



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102647971 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 16

(21) 申请号 201080056018. 3

(22) 申请日 2010. 10. 11

(30) 优先权数据

61/250, 709 2009. 10. 12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 06. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/052128 2010. 10. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/046853 EN 2011. 04. 21

(73) 专利权人 贝林格尔·英格海姆维特梅迪卡

有限公司

地址 德国英格海姆

(72) 发明人 M. A. 福尔杰 S. 克罗利 A. 威尔森

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 张平元

(51) Int. Cl.

A61J 1/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1942160 A, 2007. 04. 04,

US 6682747 B1, 2004. 01. 27,

WO 2009/049304 A1, 2009. 04. 16,

CN 1197541 C, 2005. 04. 20,

审查员 李帅

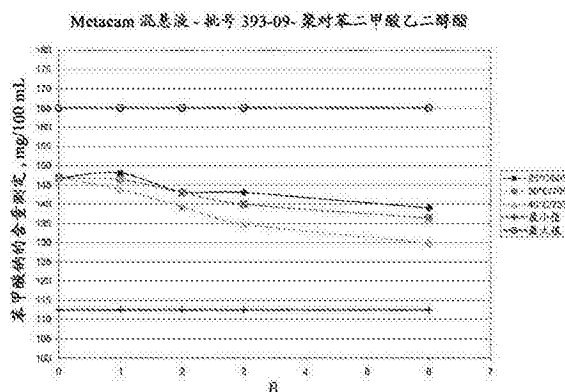
权利要求书2页 说明书6页 附图7页

(54) 发明名称

用于包含美洛昔康的组合物的容器

(57) 摘要

本发明涉及一种塑料容器,其含有包含苯甲酸或其衍生物或其药学上可接受的盐和昔康类 COX- 抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述容器材料选自以下的一种或多种:聚丙烯 (PP) 的均聚物、聚丙烯 (PP) 的共聚物、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 的均聚物和聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 的共聚物和任选地一种或多种非聚成分。



1. 一种塑料容器,其含有包含苯甲酸钠和美洛昔康或其药学上可接受的盐的药物组合,其特征在于:

(i) 所述药物组合是混悬液;

(ii) 所述容器的材料选自以下的一种或多种:聚丙烯(PP)的均聚物、聚丙烯(PP)的共聚物、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)的均聚物和聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)的共聚物,以及任选的一或多种非聚合成分;

(iii) 所述容器避免苯甲酸钠在储存中的大量损失。

2. 权利要求1的塑料容器,其具有用于储存和保藏所述药物组合物的闭合装置。

3. 权利要求1的塑料容器,其连接至分配装置。

4. 权利要求2的塑料容器,其连接至分配装置。

5. 权利要求1的塑料容器,其含有体积为2ml至10ml的药物组合物。

6. 权利要求2的塑料容器,其含有体积为2ml至10ml的药物组合物。

7. 权利要求3的塑料容器,其含有体积为2ml至10ml的药物组合物。

8. 权利要求4的塑料容器,其含有体积为2ml至10ml的药物组合物。

9. 权利要求5的塑料容器,其含有体积为2.5ml至8ml的药物组合物。

10. 权利要求5的塑料容器,其含有体积为2.5ml至5ml的药物组合物。

11. 权利要求5的塑料容器,其含有体积为3.5ml至4.5ml的药物组合物。

12. 权利要求5的塑料容器,其含有体积为3ml至4.5ml的药物组合物。

13. 权利要求1的塑料容器,其容积为3ml至11ml。

14. 权利要求2的塑料容器,其容积为3ml至11ml。

15. 权利要求3的塑料容器,其容积为3ml至11ml。

16. 权利要求4的塑料容器,其容积为3ml至11ml。

17. 权利要求5的塑料容器,其容积为3ml至11ml。

18. 权利要求13的塑料容器,其容积为3ml至10ml。

19. 权利要求13的塑料容器,其容积为3ml至8ml。

20. 权利要求13的塑料容器,其容积为3.5至4.5ml。

21. 权利要求13的塑料容器,其容积为3ml至4ml。

22. 权利要求1-21中任一项的塑料容器,其含有包含苯甲酸钠和美洛昔康或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述美洛昔康是以0.2mg/ml至20mg/ml的浓度存在。

23. 权利要求22的塑料容器,其中所述美洛昔康是以0.5mg/ml至15mg/ml的浓度存在。

24. 权利要求22的塑料容器,其中所述美洛昔康是以0.5mg/ml的浓度存在。

25. 权利要求22的塑料容器,其中所述美洛昔康是以1.5mg/ml的浓度存在。

26. 权利要求22的塑料容器,其中所述美洛昔康是以15mg/ml的浓度存在。

27. 权利要求1-21中任一项的塑料容器,其含有包含苯甲酸钠和美洛昔康或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述苯甲酸钠是以0.8mg/ml至2.0mg/ml的浓度范围存在。

28. 权利要求22的塑料容器,其含有包含苯甲酸钠和美洛昔康或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述苯甲酸钠是以0.8mg/ml至2.0mg/ml的浓度范围存在。

29. 权利要求23的塑料容器,其含有包含苯甲酸钠和美洛昔康或其药学上可接受的盐

的药物组合物,其中所述苯甲酸钠是以 0.8mg/ml 至 2.0mg/ml 的浓度范围存在。

30. 权利要求 24 的塑料容器,其含有包含苯甲酸钠和美洛昔康或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述苯甲酸钠是以 0.8mg/ml 至 2.0mg/ml 的浓度范围存在。

31. 权利要求 25 的塑料容器,其含有包含苯甲酸钠和美洛昔康或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述苯甲酸钠是以 0.8mg/ml 至 2.0mg/ml 的浓度范围存在。

32. 权利要求 26 的塑料容器,其含有包含苯甲酸钠和美洛昔康或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述苯甲酸钠是以 0.8mg/ml 至 2.0mg/ml 的浓度范围存在。

33. 权利要求 27 的塑料容器,其中所述苯甲酸钠是以 1.5mg/ml 的浓度存在。

34. 权利要求 28 的塑料容器,其中所述苯甲酸钠是以 1.5mg/ml 的浓度存在。

35. 权利要求 29 的塑料容器,其中所述苯甲酸钠是以 1.5mg/ml 的浓度存在。

36. 权利要求 30 的塑料容器,其中所述苯甲酸钠是以 1.5mg/ml 的浓度存在。

37. 权利要求 31 的塑料容器,其中所述苯甲酸钠是以 1.5mg/ml 的浓度存在。

38. 权利要求 32 的塑料容器,其中所述苯甲酸钠是以 1.5mg/ml 的浓度存在。

39. 权利要求 1-19 中任一项的塑料容器,其中:

所述容器具有 8ml 的容积;和

所述容器包含体积为 3.5ml 至 4ml 的药物组合物,所述药物组合物包含浓度为 0.5mg/ml 的美洛昔康和浓度为 1.5mg/ml 的苯甲酸钠。

40. 权利要求 1-19 中任一项的塑料容器,其中:

所述容器具有 8ml 的容积;和

所述容器包含体积为 3.5ml 至 4ml 的药物组合物,所述药物组合物包含浓度为 1.5mg/ml 的美洛昔康和浓度为 1.5mg/ml 的苯甲酸钠。

41. 权利要求 1-19 中任一项的塑料容器,其中:

所述容器具有 8ml 的容积;和

所述容器包含体积为 3.5ml 至 4ml 的药物组合物,所述药物组合物包含浓度为 15.0mg/ml 的美洛昔康和浓度为 1.5mg/ml 的苯甲酸钠。

用于包含美洛昔康的组合物的容器

技术领域

[0001] 本发明涉及用于含有美洛昔康组合物的储存、分配和保藏的容器。

背景技术

[0002] 一些药物组合物（例如可注射的组合物）需要在给药前进行灭菌。这些药物组合物必须在无菌条件下生产和储存。W02008/152122 公开了一种用于储存经过灭菌或不经灭菌的化学组合物的多层塑料聚合容器。其公开的瓶具有 50ml 至 500ml 的容积。W02007/087214 公开了由聚萘二甲酸乙二醇酯制成的配有闭合装置的塑料容器，其用于储存和保藏苯甲酸钠和头孢地尼的组合物。

[0003] 关键在于所述容器的材料是药学上可接受的，意思是其不应与药物组合物作用或改变该组合物的量。反过来也一样，该药物组合物不应与所述容器作用或改变所述容器的性质和 / 或组成。可能发生的任何改变都可能导致化合物在容器材料和 / 或药物组合物之间迁移。可与溶液混合的来自容器材料的任何化学物质均可成为溶液中的杂质，这些杂质可能通过使该组合物降解影响溶液，或可能以其它方式产生不耐受。在氧气、光和 / 或温度的作用下，降解作用也可随时间发生。若所述容器和 / 或溶液经过灭菌（例如辐射），那么这也可能导致任何材料的降解。由于任何相互作用，所述药物组合物的化学性质（例如活性成分的稳定性）可随时间改变，因此降低了制剂的寿命。另一种必须避免的相互作用是溶液中的任一成分（尤其是苯甲酸钠）被吸收入瓶的材料中。

[0004] 所述包含美洛昔康的药物组合物是兽医中十分常用的药物，其用于治疗例如疼痛、术后疼痛、炎症、发热、腹泻、跛行、运动器官问题、呼吸疾病、骨关节炎。其不仅可用于不同制剂中，也可用于为了将该药物组合物用于多种动物物种而优化的剂型。

[0005] 浓度为 1.5mg/ml 的美洛昔康口服混悬液，用于治疗狗已有十余年的历史。该制剂公开于专利申请 W099/49845 中。

[0006] 此外，已经发现该药物也适于猫的治疗。在狗和猫中，该制剂的可口性 (palatability) 都是突出的，因此确保了药物治疗的优异顺应性。为猫研发了 0.5mg/ml 美洛昔康的口服混悬液，这允许了根据动物体重进行精确的给药。

[0007] 0.5mg/ml 美洛昔康的口服混悬液已经批准用于慢性治疗。该混悬液可获自装入 15ml 该混悬液的 25ml 高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶中。1.5mg/ml 和 0.5mg/ml 混悬液均可观察到苯甲酸钠含量随时间减少。可证明该防腐剂的减少不仅可解释为化学降解，也可解释为苯甲酸钠被吸入瓶壁中。苯甲酸钠用作防腐剂且为溶液中唯一的物质，其可具有防腐剂的作用，且由于其被吸收，无论在产品的保质期内该制剂是否充分地保藏，其都需要进行测定。可证明在苯甲酸钠含量为标示量的 70% 即 0.15mg/ml，所述制剂仍然满足欧洲药典对于防腐剂效能的所有要求。为延长所述制剂的可能保质期而增加防腐剂的办 法是不利的，由于不能完全排除防腐剂可能造成刺激性或变应性反应。这可能造成将给予动物不必要量的防腐剂。

[0008] 需要更小的瓶用于猫的急性治疗，该瓶含有足以治疗至多 5 天的所述药物溶液。

具有大约 3ml 的包含 0.5mg/ml 美洛昔康的口服混悬液的容器将满足这些需要。此外这样的组合物将允许小狗（其具有 0.5kg 至 5kg 的体重）、兔和豚鼠等多种其他物种的治疗。因此本发明解决的问题是提供塑料容器，其含有包含苯甲酸或其衍生物或其药学上可接受的盐和昔康类 COX- 抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物，其避免苯甲酸或其衍生物在储存中的大量损失。另外，本发明解决的问题是提供含有包含苯甲酸钠和美洛昔康的药物组合物的塑料容器，其避免苯甲酸钠在储存中的大量损失。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明涉及含有包含苯甲酸或其衍生物或其药学上可接受的盐和昔康类 COX- 抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物的塑料容器，其中所述容器材料选自以下的一种或多种：聚丙烯（PP）的均聚物、聚丙烯（PP）的共聚物、聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）的均聚物和聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）的共聚物和任选地非聚合成分。该容器储存和 / 或保藏包含苯甲酸钠和美洛昔康或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中所述容器材料由聚丙烯（PP）或聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）组成，即所述容器材料选自聚丙烯（PP）的均聚物、聚丙烯（PP）的共聚物、聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）的均聚物和聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）的共聚物和任选地非聚合成分。所述容器还包括闭合装置用于储存和保藏药物组合物的闭合装置，其也可连接至分配装置。

[0011] 用于储存、保藏和 / 或分配包含苯甲酸钠和美洛昔康或其药学上可接受的盐的药物组合物的塑料容器具有 3 至 11ml 的容积，其中液体组合物的总体积为 2ml 至 10ml。

[0012] 瓶内所储存和保藏的药物组合物为含有美洛昔康的组合物，其中美洛昔康浓度为 0.2mg/ml 至 20mg/ml。所述药物组合物还包含苯甲酸钠，其浓度范围为 0.8mg/ml 至 2.0mg/ml。

[0013] 令人惊讶的是，本发明的容器和包含美洛昔康和苯甲酸钠的药物组合物的组合使该组合物经 18 个月或至少 18 个月能够保持基本稳定。

附图说明

[0014] 图 1：PET 瓶：随储存时间的苯甲酸钠含量

[0015] 图 2：玻璃瓶：随储存时间的苯甲酸钠含量

[0016] 图 3：PC 瓶：随储存时间的苯甲酸钠含量

[0017] 图 4：PP 瓶：随储存时间的苯甲酸钠含量

[0018] 图 5：HDPE 瓶：随储存时间的苯甲酸钠含量

[0019] 图 6：LDPE 瓶：随储存时间的苯甲酸钠含量

[0020] 图 7：储存于 25° C/60% 相对湿度：PP、HDPE 和玻璃瓶的美洛昔康含量（TW= 薄壁 HDPE 瓶）

[0021] 图 8：以整合接合管形式提供的滴器

[0022] 图 9：瓶插入装置：口服 / 给药注射器

[0023] 图 10：口服 / 给药注射器

[0024] 发明详述

[0025] 本发明涉及含有包含苯甲酸、其衍生物或药学上可接受的盐和昔康类或其药学上可接受的盐的药物组合物的塑料容器，其特征在于所述容器材料为聚丙烯（PP）或聚对苯

二甲酸乙二醇酯 (PET)。所述塑料容器由含有塑料 / 聚合物 (例如 PP 或 PET) 和任选地一种或多种、优选一种或两种、最优选一种非聚合成分的容器材料制成。另外,本发明涉及含有包含苯甲酸、其衍生物或药学上可接受的盐和昔康类 COX- 抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物的塑料容器,其中所述容器材料选自以下的一种或多种、优选一种:聚丙烯 (PP) 的均聚物、聚丙烯 (PP) 的共聚物、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 的均聚物和聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 的共聚物和任选地一种或多种非聚合成分。本发明还涉及含有包含苯甲酸钠和美洛昔康或其药学上可接受的盐的药物组合物的塑料容器,其中所述容器材料选自以下的一种或多种、优选一种:聚丙烯 (PP) 的均聚物、聚丙烯 (PP) 的共聚物、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 的均聚物和聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 的共聚物和任选地一种或多种非聚合成分。所述容器配有用于储存和保藏药物组合物的闭合装置。所述容器使得能够稳定保藏所述组合物 18 个月或至少 18 个月。在本说明书全文中,术语聚丙烯 (PP) 是指均聚物、一种或多种共聚物或其组合,尤其是随机共聚物。在本说明书全文中,术语聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 是指均聚物、一种或多种共聚物或其组合,尤其是随机共聚物。

[0026] 很多种聚合材料通常用于含药物组合物的容器或包装,例如聚氯乙烯 (PVC)、聚(乙烯-醋酸乙烯)或任何其他聚烯烃。不同聚合物(例如高密度聚乙烯 (HDPE)、低密度聚乙烯 (LDPE)、聚碳酸酯 (PC) 或玻璃)制成的不同类型的容器不适于本发明的用途。只有本发明的材料聚丙烯 (PP) 和聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 适用并且符合本发明的目的。适于本发明的目的的不同类型的 PP 例如但不限于:Purell RP270G white (Basell)、RB845M0 (Borealis)、PPM R021 (Total Atofina)。已令人惊讶地发现聚丙烯和聚对苯二甲酸乙二醇酯,特别是聚丙烯不会导致防腐剂从溶液中被吸收到瓶壁上,因此可使溶液的稳定性增加。因此本发明涉及含有包含苯甲酸钠和美洛昔康或其药学上可接受的盐的药物组合物的塑料容器,其中所述容器材料为聚丙烯 (PP) 或聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET),其目的是储存和 / 或保藏药物组合物。所述容器还包含用于储存和保藏药物组合物的闭合装置。合适的闭合装置例如两片式显窃启和儿童安全闭合装置。合适的类型例如 LT. 9171 型盖,由 Gerresheimer Boleslawiec S. A., Boleslawiec, Poland 供应。

[0027] 本发明还涉及所述药物组合物的口服分配器,其可连接至所述容器,其允许所述药物组合物精确给药。因此本发明的瓶适于将分配器连接至瓶口。由于需要根据待治疗动物的体重给药精确且灵活的剂量,口服分配器是从所述瓶中给药特定体积的所述制剂的首选。出于该目的,由于所述容器略微可收缩的事实,塑料材料更加合适,使得从瓶中吸出一定体积的液体产生的压力差可忽略不计。该分配设备的材料可包括例如聚乙烯 (PE)、低密度聚乙烯 (LDPE) 或高密度聚乙烯 (HDPE)。可连接所述分配器用于给药所述药物组合物,并在使用后拆下。因此所述塑料容器可连接至分配装置。

[0028] 上述给药系统由塑料接合管 (adapter) 和给药注射器组成。将所述塑料接合管的底部推入该瓶中。所述接合管具有圆柱形和略微圆锥形的形状。图 8 给出一个实例。所述接合管还可具有滴器功能,该功能是通过在该塑料部分内的带有孔的板获得的,或是通过在朝向该瓶的漏斗底部具有孔的漏斗状设计而获得的。当将带有所述接合管的具有滴器功能的瓶从水平变为垂直位置时,瓶内的混悬液由于重力作用将向孔的方向流动并滴落。在其他情形下且给药方案不需要这样做时,所述滴器可设计为无孔,因此使得液体恒定地流经圆柱形接合管。这类滴器接合管或尖端 (tips) 的合适材料例如 LDPE。合适的接合管

是市售可得的,例如由 Gerresheimer 供应。

[0029] 在不需要滴器功能的情况下,可换用插入 (plug-in) 装置。图 9 给出了一个实例。插入装置是一个塑料片,其也通过其底部被推入该瓶中。其上侧是平的并且在其中具有孔,该孔与给药注射器的尖端相匹配,使得两者间产生紧密的接合,这允许了将具有注射器接入插入装置的瓶翻转并将混悬液吸出至该给药注射器上所需的标记刻线。所述插入装置可由例如 LDPE 组成。合适的供应商可为 Hubert De Backer, Sint-Niklaas, Belgium。图 10 给出合适的给药注射器的一个实例。其合适的供应商为 Baxa 或 Hubert De Backer。

[0030] 用于储存、保藏和 / 或分配包含苯甲酸钠和美洛昔康或其药学上可接受的盐的药物组合物的塑料容器中的液体组合物体积为 2ml 至 10ml、2.5ml 至 8ml、2.5ml 至 5ml、优选 3.5ml 至 4.5ml、甚至更优选 3ml 至 4.5ml。

[0031] 用于储存、保藏和 / 或分配药物组合物的塑料容器中的所述容器容积为 3ml 至 11ml、3ml 至 10ml、3ml 至 8ml、3ml 至 5ml、优选 3.5 至 4.5ml、甚至更优选含有 3ml 至 4ml。

[0032] 所述容器可例如具有 8ml 的容积且可含体积为 5ml 的液体,但其实际上填充液体体积为 3.5 至 4ml,以确保 3ml 的分配体积。

[0033] 分配体积可为保证可用性以及因此给药所必须的容积。

[0034] 本发明的容器可含有包含美洛昔康和苯甲酸钠的溶液或混悬液。所述药物组合物中美洛昔康的优选浓度为 0.2mg/ml 至 20mg/ml,优选 0.5mg/ml 至 15mg/ml,更优选 0.5mg/ml、1.5mg/ml 或 15.0mg/ml。所述药物组合物中苯甲酸钠的优选浓度为 0.8mg/ml 至 2.0mg/ml,优选 1.5mg/ml。

[0035] 所述活性成分可为任何昔康类环氧合酶 (COX) 抑制剂的非甾体抗炎药,例如美洛昔康、吡罗昔康、氯诺昔康、替诺昔康、屈昔康、伊索昔康,优选美洛昔康。

[0036] 本发明所用的制剂可含有碱形式的昔康类化合物或其药学上可接受的盐。优选的美洛昔康的盐选自葡甲胺盐、钠盐、钾盐或铵盐,最优选美洛昔康葡甲胺盐。

[0037] 溶液或混悬液的其他成分包括公知的用于混悬液或溶液的物质,例如助悬剂、防腐剂、矫味剂、pH 调节剂和溶剂 (例如用于所述制剂的水)。典型混悬液的具体实例列于表 1 中。

[0038] 所用助悬剂可为例如有机水胶体形成剂,例如纤维素醚和 / 或二氧化硅,优选羟乙基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素和 / 或二氧化硅或无水胶体二氧化硅,优选无水胶体二氧化硅和 / 或羟乙基纤维素。

[0039] 所用防腐剂可为例如苯甲酸或其任何衍生物或盐,优选苯甲酸钠。

[0040] 所用矫味剂可为例如糖醇,例如甘油、山梨糖醇、甘露醇、木糖醇,或人工甜味剂,例如糖精或其任何盐、环己烷氨基磺酸盐、阿斯巴甜、羟糖铝、索马甜 (taumatin) 或它们的任何盐、乙酰舒泛钾、其水溶液或其混合物,优选山梨糖醇、甘油糖精或糖精钠和甘油。其他矫味剂可为人工香料,例如人工果味或肉味香料,例如例如蜂蜜、草莓、覆盆子、牛肉或鱼味香料,优选蜂蜜。

[0041] 所用 pH 调节剂可为例如磷酸二氢钠二水合物 / 柠檬酸一水合物缓冲液、甘氨酸 / HCl、邻苯二甲酸氢钾 / HCl、柠檬酸 / 磷酸盐、柠檬酸盐 - 磷酸盐 - 硼酸盐 / HCl 或 Britton-Robinson 缓冲液、其混合物或其与其他生理上可接受的液体 (例如甘油或任选地糖醇的水溶液,优选磷酸二氢钠二水合物和柠檬酸一水合物) 的混合物。

[0042] 在另一实施方案中,所述塑料容器由 PP 或 PET 制成,其容积为 8ml,其包含浓度为 0.5mg/ml 的美洛昔康和浓度为 1.5mg/ml 的苯甲酸钠。更具体地,所述塑料容器容积为 8ml,其含有体积为 3.5ml 至 4ml 的药物组合物,其包含浓度为 0.5mg/ml 的美洛昔康和浓度为 1.5mg/ml 的苯甲酸钠。

[0043] 在另一实施方案中,所述塑料容器由 PP 或 PET 制成,其容积为 8ml,其含有体积为 3.5ml 至 4ml 的药物组合物,其包含浓度为 1.5mg/ml 的美洛昔康和浓度为 0.8mg/ml 至 2.0mg/ml、优选 1.5mg/ml 的苯甲酸钠。

[0044] 在另一实施方案中,所述塑料容器由 PP 或 PET 制成,其容积为 8ml,其含有体积为 3.5ml 至 4ml 的药物组合物,其包含浓度为 15.0mg/ml 的美洛昔康和浓度为 0.8mg/ml 至 2.0mg/ml、优选 1.5mg/ml 苯甲酸钠。

[0045] 装入由不同类型的包装制成的容器的优选的药物组合物,根据 VICH 指南 3 所述的条件,已经接受了长期稳定性研究程序。用于储存的条件为 25° C/60% 相对湿度、30° C/70% 相对湿度和 40° C/75% 相对湿度。

[0046] 用装入 5ml HDPE 瓶中的 3ml 和 4ml 的混悬液进行 0.5mg/ml 混悬液的稳定性研究。发现苯甲酸钠令人惊讶地随时间大量减少,即使是在刚刚装入该容器中时,也观察到了由于吸收而造成的防腐剂的显著损失(见图 5)。这在此前对任一混悬液(1.5mg/ml 或 0.5mg/ml)或对不同装入体积都未曾发现。装入 10ml(装入 25ml 瓶中)的 1.5mg/ml 混悬液保质期为例如至少 18 个月。对于具有足以治疗猫达数日(多至 5 日)的体积的商用产品而言,使用 HDPE 作为容器材料不能达到可接受的保质期。阳性对照(即玻璃瓶)储存 0.5mg/ml 混悬液,显示苯甲酸钠不随时间减少(见图 2)。

[0047] 表 1:

[0048]

成分	功能	0.5 mg/ml		1.5 mg/ml	
		g/100 ml	mg/ml	g/100 ml	mg/ml
美洛昔康, 喷射粉碎, 英国药典	活性成分	0.050	0.50	0.150	1.50
苯甲酸钠, 美国药典, 欧洲药典	防腐剂	0.150	1.50	0.150	1.50
无水胶体二氧化硅, 美国药典, 欧洲药典	助悬剂	1.000	10.00	1.000	10.00
羟乙基纤维素, 美国药典, 欧洲药典	助悬剂	0.100	1.00	0.100	1.00
山梨糖醇溶液 70%, 美国药典, 欧洲药典	矫味剂	35.000	350.00	35.000	350.00
甘油	矫味剂	12.750	127.50	12.750	127.50
糖精钠二水合物, 美国药典, 欧洲药典	矫味剂	0.010	0.10	0.010	0.10
木糖醇, 美国药典, 欧洲药典	矫味剂	15.000	150.00	15.000	150.00
磷酸二氢钠二水合物, 美国药典, 欧洲药典	pH 调节剂	2.000	20.00	2.000	20.00
柠檬酸一水合物, 美国药典, 欧洲药典	pH 调节剂	0.120	1.20	0.120	1.20
蜂蜜香料(203180)	矫味剂	0.150	1.50	0.150	1.50
注射用水, 美国药典, 欧洲药典	适量加至 100ml	适量加至 1 ml	适量加至 100 ml	适量加至 100 ml	适量加至 1 ml

[0049] 令人惊讶地发现, 经 18 个月或至少 18 个月的时间中, PP 瓶中苯甲酸钠含量的减少显著地低于 HDPE 或 LDPE 制成的瓶 (见图 6)。因此, 聚丙烯是用于保存包含美洛昔康和作为防腐剂的苯甲酸钠的小体积口服混悬液的合适材料。PP 的适用性进一步通过与 PET 和 PC 制成的阴性对照容器进行比较而得以证实, 见图 1、3 和 4。

[0050] 美洛昔康测定随时间变化是非常稳定的, 且已证明包装材料的类型对美洛昔康无影响, 见图 7。

[0051] 该瓶可为不透明或透明的, 优选不透明。

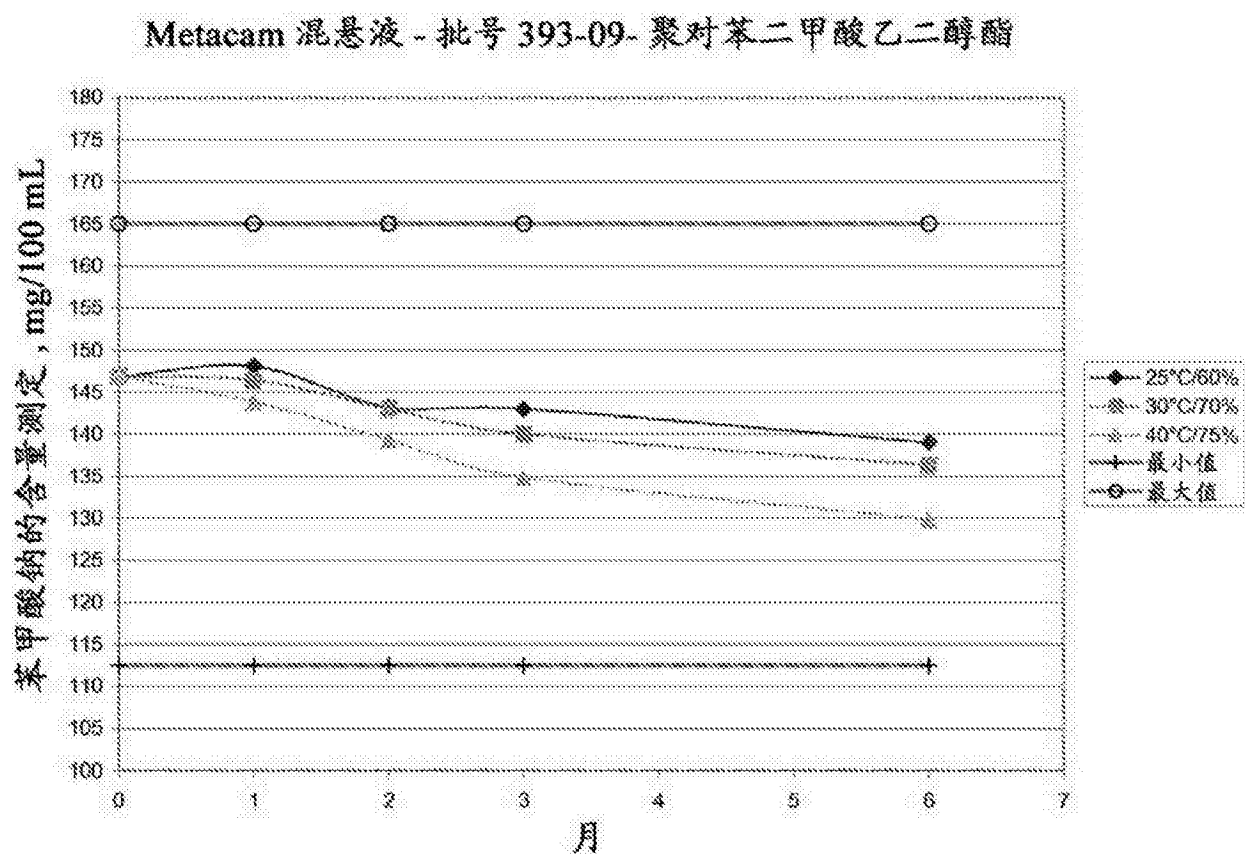


图 1

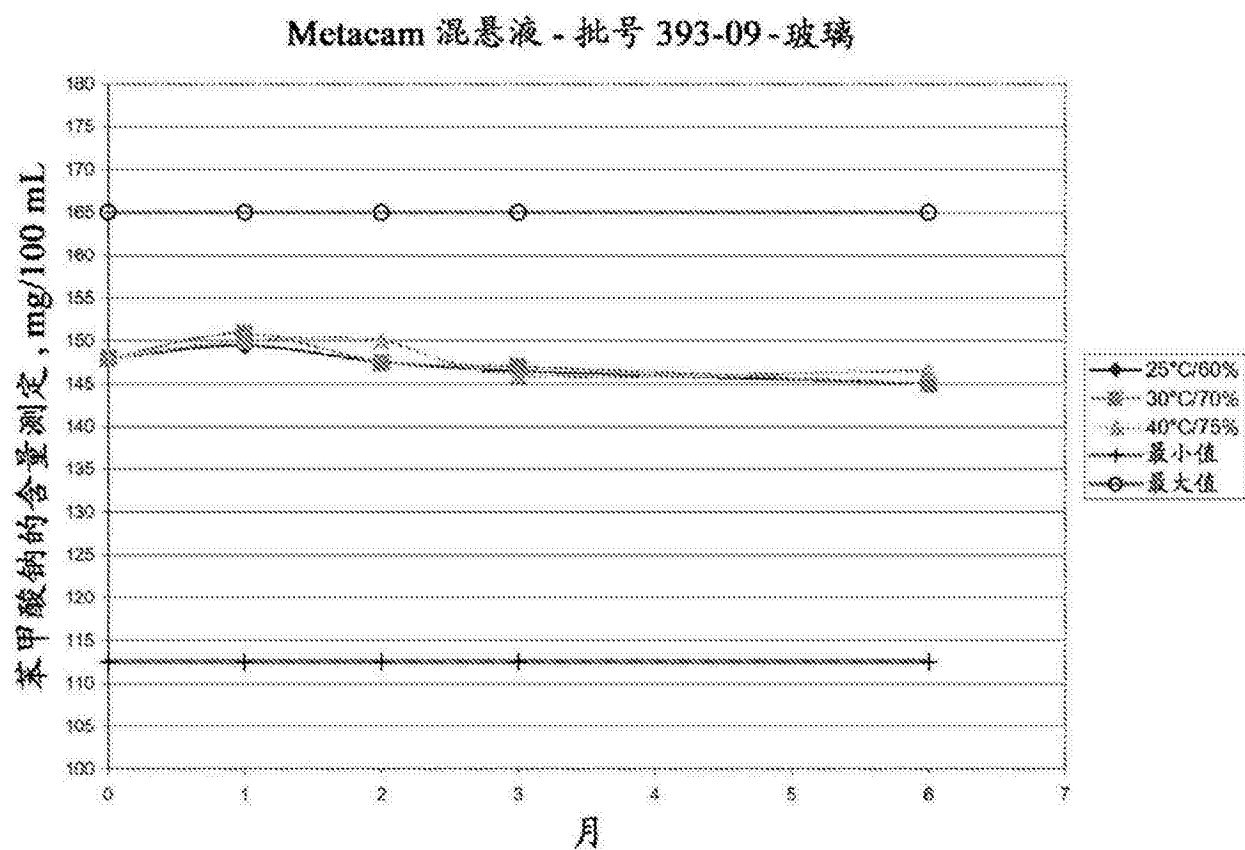


图 2

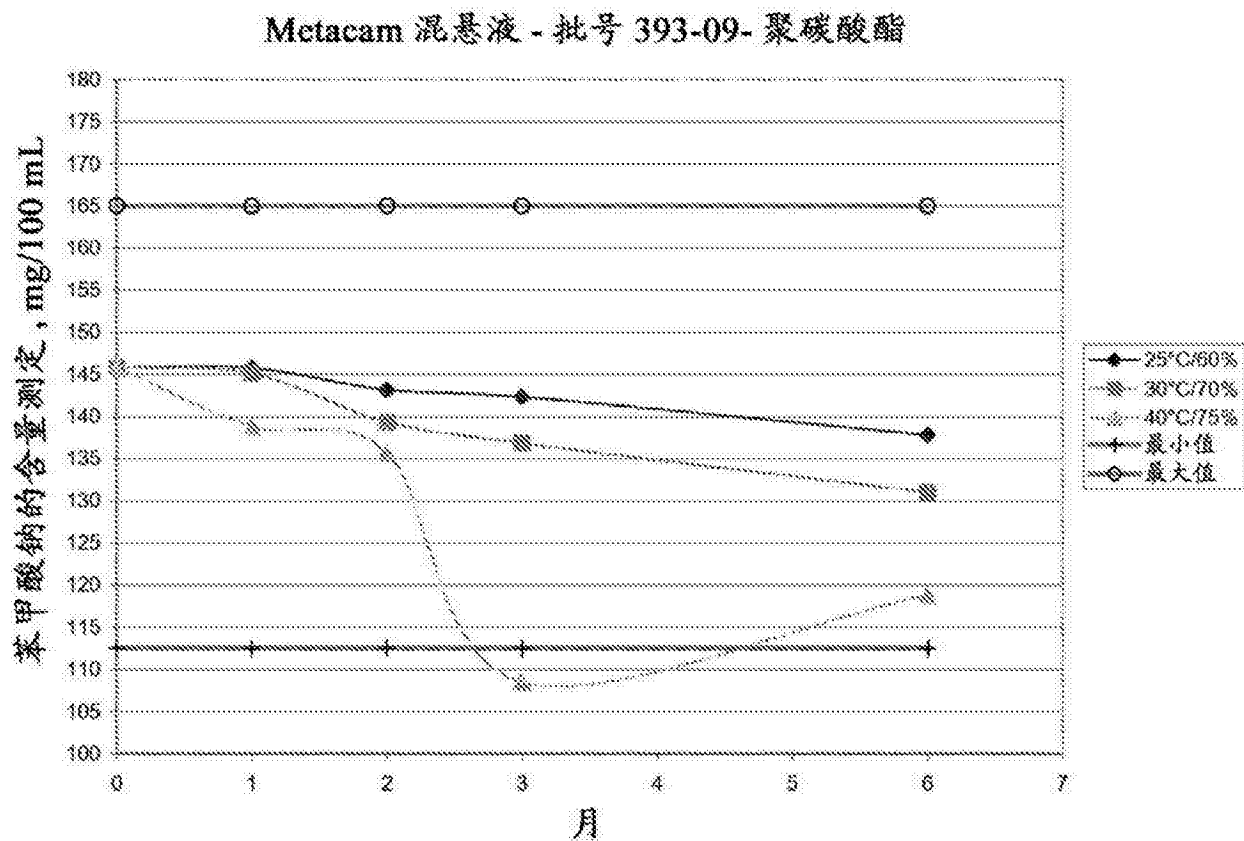


图 3

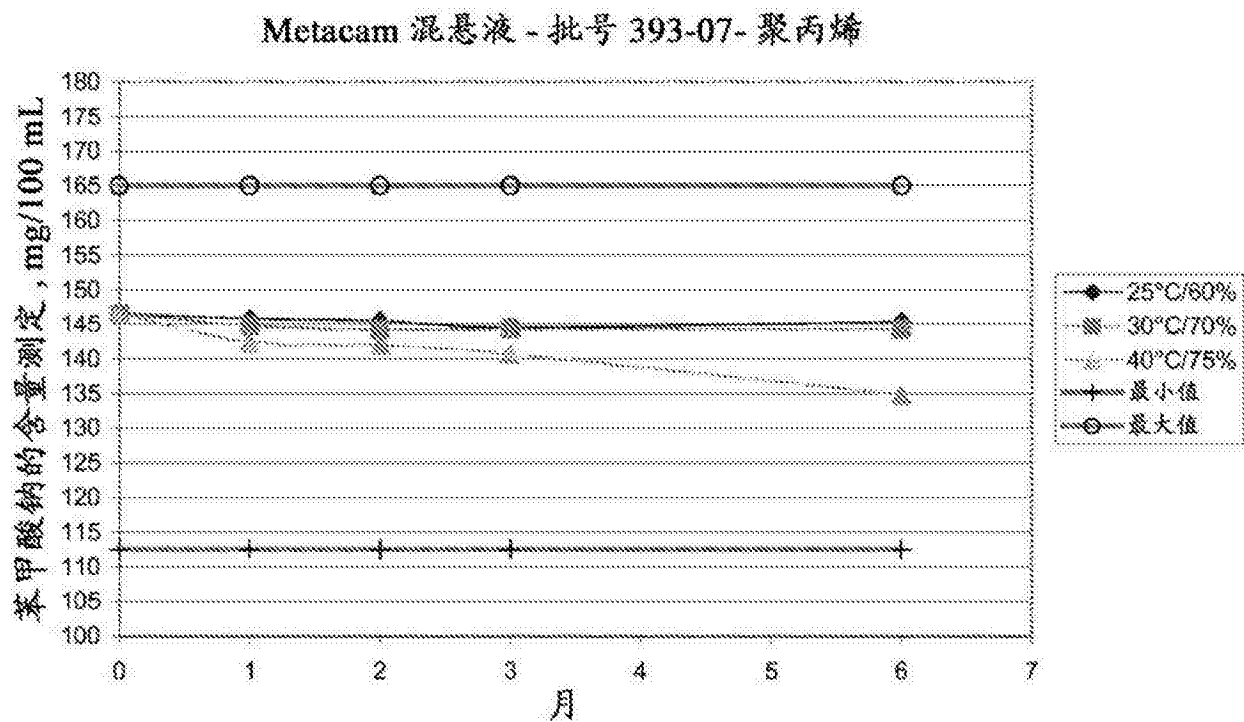


图 4

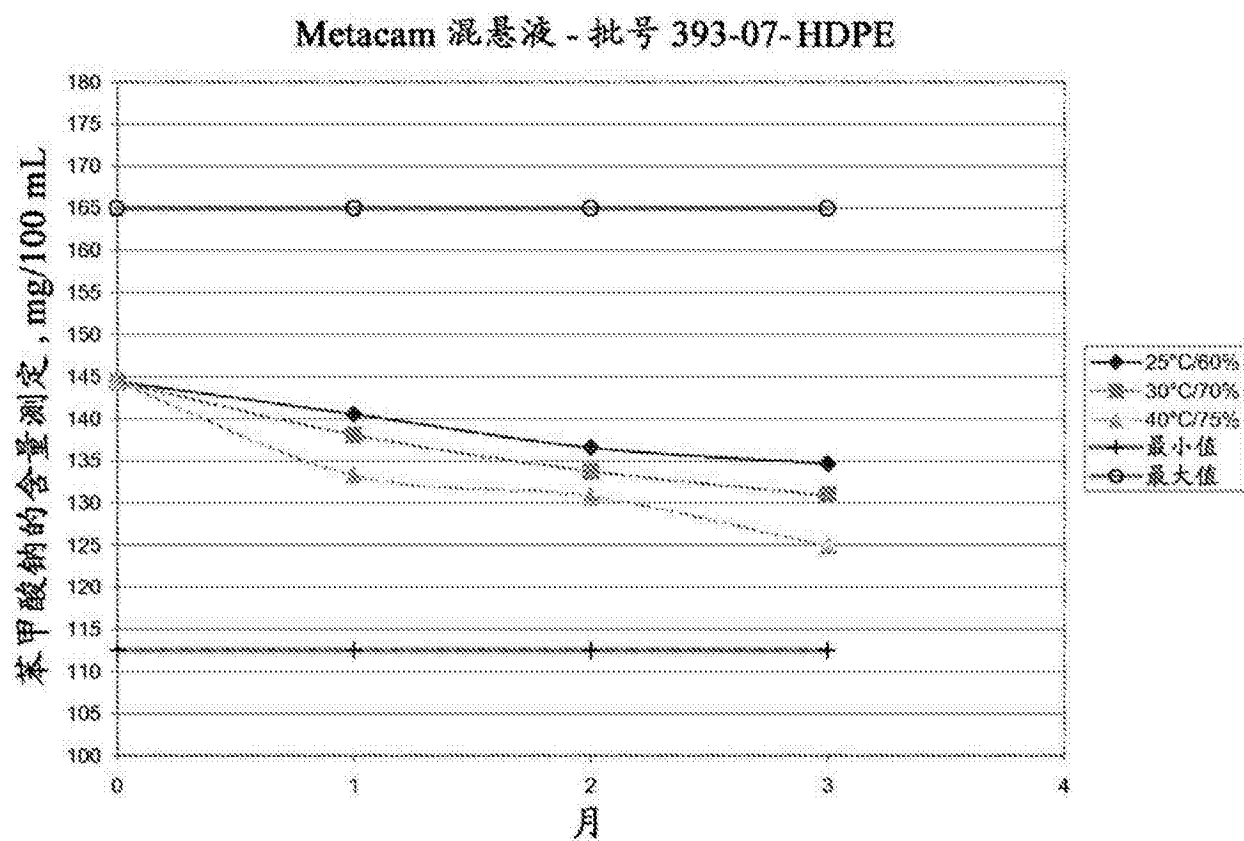


图 5

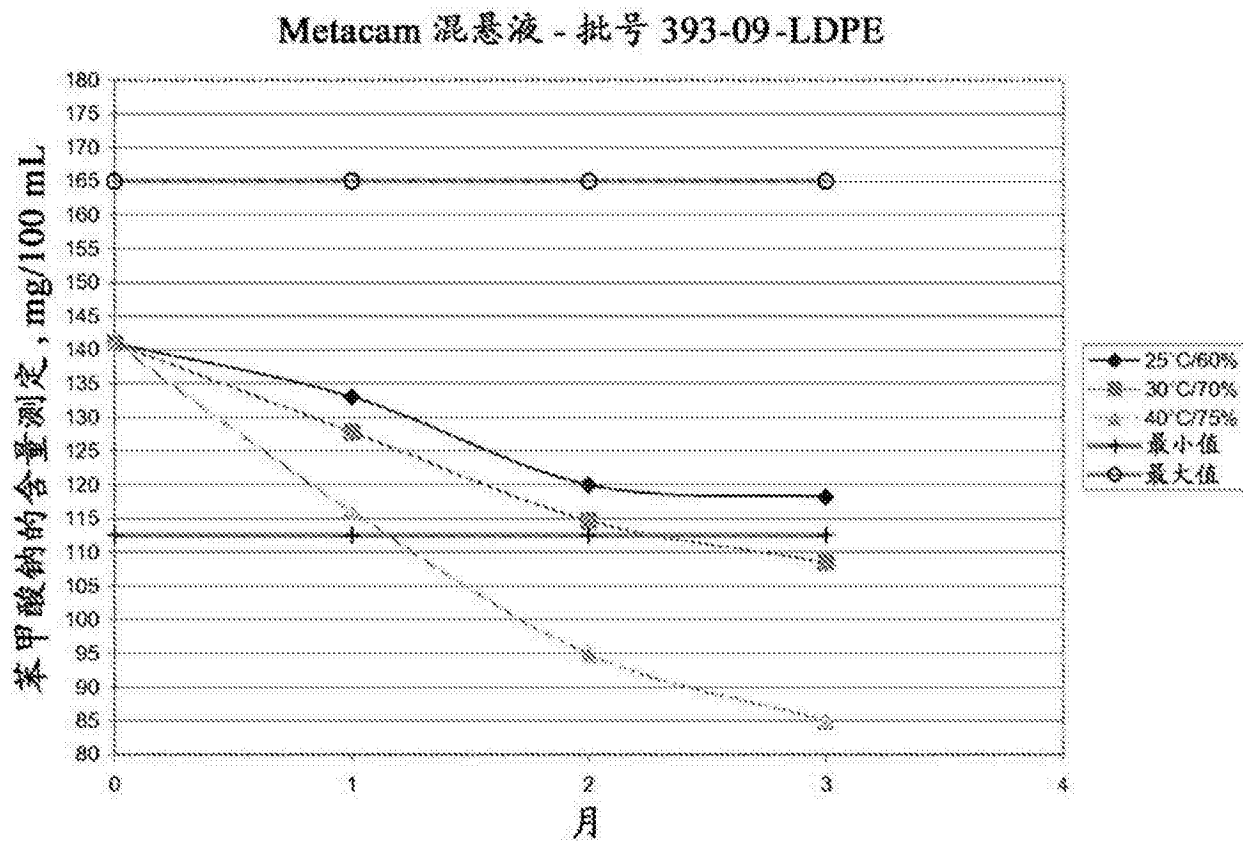


图 6

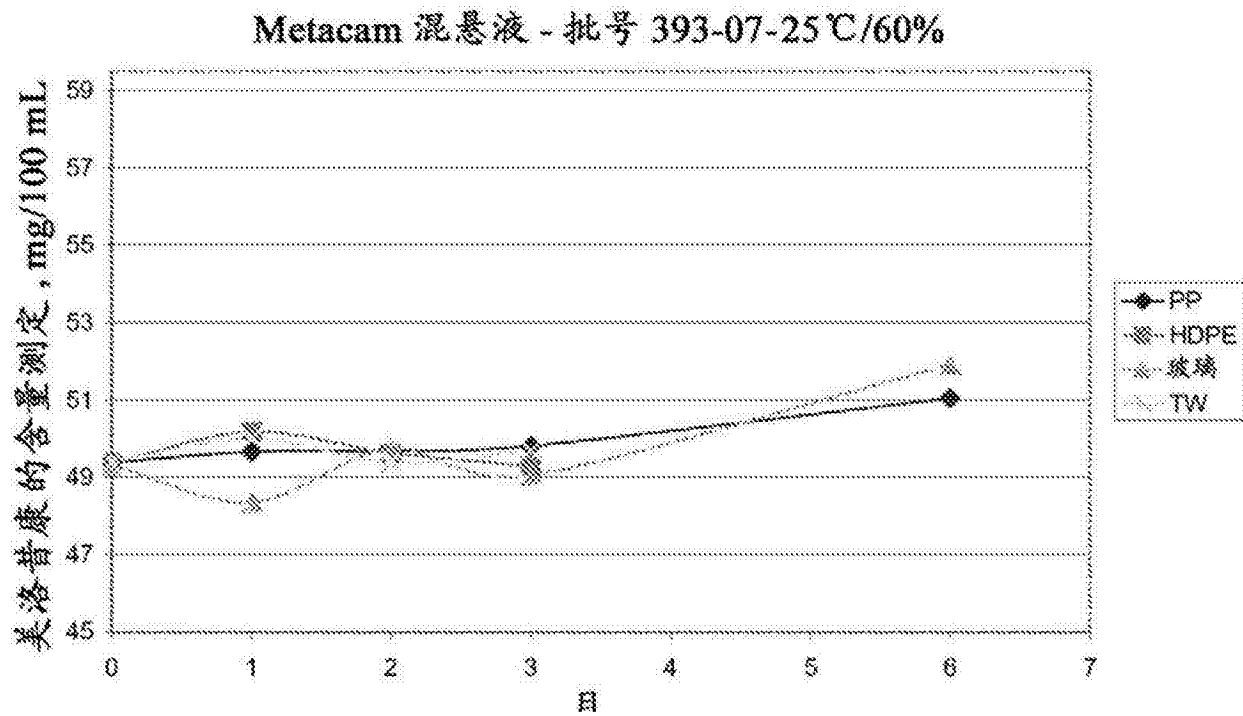


图 7

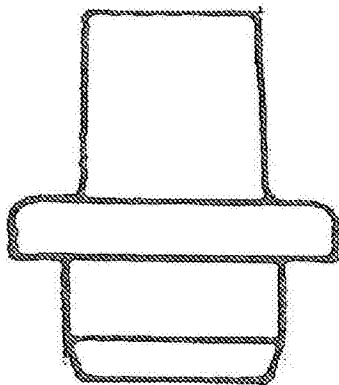


图 8

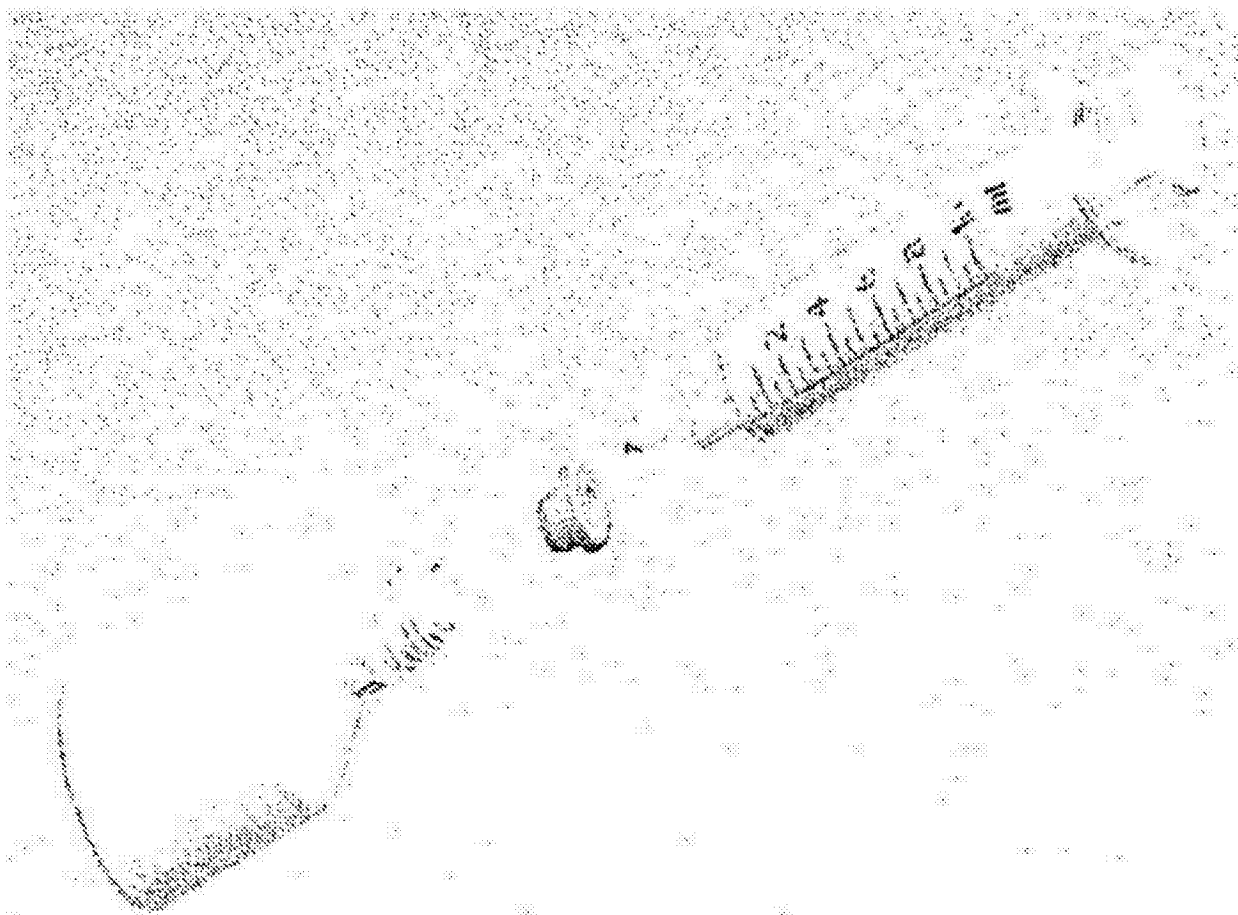


图 9

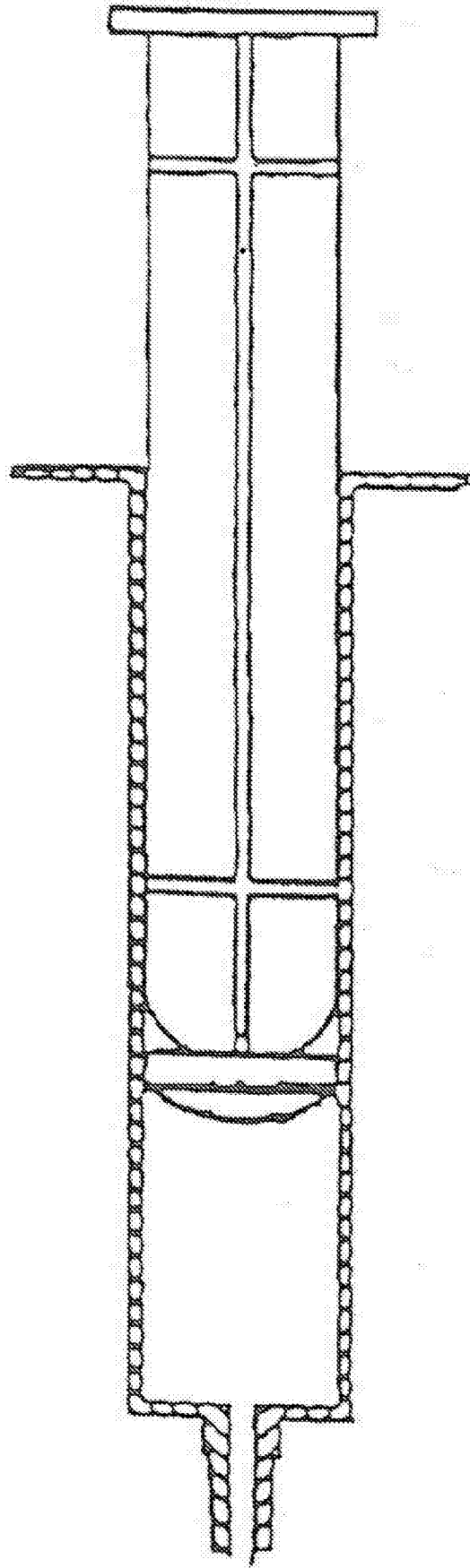


图 10