296
21		11.045	1.691	18.351689	4.06	49919

[0492]

[0493] 실시예 2: 에테플리센 미정제 약물 물질의 정제

[0494] 에테플리센 미정제 약물 물질을 포함하는 실시예 1로부터의 탈보호 용액을 ToyoPearl Super-Q 650S 음이온교환 수지 (Tosoh Bioscience)의 칼럼 상에 장입하였고, 17 칼럼 볼륨 (완충액 A: 10 mM 수산화나트륨; 완충액 B: 10 mM 수산화나트륨 중의 1M 염화나트륨)에 걸쳐 0-35% B의 구배로 용출시켰고, 허용가능한 순도 (C18 및 SCX HPLC)의 분획을 정제된 약물 생성물 용액으로 모집하였다. HPLC: 97.74% (C18) 94.58% (SCX; 도 2).

[0495] 정제된 약물 물질 용액을 탈염시키고, 1959g 정제된 에테플리센 약물 물질로 동결건조시켰다. 수율 61.4%; HPLC: 97.7% (C18) 94.6% (SCX; 도 3).

[0496] [표 5] 도 2의 데이터

피크 #	화합물 명칭	체류 시간 (min)	Rel. 체류 시간 생성물	면적 {mAu*min}	Rel.면적 %	플레이트 (USP)
1		6.837	0.750	0.050757	0.058	41574
2		7.405	0.813	0.303271	0.344	841
3		8.086	0.887	1.130007	1.280	13
4		8.615	0.946	2.265128	2.567	761
5	AVI-4658	9.111	1.000	83.468700	94.583	4405
6		10.019	1.100	0.704599	0.798	n.a.
7		11.069	1.215	0.326550	0.370	3044

[0497]

[0498] [표 6] 도 3의 데이터

피크 #	화합물 명칭	체류 시간 (min)	Rel. 체류 시간 생성물	면적 {mAu*min}	Rel.면적 %	플레이트 (USP)
1		6.866	0.751	0.044399	0.063	608
2		7.794	0.852	0.280589	0.397	n.a.
3		8.188	0.895	0.816793	1.156	209
4		8.644	0.945	1.842896	2.608	1147
5	AVI-4658	9.145	1.000	66.857088	94.622	4664
6		10.058	1.100	0.575793	0.815	n.a.
7		11.103	1.214	0.239454	0.339	4375

[0499]

[0500] [표 7] 두문자어

두문자어	명칭
DBU	1,8-디아자바이사이클로헥텐 -7-엔
DCM	디클로로메탄
DIPEA	N,N- 디이소프로필에틸아민
DMI	1,3-디메틸 -2-이미다졸리디온
DTT	디티오프레이틀
IPA	이소프로필알코올
MW	분자량
NEM	N-에틸모르폴린
NMP	N-메틸-2-피롤리돈
RT	실온
TFA	2,2,2-트리플루오로아세트산
TFE	2,2,2-트리플루오로에탄올

[0501]

[0502] 실시예 3: 예시적인 에테프리센 약제학적 조성물

[0503] [표 8]

예시적 조성물 1: 1 mL의 총 용적	
에테플리센	50 mg
염화나트륨, USP	8 mg
염화칼륨, USP	0.2 mg
제 1 인산칼륨, NF	0.2 mg
제 2 인산나트륨 무수물, USP	1.14 mg
주사용 증류수, USP	q.s.

예시적 조성물 2: 2 mL의 총 용적	
에테플리센	100 mg
염화나트륨, USP	16 mg
염화칼륨, USP	0.4 mg
제 1 인산칼륨, NF	0.4 mg
제 2 인산나트륨 무수물, USP	2.28 mg
주사용 증류수, USP	q.s.

예시적 조성물 3: 10 mL의 총 용적	
에테플리센	500 mg
염화나트륨, USP	80 mg
염화칼륨, USP	2 mg
제 1 인산칼륨, NF	2 mg
제 2 인산나트륨 무수물, USP	11.4 mg
주사용 증류수, USP	q.s.

예시적 조성물 4: 1 mL의 총 용적	
에테플리센	50 mg
염화나트륨	8 mg
염화칼륨	0.2 mg
제 1 인산칼륨	0.2 mg
제 2 인산나트륨 무수물	1.14 mg
주사용 증류수	q.s.

예시적 조성물 5: 2 mL의 총 용적	
에테플리센	100 mg
염화나트륨	16 mg
염화칼륨	0.4 mg
제 1 인산칼륨	0.4 mg
제 2 인산나트륨 무수물	2.28 mg
주사용 증류수	q.s.

[0504]

[0505] [표 8] 계속

예시적 조성물 6: 10 mL의 총 용적	
에테플리센	500 mg
염화나트륨	80 mg
염화칼륨	2 mg
제 1 인산칼륨	2 mg
제 2 인산나트륨 무수물	11.4 mg
주사용 증류수	q.s.

[0506]

[0507] 예시적인 조성물 1-6 (표 8) 각각에 대해, 존재하는 물의 양은 약제학적 조성물의 약 50 mg/mL의 에테플리센의 농도를 달성하는데 충분하다. 게다가, 예시적인 조성물의 pH 는 약 7.5이고, 예시적인 조성물의 삼투압은 약 260 mOsm 내지 약 320 mOsm의 범위이다.

[0508] 참조로의 편입

[0509] 본 출원 전반에 인용된 모든 참조문헌 (문헌 참조, 공표된 특허, 공개된 특허 출원, 및 동시계류 중인 특허 출

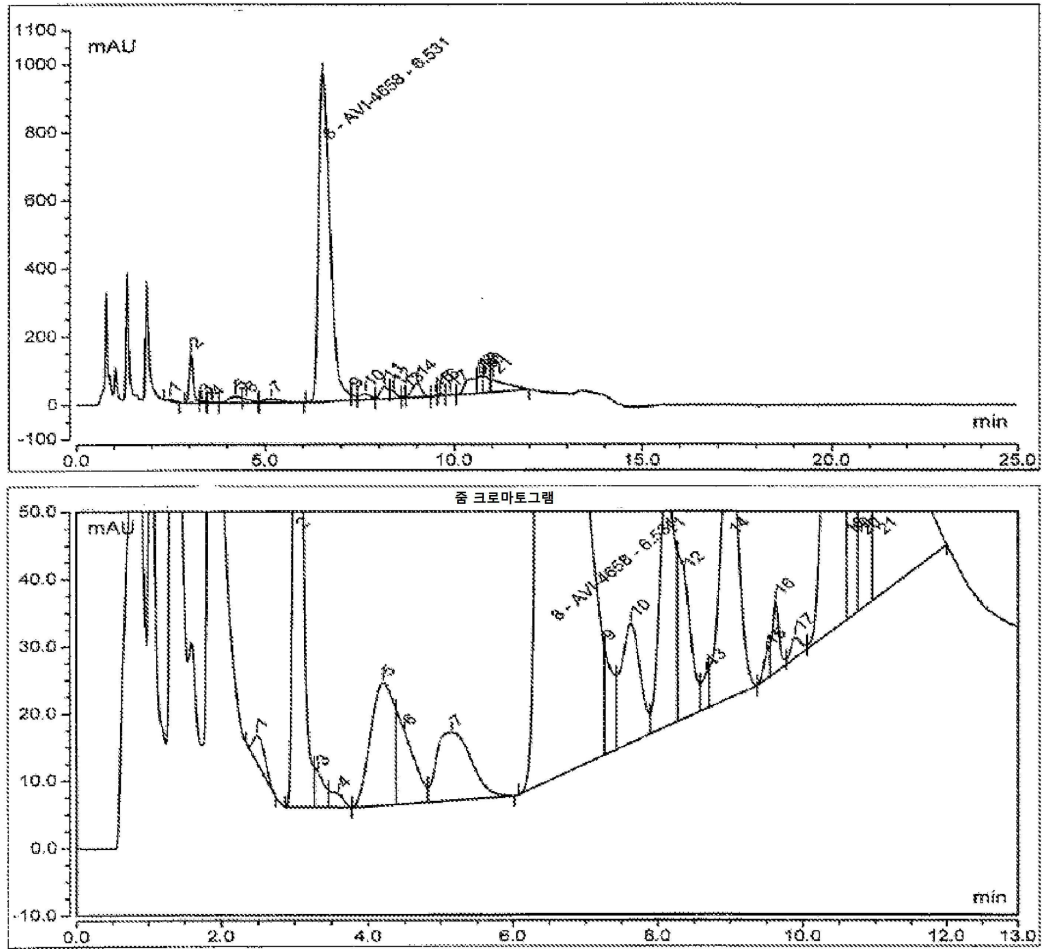
원 포함)은 그 전문이 본원에 명백하게 편입되어 있다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 당해 분야의 숙련자에게 일반적으로 알려진 의미를 따른다.

[0510] **균등물**

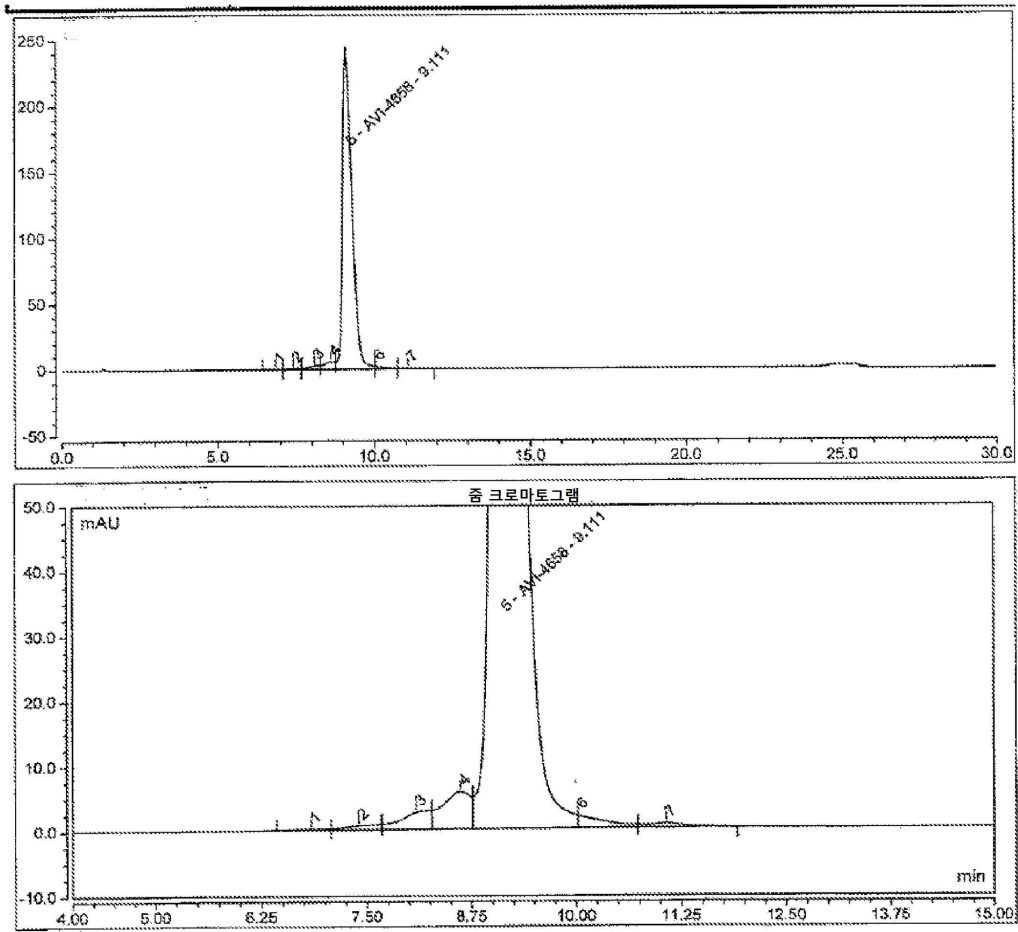
[0511] 당해 분야의 숙련가는 단지 일상적인 실험과정을 사용하여 본원에 기재된 개시내용의 특정 구현예의 다수의 균등물을 인지하거나 또는 확인할 수 있다. 이러한 균등물은 하기 청구항에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2



도면3

