



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I532507 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：100135257

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 29 日

(51)Int. Cl. : A61K9/00 (2006.01)

A61K38/12 (2006.01)

A61P15/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/30 歐洲專利局

10251690.3

(71)申請人：菲瑞茵公司 (荷蘭) FERRING B.V. (NL)

荷蘭

(72)發明人：尼爾森 安德 NILSSON, ANDERS (SE)；瑪蘭 馬帝斯 MALM, MATTIAS (SE)；

衛斯鈕斯奇 凱茲梅茲 WISNIEWSKI, KAZIMIERZ (US)；席克曼 布利塔

SIEKMANN, BRITTA (SE)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

WO 95/01185A1

WO 2008/150305A1

審查人員：吳敏翠

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：7 共 57 頁

(54)名稱

具有經改善之安定性的藥學組成物

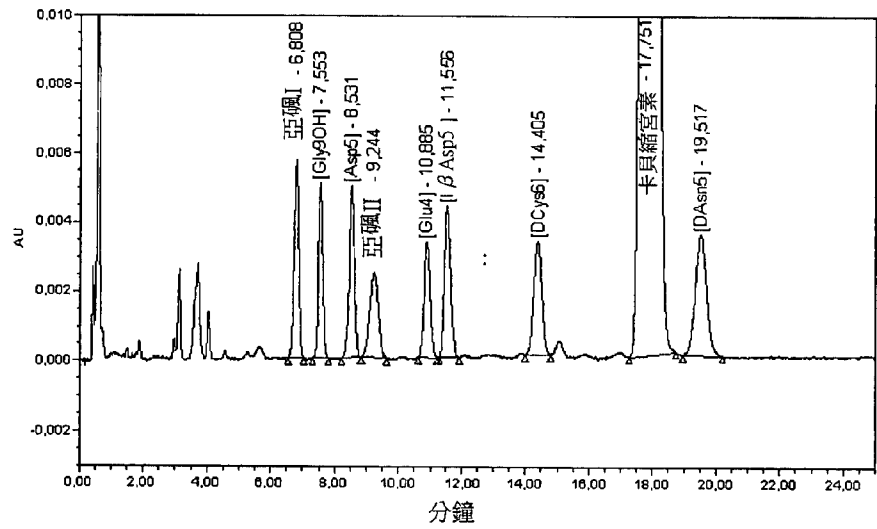
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS HAVING IMPROVED STABILITY

(57)摘要

本發明是有關於具有經改善的安定性的藥學組成物。

The present invention relates to pharmaceutical compositions having improved stability.

指定代表圖：



第1圖



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100135257

※申請日：100.9.29

※IPC 分類：

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

具有經改善之安定性的藥學組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS HAVING IMPROVED
STABILITY

二、中文發明摘要：

本發明是有關於具有經改善的安定性的藥學組成物。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to pharmaceutical compositions having improved stability.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關於藥學組成物，例如用於治療產後出血 (post-partum haemorrhage, PPH) 或其他醫學應用 (medical applications) 的藥學組成物。特別地，它是有關於具有經改善的安定性 [例如在室溫或周圍溫度 (ambient temperature) 下] 的藥學組成物。

【先前技術】

產後出血 (PPH) 在開發中國家以及工業國家中是懷孕相關的死亡率 (pregnancy-related mortality) 以及嚴重發病率 (morbidity) 的主要原因之一。它是一種潛在地生命威脅的情況，這由每年大約 140,000 個死亡、每 4 分鐘 1 個，非常大多數在沒有已使用適當的產科健康照護 (obstetric healthcare) 的婦女之中所證明。雖然該問題是數字地重要的，不是工業國家的所有區域受到相似地影響，並且在歐洲，與產婦出血 (maternal haemorrhage) 有關的死亡速率從一個國家至另一個廣泛地變化。一在歐洲國家內的 11 個區域中以人口為基礎的測量調查顯示嚴重出血的速率在自 0.1% 至 0.9% 的懷孕的範圍內 (MOMS-B group, 1999)。有好的理由相信在臨床實施上的差異對於發病率/死亡率的差異可以是非常重要的。在英國，秘密調查產婦死亡 (涵蓋 1994-1996 年) 顯示：在所有產科單位 (maternity units) 已採取行動建立用於處理第三階段 (third stage) 以及產後出血的方針之後，沒有死亡來自在無併發症的陰道生產 (uncomplicated vaginal

births)的出血(Department of Health et al, 1998)。這個達成支持臨床處理在預防嚴重的產婦出血上具有一關鍵角色的假設。

PPH是難以處理的，因為在分娩單位(delivery unit)中失血(blood loss)的評估是不可靠的。行動通常被採取對應於產婦症狀的發展[諸如低血壓(hypotension)或不適(malaise)]而不是根據所評估的失血。延遲行動是許多嚴重出血的例子原因，並且立即的手術可被需要因為使用其他治療方法所花費的時間將對於病患是危險的。這些考量說出傾向於應用一例行預防投藥一子宮收縮劑(uterotonic)至所有產婦(parturients)的政策。關於此一政策的例子藉由子宮弛緩(uterine atony)對於PPH是最顯著的促成因素的事實而被增加。子宮弛緩是一在子宮肌肉組織(uterine musculature)的狀態(tone)的喪失。正常地，子宮肌肉的收縮壓縮血管以及降低流動。這個增加凝固(coagulation)的可能性並且預防出血(bleeds)。因此，缺乏子宮肌肉收縮(uterine muscle contraction)可引起一急性出血。臨床地，75-80%的產後出血起因於子宮弛緩。

回顧已顯示令人信服的證據在支持例行預防投藥一子宮收縮劑[呈分離的或者作為實體分娩的第三階段的有效處理(Active Management of The Third Stage of Labour, AMTSL)的部分]上；AMTSL通常被定義為一具有3種組份的介入(intervention)：一子宮收縮劑的一預防投藥、早紮臍帶(early cord clamping)以及經控制的臍帶牽引(controlled

cord traction)。再者，AMTSL被顯示在“低風險”與“高風險”婦女中是同樣有效的。現今，在所有陰道的醫院分娩(vaginal hospital deliveries)中一子宮收縮劑藥物作為預防法(prophylaxis)的使用以預防嚴重出血在多數的歐洲是例行的臨床處理，並且該實施是全球地增加。

子宮收縮劑藥物現在可獲得的是催產素(oxytocin)、麥角新鹼(ergometrine)、Syntometrine[®] (催產素與麥角新鹼的一組合)以及米索前列醇(misoprostol)。然而，沒有無缺點的。米索前列醇被口服地(orally)或陰道地(vaginally)投藥，並且要比可注射的子宮收縮劑較少有效的；它一般而言被建議：當可注射的子宮收縮劑是可獲得時它不被使用。Syntometrine[®]在歐洲的僅一些國家被許可。它可能要比單獨的催產素更有效的，但是與更多副作用[特別是噁心(nausea)以及嘔吐(vomiting)]有關。再者，它不適合供使用在具有高血壓(hypertension)、子癇前症(preeclampsia)以及心臟疾病(heart disease)的婦女中，因此降低它用於例行預防使用的適合性。催產素本身具有一短的半衰期的缺點。雖然這個可藉由有如一連續靜脈內注入(continuous intravenous infusion)的投藥以提供持續的子宮收縮活性而防止發生，這個要比一單一注射更不方便的。若有如一單一大丸劑劑量(bolus dose)而被投藥(不管是作為靜脈內的或肌肉內的注射)，結束監測子宮狀態被需要，並且由於短的半衰期，額外的子宮收縮藥物可被需要。

卡貝縮宮素(carbetocin){(1-去胺基-1-單卡巴-2(O-甲

基)-酪胺酸)催產素[(1-desamino-1-monocarba-2(O-methyl)-tyrosine)oxytocin]}是一種具有促效作用(agonist action)的催產素的長效合成類似物(long-acting synthetic analogue)。卡貝縮宮素(PABAL[®]、DURATOCIN[®])現在被核准用於預防在藉由在硬膜外(epidural)或脊椎麻醉(spinal anaesthesia)下的剖腹生產術分娩嬰兒之後的子宮弛緩。在它目前銷售的使用上，卡貝縮宮素的靜脈內投藥提供一大概40分鐘的半衰期[它要比催產素被報導的半衰期(4至10分鐘)更長4至10倍]。然而，使用肌肉內注射，卡貝縮宮素在少於30分鐘內達到高峰血漿濃度(peak plasma concentrations)並且具有一為80%的生物可利用性(W Rath, European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology 147 (2009) 15-20)。因此，卡貝縮宮素具有潛力成為一用於被提供在所有醫院陰道分娩的例行產後出血預防的接近理想藥物，因為它適合於提供方便以及簡單實施的肌肉內注射以及靜脈內投藥這兩者；它具有快速開始的作用；長效的(特別是相較於催產素)；很少與不良的藥物反應有關；以及具有優良的耐受性(tolerability)。在公開的臨床試驗中，卡貝縮宮素已顯示相似於催產素以及Syntometrine[®]的效力(efficacy)或者甚至一朝向更好效力的傾向，在數個結果上被證明：失血(經測量的或評估的)、失血>500 ml的發生率、子宮收縮劑藥物或總子宮收縮劑介入的額外使用。因此，卡貝縮宮素應該在關於預防子宮弛緩以及在陰道分娩之後的過度出血的現今可獲得的選擇上提供一改善。相較於催

產素，它的優點主要是：它將取代連續注入或額外的子宮收縮劑介入的需要。在實施上，卡貝縮宮素有潛力取代2-4小時的產後例行注入治療，和/或改善相對於催產素丸劑注射的結果。再者，任何在額外介入上的降低代表一對於卡貝縮宮素的使用的有利藥物經濟(pharmacoeconomic)例子。與Syntometrine[®]比較，它的優點主要是較佳的耐受性(tolerability)與安全性並且缺乏重大的禁忌(contraindications)。在另一個例子中，卡貝縮宮素較適合於，並且可能促進例行預防使用的實施。

現今的卡貝縮宮素配方(PABAL[®] 100微克/mL溶液用於注射，Ferring Pharmaceuticals Limited)不是室溫(RT)安定的，並且需要在一為2-8°C的溫度下冷藏儲存。因此，對於一室溫安定(例如在25°C以及60%相對溼度)歷時上達2年、容許在救護車(ambulances)中使用的卡貝縮宮素配方有一需要。這將提供一在氣候帶(climatic zone) I/II的優點。更重要地，對於一可在氣候帶III/IV (高溫，例如熱帶的)區域被非冷藏儲存的配方(-那是符合對於這些區域的溫度以及濕度安定性要求，例如，一在30°C以及相對濕度上達75%下被證明的長期溫度安定性)有一需要。氣候帶術語是由FDA與EMA所使用並且是那些熟習此技藝者所熟知的。因此，氣候帶I是一溫和的氣候；氣候帶II是一亞熱帶以及地中海氣候(mediterranean climate)；氣候帶III是熱以及乾燥的；以及氣候帶IV是熱以及潮濕的。

【發明內容】

依據本發明提供一種包含有卡貝縮宮素或它的一藥學活性鹽類的液體組成物(例如一液體藥學組成物);其中該組成物的pH是自5.0至6.0。該組成物的pH可自5.1至6.0,例如自5.2至6、例如自5.26至6。該組成物的pH可自5.15至5.75,例如自5.2至5.65。該組成物的pH可自5.26至5.8,例如自5.26至5.75、例如自5.26至5.7、例如自5.26至5.65、例如5.4至5.65。較佳地,該液體組成物(例如一液體藥學組成物)包含有卡貝縮宮素。

較佳地該組成物是一種包含有卡貝縮宮素或它的一藥學活性鹽類的水性組成物(例如一水性藥學組成物);其中該組成物的pH是自5.0至6.0。該組成物的pH可自5.1至6.0,例如自5.2至6、例如自5.26至6。該組成物的pH可自5.15至5.75,例如自5.2至5.65。該組成物的pH可自5.26至5.8,例如自5.26至5.75、例如自5.26至5.7、例如自5.26至5.65、例如5.4至5.65。將被瞭解的是:本發明的組成物較佳地是一水性溶液。雖然水(例如用於注射的水或WFI)是較佳的溶劑,其他溶劑(水與其他藥學上可接受的溶劑的混合物、藥學上可接受的醇等等)可被使用。

申請人已發現(實施例1至3):一包含有卡貝縮宮素或它的藥學活性鹽類並且具有pH在一被定義的特殊pH範圍內的組成物(例如一藥學組成物)可被儲存在室溫(例如在25°C以及60%相對溼度)歷時一持續期間(例如上達2年)。該組成物在30°C與40°C以及相對溼度上達75%下亦可具有一長期溫度安定性,並且因此適合供使用在帶III/IV區域而不需要

冷藏。

該組成物可包括(包含有)一緩衝劑(buffering agent)(例如一藥學上可接受的緩衝劑)。在此，術語緩衝劑是一能夠驅動一酸性或鹼性溶液至一特定pH狀態並且接著預防一來自那個狀態的變化之試劑；換句話說一緩衝劑是一被添加至一已經酸性或鹼性的溶液以修飾pH並且接著維持該pH在被修飾的位準下的試劑。一般而言一緩衝劑是被包含在一緩衝溶液中並且負責在那些溶液中所看到的緩衝作用的一弱酸或一弱鹼。該緩衝劑可以是，例如，醋酸(acetic acid)、己二酸(adipic acid)、檸檬酸(citric acid)、順丁烯二酸(maleic acid)、琥珀酸(succinic acid)或磷酸鹽(phosphate)[例如磷酸鈉、例如磷酸氫二鈉二水合物(sodium phosphate dibasic dihydrate)]。較佳地，該緩衝劑是琥珀酸。該組成物可包括一單一緩衝劑(亦即，不包括2或更多種緩衝劑)。該組成物可包括2或更多種緩衝劑[例如檸檬酸以及磷酸鹽(例如鈉)]。

在另一個方面，該組成物可包括(包含有)一緩衝溶液。在此，術語緩衝液或緩衝溶液意指一種包括一弱酸與它的共軛鹼(conjugate base)或一弱鹼與它的共軛酸(conjugate acid)的一混合物的溶液，它具有當一小數量的強酸或強鹼被添加時該溶液的pH變化非常少的性質，藉此該緩衝液(溶液)的pH被維持。該緩衝液(溶液)可以是，例如，一包含有檸檬酸以及一檸檬酸鹽(例如檸檬酸鈉)的檸檬酸鹽緩衝液(溶液)；一包含有琥珀酸以及一琥珀酸鹽(例如琥珀酸鈉)的

琥珀酸鹽緩衝液(溶液)、一包含有醋酸以及一醋酸鹽(例如醋酸鈉)的醋酸鹽緩衝液(溶液)；一包含有檸檬酸以及磷酸鹽的檸檬酸鹽/磷酸鹽緩衝液(溶液)；或者一包含有例如磷酸(單鈉)以及它的共軛鹼[磷酸氫二鈉(disodium phosphate)]的磷酸鹽緩衝液(溶液)。一較佳的緩衝液是一琥珀酸鹽緩衝液。該組成物可包括一單一緩衝液(亦即，不包括2或更多種的緩衝液)。該組成物可包括2或更多種的緩衝液。

申請人已發現：琥珀酸緩衝劑(或一琥珀酸鹽緩衝液的使用)的包括可提供有效的室溫安定性(例如，在25°C以及60%相對溼度)同時可能給予額外的優點-例如，一琥珀酸緩衝劑或琥珀酸鹽緩衝液的使用相較於其它緩衝配方可有助於降低注射位址反應以及相關的疼痛。

卡貝縮宮素在該液體(組成物，例如水性組成物)的濃度可自0.01至55 mg/mL (例如0.01至50 mg/mL、例如0.01至10 mg/mL、例如0.01至1.5 mg/mL)，較佳地0.05至0.5 mg/mL (例如0.1 mg/mL)。卡貝縮宮素在該液體(組成物，例如水性組成物)的濃度可以是，例如，1mg/mL、10 mg/mL、50 mg/mL等等。

本發明的組成物可進一步包含有一抗氧化劑(anti-oxidant)。該抗氧化劑可以是在本技藝中所通常使用的任何抗氧化劑，例如被核准供使用作為一藥學賦形劑(pharmaceutical excipient)的任何抗氧化劑。例如，該抗氧化劑可以是甲硫胺酸(methionine)、EDTA、丁基化羥基甲苯(butylated hydroxy toluene)、偏亞硫酸氫鈉(sodium

metabisulfite) 等等。較佳地該抗氧化劑是呈一為0.01%至10% (w/v)[例如0.05%至5% (w/v)]、最佳地0.08%至1% (w/v)的數量存在。較佳地該抗氧化劑是甲硫胺酸、EDTA，或甲硫胺酸與EDTA的一組合。例如，該抗氧化劑可以是甲硫胺酸並且呈一為0.1% w/v (或1 mg/mL-參見實施例2)的數量存在。

該組成物可進一步包含有一等滲劑(isotonicity agent)。等滲劑[例如甘露糖醇(mannitol)或NaCl]是此技藝者所熟知的。較佳地該等滲劑是呈一足以提供一等滲組成物(溶液)的數量[例如呈一為0.01%至10% (w/v)的數量]存在。較佳地該等滲劑是甘露糖醇。若該等滲劑是甘露糖醇，它可呈一為0.5%至7.5% (w/v)、更佳地4.0%至5.5% (w/v)[例如5.0% (w/v)]的數量存在。若該等滲劑是甘露糖醇，它可呈一為0.05%至7.5% (w/v)的數量存在。若該等滲劑是NaCl，它可呈一為0.05%至1.2% (w/v)、更佳地0.08%至1% (w/v)[例如0.9% (w/v)]的數量存在。該等滲劑可呈一為0.1至100 mg/mL (例如0.5至7 mg/mL、例如1至5 mg/mL)的數量存在。例如，若該等滲劑是甘露糖醇，它可呈一為5至75 mg/mL [例如40至55 mg/mL(參見例如表3a)]的數量存在。若該等滲劑是NaCl，它可呈一為0.5至12 mg/mL [例如8至10 mg/mL (參見例如表3b)、例如7.5 mg/mL (參見例如表6)]的數量存在。

該組成物可用於任何途徑的藥物投藥，例如口服的(oral)、直腸的(rectal)、頰的(buccal)、鼻的(nasal)、陰道的

(vaginal)、穿皮的(transdermal)[例如貼片技術(patch technology)]；非經腸道的(parenteral)、靜脈內的(intravenous)、肌肉內的(intramuscular)或皮下注射(subcutaneous injection)；腦池內的(intracisternal)、陰道內的(intravaginal)、腹膜內的(intraperitoneal)、局部的(local)[粉末(powders)、軟膏(ointments)或滴劑(drops)]或有如一類的或鼻的噴霧(nasal spray)。較佳地該組成物是一可注射的組成物或可注射的配方。可注射的配方可在任何適合的容器中被提供，例如安瓶(ampoule)、小玻璃瓶(vial)、預填充的注射器(pre-filled syringe)、注射裝置(例如，單一使用注射裝置，諸如根據標記Uniject由Becton Dickinson所販賣的那個)、注射匣(injection cartridge)、安瓶(ampoule)、(多-)劑量筆[(multi-) dose pen]以及類似之物。較佳地該組成物是用於肌肉內的投藥(例如肌肉內的注射)或靜脈內的投藥(例如，IV注射)。

該組成物可包括一增強劑(enhancer)、一增強有效劑量(例如在鼻的投藥之後增強該有效劑量)的賦形劑。該增強劑可以是在本技藝中所通常使用的任何增強劑，例如被核准供使用作為一藥學賦形劑的任何增強劑。該增強劑可以是，例如，甲基- β -環糊精(methyl- β -cyclodextrin)、聚山梨糖醇酯 80 (Polysorbate 80)、羧甲基纖維素(carboxymethylcellulose)或羥基丙基甲基纖維素(hydroxypropylmethylcellulose)。

本發明的組成物可供使用在治療或預防子宮弛緩。該

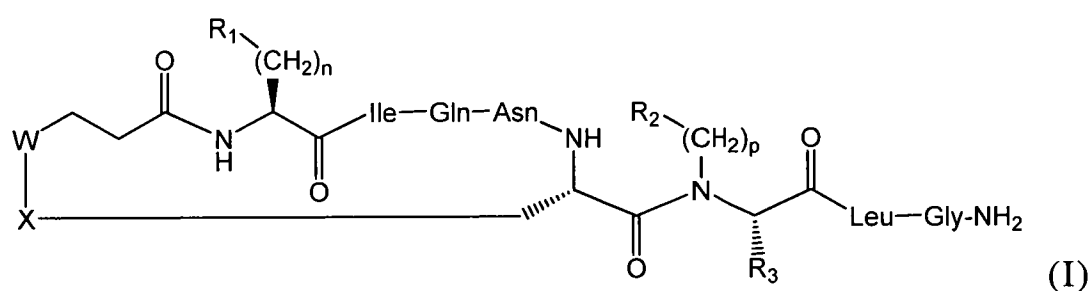
等組成物可供使用在治療或預防在陰道分娩嬰兒以後的子宮弛緩。該等組成物可供使用在治療或預防在藉由剖腹生產術分娩嬰兒(例如藉由在硬膜外或脊椎麻醉下剖腹生產術分娩嬰兒)以後的子宮弛緩。該等組成物可供使用在治療或預防例如在一發展PPH的風險下的病患中的子宮弛緩。該等組成物可供使用在治療或預防在陰道分娩(嬰兒)以後的出血(例如過度出血)。本發明的組成物可供使用作為一子宮收縮配方(uteronic formulation)。本發明的組成物可用於在陰道分娩嬰兒以後的(例如例行的)投藥。

依據本發明在一進一步方面提供一種治療或預防子宮弛緩(例如在陰道分娩嬰兒或藉由剖腹生產術分娩嬰兒之後，或者在一發展PPH的風險下的病患中)的方法或者一種治療或預防在陰道分娩以後的過度出血之方法，其包含有一個投藥給一需要它的病患一如上面所陳述的組成物的步驟。

較佳的是本發明的組成物不包括一種四級胺化合物[諸如氯化苄烷銨(benzalkonium chloride)]。較佳的是本發明的組成物不包括一對羥基苯甲酸酯防腐劑(parahydroxybenzoate preservative)或一對羥基苯甲酸酯防腐劑與一共溶劑(cosolvent)的一組合。較佳的是本發明的組成物具有一少於2 mM (例如0.195mM或更少、例如0.1 nM或更少)的二價金屬離子(divalent metal ions)的含量。較佳的是本發明的組成物不包括一助溶劑(solubilizer)。較佳的是本發明的組成物不包括甲基- β -環糊精。

在本發明的另一個方面，提供卡貝縮宮素或其他藥學

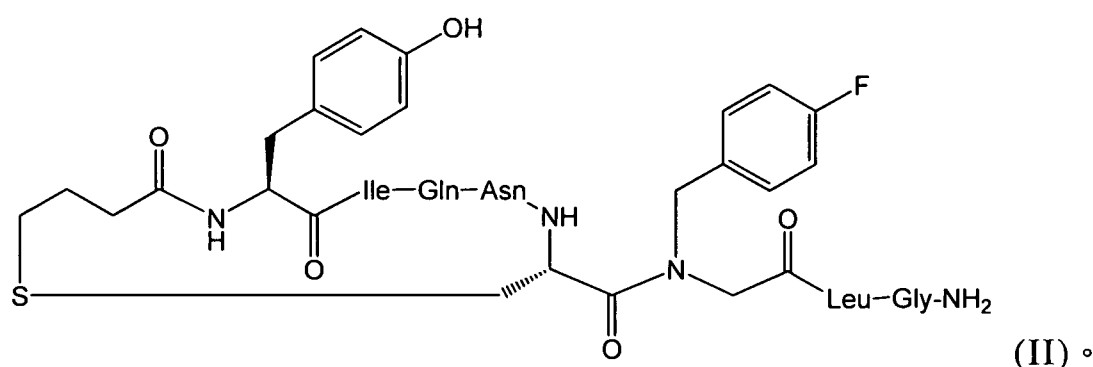
活性化合物(例如其他藥學活性胜肽或藥學活性小分子)的經安定化配方。因此，依據本發明在一進一步方面提供一液體(例如水性)組成物，其包含有：一藥學活性化合物或它的鹽類；以及一抗氧化劑；其中該組成物的pH是自5.0至6.0。該組成物的pH可自5.1至6.0，例如自5.2至6、例如自5.26至6。該組成物的pH可自5.15至5.75，例如自5.2至5.65。該組成物的pH可自5.0至5.9，例如自5.1至5.9、例如5.2至5.8。該組成物的pH可自5.26至5.8，例如自5.26至5.75、例如自5.26至5.7、例如自5.26至5.65、例如5.4至5.65。該藥學活性化合物可以是卡貝縮宮素。該組成物可用於鼻的投藥。該藥學活性化合物可以是一具有下列化學式(I)的化合物或者它的溶劑合物(solvate)或藥學上可接受的鹽類：



其中：n是選自於0、1以及2；p是選自於0、1、2、3、4、5以及6；R₁是選自於選擇性地被取代以至少一OH、F、Cl、Br、烷基或O-烷基取代基的芳基；R₂是選自於R₄、H、烷基、環烷基(cycloalkyl)、芳基以及5-與6-員雜芳香族環系統(5- and 6-membered heteroaromatic ring systems)；R₃是選自於H以及一至R₂的共價鍵(當R₂是R₄時)以形成一環結構；R₄是被取代以至少一O-烷基、S-烷基或OH取代基的C₁₋₆烷撐部分(alkylene moiety)；W與X各個獨立地被選自於CH₂以及S，但

不可兩者都是CH₂；烷基是選自於C₁₋₆直鏈(straight)以及C₄₋₈支鏈(branched chain)烷基並且選擇性地具有至少一羥基取代基；芳基是選自於苯基以及單-或多取代的苯基(poly-substituted phenyl)；有條件的是：當R₂是H、p是1、R₃是H、n是1以及W與X這兩者是S時，R₁不是4-羥基苯基。在上面以及在此，芳基代表一選自於苯基以及單-或多取代的苯基之芳香族基團；該等取代基部分若存在可被選自於氟(F)、氯(Cl)與溴(Br)原子以及烷基、羥基(-OH)、烷氧基(alkoxy)(-O-烷基)以及烷硫基(alkylthio)(-S-烷基)。較佳地該藥學活性化合物是一依據上面化學式(I)的化合物，有條件的是：當R₂是H、p是0、R₃是H、n是1以及W與X這兩者是S時，R₁不是4-羥基苯基。這些化合物、它們的醫學用途以及它們的製備的它們的方法被揭示在 Ferring B.V. 的 WO2009/122285 (國際專利申請案第PCT/IB2009/005351號)。

較佳地該藥學活性化合物是卡巴-1-[4-FBzlGly⁷]dOT {carba-1-[4-FBzlGly⁷]dOT}，其中4-FBzlGly是N-(4-氟苯甲基)甘胺酸[N-(4-fluorobenzyl)glycine]。卡巴-1-[4-FBzlGly⁷]dOT是一種亦被知曉為FE 202767的催產素類似物(analogue)。FE 202767具有下列化學式(II)的結構：



FE 202767 是一被評估用於臨床用途的選擇性催產素受體促效劑(selective oxytocin receptor agonist)。具有化學式(II)的FE 202767、它的一些醫學用途以及它的製備的方法被揭示在WO2009/122285。FE202767是Ferring B.V.的WO2009/122285 (國際專利申請案第PCT/IB2009/005351號)的實施例49。

胜肽催產素促效劑(諸如在WO2009/122285所揭示的那些)被預期藉由鼻內的途徑(intranasal route)(亦即，鼻內投藥)而被遞送。這個類型的鼻內配方一般而言被包含在(以及被投藥使用)噴霧裝置，其中該藥物在惰性大氣下保持在溶液中(例如在一為0.05 - 2 mg/mL的活性化合物的濃度下)歷時一時間的延長期間(上達2年)。因此對於催產素促效劑/類似物{諸如卡巴-1-[4-FBzlGly⁷]dOT (FE 202767)}的室溫安定配方有一需要，例如以避免冷藏的需要。

該組成物可包含有一緩衝劑，例如醋酸、己二酸、檸檬酸、順丁烯二酸、琥珀酸或磷酸鹽(例如鈉)。該組成物可包括一單一緩衝劑。該組成物可包括超過一種緩衝劑[例如可包含有檸檬酸以及磷酸鹽(例如鈉)]。該組成物可包含有一緩衝液(溶液)，例如，一包含有檸檬酸以及一檸檬酸鹽(例如檸檬酸鈉)的檸檬酸鹽緩衝液(溶液)；一包含有琥珀酸以及一琥珀酸鹽(例如琥珀酸鈉)的琥珀酸鹽緩衝液(溶液)、一包含有醋酸以及一醋酸鹽(例如醋酸鈉)的醋酸鹽緩衝液(溶液)；一包含有檸檬酸以及磷酸鹽的檸檬酸鹽/磷酸鹽緩衝液(溶液)；或者一磷酸鹽緩衝液(溶液)。然而，較佳的是：若

該藥學活性化合物是 1-去胺基-8-D-精胺酸加壓素 (1-deamino-8-D-arginine vasopressin)[去胺加壓素 (desmopressin)]，該緩衝劑不是蘋果酸(malic acid)(和/或該組成物不包括蘋果酸緩衝液)。

該藥學上可接受的化合物在該液體(水性)組成物中的濃度可以是，例如，0.01至5 mg/mL。

卡貝縮宮素在該液體(水性)組成物中的濃度可以自 0.01至55 mg/mL (例如 0.01至50 mg/mL、例如 0.01至10 mg/mL、例如 0.01至1.5 mg/mL)，較佳地 0.05至0.5 mg/mL (例如 0.1 mg/mL)。卡貝縮宮素在該液體(組成物，例如水性組成物)中的濃度可以是，例如，1 mg/mL、10 mg/mL、50 mg/mL等等。

該具有化學式(II)的化合物在該液體(水性)組成物中的濃度可以自 0.01至4 mg/mL (例如 0.05至2 mg/mL)，更佳地 0.1至1.4 mg/mL，最佳地 0.2至0.7 mg/mL。

本發明的這個方面的組成物包含有一抗氧化劑。該抗氧化劑可以是在本技藝中所通常使用的任何抗氧化劑，例如被核准供使用作為一藥學賦形劑的任何抗氧化劑。例如，該抗氧化劑可以是甲硫胺酸、EDTA、丁基化羥基甲苯、偏亞硫酸氫鈉等等。較佳地該抗氧化劑是呈一為 0.01%至 10% (w/v)[例如 0.05%至 5% (w/v)]、最佳地 0.08%至 1% (w/v) 的數量存在。較佳地該抗氧化劑是甲硫胺酸、EDTA，或甲硫胺酸與 EDTA 的一組合。在一實例中，該抗氧化劑是甲硫胺酸並且呈一為 0.5% w/v 的數量存在。在一實例中，該抗

氧化劑是EDTA並且呈一為0.1% w/v的數量存在。

該組成物可進一步包含有一等滲劑。等滲劑(例如甘露糖醇或NaCl)是此技藝所熟知的。較佳地該等滲劑是呈一足以提供一等滲組成物(溶液)的數量[例如呈一為0.01%至10% (w/v)的數量]存在。較佳地該等滲劑是甘露糖醇。若該等滲劑是甘露糖醇，它可呈一為0.5%至7.5% (w/v)、更佳地4.0%至5.5% (w/v)[例如5.0% (w/v)]的數量存在。若該等滲劑是甘露糖醇，它可呈一為0.05%至7.5% (w/v)的數量存在。若該等滲劑是NaCl，它可呈一為0.05%至1.2% (w/v)、更佳地0.08%至1% (w/v)[例如0.9% (w/v)]的數量存在。該等滲劑可呈一為0.1至100 mg/mL (例如0.5至7 mg/mL、例如1至5 mg/mL)的數量存在。例如，若該等滲劑是甘露糖醇，它可呈一為5至75 mg/mL (例如40至55 mg/mL)的數量存在。若該等滲劑是NaCl，它可呈一為0.5至12 mg/mL (例如8至10 mg/mL)的數量存在。

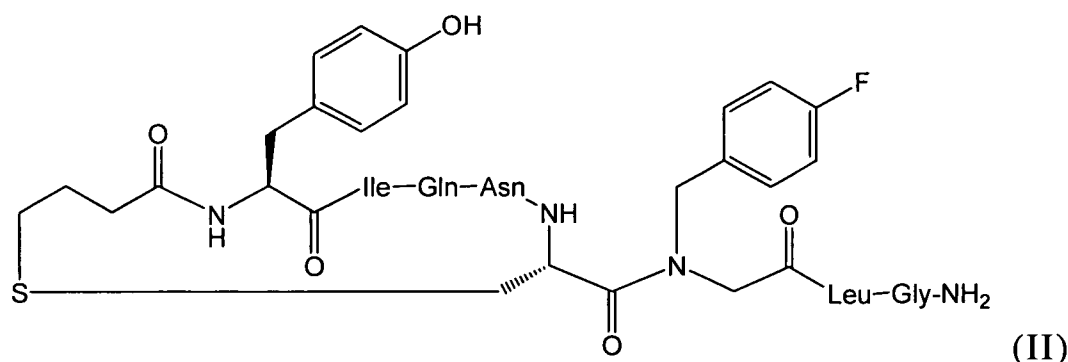
該組成物可用於任何途徑的藥物投藥，例如口服的、直腸的、頰的、鼻的、陰道的、穿皮的(例如貼片技術)；非經腸道的、靜脈內的、肌肉內的或皮下注射；腦池內的、陰道內的、腹膜內的、局部的(粉末、軟膏或滴劑)或有如一頰的或鼻的噴霧。較佳地該組成物是用於鼻的投藥(例如是一鼻的噴霧)。如上面所指示的，適合於鼻內投藥的組成物被預期在室溫下在溶液中維持安定歷時一時間的延長期間。

該組成物可包括一增強劑、一增強有效劑量(例如在鼻的投藥之後增強該有效劑量)的賦形劑。該增強劑可以是在

本技藝中所通常使用的任何增強劑，例如被核准供使用作為一藥學賦形劑的任何增強劑。該增強劑可以是，例如，甲基-β-環糊精、聚山梨糖醇酯80、羧甲基纖維素或羥基丙基甲基纖維素。

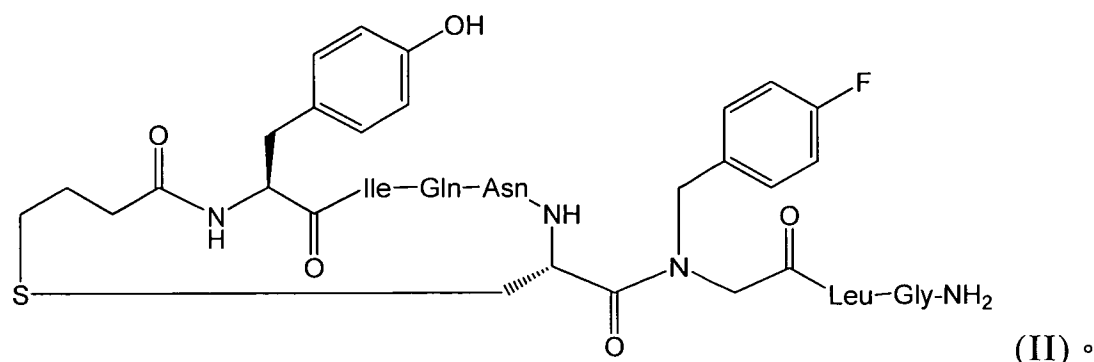
較佳的是本發明的組成物不包括一種四級胺化合物(諸如氯化苄烷銨)。較佳的是本發明的組成物不包括一對羥基苯甲酸酯防腐劑或對羥基苯甲酸酯防腐劑與一共溶劑的一組合。較佳的是本發明的組成物具有一少於2 mM (例如0.195mM或更少、例如0.1 nM或更少)的二價金屬離子的含量。較佳的是本發明的組成物不包括一助溶劑。較佳的是本發明的組成物不包括甲基-β-環糊精。

依據本發明，在一進一步的方面，提供一液體(例如水性)組成物，其包含有一依據下列化學式(II)的藥學活性化合物：



或它的(藥學上可接受的)鹽類；其中該組成物的pH是自5.0至6.0。該組成物的pH可自5.0至5.9，例如自5.1至5.9、例如5.2至5.8。該組成物的pH可自5.1至6.0，例如自5.2至6、例如自5.26至6。該組成物的pH可自5.15至5.75，例如自5.2至5.65。該組成物的pH可自5.26至5.8，例如自5.26至5.75、例如自5.26至5.7、例如自5.26至5.65、例如5.4至5.65。較佳

地，該液體(例如水性)組成物包含有一依據下列化學式(II)的藥學活性化合物：



該組成物可用於任何途徑的藥物投藥，例如口服的、直腸的、頰的、鼻的、陰道的、穿皮的(例如貼片技術)；非經腸道的、靜脈內的、肌肉內的或皮下注射；腦池內的、陰道內的、腹膜內的、局部的(粉末、軟膏或滴劑)或有如一頰的或鼻的噴霧。較佳地該組成物是用於鼻的投藥(例如是一鼻的噴霧)。如上面所指示的，適合於鼻內投藥的組成物被預期在室溫下在溶液中維持安定歷時一時間的延長期間。明顯地，申請人已發現：該具有上面化學式(II)的化合物的組成物在特別適合於鼻的投藥的pH值下可提供此安定性，而不需要注入一抗氧化劑(參見實施例7)。

該組成物可包含有一緩衝劑，例如醋酸、己二酸、檸檬酸、順丁烯二酸、琥珀酸或磷酸鹽(例如鈉)。該組成物可包括一單一緩衝劑。該組成物可包括超過一種緩衝劑[例如可包含有檸檬酸以及磷酸鹽(例如鈉)]。該組成物可包含有一緩衝液(溶液)，例如，一包含有檸檬酸以及一檸檬酸鹽(例如檸檬酸鈉)的檸檬酸鹽緩衝液(溶液)；一包含有琥珀酸以及一琥珀酸鹽(例如琥珀酸鈉)的琥珀酸鹽緩衝液(溶液)、一

包含有醋酸以及一醋酸鹽(例如醋酸鈉)的醋酸鹽緩衝液(溶液);一包含有檸檬酸以及磷酸鹽的檸檬酸鹽/磷酸鹽緩衝液(溶液);或者一磷酸鹽緩衝液(溶液)。

較佳地該藥學組成物包含有一檸檬酸鹽/磷酸鹽緩衝液並且該pH是自5.1至6.0(例如自5.2至6、例如自5.26至6)。

較佳地該藥學組成物包含有一琥珀酸鹽緩衝液或一檸檬酸鹽緩衝液並且該pH是自5.0至5.9(例如5.0至5.8、例如自5至5.7)。

在該液體(水性)組成物中的該具有化學式(II)的化合物的濃度可自0.01至4 mg/mL(例如0.05至2 mg/mL)、更佳地0.1至1.4 mg/mL、最較佳地0.2至0.7 mg/mL。

本發明的這個方面的組成物進一步包含有一抗氧化劑。該抗氧化劑可以是在本技藝中所通常使用的任何抗氧化劑,例如被核准供使用作為一藥學賦形劑的任何抗氧化劑。例如,該抗氧化劑可以是甲硫胺酸、EDTA、丁基化羥基甲苯、偏亞硫酸氫鈉等等。較佳地該抗氧化劑是呈一為0.01%至10% (w/v)[例如0.05%至5% (w/v)]、最佳地0.08%至1% (w/v)的數量存在。較佳地該抗氧化劑是甲硫胺酸、EDTA,或甲硫胺酸與EDTA的一組合。在一實例中,該抗氧化劑是甲硫胺酸並且呈一為0.5% w/v的數量存在。在一實例中,該抗氧化劑是EDTA並且呈一為0.1% w/v的數量存在。

該組成物可進一步包含有一等滲劑。等滲劑(例如甘露糖醇或NaCl)是此技藝所熟知的。較佳地該等滲劑是呈一足以提供一等滲組成物(溶液)的數量[例如呈一為0.01%至

10% (w/v)的數量]存在。較佳地該等滲劑是甘露糖醇。若該等滲劑是甘露糖醇，它可呈一為0.5%至7.5% (w/v)、更佳地4.0%至5.5% (w/v)[例如5.0% (w/v)]的數量存在。若該等滲劑是甘露糖醇，它可呈一為0.05%至7.5% (w/v)的數量存在。若該等滲劑是NaCl，它可呈一為0.05%至1.2% (w/v)、更佳地0.08%至1% (w/v)[例如0.9% (w/v)]的數量存在。該等滲劑可呈一為0.1至100 mg/mL (例如0.5至7 mg/mL、例如1至5 mg/mL)的數量存在。例如，若該等滲劑是甘露糖醇，它可呈一為5至75 mg/mL (例如40至55 mg/mL)的數量存在。若該等滲劑是NaCl，它可呈一為0.5至12 mg/mL (例如8至10 mg/mL)的數量存在。

較佳的是本發明的組成物不包括一種四級胺化合物(諸如氯化苄烷銨)。較佳的是本發明的組成物不包括一對羥基苯甲酸酯防腐劑或對羥基苯甲酸酯防腐劑與一溶劑的一組合。較佳的是本發明的組成物具有一少於2 mM (例如0.195mM或更少、例如0.1 nM或更少)的二價金屬離子的含量。較佳的是本發明的組成物不包括一助溶劑。較佳的是本發明的組成物不包括甲基-β-環糊精。

依據本發明在一進一步方面，提供一種治療或預防子宮弛緩[例如，治療或預防在陰道分娩嬰兒之後的子宮弛緩、治療或預防在藉由剖腹生產術分娩嬰兒(例如藉由在硬膜外或脊椎麻醉下剖腹生產術分娩嬰兒)之後的子宮弛緩，或者治療或預防在一發展PPH的風險下的病患中的子宮弛緩]的方法或者一種治療或預防在陰道分娩(嬰兒)以後

的出血(過度出血)的方法，其包含有投藥給一需要它的病患一種包含有卡貝縮宮素或它的一藥學活性鹽類的液體(例如水性)藥學組成物；其中該組成物的pH是自5.0至6.0。該組成物的pH可自5.1至6.0，例如自5.2至6、例如自5.26至6。該組成物的pH可自5.15至5.75，例如自5.2至5.65。該組成物的pH可自5.26至5.8，例如自5.26至5.75、例如自5.26至5.7、例如自5.26至5.65、例如5.4至5.65。

依據本發明在一進一步方面，提供一部件(parts)的套組(kit)，其包含有：一包含有卡貝縮宮素或它的一藥學活性鹽類的液體(例如水性)藥學組成物，其中該組成物的pH是自5.0至6.0；以及一用於該組成物的容器[例如，安瓶、小玻璃瓶、預填充的注射器、注射裝置(例如單一使用注射裝置，諸如根據標記Uniject由Becton Dickinson所販賣的那個)、注射匣、安瓶、多-劑量筆]，選擇性地具有分開的注射構件(separate injection means)(例如若需要用於投藥)，選擇性地具有用於投藥該組成物的指示(instructions)。該組成物的pH可自5.1至6.0，例如自5.2至6、例如自5.26至6。該組成物的pH可自5.15至5.75，例如自5.2至5.65。該組成物的pH可自5.26至5.8，例如自5.26至5.75、例如自5.26至5.7、例如自5.26至5.65、例如5.4至5.65。

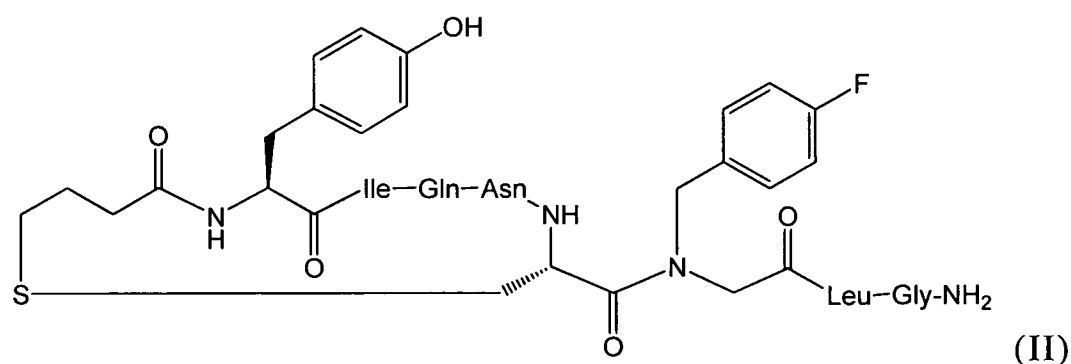
依據本發明在一進一步方面，提供一部件的套組，其包含有：一包含有一藥學活性化合物(例如卡貝縮宮素)或它的鹽類以及選擇性地一抗氧化劑的液體(例如水性)藥學組成物，其中該組成物的pH是自5.0至6.0；以及一用於該組成

物的容器[例如小玻璃瓶、預填充的注射器、注射裝置(例如單一使用預填充的注射裝置，諸如根據標記Uniject由Becton Dickinson所販賣的那個)、注射匣、安瓶、多-劑量筆]，選擇性地具有分開的注射構件(例如若需要用於投藥)，選擇性地具有用於投藥該組成物的指示。該組成物的pH可自5.1至6.0，例如自5.2至6、例如自5.26至6。該組成物的pH可自5.15至5.75，例如自5.2至5.65。該組成物的pH可自5.26至5.8，例如自5.26至5.75、例如自5.26至5.7、例如自5.26至5.65、例如5.4至5.65。

依據本發明在一進一步方面，提供一種治療或預防泌乳受損病況(compromised lactation conditions)、引產損傷(labour induction impairment)、子宮弛緩病況(uterine atony conditions)、過度出血(excessive bleeding)、發炎(inflammation)、疼痛(pain)、腹痛(abdominal pain)、背痛(back pain)、男性與女性性功能障礙(male and female sexual dysfunction)、急躁性腸症候群(irritable bowel syndrome, IBS)、便秘(constipation)、胃腸阻塞(gastrointestinal obstruction)、自閉症(autism)、壓力(stress)、焦慮(anxiety)、憂鬱(depression)、焦慮疾患(anxiety disorder)、手術失血(surgical blood loss)、產後出血、創傷癒合(wound healing)、感染(infection)、乳房炎(mastitis)、胎盤分娩損傷(placenta delivery impairment)、骨質疏鬆症(osteoporosis)的方法，以及一種用於診斷癌症以及胎盤功能不全(placental insufficiency)的方法，其包含有：投藥給一需要它的病患一

包含有一依據如上面所定義的化學式(I)或(II)的藥學化合物或它們的一藥學活性鹽類的液體(例如水性)藥學組成物；其中該組成物的pH是自5.0至6.0。該組成物的pH可自5.1至6.0，例如自5.2至6、例如自5.26至6。該組成物的pH可自5.0至5.9，例如自5.1至5.9、例如5.2至5.8。該組成物的pH可自5.15至5.75，例如自5.2至5.65。該組成物的pH可自5.26至5.8，例如自5.26至5.75、例如自5.26至5.7、例如自5.26至5.65、例如5.4至5.65。

依據本發明在一進一步方面，提供一部件的套組，其包含有：一包含有卡貝縮宮素或一依據下列化學式(II)的藥學活性化合物：



或者它們的一藥學活性鹽類的液體(例如水性)藥學組成物，其中該組成物的pH是自5.0至6.0；以及一用於該組成物的容器[例如安瓶、小玻璃瓶、預填充的注射器、注射裝置(例如單一使用注射裝置，諸如根據標記Uniject由Becton Dickinson所販賣的那個)、注射匣、安瓶、多-劑量筆]，選擇性地具有分開的注射構件(例如若需要用於投藥)，選擇性地具有用於投藥該組成物的指示。該組成物的pH可自5.0至5.9，例如自5.1至5.9、例如5.2至5.8。該組成物的pH可自5.1

至6.0，例如自5.2至6、例如自5.26至6。該組成物的pH可自5.15至5.75，例如自5.2至5.65。該組成物的pH可自5.26至5.8，例如自5.26至5.75、例如自5.26至5.7、例如自5.26至5.65、例如5.4至5.65。

依據本發明在一進一步方面，提供一部件的套組，其包含有：一包含有一藥學活性化合物[例如，卡貝縮宮素、一具有上面化學式(I)或(II)的化合物]或它的鹽類以及選擇性地一抗氧化劑的液體(例如水性)藥學組成物，其中該組成物的pH是自5.0至6.0；以及一用於該組成物的容器[例如小玻璃瓶、預填充的注射器、注射裝置(例如單一使用預填充的注射裝置，諸如根據標記Uniject由Becton Dickinson所販賣的那個)、注射匣、安瓶、多-劑量筆]，選擇性地具有分開的注射構件(例如若需要用於投藥)，選擇性地具有用於投藥該組成物的指示。該組成物的pH可自5.1至6.0，例如自5.2至6、例如自5.26至6。該組成物的pH可自5.0至5.9，例如自5.1至5.9、例如5.2至5.8。該組成物的pH可自5.15至5.75，例如自5.2至5.65。該組成物的pH可自5.26至5.8，例如自5.26至5.75、例如自5.26至5.7、例如自5.26至5.65、例如5.4至5.65。

圖式簡單說明

本發明現在將參考附加的圖示而被例示說明，其中：

第1圖顯示卡貝縮宮素與降解產物(degradation products)的一雜質混合的一UPLC層析圖(chromatogram)；

第1a圖顯示卡貝縮宮素與降解產物的化學式；

第2圖顯示有如一時間函數的降解(水解)產物[Gly⁹OH]卡貝縮宮素(參見第1a圖)在抗氧化劑研究樣品中的含量(固定的pH)；

第3圖顯示有如一時間函數的降解(氧化)產物亞砷II卡貝縮宮素(sulfoxide II carbetocin)(參見第1a圖)在抗氧化劑研究樣品中的含量(固定的pH)；

第4圖顯示在不同的pH下的個別降解產物(pH研究，固定的抗氧化劑)；

第5圖顯示在不同的pH下的降解產物的總和(pH研究，固定的抗氧化劑)；

第6圖顯示FE 202767在經選擇的緩衝液中的安定性；以及

第7圖顯示如在實施例3A所描述的在40°C 以及75%相對溼度(R.H.)下12個月之後各種不同的卡貝縮宮素配方的雜質的總和。

【實施方式】

分析方法

這個是用於下面的卡貝縮宮素實施例(實施例1至6)的分析方法。

所有溶液在一Waters Acquity UPLC [超高壓液相層析(Ultra-high Pressure Liquid chromatography)]系統上使用溶劑成分不變的條件(isocratic)而被分析。移動相(mobile phase)是配於5 mM無緩衝醋酸銨(unbuffered ammonium acetate)(Fluka, Ultra ≥ 99.0%)的20%乙腈(acetonitrile)(JT

Baker, Ultra Gradient Grade)。管柱是一 Waters Acquity UPLC BEH Shield RP18, 2.1 * 100 mm, 1.7 μ m (流量: 0.5 ml/min, 管柱溫度: 50°C)。注射體積是 20 μ l。偵測藉由 UV 在 220 nm 下被執行。不同的雜質被評估為總面積的面積%。

第1圖顯示卡貝縮宮素與它的降解產物的一雜質混合的一層析圖。該溶液含有卡貝縮宮素、水解產物[Gly⁹OH]、[Asp⁵]與[Glu⁴]卡貝縮宮素、氧化產物亞砒I與亞砒II-卡貝縮宮素、鹼性降解產物(alkaline degradation products)[β Asp⁵]與[D-Asn⁵]卡貝縮宮素以及合成相關的雜質[D-Cys⁶]卡貝縮宮素。卡貝縮宮素以及降解產物(水解產物、氧化產物以及鹼性降解產物)的化學式被顯示在第1a圖。“[Glu⁴]卡貝縮宮素”類型命名法是本技藝所熟知。在所有波峰之間的解析度是 ≥ 2.0 。

實施例 1：配方抗氧化劑研究(固定的pH)

5.0克的D(-)-甘露糖醇(Ph Eur, Prolabo)被溶解在1000 ml的milliQ-水中。這個溶液以醋酸(Ph.Eur., Merck)予以調節至pH 5.2。這個溶液接著被分成4個200 ml整分部分(aliquots)。0.2克的EDTA二鈉，二水合物(dehydrate)(Fluka)被添加至整分部分1並且被溶解。1.0克的L-甲硫胺酸(Sigma, 非動物來源)被添加至整分部分2並且被溶解。0.2克的EDTA二鈉，二水合物以及1.0 g的L-甲硫胺酸被添加至整分部分3並且被溶解。沒有東西被添加至整分部分4。整分部分1-3的pH以醋酸而被調節至pH 5.2 $\pm$ 0.1。1 mg的卡貝縮宮素(Polypeptide Laboratories)被轉移至4個10 ml容量瓶

(volumetric flasks)中。整分部分1-4被使用以溶解該物質並且用於稀釋體積(0.1 mg/ml卡貝縮宮素)。該等溶液被轉移至25 ml藍蓋燒瓶(blue cap flasks)中，並且在40°C與75%RH下被放在一櫃(cabinet)中。現今的PABAL[®]配方[pH 3.9 (經測量的)]的一樣品被放在相同的櫃中用於比較。

該等溶液在40°C下在2、6、12、22以及33週之後被分析。這個研究的最大雜質被發現是該水解產物[Gly⁹OH]卡貝縮宮素以及該氧化產物[亞砷II]卡貝縮宮素。在這個研究中的pH (pH 5.2)沒有高到足以起始卡貝縮宮素的任何鹼降解。藉由水解([Gly⁹OH]卡貝縮宮素)以及藉由氧化(亞砷II-卡貝縮宮素)所形成的主要雜質的含量%被顯示在第2與3圖中。容許各個雜質的產物規格(product specification)亦被繪製在各個圖中做為一參考。因此，從第2圖可見：若[Gly⁹OH]卡貝縮宮素的濃度增加超過1.5%，該樣品是“超出規格”，那是該樣品已降解，藉此不再適合投藥。

如在第2圖中所顯示的，該抗氧化劑研究(固定的pH)顯示：水解產物(主要是[Gly⁹OH]卡貝縮宮素)的形成在現今的PABAL配方(pH 3.9)中是非常快的。關於[Gly⁹OH]卡貝縮宮素的含量，現今的配方在40°C下在6週之後迅速地超出規格(>1.5%)。所有在pH 5.2的配方在40°C下在33週之後相當地低於規格限制(specification limit)(0.4-0.6%)，指示這些配方在40°C與75%RH下是安定的歷時至少6個月，它一般而言被接受指示一對於在25°C與60%RH下歷時至少24個月的可能安定性(亦即，一安定的RT配方)。結果適用於所有3種水解

產物。在第3圖中，抗氧化劑的添加被顯示在放慢卡貝縮宮素的氧化上是非常有效的，僅管該等配方被增加的pH。關於亞碲II-卡貝縮宮素在40°C下在大概20週之後的含量，該不含有任何添加劑的在pH 5.2的配方超出規格(>0.8%)。該等含有甲硫胺酸或EDTA的配方在33週之後全部相當地低於規格限制(0.2-0.4%)。該含有EDTA與甲硫胺酸的一組合的配方相較於在該物質批次(substance batch)中所發現的位準完全沒有顯示氧化產物的任何增加。由於低pH (pH 3.9)，現今的配方不傾向於藉由氧化降解。結果以數字的形式被顯示在下表(表1)中。

表1 在40°C(固定的pH)下在33週之後降解產物(%)的個別與總和

配方	Gly ⁹ OH	Asp ⁵	Glu ⁴	亞碲I	亞碲II	βAsp ⁵	D-Asn ⁵	雜質的總和
現今的配方	6.43	1.15	5.41	0.42	0.38	0.13	0.15	16.4
甘露糖醇 pH 5.2	0.53	0.14	0.42	0.51	0.93	0.13	0.12	3.5
甘露糖醇pH 5.2+ 甲硫胺酸	0.63	0.20	0.51	0.14	0.25	0.15	0.16	3.2
甘露糖醇pH 5.2+ EDTA	0.52	0.15	0.38	0.31	0.39	0.15	0.10	2.9
甘露糖醇pH 5.2+ 甲硫胺酸+EDTA	0.44	0.13	0.35	0.10	0.16	0.19	0.17	2.4

表1包括關於所有樣品的降解產物的總和，以及在33週之後EDTA的效用是更清楚的。再者，該含有甲硫胺酸與EDTA這兩者的樣品要比其他的清楚地更佳的。證據指向一線性降解：假設這個確實是事實，甘露糖醇pH 5.2+甲硫胺酸+EDTA樣品可能是在規格內-亦即，適合供使用-在40°C下歷時一值得注意的86週。如本技藝所熟知的，這個是根據隨著時間在雜質的增加的一直線外推法(linear extrapolation)以測定雜質的數量何時對於該配方要“超出規

格”將是足夠高的。

實施例2：配方pH研究(固定的抗氧化劑)

1.2克的琥珀酸(Sigma-Aldrich, $\geq 99\%$)以及1.0 g的L-甲硫胺酸(Sigma, 非動物來源)被溶解在1000 ml的milliQ水(10 mM)中。這個溶液呈整分部分以經稀釋的NaOH (Ph.Eur., Merck)被調節成pH 4.0、4.5、5.2、5.65、6.1、6.5以及7.0。55 mg的卡貝縮宮素(Polypeptide Laboratories)被溶解在50 ml的milliQ水(1.1 mg/ml)。1.0 ml的該卡貝縮宮素溶液(1.1 mg/ml)被混合以10 ml的各個緩衝液(0.1 mg/ml卡貝縮宮素)。0.55 g的甘露糖醇(5%)被添加至各個溶液並且被溶解。該等溶液被轉移至具有螺旋蓋的15 ml玻璃小瓶中並且在75%RH下被放在一為40°C的櫃中。

該等溶液在40°C下在12以及52週之後被分析。個別降解產物的含量以及降解產物的總和被呈現在表2a與2b以及表4與5中。

表2a 在40°C下在12週之後在不同pH的降解產物(%)的個別與總和(pH研究, 固定的抗氧化劑)

樣品 pH	水解產物			氧化產物		鹼性雜質		總和	
	[Gly ⁹ OH]	[Asp ⁵]	[Glu ⁴]	亞碲I	亞碲II	[D-Asn ⁵]	[βAsp ⁵]	未知 2.0分鐘	
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

表2b 在40°C下在52週之後在不同pH的降解產物(%)的個別與總和(pH研究，固定的抗氧化劑)

樣品 pH	水解產物			氧化產物		鹼性雜質		總和	
	[Gly ⁹ OH]	[Asp ⁵]	[Glu ⁴]	亞砷I	亞砷II	[D-Asn ⁵]	[βAsp ⁵]	未知 2.0分鐘	
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

如下列參考實施例3a所討論的，關於雜質(用於現今的PABAL® 配方)的總和的規格限制是≤5%。如從表2b (“總和”)可見的，該等在pH 5.2與5.65的樣品(本發明的實施例)在40°C下在52週(1年)以後仍然在規格內，而所有其他樣品在40°C下在52週(1年)以後超出規格。

pH研究的結果(第4、5圖)證實抗氧化劑研究的觀察。水解產物([Gly⁹OH]、[Asp⁵]以及[Glu⁴]卡貝縮宮素)的形成藉由一在pH自pH 4.0至大約pH 5.65的增加而被有效地降低。在較高的pH值(pH 6.1-7.0)下，水解產物的含量再次被增加。該抗氧化劑在大約1 mg/ml濃度下的有效性亦被確認(在抗氧化劑研究中抗氧化劑的濃度是5 mg/ml)。然而，若氧化在該藥物或藥物溶液中被限制(例如若該藥物或藥物溶液不傾向氧化)，抗氧化劑的數量可被降低，或抗氧化劑的使用可以不是必要的。由於該抗氧化劑，卡貝縮宮素的氧化是可忽略的不管pH。一最佳化的配方的上pH限制卻由卡貝縮宮素的鹼降解所限制。藉由鹼降解的主要雜質是

[D-Asn⁵]卡貝縮宮素，它在pH值超過pH 6.1下被快速地增加。2種其他較少的雜質的形成在高pH下亦被觀察到，[βAsp⁵]卡貝縮宮素以及一種在層析圖中早期洗提(tR：2.0分鐘)的未知雜質。

U型的pH vs.降解產物的總和曲線例示卡貝縮宮素在pH 5.0-6.0的安定平線區(stability plateau)。在pH 5.2下降解產物的總和被發現僅是在pH 4.0 (現今配方)下降解產物的總和的16%。最佳的pH被發現是在pH 5.1至6之間(例如在pH 5.2與5.65附近之間)的某處。

實施例1與2提供一非常強的指示：本發明的配方是室溫安定的歷時上達2年。

實施例3：在30°C、40°C下等滲劑NaCl vs.甘露糖醇的配方研究

4.22 克的檸檬酸單水合物(citric acid monohydrate) (Merck, pro analysi)被溶解在2000 ml的milliQ水(20 mM)中。這個溶液被分成10個200 ml整分部分。1.8 g的氯化鈉(Merck, pro analysi)被添加至5個燒瓶中，10 g的甘露糖醇(VWR, Ph Eur)被添加至其他5個燒瓶中。依據一實驗設計，0.2、0.6或1.0 g的L-甲硫胺酸(Sigma，非動物來源)被添加並且pH以1% NaOH (Merck, pro analysi)被調節至pH 5.2、5.65或6.1，參見表3a與3b。2 mg的卡貝縮宮素(Polypeptide Laboratories)被轉移至12個20 ml容量瓶中，並且該物質被溶解在各個緩衝液(0.1 mg/ml卡貝縮宮素)中。該等含有3 mg/ml甲硫胺酸的樣品被製備兩份，參見表3a與3b。

2 mL的各個溶液被轉移至LC-小玻璃瓶中並且被放置在一為30°C/75%RH的櫃中。剩餘的溶液被轉移至25 ml藍

蓋燒瓶中並且被放置在一為40°C /75% R.H.的櫃中。在30°C /75% R.H下在25週以後的雜質位準被顯示在下列的表3a與3b中。

表 3a

配方	Gly ⁹ OH	Asp ⁵	Glu ⁴	亞砒 I	亞砒 II	未知 2分鐘	βAsp ⁵	D-Asn ⁵	D-Cys ⁶	總和**
甘露糖醇， pH 5.2，1 mg/mL 甲硫胺酸	0.18	0.04	0.18	0.04	0.03	N.D.	N.D.	N.D.	0.09	0.80
甘露糖醇， pH 6.1，1 mg/mL 甲硫胺酸	0.07	0.03	0.07	0.03	N.D.	0.17	0.15	0.01	0.12	0.95
甘露糖醇， pH 5.65，3mg/mL 甲硫胺酸， 樣品1	0.10	0.03	0.08	0.04	0.05	0.09	0.07	0.05	0.12	0.78
甘露糖醇， pH 5.65，3mg/mL 甲硫胺酸， 樣品2	0.09	0.02	0.11	0.03	N.D.	0.08	0.04	N.D.	0.11	0.63
甘露糖醇， pH 5.2，5 mg/mL 甲硫胺酸	0.17	0.03	0.20	0.02	N.D.	N.D.	0.04	N.D.	0.11	0.75
甘露糖醇， pH 6.1，5 mg/mL 甲硫胺酸	0.10	0.05	0.05	0.04	N.D.	0.23	0.18	0.11	0.12	1.11
數年至OOS*對於 3 mg/mL，pH 5.65 樣品2	8	12	7	“無窮”	“無窮”	6	12	“無窮”	N/A	4.2

*超出規格

**降解產物的

表 3b (NaCl)

配方	Gly ⁹ OH	Asp ⁵	Glu ⁴	亞砒 I	亞砒 II	未知 2分鐘	βAsp ⁵	D-Asn ⁵	D-Cys ⁶	總和**
NaCl，pH 5.2， 1 mg/mL甲硫胺酸	0.21	0.06	0.15	0.02	0.03	ND	0.02		0.12	0.82
NaCl，pH 6.1， 1 mg/mL甲硫胺酸	0.08	0.05	0.04	0.04	0.04	0.2	0.12	0.12	0.11	0.99
NaCl，pH 5.65， 3 mg/mL甲硫胺酸 樣品1	0.09	0.03	0.07	0.01	ND	0.12	0.04	0.05	0.11	0.74
NaCl，pH 5.65， 3 mg/mL甲硫胺酸 樣品2	0.09	0.04	0.08	0.02	0.03	0.10	0.05	0.14	0.11	0.78
NaCl，pH 5.2， 5 mg/mL甲硫胺酸	0.17	0.04	0.15	0.02	0.04	ND	0.05		0.14	0.86
NaCl，pH 6.1， 5 mg/mL甲硫胺酸	0.09	0.04	0.06	0.03	ND	0.23	0.17	0.14	0.11	1.11

**降解產物的

表3a與表3b顯示有非常少的降解在所有樣品中。這個降解的位準對應於在40°C下在6週之後所見者。

結果指示：最佳的樣品在30°C下可能是安定的歷時5年。如在表3a中第5與8列所見的，關於甲硫胺酸3mg/mL，pH 5.65樣品2的結果指示：這個樣品在30°C與75%RH下將維持在規格內歷時超過4年。如本技藝所熟知的，這個是根據隨著時間在雜質的增加的一直線外推法以測定雜質的數量何時對於該配方要“超出規格”(OOS)將是足夠高的。亦被發現：最佳的pH在30°C下要比在40°C下更高(結果未被顯示)。差異是小的但是在30°C下pH 5.65是稍微優於pH 5.2(在40°C反之亦然)。這些結果指示對於獲得一氣候帶III/IV安定的配方有一好的邊際。

申請人發現在甲硫胺酸的增加導致更多降解，主要藉由[βAsp5]卡貝縮宮素的增加。一大約1 mg/ml的濃度似乎足以提供有效的安定而沒有顯著的降解。

實驗3a-卡貝縮宮素在不同pH以及使用不同抗氧化劑下的安定性

這個研究被設計以提供卡貝縮宮素在不同pH以及使用不同抗氧化劑下的安定性的一更廣的情況。

1.2克的琥珀酸(Sigma-Aldrich，≥ 99%)被溶解在1000 ml的milliQ水(10 mM)中。這個溶液呈整分部分以經稀釋的NaOH (Ph.Eur., Merck)被調節至pH 4.0、4.5、5.2、5.65、6.1、6.5以及7.0。55 mg的卡貝縮宮素(Polypeptide Laboratories, Strasbourg)被溶解在50 ml的milliQ水(1.1 mg/ml)中。1.0 ml

的該卡貝縮宮素溶液(1.1 mg/ml)被混合以10 ml的各個緩衝液(0.1 mg/ml卡貝縮宮素)。0.55 g的甘露糖醇(5%)被添加至各個溶液中並且被溶解。該等溶液被轉移至具有螺旋蓋的15 ml玻璃小瓶中並且被放在40°C/75% R.H.櫃中。

相同的操作程序被重覆；除了1.0 g的L-甲硫胺酸(Sigma，非動物來源)被添加至1000 ml的milliQ水中，提供在所有pH-位準下含有1 mg/ml甲硫胺酸的兩份樣品。該等溶液被轉移至具有螺旋蓋的15 ml玻璃小瓶中並且被放在40°C/75% R.H.櫃中。

該等在pH 5.65、6.1以及6.5的緩衝液亦被分成整分部分，其中EDTA二鈉二水合物(Fluka)被添加。這些樣品在分析之前被儲存在40°C/75%歷時12個月。

在40°C/75% R.H下在12個月之後的雜質總和被顯示在第7圖中。該圖亦顯示“規格限制(spec limit)”，雜質的總和超過該限制致使該配方是超出規格。

在pH 5.2與pH 5.65的所有配方在40°C/75% R.H下在12個月之後是在規格內。

甲硫胺酸的正效用在這個研究中亦是可見的。含有甲硫胺酸的所有樣品顯示非常低數量的氧化產物，不管組成物以及pH。這個指出包括甲硫胺酸在一健全的配方[其中(例如)活性成分卡貝縮宮素的金屬離子含量可隨著生產批次而變化並且若高的可導致增加的氧化]中將不是一經控制的參數。

最安定的配方是在pH 5.2含有1 mg/ml的甲硫胺酸的配

方(結果未被顯示)。在40°C /75% R.H下在12個月之後最接近該規格限制的參數是雜質的總和(第7圖)。用於雜質的總合的規格限制(針對現今的PABAL®配方)是 $\leq 5\%$ (亦即, 5.5%)。可被假設降解隨著時間是線性的, 並且因此可根據針對現今的PABAL®配方的規格而被計算出在pH 5.2含有1 mg/ml的甲硫胺酸的配方在40°C /75% R.H下在大概80週之後將超出規格。

一由阿瑞尼斯方程式(Arrhenius equation)所支持的通常被使用的指南是多數化學反應的速率由於溫度的每10°C增加而變成兩倍。若我們應用這個關係至該在pH 5.2含有1 mg/ml的甲硫胺酸的配方, 再次根據針對現今的PABAL®配方的規格, 一新配方經評估的儲藏期限(shelf-life)在30°C下將是160週(亦即, 稍微超過3年)。這個可能是一低估, 因為在這個實驗中被報導的“雜質的總和”包括在基線(baseline)上的每個波峰[包括合成相關的雜質以及低於報導限制(reporting limit)($<0.05\%$)的波峰]。該等合成相關的雜質主要由在儲存的期間不增加的[DCys⁶]以及[desGln⁴]卡貝縮宮素所構成。依據供應商, 物質批次含有0.9%雜質。因此, 可能的是: 關於這個配方, 一在30°C /75% R.H下超過3年的儲藏期限將被達成。

實施例4-在琥珀酸鹽緩衝液中的配方

下列製備以及換瓶(decanting)在無菌(germ free)條件下在一藥室中被執行。47克的甘露糖醇、1.2克的琥珀酸緩衝劑, 以及1.0 g的L-甲硫胺酸被溶解在大約900 ml的milliQ水(10

mM)中。該溶液的pH以5M NaOH而被調節至pH 5.4。該溶液被轉移至一為1000 ml容量瓶中並且以WFI予以稀釋體積。

50 mg的卡貝縮宮素(Polypeptide Laboratories)被轉移至一為500 ml容量瓶中並且以甘露糖醇/琥珀酸/甲硫胺酸緩衝液pH 5.4予以溶解和稀釋至體積。該溶液被過濾穿過一為0.22 μ m濾膜並且被充填在具有橡膠塞的玻璃小瓶中(每小瓶1.1 ml)。各個小瓶包括一包含有卡貝縮宮素(0.1 mg/mL)的水性組成物，並且該組成物的pH是5.4 (亦即，自5.0至6.0)。該水性組成物亦包括琥珀酸鹽緩衝液(琥珀酸緩衝劑)、甲硫胺酸(抗氧化劑)以及甘露糖醇(等滲劑)。在一進一步的實施例(實施例4A，未被顯示)中，一溶液有如實施例4而被精確地製造並且添加EDTA (0.1% w/v)。該等在實施例4以及4A的溶液的滲透壓(osmolality)被發現是 300 ± 20 mOsmol/kg。

實施例4的配方(以及實施例4A所具者)適合用於注射至一具有子宮弛緩的病患。

實施例5-在琥珀酸鹽緩衝液中的配方

下列製備以及換瓶在無菌條件下在一藥室中被執行。1.2克的琥珀酸緩衝劑(Sigma-Aldrich, $\geq 99\%$)以及1.0 g的L-甲硫胺酸(Sigma，非動物來源)被溶解在1000 ml的milliQ水(10 mM)中以提供一pH 5.4 (該pH以NaOH溶液而被調節至這個數值)的琥珀酸鹽緩衝液。

0.55 g的甘露糖醇(5%)被溶解10 ml的琥珀酸鹽緩衝液中。甲硫胺酸0.5% (w/v)被添加至該溶液並且被溶解。卡貝縮宮素(Polypeptide Laboratories)被溶解在該溶液中，因此

卡貝縮宮素的濃度是0.1 mg/mL，並且pH使用NaOH溶液而被調節至5.4。該溶液被分成1mL數量並且被密封在安瓶中。各個安瓶包括一包含有卡貝縮宮素(0.1 mg/mL)的水性組成物，並且該該組成物的pH是5.4 (亦即，自5.0至6.0)。該水性組成物亦包括琥珀酸鹽緩衝液(琥珀酸緩衝劑)、甲硫胺酸(抗氧化劑)以及甘露糖醇(等滲劑)。將被瞭解的是：該組成物可與用於注射的水(WFI)而被製造。實施例 5的配方適合用於注射至一具有子宮弛緩的病患。

實施例6 -具有檸檬酸鹽/磷酸鹽緩衝液的配方

在下表中所提到的配方藉由在上面實施例4與5所提到的那些的相似方法而被製造。

表 4

組份	每mL的數量	功能
卡貝縮宮素	10 mg	活性成分
磷酸氫二鈉二水合物	3.24 mg	緩衝劑
檸檬酸單水合物	1.43 mg	緩衝劑
NaCl	7.5 mg	等滲劑
HCl	q.s.調節至pH5.5	pH調節
NaOH	q.s.調節至pH5.5	pH調節
用於注射的水	調節至1 mL	溶劑

該組成物適合於鼻的投藥。

選擇性地，一抗氧化劑(例如在一為1.0 mg/mL的濃度下的甲硫胺酸可被包括在該配方中)。該抗氧化劑可以是在本技藝所通常使用的任何抗氧化劑。

選擇性地，該組成物可包括一增強劑。該增強劑可以是本技藝所通常使用的任何增強劑，例如被核准供使用作

為一藥學賦形劑的任何增強劑。該增強劑可以是，例如，
 甲基- β -環糊精、聚山梨糖醇酯80、羧甲基纖維素或羥基丙
 基甲基纖維素。

**實施例7-FE 202767在40°C下在檸檬酸鹽以及檸檬酸鹽-磷
 酸鹽緩衝液(pH 5.0、5.5、以及6.0)中歷時一為6
 個月的期間的安定性**

材料與方法

FE 202767 (Ferring)藉由在WO2009/122285所提出的
 方法而被合成。FE 202767藉由本技藝所知曉的方法在一為
 0.2 mg/ml的濃度下被溶解於在變化的pH (pH 5.0、5.5、6.0)
 下的25 mM檸檬酸鹽緩衝液(與鹽水等滲的)或25 mM檸檬
 酸鹽-磷酸鹽緩衝液(與鹽水等滲的)中。該等溶液在40°C下
 被培育歷時176天，加上在第0、15、30、84與176天採樣。

樣品藉由HPLC而被評估以測定在各種不同的時間點
 下剩餘的完整胜肽的數量，藉由本技藝所熟知的方法比較
 在取樣天的完整胜肽波峰的%面積vs.在第0天的%面積。

HPLC方法使用一Agilent 1200儀器。移動相(mobile
 phases)其中HPLC緩衝液A (A=配於水的0.01% TFA)以及B
 (B =配於[70 % v/v乙腈與30 % v/v水]的0.01 % TFA)，在流
 速0.3 mL/min分鐘下具有梯度15% B歷時1分鐘，接著15至
 95% B在30分鐘內，接著95至100% B在3分鐘內，接著100%
 B歷時5分鐘以及100% B至15% B在1分鐘內。Phenomenex
 MAX-RP C18, 2.0 x 150 mm, 4 μ m, 80 Å管柱是在溫度40，
 在210 nm下以UV偵測。注射體積是10 μ L。

結果被顯示在下列的表5以及在附屬的第6圖中。在表5

與第6圖中，CP50是在pH 5.0的檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝液；CP55是在pH 5.5的檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝液；以及CP60是在pH 6.0的檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝液；CT50是在pH 5.0的檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝液；CT55是在pH 5.5的檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝液；以及CT60是在pH 6.0的檸檬酸鹽磷酸鹽緩衝液。

表5. %剩餘的完整胜肽(標準化至第0天)

天數	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

註：%剩餘的完整胜肽表示相對於在第0天的%面積。n.a. =起因於在HPLC層析圖中的異常波峰而被排除的數據點。CP=檸檬酸鹽-磷酸鹽緩衝液；CT=檸檬酸鹽緩衝液。

結論

FE 202767在所試驗的pH範圍(pH 5.0、5.5以及6.0)內的檸檬酸鹽-磷酸鹽緩衝液中顯示好的安定性，在各個條件下在176天之後具有>95%剩餘。它在pH 5.0與5.5的檸檬酸鹽緩衝液中亦是非常安定的(>95%剩餘)；然而，在pH 6.0檸檬酸鹽緩衝液中176天之後有顯著的降解。

一般而言，一適合於鼻的投藥的配方被預期具有在5.0與6.0之間的pH，包括最小數目的試劑(例如，無抗氧化劑)。亦較佳的是：該配方是室溫安定的。實施例7證明：上面全部的配方可適合用於鼻的投藥，因為它們具有適當的pH並且是室溫安定的而不需要抗氧化劑或可能不良地影響鼻黏膜的其它添加劑。

實施例8-FE 202767在40°C下在各種不同的緩衝液中歷時1
至3個月的安定性

材料與方法

該方法相似於實施例7。FE 202767 (Ferring)藉由在WO2009/122285所提出的方法而被合成。FE 202767藉由本技藝所知曉的方法在一為0.2 mg/ml的濃度下被溶解於在變化的pH (pH 5.0、5.2、5.5、5.65、5.8、6.0)下的25 mM檸檬酸鹽緩衝液(檸檬酸/檸檬酸Na)、10 mM醋酸鹽緩衝液(醋酸/醋酸鹽/醋酸Na)或10 mM琥珀酸鹽緩衝液(1mM琥珀酸+NaOH至相關的pH)中。如在下表中所提到的，各種不同的樣品亦包括等滲劑(NaCl, 7 mg/mL或甘露糖醇47 mg/mL)以達到等滲性(isotonicity)。該等樣品的一些包括氧化劑(甲硫胺酸1 mg/mL、EDTA 1 mg/mL，或者EDTA 1 mg/mL與甲硫胺酸1 mg/mL的組合)。各個配方(參見下表)被填充在一以一橡膠塞與一鋁蓋密封的10R玻璃小瓶中。

該等溶液在40°C在75% RH下被培育，加上在第30天(1個月)以及第90天(3個月)取樣。

樣品藉由HPLC而被評估以測定在各種不同的時間點下剩餘的完整胜肽的數量，藉由本技藝所熟知的方法比較在取樣天的完整胜肽波峰的%面積vs.在第0天的%面積。

HPLC方法使用一Agilent 1100儀器。移動相其中HPLC緩衝液A (A=配於水的0.1% TFA)以及B (B =配於乙腈的0.1% TFA)在流速0.5 mL/分鐘下具有梯度20至30% B在40分鐘內，接著30至60% B在15分鐘內，接著60至20% B在1分鐘內以及接著20 % B歷時10分鐘。Zorbax 300SB C18，3.0 x

150 mm，3.5 μm ，300 $\text{\AA}$ 管柱是在溫度25，在214 nm下以UV偵測。注射體積是15 μL 。

結果被顯示在下表中。

表6

樣品 數目	緩衝液	pH	等滲劑	抗氧化劑	初始胜肽濃 度(mg/mL)	在30天的 胜肽濃度 (mg/mL)	在90天的 胜肽濃度 (mg/mL)
1	檸檬酸鹽	6	NaCl	無	0.186	0.187	0.182
2	檸檬酸鹽	5.65	NaCl	無	0.187	0.187	0.182
3	檸檬酸鹽	5.8	NaCl	無	0.187	0.187	0.182
4	檸檬酸鹽	5	NaCl	甲硫胺酸	0.187	0.183	0.162
5	檸檬酸鹽	5.5	NaCl	甲硫胺酸	0.187	0.187	0.171
6	檸檬酸鹽	6	NaCl	甲硫胺酸	0.186	0.187	0.181
7	檸檬酸鹽	6	NaCl	EDTA	0.187	0.188	0.183
8	檸檬酸鹽	6	NaCl	甲硫胺酸與 EDTA	0.187	0.187	0.182
8 安慰劑	檸檬酸鹽	6	NaCl	甲硫胺酸與 EDTA	0.000	0.000	0.000
9	檸檬酸鹽	5	甘露糖醇	無	0.187	0.186	0.173
10	琥珀酸鹽	6	甘露糖醇	無	0.188	0.186	0.180
11	琥珀酸鹽	5	NaCl	無	0.186	0.187	0.183
12	琥珀酸鹽	5.2	NaCl	無	0.187	0.188	0.184
13	琥珀酸鹽	5.65	NaCl	無	0.187	0.188	0.183
14	琥珀酸鹽	6	NaCl	無	0.187	0.187	0.182
15	琥珀酸鹽	5	NaCl	甲硫胺酸	0.187	0.186	0.182
16	琥珀酸鹽	5.2	NaCl	甲硫胺酸	0.187	0.185	0.182
17	琥珀酸鹽	5.65	NaCl	甲硫胺酸	0.187	0.186	0.180
18	琥珀酸鹽	6	NaCl	甲硫胺酸	0.187	0.188	0.181
19	琥珀酸鹽	5	甘露糖醇	無	0.188	0.186	0.176
20	琥珀酸鹽	6	甘露糖醇	無	0.187	0.099	0.124
21	琥珀酸鹽	5	甘露糖醇	甲硫胺酸	0.187	0.180	0.012
21 安慰劑	琥珀酸鹽	5	甘露糖醇	甲硫胺酸	0.000	0.000	0.000
22	琥珀酸鹽	6	甘露糖醇	甲硫胺酸	0.188	0.023	0.174
23	醋酸鹽	5.2	NaCl	無	0.186	0.186	0.183
24	醋酸鹽	5.65	NaCl	無	0.187	0.187	0.184
24 安慰劑	醋酸鹽	5.65	NaCl	無	0.000	0.000	0.000

結論

FE 202767在所試驗的pH範圍內的檸檬酸鹽以及醋酸鹽緩衝液中在30天之後在各個條件下顯示非常好的安定性。它在pH 5.0至5.65的琥珀酸鹽緩衝液中亦是非常安定的；然而，在一些pH 6.0琥珀酸鹽樣品(樣品20、22)中在30天之後有顯著的降解。抗氧化劑的存在或缺乏在一為30天的時標(timescale)上似乎不重要的。

FE 202767亦在所測試的pH範圍內的檸檬酸鹽與醋酸鹽緩衝液中在90天之後在各個條件下顯示好的安定性，具有最好的結果被顯示在pH範圍的上端(例如，在pH 5.5與6之間，參見樣品1至6)。它在pH 5.0至5.65的琥珀酸鹽緩衝液中在90天之後亦是安定的。關於樣品21與22的30與90天結果暗示一混亂在分析中。

再次，抗氧化劑的存在或缺乏在一為90天的時標上似乎不重要的。

結果指示NaCl是一要比甘露糖醇更好的等滲劑。

如上面所指示的，一適合於鼻的投藥的配方被預期具有在5.0與6.0之間的pH，包括最小數目的試劑(例如無抗氧化劑)。亦較佳的是該配方是室溫安定的。實施例8證明上面全部的配方可適合用於鼻的投藥，因為它們具有適當的pH並且是室溫安定的而不需要抗氧化劑或可能具有不利地影響鼻黏膜的其他添加劑。

實施例9-FE 202767與檸檬酸鹽/磷酸鹽緩衝液的配方

FE 202767 (Ferring)藉由在WO2009/122285中所提出

的方法而被合成。在下表中所提出的配方藉由在上面實施例4與5所提出的那些的相似方法而被製造。

表 7

組份	每mL的數量	功能
卡巴-1-[4-FBzlGly7] dOT (FE 202767)	0.7 mg	活性成分
磷酸氫二鈉二水合物	3.24 mg	緩衝劑
檸檬酸單水合物	1.43 mg	緩衝劑
NaCl	7.5 mg	等滲劑
HCl	q.s.調節至pH5.5	pH調節
NaOH	q.s.調節至pH5.5	pH調節
用於注射的水	調節至1 mL	溶劑

該組成物是適合用於鼻的投藥。

選擇性地，一抗氧化劑(例如在一為1.0 mg/mL的濃度下的甲硫胺酸可被包括在該配方中)。

【圖式簡單說明】

第1圖顯示卡貝縮宮素與降解產物的一雜質混合的一UPLC層析圖；

第1a圖顯示卡貝縮宮素與降解產物的化學式；

第2圖顯示有如一時間函數的降解(水解)產物[Gly⁹OH]卡貝縮宮素(參見第1a圖)在抗氧化劑研究樣品中的含量(固定的pH)；

第3圖顯示有如一時間函數的降解(氧化)產物亞砷II卡貝縮宮素(參見第1a圖)在抗氧化劑研究樣品中的含量(固定的pH)；

第4圖顯示在不同的pH下的個別降解產物(pH研究，固定的抗氧化劑)；

第5圖顯示在不同的pH下的降解產物的總和(pH研究，固定的抗氧化劑)；

第6圖顯示FE 202767在經選擇的緩衝液中的安定性；
以及

第7圖顯示如在實施例3A所描述的在40°C以及75%相對溼度(R.H.)下12個月之後各種不同的卡貝縮宮素配方的雜質的總和。

【主要元件符號說明】

(無)

年 月 日 修正
補充

第 100135257 號專利申請案申請專利範圍替換本
修正日期: 105 年 2 月 23 日

公 告 本

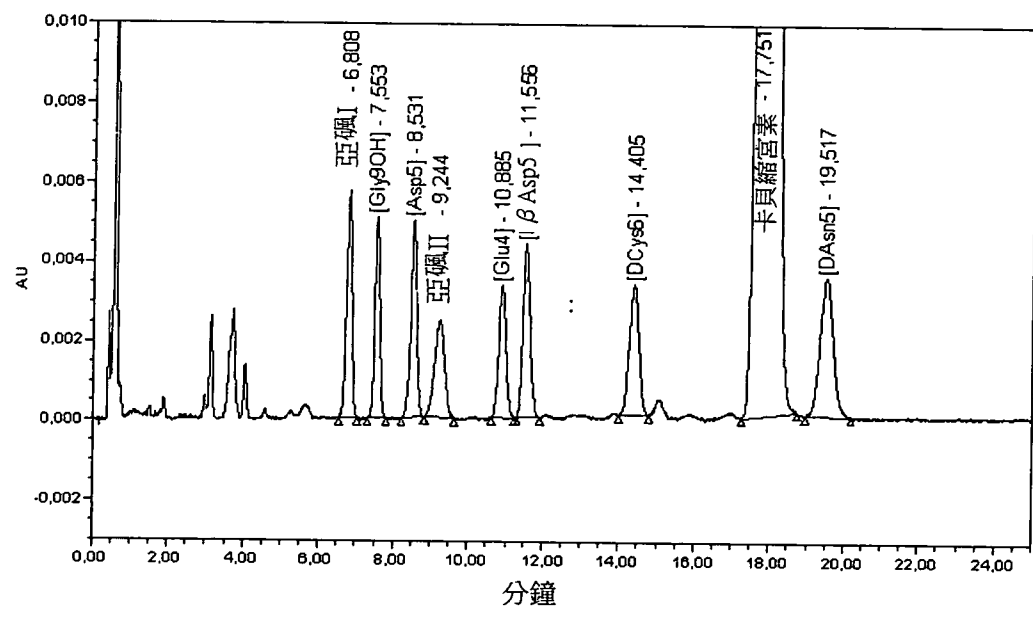
七、申請專利範圍：

1. 一種包含有從 0.05 mg/mL 至 0.5 mg/mL 的卡貝縮宮素或其藥學活性鹽類的液體組成物，其中該組成物的 pH 是自 5.1 至 5.9。
2. 如申請專利範圍第 1 項的組成物，其中該組成物是一水性組成物。
3. 如申請專利範圍第 1 項的組成物，其中該組成物的 pH 是自 5.2 至 5.65。
4. 如申請專利範圍第 1 項的組成物，其中該組成物的 pH 是自 5.26 至 5.8。
5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項的組成物，其包含有一緩衝劑。
6. 如申請專利範圍第 5 項的組成物，其中該緩衝劑是琥珀酸。
7. 如申請專利範圍第 1 或 2 項的組成物，其包含有一緩衝液。
8. 如申請專利範圍第 7 項的組成物，其中該緩衝液是一琥珀酸鹽或檸檬酸鹽/磷酸鹽緩衝液。
9. 如申請專利範圍第 5 項的組成物，其中僅一緩衝劑存在。
10. 如申請專利範圍第 8 項的組成物，其中僅一緩衝液存在。
11. 如申請專利範圍第 1 或 2 項的組成物，其中卡貝縮宮素的濃度是 0.1 mg/mL。
12. 如申請專利範圍第 1 或 2 項的組成物，其進一步包含有一抗氧化劑。
13. 如申請專利範圍第 12 項的組成物，其中該抗氧化劑是甲

硫胺酸、EDTA 或者甲硫胺酸與 EDTA 的一組合。

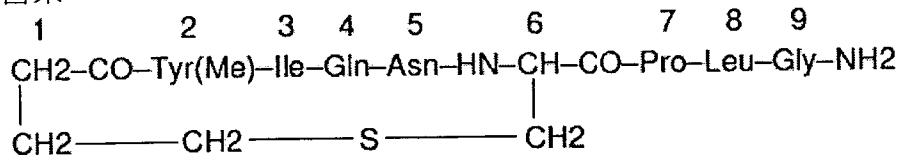
14. 如申請專利範圍第 1 或 2 項的組成物，其進一步包含有一等滲劑。
15. 一種使用如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項的組成物於製備一醫藥品之用途，其中該醫藥品係供用於治療或預防子宮弛緩，或者供用於治療或預防在一有發展 PPH 的風險下的病患的子宮弛緩；和/或供用於治療或預防在陰道分娩以後的過度出血。
16. 一種具部件的套組，其包含有：一包含有從 0.05 mg/mL 至 0.5 mg/mL 的卡貝縮宮素或其藥學活性鹽類的液體藥學組成物，其中該組成物的 pH 是自 5.1 至 5.9；以及一用於該組成物的容器，選擇性地具有分開的注射構件，選擇性地具有用於投藥該組成物的指示。

八、圖式：

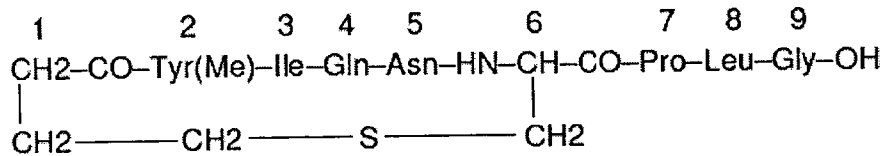


第1圖

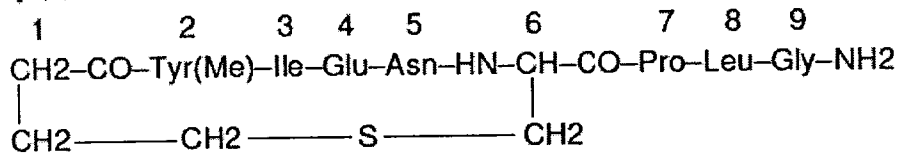
卡貝縮宮素：



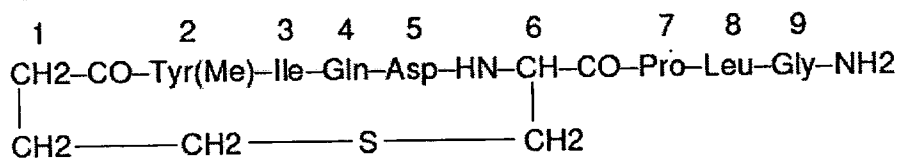
[Gly9OH] 卡貝縮宮素：



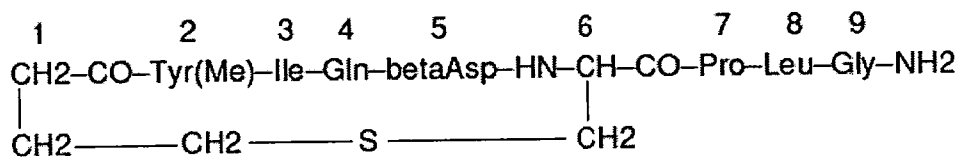
[Glu4] 卡貝縮宮素：



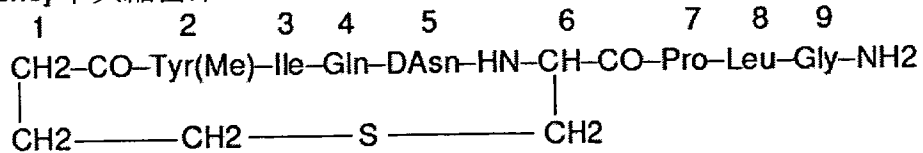
[Asp5] 卡貝縮宮素：



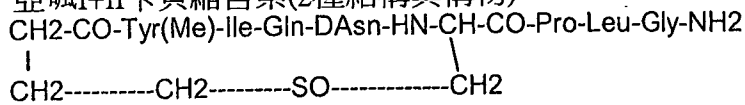
[betaAsp5] 卡貝縮宮素：



[DAsn5] 卡貝縮宮素：

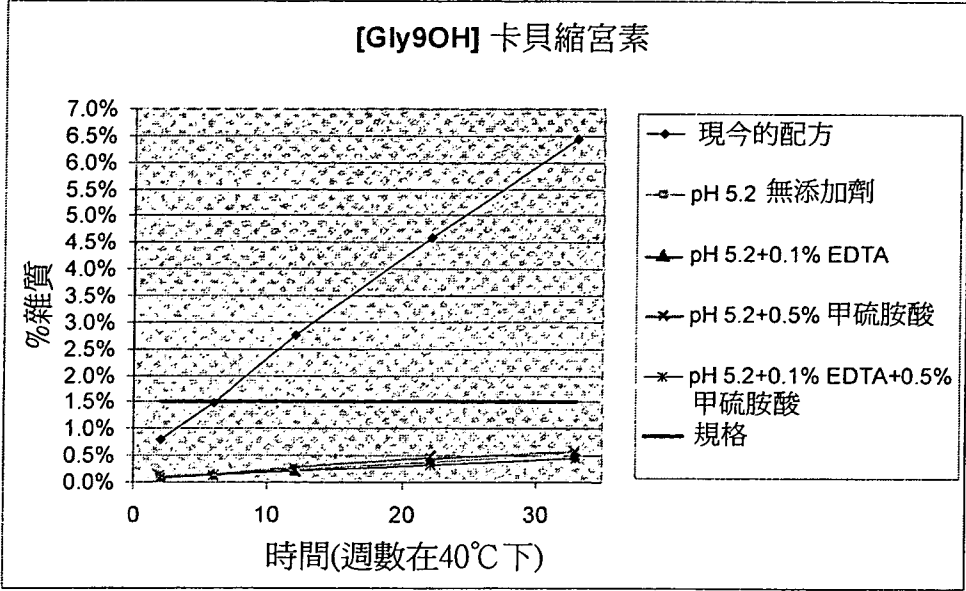


亞碲I+II卡貝縮宮素(2種結構異構物)

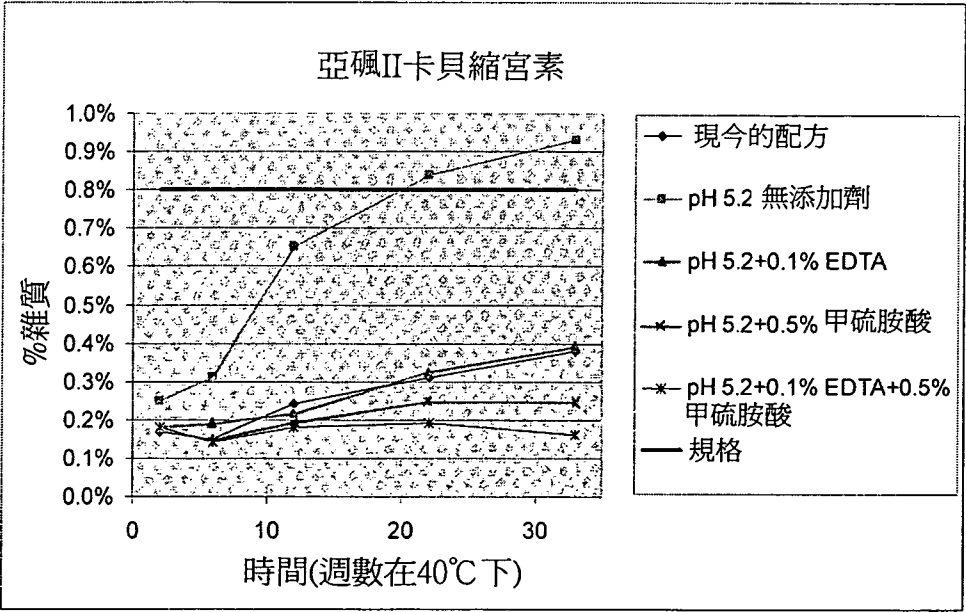


(亞碲I在硫原子上具有R-組態，亞碲II具有S-組態)

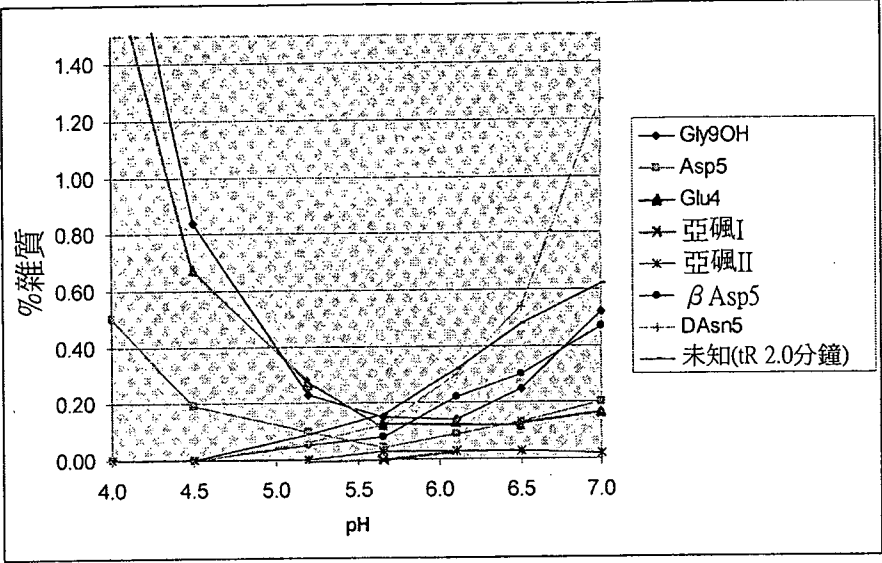
).



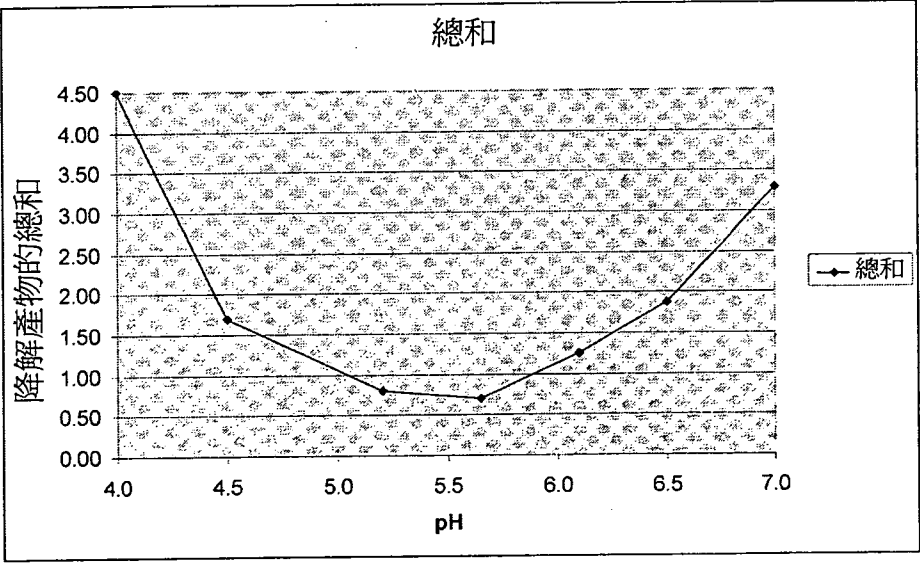
第2圖



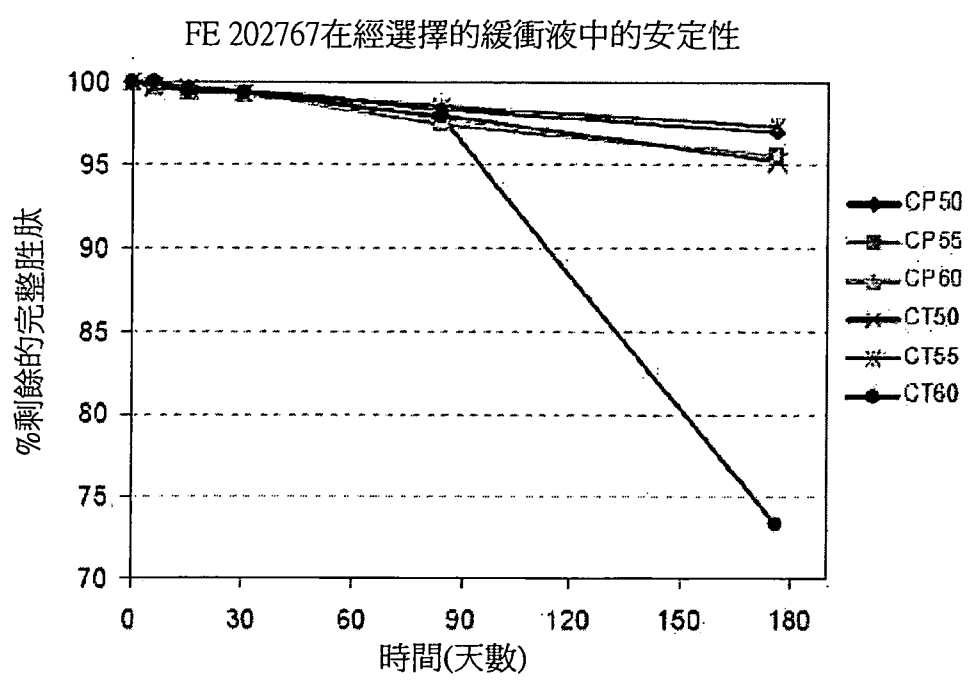
第3圖



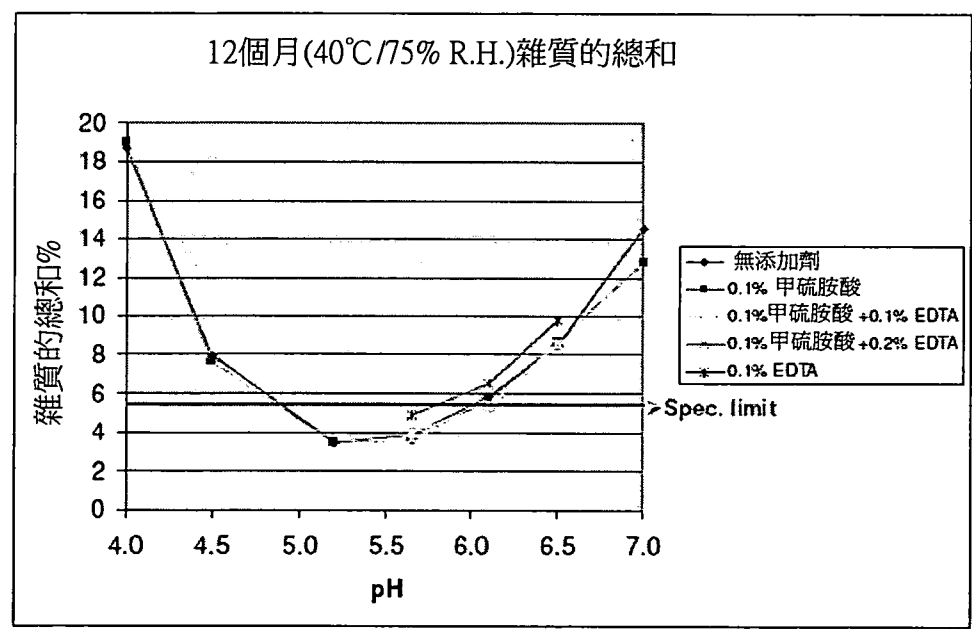
第4圖



第5圖



第6圖



第7圖