



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110167543 A

(43)申请公布日 2019.08.23

(21)申请号 201780071033.7

(22)申请日 2017.09.15

(30)优先权数据

62/395,794 2016.09.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.05.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/051919 2017.09.15

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/053358 EN 2018.03.22

(71)申请人 锡德克斯药物公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 詹姆斯·D·皮普金

格罗德·L·莫舍

罗杰·拉耶夫斯基

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.

A61K 31/167(2006.01)

A61K 47/40(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

A61K 9/19(2006.01)

A61P 25/04(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

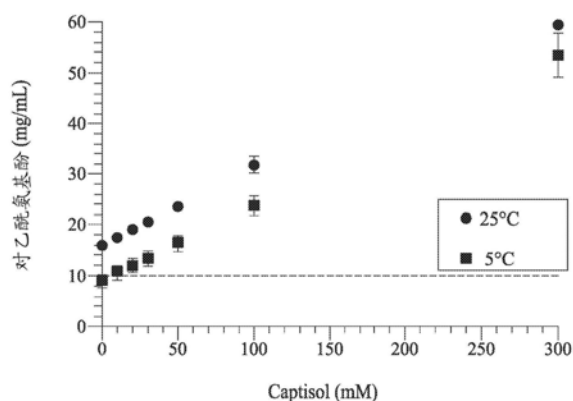
权利要求书3页 说明书24页 附图4页

(54)发明名称

包含对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精的制
剂

(57)摘要

描述了包含对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精的的药物制剂。所述制剂包含对乙酰氨基酚；以及磺烷基醚环糊精，其中磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.01至约2。所述制剂可以制备成可注射形式用于减轻或治疗患者的发热或缓解疼痛。

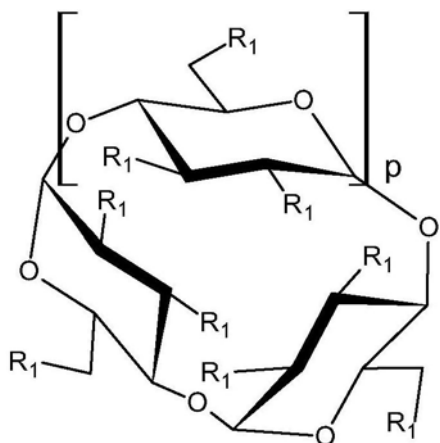


1. 药物制剂,其包括:
对乙酰氨基酚;以及
磺烷基醚环糊精,
其中磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.01至约2,并且其中所述制剂不包含N-乙酰半胱氨酸、L-甲硫氨酸、L-半胱氨酸、半胱氨酸盐酸盐或其混合物。
2. 如权利要求1所述的制剂,其中所述制剂为冻干的或喷雾干燥的粉末。
3. 如权利要求2所述的制剂,其中所述制剂为水溶液。
4. 如权利要求1至3中任一项所述的制剂,其中磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.05至约0.5。
5. 如权利要求2所述的制剂,其中磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.0755。
6. 如权利要求2所述的制剂,其中磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.15。
7. 如权利要求1至3中任一项所述的制剂,其中磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.01至小于1。
8. 如权利要求3至7中任一项所述的制剂,其中对乙酰氨基酚的浓度为约8mg/ml至约12mg/ml。
9. 如权利要求8所述的制剂,其中对乙酰氨基酚的浓度为约10mg/ml。
10. 如权利要求3至9中任一项所述的制剂,其中所述磺烷基醚环糊精具有约1mM至约100mM的浓度。
11. 如权利要求3至10中任一项所述的制剂,其进一步包含小于2.6 μ g/ml的对氨基苯酚。
12. 如权利要求3至10中任一项所述的制剂,其进一步包含小于0.05 μ g/ml的对氨基苯酚。
13. 如权利要求1至10中任一项所述的制剂,其进一步包含基于所述制剂中的对乙酰氨基酚的总量的小于0.015重量%的对氨基苯酚。
14. 如权利要求11至13中任一项所述的制剂,其中在所述制剂于25℃下储存12个月后测定对氨基苯酚的量。
15. 如权利要求1至14中任一项所述的制剂,其中所述制剂被清除了氧气。
16. 如权利要求1至14中任一项所述的制剂,其中所述制剂未被清除氧气。
17. 如权利要求1至16中任一项所述的制剂,其中所述磺烷基醚环糊精具有小于50mM的浓度。
18. 如权利要求1至17中任一项所述的制剂,其中所述制剂不包含皮质类固醇。
19. 如权利要求1至17中任一项所述的制剂,其中所述制剂不包含雄激素。
20. 如权利要求1至17中任一项所述的制剂,其中所述制剂不包含氯吡格雷。
21. 如权利要求1至17中任一项所述的制剂,其中所述制剂不包含氟喹诺酮。
22. 如权利要求1至17中任一项所述的制剂,其中所述制剂不包含二苯甲基哌嗪。
23. 如权利要求1至17中任一项所述的制剂,其中所述制剂不包含西替利嗪。
24. 如权利要求1至17中任一项所述的制剂,其中所述制剂不包含尼古丁。
25. 如权利要求1至17中任一项所述的制剂,其中所述制剂不包含17 α -乙炔基-5 α -雄甾

烷-3 α ,17 β -二醇。

26. 如权利要求1至17中任一项所述的制剂,其中所述制剂不包含吡喃酮类似物。
27. 如权利要求1至17中任一项所述的制剂,其中所述制剂不包含类黄酮。
28. 如权利要求1至17中任一项所述的制剂,其中所述制剂不包含槲皮素。
29. 如权利要求1至28中任一项所述的制剂,其进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。
30. 如权利要求1至29中任一项所述的制剂,其进一步包含缓冲液。
31. 如权利要求30所述的制剂,其中所述缓冲液为磷酸盐缓冲液。
32. 如权利要求30所述的制剂,其中所述缓冲液为乙酸盐缓冲液。
33. 如权利要求30所述的制剂,其中所述缓冲液具有1mM至约100mM的浓度。
34. 如权利要求1至33中任一项所述的制剂,其中所述制剂具有约5至约10的pH。
35. 如权利要求34所述的制剂,其中所述制剂的pH为约5.8至约7.4。
36. 如权利要求1至35中任一项所述的制剂,其中所述制剂具有大于5.8的pH。
37. 如权利要求1至36中任一项所述的制剂,其进一步包含盐。
38. 如权利要求37所述的制剂,其中所述盐为氯化钠。
39. 如权利要求1至38中任一项所述的制剂,其中所述制剂具有约100mOsm/kg至约500mOsm/kg的重量克分子渗透压浓度。
40. 如权利要求39所述的制剂,其中所述制剂的重量克分子渗透压浓度为约200mOsm/kg至约300mOsm/kg。

41. 如权利要求1至40中任一项所述的制剂,其中所述磺烷基醚环糊精为式1的化合物或其混合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

p为4、5或6;

各个R₁独立地为-OH或-O-(C₁-C₈亚烷基)-SO₃T,以及

T为氢或药学上可接受的阳离子,

条件是至少一个R₁为-OH。

42. 如权利要求41所述的制剂,其中至少一个R₁为-O-(C₁-C₈亚烷基)-SO₃⁻-T。

43. 如权利要求42所述的制剂,其中至少一个R₁独立地为-OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻T。

44. 如权利要求42所述的制剂,其中至少一个R₁独立地为-OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃T。

45. 无菌一次性容器,其包含:

对乙酰氨基酚;以及

磺烷基醚环糊精,其中对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精为固体形式,其中磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.01至约2。

46. 如权利要求45所述的制剂,其中磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.05至约0.5。

47. 如权利要求46所述的制剂,其中磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.01至约小于1。

48. 用于减轻或治疗有需要的个体的发热或缓解有需要的个体的疼痛的方法,其包括通过注射向所述个体施用有效量的包含对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精的液体制剂,其中磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.01至约2。

49. 如权利要求48所述的方法,其中使用无针注射器施用所述液体制剂。

50. 如权利要求48所述的方法,其中静脉内注射所述液体制剂。

51. 如权利要求48所述的方法,其中肌肉注射所述液体制剂。

52. 如权利要求48至51中任一项所述的方法,其中所述液体制剂不包含皮质类固醇。

53. 如权利要求48至52中任一项所述的方法,其中所述液体制剂不包含雄激素。

包含对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精的制剂

[0001] 背景

[0002] 领域

[0003] 本发明涉及包含对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精的制剂。

[0004] 相关技术的描述

[0005] 对乙酰氨基酚,也称为扑热息痛或APAP,化学命名为N-乙酰基-对氨基苯酚,是广泛使用的非处方镇痛剂(疼痛缓解剂)和退热剂(退烧药)。将对乙酰氨基酚分类为温和的镇痛剂。它通常用于缓解头痛和其他轻微的疼和疼痛,并且是众多感冒和流感药品中的主要成分。与阿片类镇痛剂联合,扑热息痛还可以用于处理更严重的疼痛如术后疼痛并且在晚期癌症患者中提供姑息护理。

[0006] 药物制剂中的对乙酰氨基酚易于水解以形成对氨基苯酚,其然后可以降解为醌亚胺(参见,例如,J.E.Fairbrother,在Analytical Profiles of Drug Substances中的“Acetaminophen”,1974,第3卷,第1-109页)。扑热息痛的降解速率随着温度和光亮的增加而增加。该速率在约6的pH下最小(K.T.Koshy等人,1961,J.Pharm.Sci.50,第116-118页)。通过添加缓冲剂或自由基清除剂来稳定对乙酰氨基酚的可注射溶液的方法具有在某些患者中引起潜在的刺激、过敏和/或致癌作用的缺点。

[0007] 概述

[0008] 一些实施方案涉及药物制剂,所述药物制剂包含对乙酰氨基酚;以及磺烷基醚环糊精,其中磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.01至约2,并且其中所述制剂不包含N-乙酰半胱氨酸、L-甲硫氨酸、L-半胱氨酸、半胱氨酸盐酸盐或其混合物。

[0009] 一些实施例涉及无菌一次性容器,其包含对乙酰氨基酚;以及磺烷基醚环糊精,其中所述对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精为固体形式,其中磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.01至约2。

[0010] 一些实施方案涉及减轻或治疗有需要的个体的发热或缓解有需要的个体的疼痛的方法,其包括通过注射向所述个体施用有效量的包含对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精的液体制剂,其中磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.01至约2。

[0011] 附图简述

[0012] 图1示出了对乙酰氨基酚在5℃和25℃下在CAPTISOL®溶液中的相溶解度。

[0013] 图2示出了在八周期间在各种温度下对乙酰氨基酚CAPTISOL®溶液的稳定性研究。

[0014] 图3示出了在具有乙酸盐缓冲液和磷酸盐缓冲液的CAPTISOL®(0.1M)中的对乙酰氨基酚(10mg/mL)制剂、Ofirmev®制剂(10mg/mL对乙酰氨基酚)和甲醇对照的色谱图,所述对乙酰氨基酚(10mg/mL)制剂、所述Ofirmev®制剂和所述甲醇对照在25℃和60% RH下储存了6个月。

[0015] 图4A示出了在20℃和60%湿度下储存12个月后的Ofirmev®中以及同样对乙酰氨基酚CAPTISOL®制剂中检测到的总的相关物质的量;并且图4B示出了在20℃和60%湿度下储存12个月后的Ofirmev®中以及同样对乙酰氨基酚CAPTISOL®制剂中检测到

的对氨基苯酚的量。

具体实施方式

[0016] 术语“药学上可接受的阳离子”是指保留化合物的生物有效性和特性、且在生物学上或其他方面不是不期望用于药物的阳离子。阳离子的实例包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等；特别优选铵、钾、钠、钙和镁阳离子。其他类型的阳离子可以包括，例如，伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺（包括天然存在的取代的胺）、环胺、碱性离子交换树脂等，特别地，例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。许多这类阳离子是本领域已知的，如1987年9月11日公开的Johnston等人的WO 87/05297（通过引用以其整体并入本文）中描述的。

[0017] 术语“药学上可接受的盐”是指保留优选实施方案的化合物的生物有效性和特性的且在生物学上或其他方面不是不期望的盐。在多种情况中，优选实施方案的化合物能够借助于氨基和/或羧基或与它们相似的基团的存在而形成酸式盐和/或碱式盐。药学上可接受的酸加成盐可以用无机酸和有机酸来形成。可由其衍生成盐的无机酸包括，例如，盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可由其衍生成盐的有机酸包括，例如，乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。药学上可接受的碱加成盐可用无机碱和有机碱来形成。可由其衍生成盐的无机碱包括，例如，钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等；特别优选铵、钾、钠、钙和镁盐。可由其衍生成盐的有机碱包括，例如，伯胺、仲胺和叔胺，取代的胺（包括天然存在的取代的胺），环胺，碱性离子交换树脂等，特别地，例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。许多这类盐是本领域已知的，如在1987年9月11日公开的Johnston等人的世界专利公开87/05297（通过引用并入本文）中描述的。

[0018] 如本文所用，“烷基”是指完全饱和的直链或支链烃链（即，不包含双键或三键）。烷基可以具有1至20个碳原子（每当其在本文中出现时，诸如“1至20”的数值范围是指所给范围中的各个整数；例如，“1至20个碳原子”意指烷基可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等构成，至多20个碳原子并且包括20个碳原子，然而本发明的定义还涵盖其中未指定数值范围的术语“烷基”的存在）。烷基还可以是具有1至9个碳原子的中等大小的烷基。烷基还可以是具有1至4个碳原子的低级烷基。烷基可以被指定为“C₁₋₄烷基”或类似指定。仅举例来说，“C₁₋₄烷基”表示在烷基链中存在一个至四个碳原子，即，烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

[0019] “磺酰基”是指“-SO₂R”基团，其中R选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇碳环基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基和3至10元杂环基，如本文所定义。

[0020] 如本文所用的“个体”意指人或非人哺乳动物，例如狗、猫、小鼠、大鼠、牛、绵羊、猪、山羊、非人灵长类动物、或鸟类，例如鸡，以及任何其他脊椎动物或无脊椎动物。

[0021] 术语“哺乳动物”以其通常的生物学意义使用。因此，其具体包括但不限于灵长类，包括类人猿（黑猩猩、猿、猴）和人类、牛、马、绵羊、山羊、猪、兔、狗、猫、啮齿动物，大鼠、小鼠、豚鼠等。

[0022] 本文所用的“有效量”或“治疗有效量”是指在一定程度上有效缓解或降低疾病或

病况的一种或多种症状的发作的可能性以及包括治愈疾病或病况的治疗剂的量。“治愈”意为疾病或病况的症状被消除；然而，即使获得治愈后，也可能存在某些长期或永久性的影响（例如广泛的组织损伤）。

[0023] 本文所用的“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指出于预防和/或治疗的目的向个体施用药物组合物。术语“预防性治疗”指对尚未表现出疾病或病况的症状但对特定疾病或病况易感或有风险的个体进行治疗，由此该治疗降低患者将发展所述疾病或病况的可能性。术语“治疗性治疗”指对已经患有疾病或病况的个体施用治疗。

[0024] 环糊精

[0025] 如本文所用的术语“环糊精”是指 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精或它们各自的衍生物，包括其中环糊精母核上的一个或多个羟基被烷基醚、羟基烷基醚或磺烷基醚取代基替代的衍生物。环糊精衍生物的实例可以包括但不限于以下表A中列出的环糊精。优选地，环糊精是 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精或磺烷基醚 β -环糊精。

[0026] 表A

混合的醚 CD 衍生物	混合的醚 CD 衍生物	混合的醚 CD 衍生物
磺丁基-羟丁基-CD (SBE-HBE-CD)	磺丙基-羟丁基-CD (SPE-HBE-CD)	磺乙基-羟丁基-CD (SEE-HBE-CD)
磺丁基-羟丙基-CD (SBE-HPE-CD)	磺丙基-羟丙基-CD (SPE-HPE-CD)	磺乙基-羟丙基-CD (SEE-HPE-CD)

[0028]

混合的醚 CD 衍生物	混合的醚 CD 衍生物	混合的醚 CD 衍生物
磺丁基-羟乙基-CD (SBE-HEE-CD)	磺丙基-羟乙基-CD (SPE-HEE-CD)	磺乙基-羟乙基-CD (SEE-HEE-CD)
磺丁基-羟基丁烯基-CD (SBE-HBNE-CD)	磺丙基-羟基丁烯基-CD (SPE-HBNE-CD)	磺乙基-羟基丁烯基-CD (SEE-HBNE-CD)
磺丁基-乙基 (SBE-EE-CD)	磺丙基-乙基 (SPE-EE-CD)	磺乙基-乙基 (SEE-EE-CD)
磺丁基-甲基 (SBE-ME-CD)	磺丙基-甲基 (SPE-ME-CD)	磺乙基-甲基 (SEE-ME-CD)
磺丁基-丙基 (SBE-PE-CD)	磺丙基-丙基 (SPE-PE-CD)	磺乙基-丙基 (SEE-PE-CD)
磺丁基-丁基 (SBE-BE-CD)	磺丙基-丁基 (SPE-BE-CD)	磺乙基-丁基 (SEE-BE-CD)
磺丁基-羧基甲基-CD (SBE-CME-CD)	磺丙基-羧基甲基-CD (SPE-CME-CD)	磺乙基-羧基甲基-CD (SEE-CME-CD)
磺丁基-羧基乙基-CD (SBE-CEE-CD)	磺丙基-羧基乙基-CD (SPE-CEE-CD)	磺乙基-羧基乙基-CD (SEE-CEE-CD)
磺丁基-乙酸酯-CD (SBE-AA-CD)	磺丙基-乙酸酯-CD (SPE-AA-CD)	磺乙基-乙酸酯-CD (SEE-AA-CD)
磺丁基-丙酸酯-CD (SBE-PA-CD)	磺丙基-丙酸酯-CD (SPE-PA-CD)	磺乙基-丙酸酯-CD (SEE-PA-CD)
磺丁基-丁酸酯-CD (SBE-BA-CD)	磺丙基-丁酸酯-CD (SPE-BA-CD)	磺乙基-丁酸酯-CD (SEE-BA-CD)
磺丁基-甲氧基羰基-CD (SBE-MC-CD)	磺丙基-甲氧基羰基-CD (SPE-MC-CD)	磺乙基-甲氧基羰基-CD (SEE-MC-CD)
磺丁基-乙氧基羰基-CD (SBE-EC-CD)	磺丙基-乙氧基羰基-CD (SPE-EC-CD)	磺乙基-乙氧基羰基-CD (SEE-EC-CD)
磺丁基-丙氧基羰基-CD (SBE-PC-CD)	磺丙基-丙氧基羰基-CD (SPE-PC-CD)	磺乙基-丙氧基羰基-CD (SEE-PC-CD)
羟丁基-羟基丁烯基-CD (HBE-HBNE-CD)	羟丙基-羟基丁烯基-CD (HPE-HBNE-CD)	羟乙基-羟基丁烯基-CD (HEE-HBNE-CD)
羟丁基-乙基 (HBE-EE-CD)	羟丙基-乙基 (HPE-EE-CD)	羟乙基-乙基 (HEE-EE-CD)
羟丁基-甲基 (HBE-ME-CD)	羟丙基-甲基 (HPE-ME-CD)	羟乙基-甲基 (HEE-ME-CD)
羟丁基-丙基 (HBE-PE-CD)	羟丙基-丙基 (HPE-PE-CD)	羟乙基-丙基 (HEE-PE-CD)
羟丁基-丁基 (HBE-BE-CD)	羟丙基-丁基 (HPE-BE-CD)	羟乙基-丁基 (HEE-BE-CD)
羟丁基-羧基甲基-CD (HBE-CME-CD)	羟丙基-羧基甲基-CD (HPE-CME-CD)	羟乙基-羧基甲基-CD (HEE-CME-CD)
羟丁基-羧基乙基-CD (HBE-CEE-CD)	羟丙基-羧基乙基-CD (HPE-CEE-CD)	羟乙基-羧基乙基-CD (HEE-CEE-CD)
羟丁基-乙酸酯-CD (HBE-AA-CD)	羟丙基-乙酸酯-CD (HPE-AA-CD)	羟乙基-乙酸酯-CD (HEE-AA-CD)
羟丁基-丙酸酯-CD (HBE-PA-CD)	羟丙基-丙酸酯-CD (HPE-PA-CD)	羟乙基-丙酸酯-CD (HEE-PA-CD)
羟丁基-丁酸酯-CD (HBE-BA-CD)	羟丙基-丁酸酯-CD (HPE-BA-CD)	羟乙基-丁酸酯-CD (HEE-BA-CD)
羟丁基-甲氧基羰基-CD (HBE-MC-CD)	羟丙基-甲氧基羰基-CD (HPE-MC-CD)	羟乙基-甲氧基羰基-CD (HEE-MC-CD)
羟丁基-乙氧基羰基-CD (HBE-EC-CD)	羟丙基-乙氧基羰基-CD (HPE-EC-CD)	羟乙基-乙氧基羰基-CD (HEE-EC-CD)
羟丁基-丙氧基羰基-CD (HBE-PC-CD)	羟丙基-丙氧基羰基-CD (HPE-PC-CD)	羟乙基-丙氧基羰基-CD (HEE-PC-CD)
羟基丁烯基-乙基 (HBNE-EE-CD)	羟基丙烯基-乙基 (HPNE-EE-CD)	羟基戊烯基-乙基 (HPTNE-EE-CD)

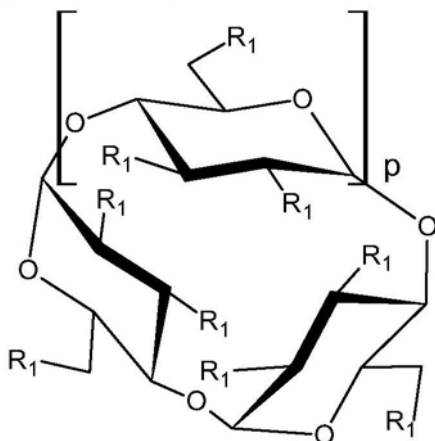
[0029]

混合的醚 CD 衍生物	混合的醚 CD 衍生物	混合的醚 CD 衍生物
羟基丁烯基-甲基 (HBNE-ME-CD)	羟基丙烯基-甲基 (HPNE-ME-CD)	羟基戊烯基-甲基 (HPTNE-ME-CD)
羟基丁烯基-丙基 (HBNE-PE-CD)	羟基丙烯基-丙基 (HPNE-PE-CD)	羟基戊烯基-丙基 (HPTNE-PE-CD)
羟基丁烯基-丁基 (HBNE-BE-CD)	羟基丙烯基-丁基 (HPNE-BE-CD)	羟基戊烯基-丁基 (HPTNE-BE-CD)
羟基丁烯基-羧基甲基-CD (HBNE-CME-CD)	羟基丙烯基-羧基甲基-CD (HPNE-CME-CD)	羟基戊烯基-羧基甲基-CD (HPTNE-CME-CD)
羟基丁烯基-羧基乙基-CD (HBNE-CEE-CD)-	羟基丙烯基-羧基乙基-CD (HPNE-CEE-CD)	羟基戊烯基-羧基乙基-CD (HPTNE-CEE-CD)
羟基丁烯基-乙酸酯-CD (HBNE-AA-CD)	羟基丙烯基-乙酸酯-CD (HPNE-AA-CD)	羟基戊烯基-乙酸酯-CD (HPTNE-AA-CD)
羟基丁烯基-丙酸酯-CD (HBNE-PA-CD)	羟基丙烯基-丙酸酯-CD (HPNE-PA-CD)	羟基戊烯基-丙酸酯-CD (HPTNE-PA-CD)
羟基丁烯基-丁酸酯-CD (HBNE-BA-CD)	羟基丙烯基-丁酸酯-CD (HPNE-BA-CD)	羟基戊烯基-丁酸酯-CD (HPTNE-BA-CD)
羟基丁烯基-甲氧基羰基-CD (HBNE-MC-CD)	羟基丙烯基-甲氧基羰基-CD (HPNE-MC-CD)	羟基戊烯基-甲氧基羰基-CD (HPTNE-MC-CD)
羟基丁烯基-乙氧基羰基-CD (HBNE-EC-CD)	羟基丙烯基-乙氧基羰基-CD (HPNE-EC-CD)	羟基戊烯基-乙氧基羰基-CD (HPTNE-EC-CD)
羟基丁烯基-丙氧基羰基-CD (HBNE-PC-CD)	羟基丙烯基-丙氧基羰基-CD (HPNE-PC-CD)	羟基戊烯基-丙氧基羰基-CD (HPTNE-PC-CD)

[0030] 如本文所用的术语“磺烷基醚环糊精”和“SAE-CD”是指含有磺烷基醚取代基的环糊精衍生物,例如(C₂₋₆亚烷基)-SO₃⁻。环糊精的磺烷基衍生物可以是单一衍生物或衍生物的混合物。由于所述环糊精衍生物含有磺酰基,它们可以是带电荷的物质。磺烷基醚环糊精可以至少在环糊精的伯羟基基团之一上被取代,或者在伯羟基基团和3-位羟基基团上均被取代。在2-位上的取代也是可能的。磺烷基醚环糊精的实例包括磺丁基醚β环糊精。

[0031] 在一些实施方案中,环糊精为式1的化合物:

[0032]



[0033] 式(I)

[0034] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0035] p为4、5或6,并且各个R₁选自-OH或-O-(C₁-C₈亚烷基)-SO₃T,以及

[0036] 各个T独立地为氢或药学上可接受的阳离子,

[0037] 条件是至少一个R₁为-OH。

[0038] 在一些实施方案中,各个R₁独立地为-OH或-O-(C₁-C₈亚烷基)-SO₃T,前提是至少一个R₁为OH且至少一个R₁为-O-(C₁-C₈亚烷基)-SO₃T,其中T为氢或药学上可接受的阳离子。在

一些实施方案中,至少一个 R_1 独立地为-OH或-O-(C_{1-4} 亚烷基)-SO₃T。在一些实施方案中,至少一个 R_1 独立地为-O-(CH₂)_gSO₃T基团,其中g为2至6或2至4。在一些实施方案中,至少一个 R_1 独立地为-OCH₂CH₂CH₂SO₃T或-OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃T。在一些实施方案中,T为H。在一些实施方案中,T为Na⁺。在一些实施方案中,各个T独立地选自碱金属、碱土金属、铵离子和胺阳离子(诸如),以及它们的组合。在一些实施方案中,各个T独立地选自Li⁺、Na⁺、K⁺、Ca⁺²、Mg⁺²、胺和它们的任意组合。在一些实施方案中,各个T独立地为选自(C_1 -C₆)-烷基胺、哌啶、吡嗪、(C_1 -C₆)-烷醇胺、乙二胺和(C_4 -C₈)-环烷醇胺的胺阳离子。

[0039] 在一些实施方案中,各个 R_1 独立地为-OH或-O-(C_1 -C₈烷基),条件是至少一个 R_1 为OH并且至少一个 R_1 为-O-(C_1 -C₈烷基)。在一些实施方案中,各个 R_1 独立地选自甲基醚、乙基醚、丙基醚、丁基醚、戊基乙基和己基醚。

[0040] 在一些实施方案中,各个 R_1 独立地为-OH或-O-(C_1 -C₆烷基)-OH,条件是至少一个 R_1 为OH并且至少一个 R_1 为-O-(C_1 -C₆烷基)-OH。在一些实施方案中,至少一个 R_1 为-O-(C_1 -C₆烷基)-OH。在一些实施方案中,各个 R_1 独立地选自羟甲基醚、羟乙基醚、羟丙基醚、羟丁基醚、羟戊基醚和羟己基醚。

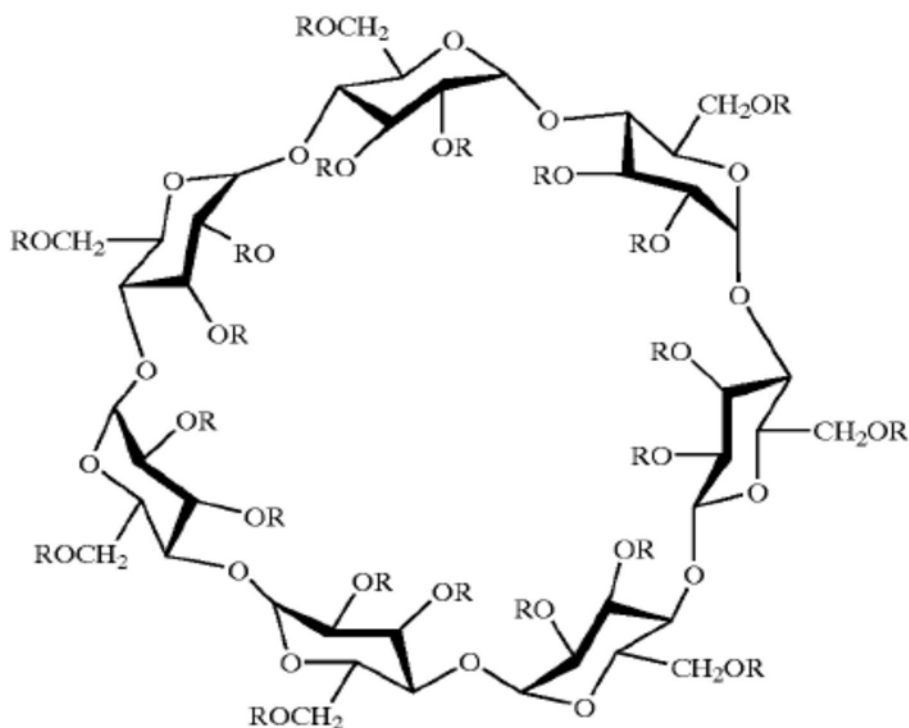
[0041] 在一些实施方案中,诸如磺烷基醚环糊精、烷基化环糊精或羟基烷基醚环糊精的环糊精衍生物可以具有2至9、4至8、4至7.5、4至7、4至6.5、4.5至8、4.5至7.5、4.5至7、5至8、5至7.5、5至7、5.5至8、5.5至7.5、5.5至7、5.5至6.5、6至8、6至7.5、6至7.1、6.5至7.1、6.2至6.9或6.5的平均取代度(ADS)/环糊精,并且剩余的取代基为-H。

[0042] 一些实施方案提供了含有单一类型的具有式(I)中所述的结构的环糊精衍生物的组合物,其中所述组合物总体上含有平均至少1个和至多 $3n+6$ 个烷基磺酸部分/环糊精分子。本文所述的组合物还包括含有环糊精衍生物的组合物,所述环糊精衍生物具有窄的或宽的取代度和高或低的取代度。这些组合可以根据需要进行优化以提供具有特定性质的环糊精。

[0043] 示例性SAE-CD衍生物包括SBE4-β-CD、SBE7-β-CD、SBE11-β-CD、SBE7-γ-CD和SBE5-γ-CD,它们分别对应于式I的SAE-CD衍生物,其中p=5、5、5、6和6;并且分别存在平均4、7、11、7和5个磺烷基醚取代基。其他的示例性的SAE-CD衍生物包括式SAEx-R-CD(式2)的那些衍生物,其中SAE为磺甲基醚(SME)、磺乙基醚(SEE)、磺丙基醚(SPE)、磺丁基醚(SBE)、磺戊基醚(SPEtE)或磺己基醚(SHE);x(平均取代度或特定取代度)为1-18、1-21或1-24;R(母体环糊精的环结构)分别为α、β或γ;以及CD为环糊精。所述SAE官能团包括本文公开的阳离子抗衡离子或通常在制药工业中用于抗衡任何酸性基团的阳离子抗衡离子。由于SAE-CD为多阴离子环糊精,因此,它可以以不同的盐形式来提供。用于SAE官能团的合适的抗衡离子包括阳离子的有机原子或分子以及阳离子的无机原子或分子。SAE-CD可以包括单一类型的抗衡离子或不同抗衡离子的混合物。可以通过改变所存在的抗衡离子的特性来修改SAE-CD的性质。例如,SAE-CD的第一盐形式可以具有比SAE-CD的不同的第二盐形式更大的静电电荷。已发现钙盐形式比钠盐形式更带负电性。同样地,具有第一取代度的SAE-CD比具有不同取代度的第二SAE-CD可以具有更大的静电电荷。

[0044] 一些实施方案提供SAE-CD的组合物,其中SAE-CD是具有以下结构的β-环糊精(SBE-β-CD)的磺丁基醚衍生物:

[0045]



[0046] 其中各个R独立地为-H或 $-(CH_2)_4-SO_3Na$,并且具有 $-(CH_2)_4-SO_3Na$ 基团的平均取代度为6至7.1。

[0047] 制备SAE-CD衍生物的方法多种多样,但通常包括磺烷基化后分离的一般步骤。SAE-CD的化学特性曲线是在磺烷基化步骤期间建立的。例如,在磺烷基化期间改变反应条件可以改变SAE-CD中的磺烷基基团的平均取代度和平均区域化学分布。磺烷基官能团的烃基链长度是根据所使用的磺烷基化试剂来确定。并且,在烷基化期间使用特定的碱化剂会导致形成特定的SAE-CD盐,除非在磺烷基化之后进行离子交换步骤。

[0048] 通常,已知的用于磺烷基化步骤的方法包括,例如,1)在碱性条件下,将未衍生化的母体环糊精暴露于诸如烷基磺内酯或卤代烷基磺酸酯的烷基化试剂;2)任选地向反应环境中加入另外的碱化剂以消耗过量的烷基化试剂;以及3)用酸化剂中和反应介质。绝大多数的文献方法在水性介质中实施磺烷基化步骤;然而,一些参考文献公开了使用吡啶、二氧六环或DMSO作为磺烷基化的反应溶剂。文献公开了使用碱化剂以加速磺烷基化反应。

[0049] 在完成磺烷基化步骤后,实施SAE-CD的分离和纯化。

[0050] 描述了在磺烷基化和中和之后用于SAE-CD的许多不同分离方法。通常,将含有SAE-CD的水性液体干燥以除去水以形成固体。文献建议了多种从含有SAE-CD的水溶液中除去水的方法。这些方法包括常规的冻干、喷雾干燥、烘箱干燥、真空烘箱干燥、减压旋转蒸发、真空干燥或真空转筒干燥。参见,例如,Ma (S.T.P.Pharma.Sciences (1999), 9 (3), 261-266), **CAPTISOL®** (磺丁基醚- β -环糊精钠; Pharmaceutical Excipients 2004; Eds. R.C.Rowe, P.J.Sheskey, S.C.Owen; Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 2004) 以及关于制备SAE-CD衍生物的其他参考文献。

[0051] 用于制备用于本文描述的用途的所述SAE-CD组合物的SAE-CD-原料的合适的制备方法公开于Stella等人的第5,376,645号、第5,874,418号和第5,134,127号美国专利; Parmerter等人的第3,426,011号美国专利; Lammers等人 (Reel.Trav.CMm.Pays-Bas

(1972), 91 (6), 733-742); Staerke (1971), 23 (5), 167-171); Qu等人 (J Inclusion Phenom. Macro. Chem., (2002), 43, 213-221); Yoshinaga的第5,241,059号美国专利; Shah的第6,153,746号美国专利; Stella等人的第W0 2005/042584号PCT国际公开; Adam等人 (J. Med. Chem. (2002), 45, 1806-1816); Zhang等人的第W0 01/40316号PCT国际公开; Tarver等人 (Bioorganic & Medicinal Chemistry (2002), 10, 1819-1827); Ma (S.T.P. Pharma. Sciences (1999), 9 (3), 261-266); Jung等人 (J Chromat. 1996, 755, 81-88); 以及Luna等人 (Carbohydr. Res. 1997, 299, 103-110), 通过引用将它们的全部公开内容并入本文。

[0052] 第8,049,003号美国专利描述的在流化床喷雾干燥方法中使用的液体进料中可以包含SAE-CD原料, 出于通过流化床喷雾干燥方法制备SAE-CD组合物的目的, 将其通过引用并入本文。其他的从含有SAE-CD的水溶液中除去水的方法可以包括常规的冻干、喷雾干燥、烘箱干燥、真空烘箱干燥、减压旋转蒸发、真空干燥或真空转筒干燥。参见, 例如, Ma (S.T.P. Pharma. Sciences (1999), 9 (3), 261-266), **CAPTISOL®** (磺丁基醚-β-环糊精钠; 药用赋形剂2004; Eds. R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen; Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 2004), 通过引用将其整体并入本文, 以及其他关于制备SAE-CD衍生物的参考文献。

[0053] 本文所述的SAE-CD组合物还可以包括衍生化的环糊精 (SAE-CD) 和未衍生化的环糊精的组合。例如, 可以制备SAE-CD组合物, 以包括按所存在的总的环糊精的重量计, 0至小于50%的量的未衍生化的环糊精。所述SAE-CD组合物的示例性实施方案包括包含按重量计0-5%、5%-50%、小于5%、小于10%、小于20%、小于30%、小于40%或小于50%的未衍生化的环糊精的那些。

[0054] 包含对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精的组合物

[0055] 一些实施方案涉及药物制剂, 其包含对乙酰氨基酚; 以及磺烷基醚环糊精, 其中磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.01至约2, 并且其中所述制剂不包含N-乙酰半胱氨酸、L-甲硫氨酸、L-半胱氨酸、半胱氨酸盐酸盐或其混合物。

[0056] 在一些实施方案中, 磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.01至小于1。在一些实施方案中, 磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.05至约0.5、约0.05至约0.25、约0.05至约0.2、约0.05至约0.15、或约0.07至约0.15。在一些实施方案中, 磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2.0。在一些实施方案中, 磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.15。

[0057] 在一些实施方案中, 对乙酰氨基酚的浓度为约1mg/mL至50mg/mL、约5mg/mL至约20mg/mL、或约8mg/mL至约12mg/mL。在一些实施方案中, 对乙酰氨基酚的浓度为约8mg/mL至约12mg/mL。在一些实施方案中, 对乙酰氨基酚的浓度为约10mg/mL。在一些实施方案中, 对乙酰氨基酚的浓度为至少约20mg/mL。在一些实施方案中, 对乙酰氨基酚的浓度为至少约30mg/mL。在一些实施方案中, 对乙酰氨基酚的浓度为约33mg/mL。

[0058] 在一些实施方案中, 磺烷基醚环糊精具有约1mM至约500mM的浓度。在一些实施方案中, 磺烷基醚环糊精具有约10mM至约400mM的浓度。在一些实施方案中, 磺烷基醚环糊精具有约1mM至约150mM的浓度。在一些实施方案中, 磺烷基醚环糊精具有小于200mM、190mM、

180mM、170mM、160mM、150mM、140mM、130mM、120mM、110mM、100mM、90mM、80mM、70mM、60mM、50mM的浓度。在一些实施方案中，磺烷基醚环糊精具有小于40mM、30mM、20mM、10mM、5mM或1mM的浓度。在一些实施方案中，磺烷基醚环糊精具有约200mM、190mM、180mM、170mM、166mM、160mM、150mM、140mM、130mM、120mM、115mM、110mM、100mM、90mM、80mM、70mM、60mM、50mM、46mM、40mM、30mM、20mM、10mM、5mM或1mM的浓度。在一些实施方案中，磺烷基醚环糊精具有约10mM的浓度。

[0059] 在一些实施方案中，磺烷基醚环糊精具有约1mg/ml至约500mg/ml的浓度。在一些实施方案中，磺烷基醚环糊精具有约50mg/ml至约400mg/ml的浓度。在一些实施方案中，磺烷基醚环糊精具有约10mg/ml至约150mg/ml的浓度。在一些实施方案中，磺烷基醚环糊精具有小于500mg/ml、400mg/ml、360mg/ml、250mg/ml、200mg/ml、150mg/ml、120mg/ml、110mg/ml、100mg/ml、90mg/ml、80mg/ml、70mg/ml、60mg/ml或50mg/ml的浓度。在一些实施方案中，磺烷基醚环糊精具有小于40mg/ml、30mg/ml、20mg/ml、10mg/ml、5mg/ml或1mg/ml的浓度。在一些实施方案中，磺烷基醚环糊精具有约400mg/ml、360mg/ml、300mg/ml、250mg/ml、200mg/ml、190mg/ml、180mg/ml、170mg/ml、166mg/ml、160mg/ml、150mg/ml、140mg/ml、130mg/ml、120mg/ml、110mg/ml、100mg/ml、90mg/ml、80mg/ml、70mg/ml、60mg/ml、50mg/ml、40mg/ml、30mg/ml、20mg/ml、10mg/ml、5mg/ml或1mg/ml的浓度。在一些实施方案中，磺烷基醚环糊精具有约100mg/ml的浓度。在一些实施方案中，磺烷基醚环糊精具有约200mg/ml的浓度。在一些实施方案中，磺烷基醚环糊精具有约250mg/ml的浓度。在一些实施方案中，磺烷基醚环糊精具有约360mg/ml的浓度。

[0060] 在一些实施方案中，本文所述的制剂含有小于约10 μ g/ml、9 μ g/ml、8 μ g/ml、7 μ g/ml、6 μ g/ml、5.8 μ g/ml、5.5 μ g/ml、5 μ g/ml、4 μ g/ml、3 μ g/ml、2.6 μ g/ml、2 μ g/ml、1.5 μ g/ml、1 μ g/ml、0.5 μ g/ml、0.1 μ g/ml、0.05 μ g/ml、0.02 μ g/ml或0.01 μ g/ml的对氨基苯酚。在一些实施方案中，所述制剂含有小于2.6 μ g/ml的对氨基苯酚。在一些实施方案中，所述制剂含有小于0.05 μ g/ml的对氨基苯酚。

[0061] 在一些实施方案中，基于所述制剂中的对乙酰氨基酚的总量，本文所述的制剂含有小于约10重量%、8重量%、6重量%、5重量%、4重量%、2重量%、1重量%、0.8重量%、0.6重量%、0.5重量%、0.4重量%、0.2重量%、0.15重量%、0.10重量%、0.08重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.005重量%或0.001重量%的对氨基苯酚。在一些实施方案中，基于所述制剂中的对乙酰氨基酚的总量，所述制剂含有小于约0.20重量%的对氨基苯酚。在一些实施方案中，基于所述制剂中的对乙酰氨基酚的总量，所述制剂含有小于约0.15重量%的对氨基苯酚。在一些实施方案中，基于所述制剂中的对乙酰氨基酚的总量，所述制剂含有小于约0.005重量%的对氨基苯酚。

[0062] 可以在各种储存条件之后测量所述制剂中的对氨基苯酚的量。在一些实施方案中，在将所述制剂储存于5 $^{\circ}$ C之后测量本文所述的对氨基苯酚的量。在一些实施方案中，在将所述制剂储存于15 $^{\circ}$ C之后测量本文所述的对氨基苯酚的量。在一些实施方案中，在将所述制剂储存于25 $^{\circ}$ C之后测量本文所述的对氨基苯酚的量。在一些实施方案中，在将所述制剂储存于40 $^{\circ}$ C之后测量本文所述的对氨基苯酚的量。在一些实施方案中，在将所述制剂储存于10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%的湿度水平之后测量本文所述的对氨基苯酚的量。在一些实施方案中，在将所述制剂储存于60%的湿度水平之后测量本文所述

的对氨基苯酚的量。在一些实施方案中,在将所述制剂储存1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、15个月、20个月或24个月之后测量本文所述的对氨基苯酚的量。在一些实施方案中,在将所述制剂于25℃、60%湿度下储存12个月之后测量本文所述的对氨基苯酚的量。在一些实施方案中,在将所述制剂于25℃下储存12个月之后测量本文所述的对氨基苯酚的量。

[0063] 在一些实施方案中,所述制剂在储存前被清除氧气。在一些实施方案中,所述制剂在储存前未被清除氧气。在一些实施方案中,所述制剂储存在惰性气体(例如,氮气和氩气)下。在一些实施方案中,所述制剂在储存前用惰性气体冲洗。在一些实施方案中,所述制剂储存在具有填满惰性气体的顶部空间的密封容器中。

[0064] 在一些实施方案中,在储存前,所述制剂中溶解的氧的量大于0.005ppm、0.01ppm、0.025ppm、0.05ppm、0.08ppm、0.1ppm、0.5ppm、0.8ppm、1.0ppm、1.2ppm、1.5ppm、1.8ppm、2.0ppm、2.5ppm、3.0ppm、3.5ppm、4.0ppm、4.5ppm、5.0ppm、5.5ppm、6.0ppm、6.5ppm、7.0ppm、7.5ppm、8.0ppm、8.5ppm、9.0ppm、9.5ppm、10.0ppm、12.5ppm、15ppm或20ppm。在一些实施方案中,在储存前,所述制剂中溶解的氧的量大于1ppm。在一些实施方案中,在储存前,所述制剂中溶解的氧的量大于2ppm。在一些实施方案中,在储存前,所述制剂中溶解的氧的量小于0.005ppm、0.01ppm、0.05ppm、0.08ppm、0.1ppm、0.025ppm、0.5ppm、0.8ppm、1.0ppm、1.2ppm、1.5ppm、1.8ppm、2.0ppm、2.5ppm、3.0ppm、3.5ppm、4.0ppm、4.5ppm、5.0ppm、5.5ppm、6.0ppm、6.5ppm、7.0ppm、7.5ppm、8.0ppm、8.5ppm、9.0ppm、9.5ppm、10.0ppm、12.5ppm、15ppm或20ppm。在一些实施方案中,在储存前,所述制剂中溶解的氧的量小于1ppm。在一些实施方案中,在储存前,所述制剂中溶解的氧的量小于2ppm。

[0065] 在一些实施方案中,所述制剂是水溶液。在一些实施方案中,所述制剂是冻干的或喷雾干燥的粉末。

[0066] 在一些实施方案中,所述制剂不包含皮质类固醇。在一些实施方案中,所述制剂不包含雄激素。在一些实施方案中,所述制剂不包含氯吡格雷。在一些实施方案中,所述制剂不包含氟喹诺酮。在一些实施方案中,所述制剂不包含二苯甲基哌嗪。在一些实施方案中,所述制剂不包含西替利嗪。在一些实施方案中,所述制剂不包含尼古丁。在一些实施方案中,所述制剂不包含17 α -乙炔基-5 α -雄甾烷-3 α ,17 β -二醇。在一些实施方案中,所述制剂不包含吡喃酮类似物。在一些实施方案中,所述制剂不包含类黄酮。在一些实施方案中,所述制剂不包含槲皮素。

[0067] 在一些实施方案中,本文所述的制剂进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0068] 在一些实施方案中,本文所述的制剂包含缓冲液。在一些实施方案中,所述缓冲液为磷酸盐缓冲液。在一些实施方案中,所述缓冲液为乙酸盐缓冲液。

[0069] 在一些实施方案中,所述缓冲液具有约1mM至约150mM的浓度。在一些实施方案中,缓冲液浓度为约3、5、10、15、20、25、30、35、40、45或50mM。在一些实施方案中,缓冲液浓度大于约3、5、7.5、10、15或20mM。

[0070] 在一些实施方案中,所述制剂具有约5至约10的pH。在一些实施方案中,所述制剂的pH为约5.8至约7.4。在一些实施方案中,所述制剂的pH为约5、5.5、5.8、6、6.2、6.5、6.8、7.0、7.2和7.4。在一些实施方案中,所述制剂具有大于约5.8的pH。在一些实施方案中,所述

制剂具有约7.0的pH。在一些实施方案中,所述制剂具有约5.8的pH。在一些实施方案中,所述制剂具有约5.5至约6.0的pH。

[0071] 在一些实施方案中,本文所述的制剂进一步包含盐。在一些实施方案中,所述盐为氯化钠。

[0072] 在一些实施方案中,所述制剂具有约100mOsm/kg至约500mOsm/kg的重量克分子渗透压浓度(osmolality)。在一些实施方案中,所述制剂的重量克分子渗透压浓度为约200mOsm/kg至约300mOsm/kg。在一些实施方案中,所述制剂的重量克分子渗透压浓度为约200、225、250、280、290或300mOsm/kg。在一些实施方案中,所述制剂的重量克分子渗透压浓度为约290mOsm/kg。

[0073] 一些实施方案涉及无菌一次性容器,其包含:对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精,其中所述对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精为固体形式。在一些实施方案中,磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.01至约2。在一些实施方案中,磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.01至约小于1。在一些实施方案中,磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.05至约0.5。

[0074] 在一些实施方案中,本文所述的制剂在储存之前经历氧气清除。在一些实施方案中,本文所述的制剂在制备后经历氧气清除。

[0075] 在一些实施方案中,用于储存本文所述制剂的容器可以具有填充在顶部空间中的氮气或氩气。

[0076] 在一些实施方案中,本文所述的制剂即使在一次或多次冻-融循环之后也没有变色或形成的沉淀。本文所述的组合物具有比在市场上可得的其他对乙酰氨基酚组合物更好的稳定性。例如,如本文所述的包含对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精的组合物,在冻-融循环之后保持在溶液中而没有任何沉淀或变色,而市售的对乙酰氨基酚制剂经历沉淀、变色或降解,并且不如本文所述的包含对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精的组合物稳定。

[0077] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包含任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和试剂用于药物活性物质的用途在本领域是众所周知的。除了任何常规介质或试剂与活性成分不相容之外,可预期其在治疗组合物中的用途。此外,可以包括本领域常用的各种辅料。例如,在Gilman等人(编辑)(1990);Goodman和Gilman的The Pharmacological Basis of Therapeutics,第8版,Pergamon Press中描述了在药物组合物中包含各种组分的考虑,所述参考文献通过引用整体并入本文。

[0078] 优选以单位剂型提供本文所述的组合物。如本文使用,“单位剂型”是包含一定量的化合物的组合物,根据良好的医疗实践所述组合物适合于以单一剂量施用于动物,优选哺乳动物个体。然而,单一或单位剂型的制剂并不意味着每天施用一次或每疗程施用一次该剂型。预期此类剂型每天施用一次、两次、三次或更多次,并且可以在一段时间(例如,约30分钟至约2-6小时)内以输注进行施用,或者以连续输注进行施用,并且可以在治疗过程中给予不止一次,但没有特别排除单次施用。本领域技术人员将认识到,该制剂没有特别考虑整个疗程,并且这类决定留给治疗领域的技术人员而不是制剂领域的技术人员。

[0079] 如上所述可用的组合物可以是用于各种施用途径的多种合适形式中的任一种,例如用于口服、鼻、直肠、局部(包括经皮)、眼部、脑内、颅内、鞘内、动脉内、静脉内、肌肉内的

施用途或其他的肠胃外施用途。在一些实施方案中,本文所述的组合物可以制成固体形式(例如冻干粉末),所述固体可以在施用之前用合适的液体重构。在一些实施方案中,本文所述的组合物可以是准备施用的液体形式。本领域技术人员将理解,口服和鼻用的组合物包括通过吸入施用并且使用可用的方法制备的组合物。在一些实施方案中,本文所述的组合物可以通过任何合适的输注装置、便携式装置或可穿戴装置来施用。根据所需的具体施用途,可以使用本领域熟知的各种药学上可接受的载体。药学上可接受的载体包括,例如,液体填充剂、稀释剂、水溶助长剂、表面活性剂和包封物质。可以包括任选的药物活性物质,其基本上不干扰化合物对乙酰氨基酚的抑制活性。与化合物结合使用的载体的量足以提供用于施用每单位剂量的化合物的实际量的材料。用于制备可用于本文所述方法中的剂型的技术和组合物描述于以下参考文献中,其全部通过引用并入本文:Modern Pharmaceuticals,第4版,第9章和第10章(Banker&Rhodes,,编辑,2002);Lieberman等人,Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets(1989);以及Ansel,Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms第8版(2004)。

[0080] 可以使用各种口服剂型,包括液体形式。液体口服剂型包括水溶液,乳剂,混悬剂,由非泡腾颗粒重构的溶液和/或悬浮液,以及由泡腾颗粒重构的泡腾制剂,其含有合适的溶剂、防腐剂、乳化剂、助悬剂、稀释剂、甜味剂、助熔剂、着色剂和调味剂。

[0081] 适用于制备用于口服施用的单位剂型的药学上可接受的载体是本领域公知的。口服组合物包括液体溶液、乳剂、混悬剂等。适用于制备这类组合物的药学上可接受的载体在本领域是公知的。用于糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂的载体的典型组分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液体蔗糖、山梨醇和水。对于混悬液来说,典型的助悬剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、AVICEL RC-591、黄耆胶和藻酸钠;典型的润湿剂包括卵磷脂和聚山梨醇酯80;典型的防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。口服液体组合物也可含有一种或多种组分,如上文公开的甜味剂、调味剂和着色剂。

[0082] 本文所述的组合物可以任选地包含其他药物活性物质。

[0083] 配制用于局部眼用的液体组合物被配制使得其可以局部施用于眼睛。虽然有时制剂考虑(例如药物稳定性)可能需要低于最佳的舒适度,但是尽可能地使舒适度最大化,。在舒适性不能被最大化的情况下,液体可以被配制使得液体对于患者局部眼用是可耐受的。此外,眼科上可接受的液体可以被包装用于一次性使用,或者含有防腐剂以防止多次使用所导致的污染。

[0084] 对于眼科应用,通常使用生理盐水溶液作为主要媒介物制备溶液或药物。优选地眼科用溶液可以用适合的缓冲液系统维持在舒适的pH下。所述制剂还可以包含常规的药学上可接受的防腐剂、稳定剂和表面活性剂。

[0085] 可用于本文公开的药物组合物的防腐剂包括,但不限于,苯扎氯铵、PHMB、氯丁醇、硫柳汞、醋酸苯汞和硝酸苯汞。可用的表面活性剂是,例如,吐温80。同样,在本文公开的眼用制剂中可以使用各种有用的载体。这些载体包括,但不限于,聚乙烯醇、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素和纯净水。

[0086] 可以根据需要或方便性,添加张力调节剂。它们包括,但不限于盐,特别是氯化钠、氯化钾、甘露醇和甘油,或任何其他合适的眼科学可接受的张力调节剂。

[0087] 只要所得制剂是眼科学可接受的,可以使用用于调节pH值的各种缓冲剂和方法。

对于许多组合物,pH值将为4-9。因此,缓冲液包括醋酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液,磷酸盐缓冲液和硼酸盐缓冲液。可以根据需要,使用酸或碱调节这些制剂的pH值。

[0088] 眼科可接受的抗氧化剂包括但不限于焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁基化羟基茴香醚和丁基化羟基甲苯。

[0089] 可以包含在眼科制剂中的其他赋形剂组分是螯合剂。可用的螯合剂是依地酸二钠,尽管其他螯合剂也可以用于替代它或与其结合使用。

[0090] 对于局部使用,使用含有本文公开的组合物的乳膏、软膏、凝胶、溶液或悬浮液等。局部制剂通常可以由药物载体、共溶剂、乳化剂、渗透增强剂、防腐剂系统和润肤剂组成。

[0091] 对于静脉内或肌肉内施用,本文所述的组合物可以溶解或分散在药学上可接受的稀释剂中,例如盐水或葡萄糖溶液。可以包含合适的赋形剂以实现所需的pH,包括但不限于NaOH、碳酸钠、乙酸钠、HCl和柠檬酸。因此,可以根据需要使用包括醋酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液和硼酸盐缓冲液的缓冲液来调节这些制剂的pH。抗氧化剂赋形剂可以包括亚硫酸氢钠、丙酮亚硫酸氢钠、甲醛合次硫酸氢钠、硫脲和依地酸二钠。在最终的静脉内组合物中发现的合适赋形剂的其他非限制性实例可以包括磷酸钠或磷酸钾、柠檬酸、酒石酸、明胶和碳水化合物,所述碳水化合物例如葡萄糖、甘露醇和葡聚糖。进一步可接受的赋形剂描述于Powell等人,Compendium of Excipients for Parenteral Formulations,PDA J Pharm Sci and Tech 1998,52 238-311和Nema等人,Excipients and Their Role in Approved Injectable Products:Current Usage and Future Directions,PDA J Pharm Sci and Tech 2011,65 287-332中,两者通过引用整体并入本文。还可以包括抗微生物剂以实现抑菌或抑制真菌的溶液,包括但不限于硝酸苯汞、硫柳汞、苄索氯铵、苯扎氯铵、苯酚、甲酚和氯丁醇。

[0092] 用于静脉内或肌肉内施用的组合物可以以一种或多种固体形式提供给护理者,所述固体在临施用前用合适的稀释剂如无菌水、盐水或葡萄糖在水中重构。在其他实施方案中,组合物提供在准备肠胃外施用的溶液中。在其他实施方案中,组合物提供在施用前进一步稀释的溶液中。在包括施用本文所述的组合物和另一种药剂的组合物实施方案中,所述组合可以作为混合物提供给护理者,或护理者可以在施用之前混合该两种药剂,或者可以单独施用该两种药剂。

[0093] 本文所述的活性组合物的实际剂量取决于具体的组合物,以及待治疗的病况;合适剂量的选择在本领域技术人员知识范围内。在一些实施方案中,日剂量可以为约0.25mg/kg体重至约120mg/kg体重或更多,约0.5mg/kg体重或更小至约100mg/kg体重,约1.0mg/kg体重至约80mg/kg体重,或约1.5mg/kg体重至约75mg/kg体重。因此,对于向70kg的人的施用,剂量范围将为约17mg/天至约8000mg/天、约35mg/天或更小至约7000mg/天或更大、约70mg/天至约6000mg/天、约100mg/天至约5000mg/天、或约200mg至约3000mg/天。

[0094] 在一些实施方案中,本文所述的组合物可以作为15分钟静脉内输注进行施用。在一些实施方案中,本文所述的组合物可以作为5分钟至约30分钟静脉内输注进行施用。本文所述的组合物可以以单一剂量或重复的剂量给予。

[0095] 在一些实施方案中,组合物可以通过皮下输注施用。在一些实施方案中,本文所述的组合物可以通过皮下输注与Hylenex®重组体组合施用。

[0096] 在一些实施方案中,对于体重为50kg和超过50kg的成人和青少年患者,本文所述

的活性组合物的剂量可以为每6小时1000mg、或每4小时650mg至每天最多4000mg。在一些实施方案中,对于体重为50kg和超过50kg的成人和青少年患者,本文所述的活性组合物的剂量可以为每6小时约500mg至1500mg、或每4小时约300mg至约1000mg。在一些实施方案中,对于体重为50kg和超过50kg的成人和青少年患者,每天的最大剂量可以为约2000mg至约6000mg。

[0097] 在一些实施方案中,对于体重低于50kg的成人和青少年患者,本文所述的活性组合物的剂量可以为每6小时15mg/kg、或每4小时12.5mg/kg至每天最多75mg/kg。在一些实施方案中,对于体重低于50kg的成人和青少年患者,本文所述的活性组合物的剂量可以为每6小时约10mg/kg至约20mg/kg、或每4小时8mg/kg至约15mg/kg。在一些实施方案中,对于体重低于50kg的成人和青少年患者,每天的最大剂量可以为约50mg/kg至约100mg/kg。

[0098] 在一些实施方案中,对于2岁至12岁的儿童,本文所述的活性组合物的剂量可以为每6小时15mg/kg、或每4小时12.5mg/kg至每天最多75mg/kg。在一些实施方案中,对于2岁至12岁的儿童,本文所述的活性组合物的剂量可以为每6小时约10mg/kg至约20mg/kg、或每4小时8mg/kg至约15mg/kg。在一些实施方案中,对于2岁至12岁的儿童,每天的最大剂量可以为约50mg/kg至约100mg/kg。

[0099] 在一些实施方案中,最小给药间隔可以为4小时。在一些实施方案中,最小给药间隔可以为约1小时至约8小时。在一些实施方案中,最小给药间隔可以为1、2、3、4、5、6、7或8小时。

[0100] 治疗方法

[0101] 一些实施方案涉及减轻或治疗有需要的个体的发热或缓解有需要的个体的疼痛的方法,包括通过注射向个体施用有效量的包含对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精的液体制剂,其中磺烷基醚环糊精与对乙酰氨基酚的摩尔比为约0.01至约2。

[0102] 在一些实施方案中,本文所述的组合物可用于处理轻度至中度疼痛。在一些实施方案中,本文所述的组合物可用于和一种或多种辅助性类阿片镇痛剂一起处理中度至重度疼痛。在一些实施方案中,本文所述的组合物可以与曲马朵(或曲马朵盐酸盐)共同施用。

[0103] 在一些实施方案中,本文所述的组合物可以与一种或多种麻醉剂共同施用。在一些实施方案中,本文所述的组合物可以与依托咪酯共同施用。

[0104] 在一些实施方案中,使用无针注射器施用液体制剂。可以在美国专利7,156,823中找到无针注射器的实例,其通过引用整体并入本文。

[0105] 本文公开的组合物的施用可以经由任何接受的用于类似用途的药剂施用方式,包括但不限于口服、皮下、静脉内、鼻内、局部、经皮、腹膜内、肌肉内、肺内、阴道、直肠、鞘内或眼内。在一些实施方案中,经肌肉内注射所述液体制剂。在一些实施方案中,经静脉内注射所述液体制剂。在一些实施方案中,经皮下注射所述液体制剂。

[0106] 一些实施方案包括将本文所述的组合物和/或药物组合物与另外的药物共同施用。关于“共同施用”,其意指两种或更多种药剂可以同时存在于患者的血流中,而不管它们实际何时或如何被施用。在一个实施方案中,同时施用药剂。在一个这样的实施方案中,通过组合单一剂型的药剂来实现组合施用。在另一个实施方案中,顺序地施用所述药剂。在另一个实施方案中,在另外的活性剂之前施用含有对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精的组合物。在另一个实施方案中,在另外的活性剂之后施用含有对乙酰氨基酚和磺烷基醚环糊精

的组合物。在一个实施方案中,通过相同的途径(例如口服)施用药剂。在另一个实施方案中,通过不同的途径施用药剂,例如一种口服施用,而另一种静脉内施用。

[0107] 其他药物的实例包括氢可酮。

[0108] 为了进一步说明本发明,包括以下实施例。当然,这些实施例不应被解释为具体地限制本发明。这些实施例在权利要求的范围内的变体在本领域技术人员的能力范围内,并且被认为落入如本文所描述和要求保护的本发明的范围内。读者将认识到,借助于本公开内容,本领域技术人员在没有详尽的实施例的情况下能够制备和使用本发明。

[0109] 实施例

[0110] 实施例1. 相溶解度研究

[0111] 添加对乙酰氨基酚以达到其在各种**CAPTISOL®**溶液中的完全溶解度(10mM、20mM、30mM、50mM和100mM),所述各种**CAPTISOL®**溶液通过将各种量的**CAPTISOL®**添加至25mM pH 7.0磷酸盐缓冲液中来制备。在25℃和5℃下测量对乙酰氨基酚的溶解度。在图1中示出了相溶解度曲线。

[0112] 在图1中,在不存在**CAPTISOL®**的情况下,对乙酰氨基酚的溶解度在25℃下为约 15.98 ± 0.43 mg/ml并且在5℃下为约 8.86 ± 1.22 mg/ml。溶解度数据表明,可以在5℃下使用小于0.05M的**CAPTISOL®**制备10mg/ml对乙酰氨基酚溶液。

[0113] 实施例2. 稳定性研究

[0114] 添加对乙酰氨基酚以达到其在各种**CAPTISOL®**溶液中的完全溶解度(10mM、20mM、30mM、50mM和100mM),所述各种**CAPTISOL®**溶液通过将各种量的**CAPTISOL®**添加至25mM pH 7.0磷酸盐缓冲液中来制备。所述溶液在制备期间或在储存之前未被清除氧气。这些溶液保持稳定性并且在室温下储存超过一个月后不改变颜色。对乙酰氨基酚**CAPTISOL®**溶液的保质期预计在25℃下超过2年。

[0115] 通过组合1000mg对乙酰氨基酚USP、3850mg甘露醇USP、25mg半胱氨酸盐酸盐一水合物USP、10.4mg二元磷酸钠USP来制备比较样品。用盐酸和/或氢氧化钠将pH调节至约5.5,并且将重量克分子渗透压浓度维持在约290mOsm/kg。将对比样品储存在5℃下,在12小时后观察到沉淀,并且在24小时后对乙酰氨基酚浓度下降至8.8mg/ml(以10mg/ml配制)。比较样品在室温下静置历时24小时后变成黄色。比较样品具有12周后形成的晶体。当比较样品储存在40℃下并且暴露于空气时,比较样品溶液在六天之后开始变黄,这表明氧气清除对于保持比较样品的稳定性是重要的。

[0116] 实施例3. 长期稳定性研究

[0117] 通过将**CAPTISOL®**添加至3mM pH 7.2磷酸盐缓冲液以提供具有0.005M和0.01M的**CAPTISOL®**的溶液来制备**CAPTISOL®**溶液。然后将对乙酰氨基酚添加至所述0.005M和0.01M的**CAPTISOL®**溶液中,并且将溶液的重量克分子渗透压浓度分别调节至298mOsm/kg和304mOsm/kg,最终NaCl浓度分别为0.11M和0.93M。溶液的pH降至约6.8。如图2所示,溶液在高达40℃的温度下稳定8周。在两周后在40℃的小瓶和在四周后在25℃的小瓶中观察到轻微的颜色形成。这些溶液在制备期间或在储存之前未被清除氧气。

[0118] 实施例4. 使用乙酸盐缓冲液和磷酸盐缓冲液的稳定性

[0119] 通过向pH 5.8的乙酸盐缓冲液中添加**CAPTISOL®**以提供具有0.01M、0.05M和0.1M的**CAPTISOL®**的溶液；然后将对乙酰氨基酚添加至所述0.01M、0.05M和0.1M的**CAPTISOL®**溶液中以具有10mg/ml的浓度来制备**CAPTISOL®**溶液。通过向pH 7.0的乙酸盐缓冲液中添加**CAPTISOL®**以提供具有0.01M、0.05M和0.1M的**CAPTISOL®**的溶液；然后将对乙酰氨基酚添加至0.01M、0.05M和0.1M的**CAPTISOL®**溶液中以达到10mg/ml的浓度来制备比较样品。将样品保持在5℃、25℃以及60%的相对湿度(RH)下,或者40℃和75%的RH下。在制备时和储存1个月、3个月、6个月、9个月和12个月后分析样品。结果示于表1中。

[0120] 表1. 含有乙酸盐缓冲液或磷酸盐缓冲液的对乙酰氨基酚**CAPTISOL®**制剂的稳定性

[0121]

	样品	外观	pH	对氨基苯 酚/ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	单一最大杂 质/ ($\text{mAU}\cdot\text{min}$)	总的相关物 质/ ($\text{mAU}\cdot\text{min}$)
CAPTISOL® 0.01M 在乙酸盐缓冲液中	T ₀ (制备 时间)	澄清无色溶液	5.79	<LOD	0.501	1.060
	5°C (1 个 月)	澄清无色溶液	5.78	<LOD	0.64 (9.2 min)	1.328
	5°C (3 个 月)	澄清无色溶液	5.78	ND	1.10 (9.1 min)	1.927
	5°C (6 个 月)	澄清无色溶液	ND	ND	0.66 (9.0 min)	1.362
	5°C (9 个 月)	澄清无色溶液	5.85	ND	ND	ND
	5°C (12 个月)	澄清无色溶液	5.77	ND	1.79 (8.8min)	2.638
	25°C (1 个月)	澄清无色溶液	5.79	<LOD	2.13 (8.7 min)	3.039
	25°C (3 个月)	澄清无色溶液	5.77	ND	15.71 (8.9 min)	18.204
	25°C (6 个月)	澄清无色溶液	ND	ND	35.30 (9.3min)	40.403
	25°C (9 个月)	澄清无色溶液	5.79	ND	ND	ND
	25°C (12 个月)	澄清浅棕色	5.72	0.007	50.93 (8.5min)	58.922
	40°C (1 个月)	澄清浅棕色溶 液澄清浅棕色 溶液	5.75	<LOD	44.3 (8.6min)	51.641
	40°C (3 个月)	澄清浅棕色溶 液	5.69	<LOQ	10.37 (8.9min)	13.423
	40°C (6 个月)	澄清浅棕色溶 液	ND	<LOQ	185.4 (8.8min)	232.80
	40°C (9 个月)	澄清浅棕色溶 液	5.78	ND	ND	ND
CAPTISOL® 0.05M 在乙酸盐缓冲液中	T ₀ (制备 时间)	澄清无色溶液	5.80	<LOQ	0.505	0.690
	5°C (1 个 月)	澄清无色溶液	5.78	<LOD	0.59 (10.6 min)	1.087
	5°C (3 个 月)	澄清无色溶液	5.77	ND	0.66 (10.6 min)	1.131

[0122]

	5°C (6 个月)	澄清无色溶液	ND	ND	0.49 (10.6 min)	0.900
	5°C (9 个月)	ND	5.84	ND	ND	ND
	5°C (12 个月)	澄清无色溶液	5.77	ND	0.88 (8.9 min)	1.829
	25°C (1 个月)	澄清无色溶液	5.77	<LOD	1.21 (8.5 min)	2.120
	25°C (3 个月)	澄清无色溶液	5.75	<LOD	3.54 (9.1 min)	4.839
	25°C (6 个月)	澄清无色溶液	ND	ND	5.22 (8.8 min)	7.049
	25°C (9 个月)	ND	5.82	ND	ND	ND
	25°C (12 个月)	澄清淡棕色	5.72	0.004	7.31 (8.8 min)	9.263
	40°C (1 个月)	澄清无色溶液	5.75	<LOD	4.51 (9.0 min)	6.060
	40°C (3 个月)	澄清无色溶液	5.71	<LOD	10.5 (9.5 min)	12.999
	40°C (6 个月)	澄清无色溶液	ND	<LOD	24.4 (8.8 min)	30.967
	40°C (9 个月)	ND	5.71	ND	ND	ND
CAPTISOL® 0.1M 在乙酸盐缓冲液中	T ₀ (制备时间)	澄清无色溶液	5.80	<LOD	0.547	0.947
	5°C (1 个月)	澄清无色溶液	5.80	<LOQ	0.62 (10.6 min)	1.029
	5°C (3 个月)	澄清无色溶液	5.78	<LOD	0.57 (10.6 min)	0.893
	5°C (6 个月)	澄清无色溶液	ND	<LOD	0.53 (10.7 min)	0.961
	5°C (9 个月)	ND	5.88	ND	ND	ND
	5°C (12 个月)	澄清无色溶液	5.777	ND	0.55 (10.6 min)	0.775
	25°C (1 个月)	澄清无色溶液	5.79	<LOQ	0.50 (10.6 min)	0.701
	25°C (3 个月)	澄清无色溶液	5.82	<LOQ	0.49 (10.6 min)	1.088
	25°C (6 个月)	澄清无色溶液	ND	<LOD	1.02	2.009

[0123]

	个月)				(9.3 min)	
	25°C (9个月)	ND	5.83	ND	ND	ND
	25°C (9个月)	澄清无色溶液	6.119	0.0127	0.49 (10.6 min)	0.951
	40°C (1个月)	澄清无色溶液	5.76	<LOQ	0.52 (10.4 min)	1.085
	40°C (3个月)	澄清无色溶液	5.70	<LOQ	4.17 (9.0 min)	6.7878
	40°C (6个月)	澄清无色溶液	ND	0.0803	0.56 (10.6min)	1.27
	40°C (9个月)	ND	5.77	ND	ND	ND
CAPTISOL® 0.01 M 在磷酸盐缓冲液中	T ₀ (制备时间)	澄清无色溶液	6.99	<LOD	0.540	0.941
	5°C (1个月)	澄清无色溶液	6.96	ND	0.99 (8.8 min)	1.777
	5°C (3个月)	澄清无色溶液	6.97	<LOD	0.75 (8.8 min)	1.438
	5°C (6个月)	澄清无色溶液	ND	ND	1.34 (9.0 min)	2.089
	5°C (9个月)	澄清无色溶液	7.01	ND	ND	ND
	5°C (12个月)	澄清无色溶液	6.95	ND	2.76 (8.8 min)	3.710
	25°C (1个月)	澄清无色溶液	6.97	<LOD	6.42 (9.2 min)	7.617
	25°C (3个月)	澄清无色溶液	6.95	<LOD	20.8 (9.1 min)	23.468
	25°C (6个月)	澄清无色溶液	ND	<LOQ	52.3 (8.9 min)	58.947
	25°C (9个月)	澄清浅棕色溶液	6.99	ND	ND	ND
	25°C (12个月)	澄清浅棕色溶液	6.10	0.091	74.1 (8.6 min)	84.089
	40°C (1个月)	澄清浅棕色溶液	6.95	<LOQ	34.07 (9.2 min)	38.365
	40°C (3个月)	澄清浅棕色溶液	6.90	<LOD	122.4 (9.3 min)	141.869
	40°C (6个月)	澄清浅棕色溶液	ND	<LOD	113.6 (9.2 min)	130.802
	40°C (9个月)	澄清浅棕色溶液	6.95	ND	ND	ND

[0124]

	个月)	液				
CAPTISOL® 0.05M 在磷酸盐缓冲液中	T ₀ (制备 时间)	澄清无色溶液	7.00	<LOD	0.500	0.681
	5°C (1 个 月)	澄清无色溶液	6.97	ND	0.56 (10.6 min)	0.970
	5°C (3 个 月)	澄清无色溶液	6.96	ND	0.59 (10.6 min)	1.010
	5°C (6 个 月)	澄清无色溶液	ND	ND	0.45 (10.7 min)	1.031
	5°C (9 个 月)	澄清无色溶液	7.04	ND	ND	ND
	5°C (12 个月)	澄清无色溶液	6.96	ND	0.99 (8.8 min)	1.770
	25°C (1 个月)	澄清无色溶液	6.96	ND	1.13 (9.5 min)	1.491
	25°C (3 个月)	澄清无色溶液	6.96	<LOD	0.98 (9.1 min)	1.750
	25°C (6 个月)	澄清无色溶液	ND	<LOD	8.10 (8.8 min)	10.264
	25°C (9 个月)	澄清无色溶液	7.01	ND	ND	ND
	25°C (12 个月)	澄清浅棕色	6.93	0.013	16.8 (8.6 min)	20.619
	40°C (1 个月)	澄清无色溶液	6.95	<LOD	7.63 (8.7 min)	9.795
	40°C (3 个月)	澄清无色溶液	6.92	<LOQ	23.0 (8.9 min)	28.508
	40°C (6 个月)	澄清无色溶液	ND	0.000171	56.1 (9.0 min)	69.479
	40°C (9 个月)	澄清浅棕色溶 液	6.98	ND	ND	ND
CAPTISOL® 0.1 M 在磷酸盐缓冲液中	T ₀ (制备 时间)	澄清无色溶液	7.00	<LOQ	0.495	0.950
	5°C (1 个 月)	澄清无色溶液	6.97	ND	0.50 (10.6 min)	0.699
	5°C (3 个 月)	澄清无色溶液	6.97	ND	0.53 (10.6 min)	0.950
	5°C (6 个 月)	澄清无色溶液	ND	ND	0.48 (10.6 min)	0.994
	5°C (9 个 月)	澄清无色溶液	7.05	ND	ND	ND
	5°C (12 个月)	澄清无色溶液	6.96	0.006	0.52 (10.6 min)	1.232

[0125]

个月)				min)	
25°C (1 个月)	澄清无色溶液	6.96	<LOD	0.53 (9.1 min)	1.343
25°C (3 个月)	澄清无色溶液	6.94	<LOQ	0.91 (9.2 min)	1.780
25°C (6 个月)	澄清无色溶液	ND	<LOQ	1.60 (9.2 min)	2.798
25°C (9 个月)	澄清无色溶液	7.01	ND	ND	ND
25°C (12 个月)	澄清无色溶液	6.92	0.033	3.28 (8.0 min)	5.305
40°C (1 个月)	澄清无色溶液	6.95	<LOQ	2.88 (8.7 min)	4.877
40°C (3 个月)	澄清无色溶液	6.91	<LOQ	7.25 (9.5 min)	11.146
40°C (6 个月)	澄清无色溶液	ND	0.2	18.4 (8.2 min)	27.778
40°C (9 个月)	澄清浅棕色溶 液	6.96	ND	ND	ND

[0126] 对氨基苯酚: LOD=0.02μg/mL, LOQ=0.05μg/mL。

[0127] -ND: 未检测到

[0128] 如表1所示, 含有乙酸盐缓冲液的制剂通常显示出比含有磷酸盐缓冲液的制剂更好的稳定性。例如, 对于储存在40°C和75%RH下的0.05M **CAPTISOL®**制剂, 在6个月时, 在乙酸盐制剂中存在比磷酸盐制剂中更少的对氨基苯酚(对乙酰氨基酚的降解产物)。此外, 乙酸盐制剂的总的相关物质(除了对氨基苯酚之外的“TRS”杂质)的量通常小于磷酸盐制剂的总的相关物质的量(例如, 在40°C和75%RH下储存6个月的0.1M **CAPTISOL®**中, 对于乙酸盐制剂, TRS=1.27mAU*min, 对于磷酸盐制剂, TRS=18.4mAU*min)。对于这两种制剂, 单一最大杂质(“SLI”, 除了对氨基苯酚之外的杂质)是不同的。例如, 对于储存在40°C和75%RH下6个月的制剂, 乙酸盐制剂对于SLI具有约10.6分钟的保留时间, 而磷酸盐制剂对于SLI具有约8.2分钟的保留时间; 在乙酸盐制剂中SLI的面积尺寸也显著小于磷酸盐制剂的面积尺寸, 这表明该制剂中存在更少量的杂质。

[0129] 此外, 表1中的结果还显示增加的 **CAPTISOL®**浓度提高了制剂的稳定性。对于乙酸盐制剂和磷酸盐制剂两者, TRS的量随着 **CAPTISOL®**浓度的增加而降低; 并且随着增加的 **CAPTISOL®**浓度, 在40°C和75%RH下储存的制剂中存在更少的棕色。

[0130] 此外, 较低的储存温度也改善了制剂的稳定性。如表1中所示, 当在更低温度下储存时, TRS的量更少, 并且溶液颜色在5°和25°C下储存时保持澄清且无色, 而在40°C储存6个月时变为浅棕色。

[0131] 实施例5.0firmev和对乙酰氨基酚 **CAPTISOL®**制剂的稳定性

[0132] 通过向pH 5.8的乙酸盐缓冲液中添加 **CAPTISOL®**以提供具有0.1M的

CAPTISOL® 的溶液;然后将对乙酰氨基酚添加至所述 CAPTISOL® 溶液中以达到 10mg/mL 的浓度来制备 CAPTISOL® 溶液。使用具有 10mg/mL 对乙酰氨基酚商业产品的 Ofirmev® 制剂作为比较样品。将样品储存在 5℃、25℃ 以及 60% 相对湿度 (RH) 下,或者 40℃ 和 75% 的 RH 下。在制备时和储存 1 个月、3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月后分析样品。结果示于表 2 中。

[0133] 表 2. Ofirmev 和含有 CAPTISOL® 的对乙酰氨基酚制剂的稳定性

[0134]

	样品	外观	pH	对氨基苯酚/ (μg/ml)	单一最大杂质/ (mAU*min)	总的相关物质/ (mAU*min)
具有乙酸 盐缓冲液 的 CAPTISO L® 0.1 M	T ₀ (制备时间)	澄清无色溶液	5.80	<LOD	0.547	0.947
	5°C (1 个月)	澄清无色溶液	5.80	<LOQ	0.62 (10.6 min)	1.029
	5°C (3 个月)	澄清无色溶液	5.78	<LOD	0.57 (10.6 min)	0.893
	5°C (6/9 个月)	澄清无色溶液	5.88	<LOD	0.53 (10.7 min)	0.961
	5°C (12 个月)	澄清无色溶液	5.77	ND	0.55 (10.6 min)	0.775
	25°C (1 个月)	澄清无色溶液	5.787	<LOQ	0.50 (10.6 min)	0.702
	25°C (3 个月)	澄清无色溶液	5.82	<LOQ	0.49 (10.6 min)	1.088
	25°C (6 个月)	澄清无色溶液	5.827	<LOD	1.02 (9.3 min)	2.009
	25°C (12 个月)	ND	6.119	0.0127	0.49 (10.6 min)	0.951
	40°C (1 个月)	澄清无色溶液	5.76	<LOQ	0.52 (10.4 min)	1.085
	40°C (3 个月)	澄清无色溶液	5.70	<LOQ	4.17	6.7878

[0135]

	月)				(9.0 min)	
	40°C (6/9 个月)	澄清无色溶液	5.77	0.0803	0.56 (10.6 min)	1.27
Ofirmev 10 mg/ml 对乙酰氨基酚	T ₀ (制备时间)	澄清无色溶液	5.79	2.732	0.604 (10.6 min)	0.818
	5°C (6 个月)	澄清无色溶液	ND	2.600	对氨基苯酚峰	2.526
	5°C (12 个月)	澄清无色溶液	5.48	2.71	6.15 (1.3 min)	7.485
	25°C (6 个月)	澄清无色溶液	5.55	4.000	对氨基苯酚峰	3.434
	25°C (12 个月)	澄清无色溶液	5.53	4.048	6.20 (1.3 min)	7.50
	40°C (6 个月)	澄清无色溶液	5.56	7.900	对氨基苯酚峰	5.554

[0136] 如表2中所示,在各种温度下在6个月和12个月的储存时间下,具有乙酸盐缓冲液的 **CAPTISOL®** 溶液中的对乙酰氨基酚显示出比 **Ofirmev®** 制剂更好的稳定性。在所有三个储存条件下, **CAPTISOL®** 制剂中存在比 **Ofirmev®** 制剂中更少的相关物质。**CAPTISOL®** 制剂还显示出比 **Ofirmev®** 制剂更稳定的pH。对氨基苯酚(对乙酰氨基酚的降解产物)的量在 **CAPTISOL®** 制剂中比在 **Ofirmev®** 制剂中更少。

[0137] 图3显示了在具有乙酸盐缓冲液和磷酸盐缓冲液的 **CAPTISOL®** (0.1M) 中的对乙酰氨基酚(10mg/mL) 制剂、Ofirmev制剂(10mg/ml对乙酰氨基酚) 和甲醇溶剂对照的HPLC 色谱图,所述对乙酰氨基酚(10mg/mL) 制剂、所述Ofirmev制剂(10mg/ml对乙酰氨基酚) 和所述甲醇溶剂对照在25°C和60%RH下储存了12个月。如图3中所示,在储存12个月后,Ofirmev 制剂比对乙酰氨基酚 **CAPTISOL®** 制剂具有更多的对氨基苯酚杂质和杂质总量。对于对乙酰氨基酚 **CAPTISOL®** 制剂,使用乙酸盐缓冲液导致比磷酸盐缓冲液更少的杂质。

[0138] 表3显示了在20°C和60%湿度下储存12个月对乙酰氨基酚制剂中的杂质的量。图4A示出了在20°C和60%湿度下储存12个月,在 **Ofirmev®** 中和在对乙酰氨基酚 **CAPTISOL®** 制剂中检测到的总的相关物质的量;并且图4B示出了在20°C和60%湿度下储存12个月,在 **Ofirmev®** 中和在对乙酰氨基酚 **CAPTISOL®** 制剂中检测到的对氨基苯酚的量。

[0139] 表3. 在20°C和60%湿度下储存12个月对乙酰氨基酚制剂中检测到的杂质。

[0140]

	总的相关物质	对氨基苯酚
Ofirmev®	7.5	4.048
CAPTISOL® 10 mM 在乙酸盐缓冲液中	59	0.007
CAPTISOL® 50 mM 在乙酸盐缓冲液中	9.3	0.004
CAPTISOL® 100 mM 在乙酸盐缓冲液中	0.95	0.0127
CAPTISOL® 10 mM 在磷酸盐缓冲液中	84	0.091
CAPTISOL® 50 mM 在磷酸盐缓冲液中	20.6	0.013
CAPTISOL® 100 mM 在磷酸盐缓冲液中	5.3	0.033

[0141] 如表3以及图4A和图4B所示,杂质的量随着CAPTISOL®浓度的增加而降低。此外,pH 5.8的乙酸盐缓冲液中的对乙酰氨基酚溶液比pH 7的磷酸盐缓冲液中的溶液具有更少量的总杂质。此外,CAPTISOL®制剂中的对氨基苯酚的量远低于检测限,并且在Ofirmev溶液中的对氨基苯酚的量比在USP(例如,USP专论中指定的0.5µg/ml)下允许的量大8倍。

[0142] 实施例6.对乙酰氨基酚CAPTISOL®制剂

[0143] 通过首先向缓冲液(例如,pH 5.8的乙酸盐缓冲液或pH 7.0的磷酸盐缓冲液)中添加CAPTISOL®以提供具有100mg/ml的CAPTISOL®的溶液;然后将对乙酰氨基酚添加至所述CAPTISOL®溶液中以达到10mg/mL的浓度来制备对乙酰氨基酚CAPTISOL®制剂。

[0144] 通过首先向缓冲液(例如,pH 5.8的乙酸盐缓冲液或pH 7.0的磷酸盐缓冲液)中添加CAPTISOL®以提供具有360mg/ml的CAPTISOL®的溶液;然后将500mg对乙酰氨基酚添加至15ml的所述CAPTISOL®溶液中来制备另一种对乙酰氨基酚CAPTISOL®制剂。

[0145] 通过首先将1g对乙酰氨基酚和33.33ml的CAPTISOL®溶液(250mg/mL)合并,然后将该溶液干燥成为用于组成的无菌喷雾干燥粉末来制备另一种对乙酰氨基酚CAPTISOL®制剂。

[0146] 通过首先将250mg对乙酰氨基酚和12.5ml的CAPTISOL®溶液(100mg/mL)合并,然后将该溶液冻干以形成用于组成的粉末来制备另一种对乙酰氨基酚CAPTISOL®制剂。

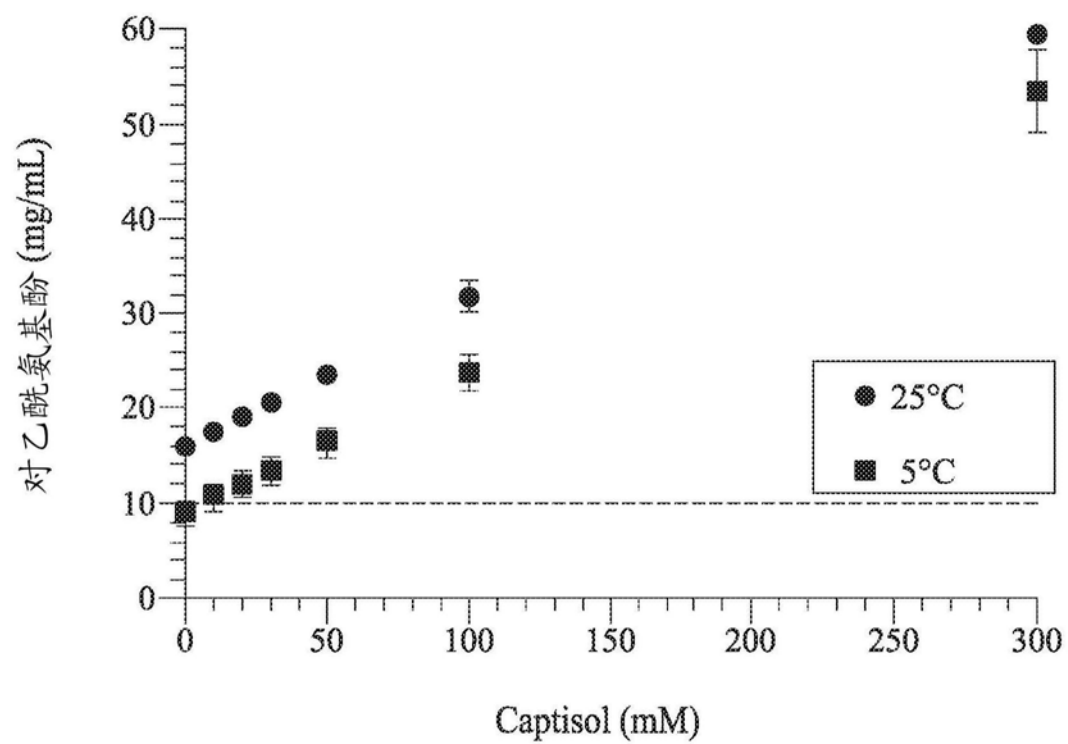


图1

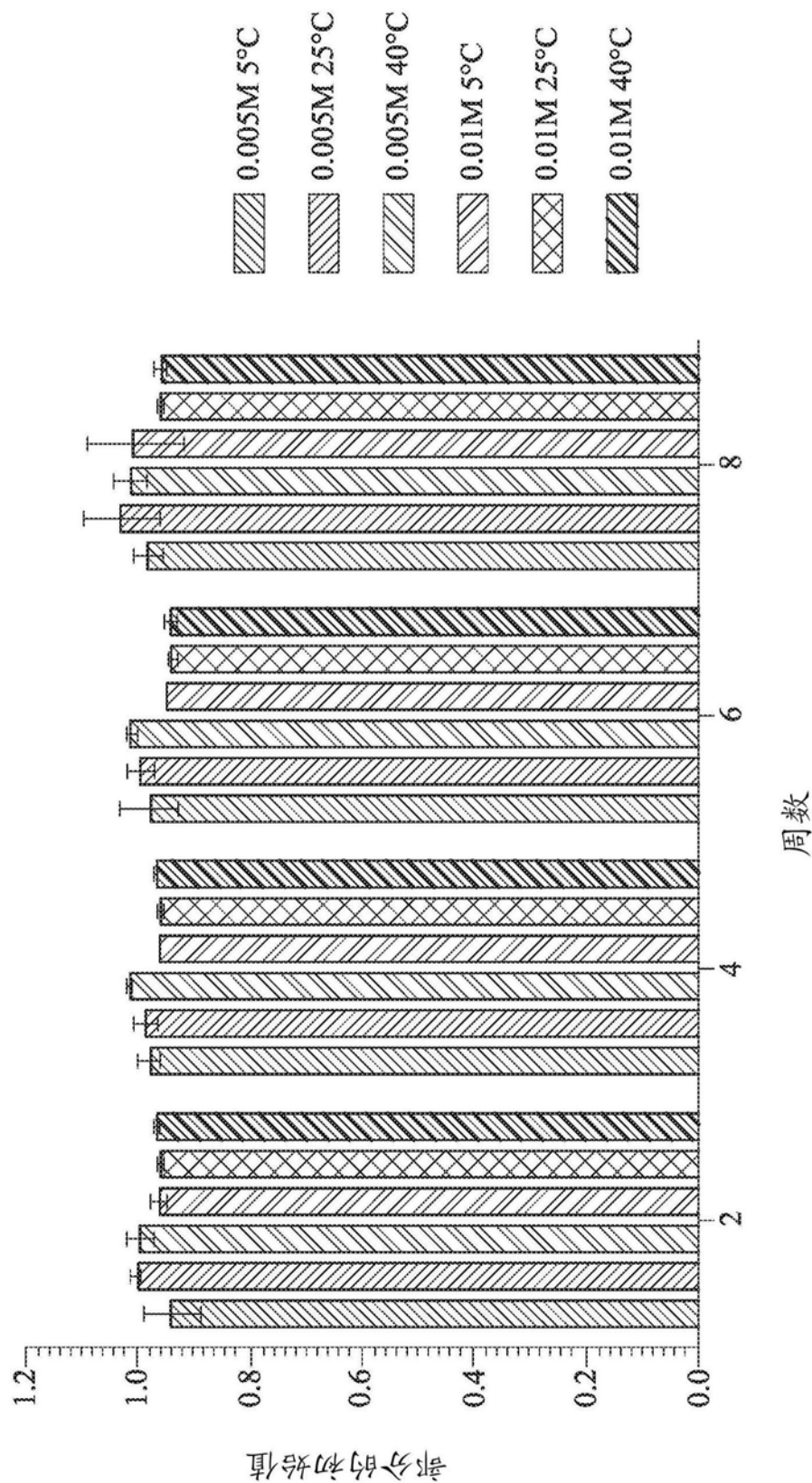


图2

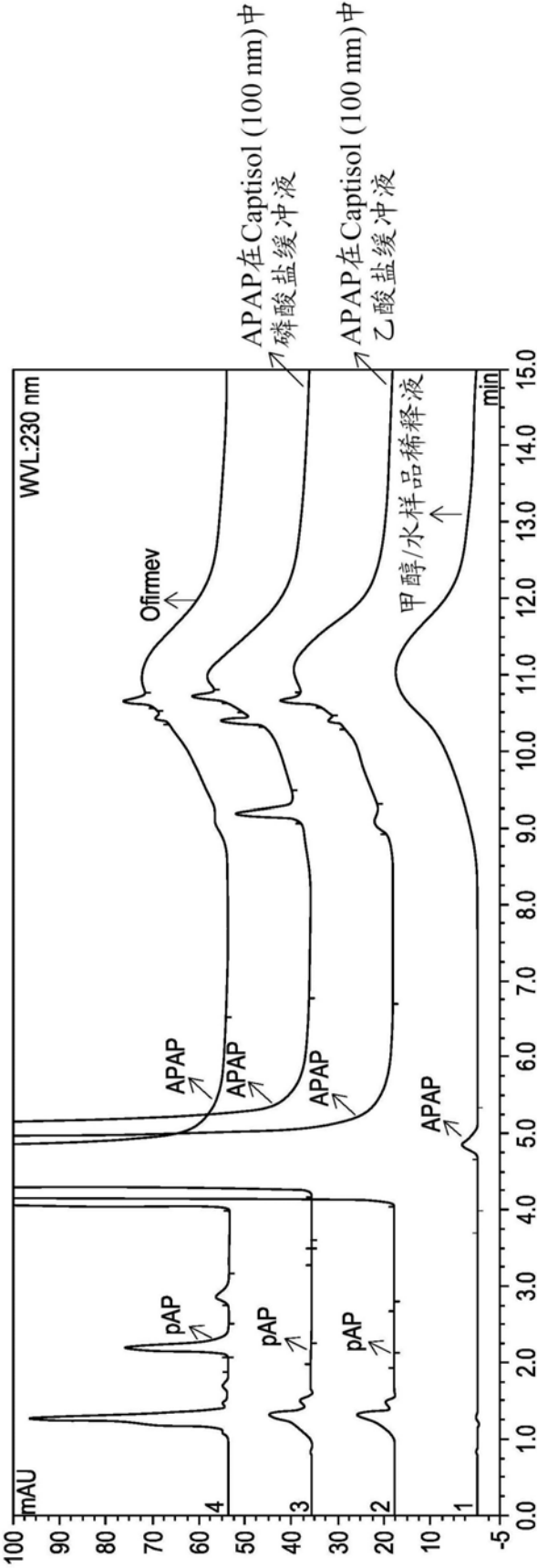


图3

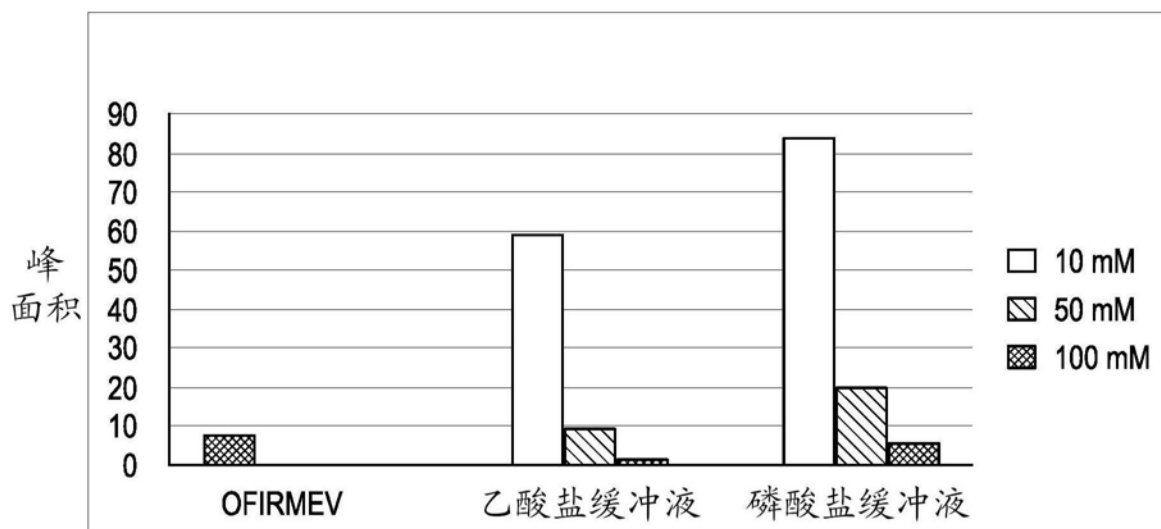


图4A

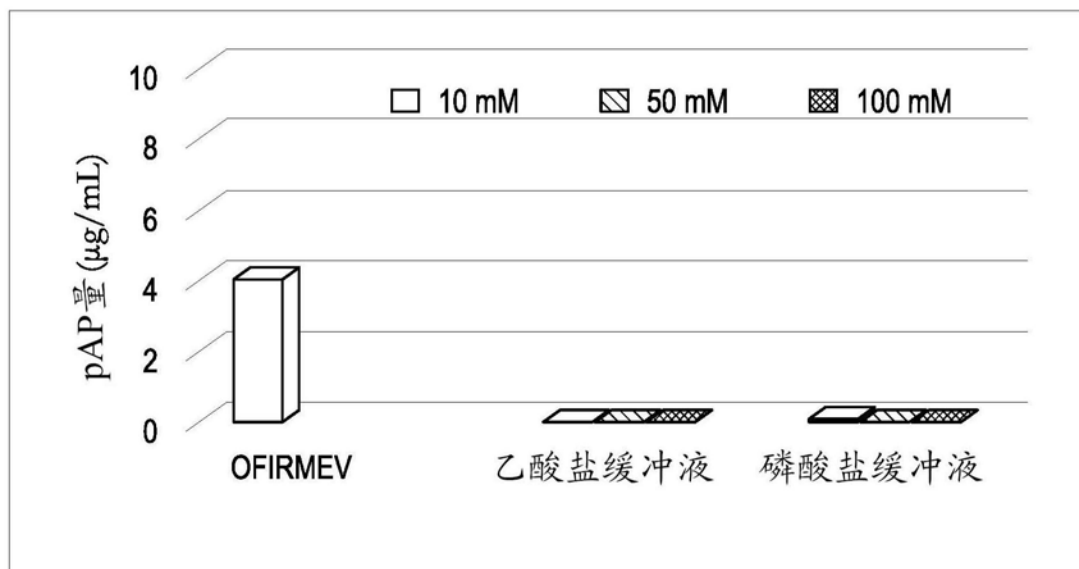


图4B