(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102802668 A
(43)申请公布日 2012.11.28

(21)申请号 201080024241.X
(22)申请日 2010.06.03
(30)优先权数据
PA200900705 2009.06.04 DK
61/184,066 2009.06.04 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2011.12.02
(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2010/057772 2010.06.03
(87)PCT申请的公布数据
WO2010/139752 EN 2010.12.09
(71)申请人 ALK股份公司
地址 瑞士弗尔克特斯维尔
(72)发明人 A·J·柏利 K·麦克唐纳
P·波蒂厄斯 S·亨德里
(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 刘晓东
(51)Int.Cl.
A61K 47/02(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61K 31/137(2006.01)

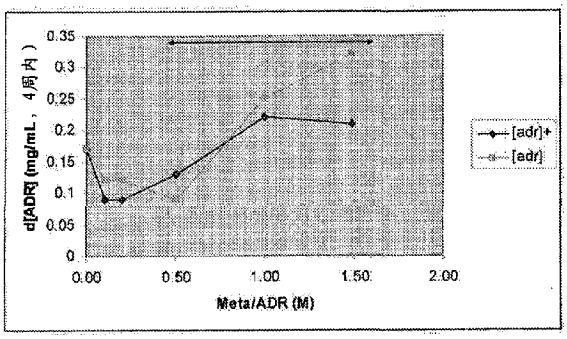
权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 5 页

(54)发明名称

包含至少一种肾上腺素能化合物的稳定化组合物

(57)摘要

本发明涉及一种包含至少一种肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的稳定化组合物。



CN 102802668 A

1. 包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的液体药物组合物，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂以亚硫酸根当量计的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

2. 依照权利要求 1 的药物组合物，其中所述肾上腺素能化合物选自肾上腺素，去甲肾上腺素，苯肾上腺素，α - 甲基去甲肾上腺素，多巴胺，甲氧明，可乐定，多巴酚丁胺，普瑞特罗，异丙肾上腺素，非诺特罗，沙丁胺醇，特布他林，间羟异丙基肾上腺素，及其生理学可接受盐。

3. 依照前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述肾上腺素能化合物选自肾上腺素，去甲肾上腺素，异丙肾上腺素和巴胺，及其生理学可接受盐。

4. 依照前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述肾上腺素能化合物是肾上腺素或其生理学可接受盐。

5. 依照前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述抗氧化剂选自亚硫酸氢钠和焦亚硫酸钠。

6. 依照前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述抗氧化剂是焦亚硫酸钠。

7. 依照前述权利要求中任一项的药物组合物，其中所述至少一种肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂的摩尔比在 0.75 至 1.25，优选 0.80 至 1.20，更优选 0.85 至 1.15，更优选 0.90 至 1.10，最优选 0.95 至 1.05 范围内。

8. 依照前述权利要求中任一项的药物组合物，其 pH 值在 2.5-4.5 范围内，优选 3.0-4.0，更优选 3.1-3.7，最优选 3.2 至 3.6。

9. 依照权利要求 8 的药物组合物，其中所述 pH 在 3.3-3.5 的范围内，更优选约 3.4。

10. 依照前述权利要求中任一项的药物组合物，其中进一步包含一种或多种赋形剂或添加剂。

11. 依照前述权利要求中任一项的药物组合物，其中包含：

酒石酸肾上腺素	**2.0 mg/ml**
氯化钠	**6.0 mg/ml**
焦亚硫酸钠	**0.57 mg/ml**
HCl/NaoH	**适量至 pH 3.4**
注射用水	**适量至 1.0 ml。**

12. 用于稳定包含肾上腺素能化合物的液体药物组合物的方法，包括以下步骤：i) 提供肾上腺素能化合物溶液，ii) 添加选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物中的至少一种抗氧化剂，iii) 将其 pH 值调节至 2.0-5.0 的范围内，任选地通过添加酸或碱进行调节，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂以亚硫酸根当量衡量的摩尔比例在 0.70-1.30 的范围内。

13. 选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物中的至少一种抗氧化剂用于稳定含肾上腺素能化合物的液体药物组合物的用途，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂以亚硫酸根当量衡量的摩尔比例在 0.70-1.30 的范围内，并且其中所说液体组

合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

14. 一种试剂盒，其中包含：

v) 包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的液体药物组合物，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂以亚硫酸根当量衡量的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内，以及

vi) 施用装置。

15. 依照权利要求 14 的试剂盒，其中所述施用装置是安瓿或自动注射器。

16. 在对其有需求的个体中改善需要肾上腺素能化合物的医学病症的至少一种症状的方法，包括对该个体施用包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的液体药物组合物，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂以亚硫酸根当量衡量的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

17. 治疗个体中过敏性反应的方法，包括对该个体施用包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的液体药物组合物，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂以亚硫酸根当量衡量的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

18. 液体药物组合物在对其有需求的个体中改善需要肾上腺素能化合物的医学病症的至少一种症状的用途，所述药物组合物包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂以亚硫酸根当量衡量的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

19. 包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的液体药物组合物用于制造治疗个体中过敏性反应的药物的用途，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂以亚硫酸根当量衡量的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

包含至少一种肾上腺素能化合物的稳定化组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及由于大大降低了对光诱导降解、热降解和氧化性降解之敏感性而具有显著改良之贮存期稳定性的稳定化组合物。更具体而言，本发明涉及包含至少一种肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐 (metabisulfate) 和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的稳定化组合物。

[0002] 发明背景

[0003] 肾上腺素能化合物尤其是肾上腺素及其变体的溶液在医学上被广泛的应用。肾上腺素是负责调节心脏、血压、气道阻力和能量代谢的神经激素之一。肾上腺素产生变力性效果，其中它提高心率、心脏收缩力，使血管变窄并因此提高血压，降低气道阻力使得更易呼吸，并且增加血糖和血脂以便在紧张的时候补充体能。它的用途至少包括对抗在出血性、变应性或过敏性休克期间的低血压；在哮喘发作期间开放气道；限制局部施用药物诸如局部麻醉药的分布；减轻鼻充血；以及 / 或者在紧急情况下实施救援。

[0004] 儿茶酚化合物诸如肾上腺素对邻苯醌类氧化敏感，它可进一步反应形成高度着色的化合物。肾上腺素由此可反应形成肾上腺色素，一种高度着色的吲哚衍生物。此反应的速率随 pH、温度和金属离子的存在诸如来自各种橡胶之铝和来自淡黄色玻璃器皿之铁而增加。肾上腺素溶液还可由于外消旋而失去潜能，而避光可使此不稳定形式最少化。

[0005] 由于众多原因，儿茶酚胺的修饰或降解是不受欢迎的。儿茶酚胺的修饰会导致活性成分效价的丢失、形成可能具有不受欢迎之生理效应的化合物，以及出现暗色，从而使溶液变得令人不快并滞销。尽管如实际上可能的尽量在惰性气氛中进行所述操作并且所述溶液必须冷藏贮存以便降低此化合物变质的速率并由此延长其贮存期，但因所述溶液在制备和包装期间自动氧化而造成的活性化合物的初始损失仍是大量的。

[0006] 为了使肾上腺素能化合物诸如儿茶酚胺对抗自动氧化而变得稳定，标准操作是将其与抗氧化剂组合。已用于在多种制剂诸如气雾剂、滴眼剂、注射剂等中稳定儿茶酚胺溶液的各种抗氧化剂包括：焦亚硫酸盐，亚硫酸氢盐，亚硫酸盐，抗坏血酸，硫代乙醇酸盐 (thiglycollate)，硫代甘油，半胱氨酸，没食子酸丙酯和甲醛次硫酸氢盐 (formaldehydesulfoxylate)。

[0007] 市售肾上腺素制剂是Epipen®制剂。被设计成在 0.3ml 注射体积中递送最小 0.3g 肾上腺素的Epipen®制剂的组成如下：

[0008]

肾上腺素	1.1 mg
氯化钠	6.0 mg
焦亚硫酸钠	1.7 mg
盐酸	至 pH 3.4
注射用水	至 1 ml

[0009] GB 425,678 公布了用于生产局部麻醉用的大体稳定的麻醉剂溶液的方法，所述麻

醉剂溶剂中的包含麻醉剂的酸性盐、肾上腺素或通常需要酸以保持其稳定之生理学对等物以及抗氧化剂，所述方法包括用缓冲液调节该溶液的 pH 值以使所述溶液具有范围在约 5.7 至约中性的 pH 值。亚硫酸氢钠被提及作为抗氧化剂。

[0010] GB 930,452 和 US 3,149,035 披露了儿茶酚胺的稳定药物溶液，其中包含儿茶酚胺连同 8 羟基喹啉、硼酸和亚硫酸氢钠的水溶液所说溶液具有 6.5-6.8 的 pH 值。

[0011] US 3,966,905 披露了稳定化的儿茶酚胺溶液，其中包含儿茶酚胺、聚乙烯吡咯烷酮、硼酸盐和选自抗坏血酸、赤藻糖酸、乙酰半胱氨酸和硫代甘油之中的生理学可接受抗氧化剂，其大体上是中性或弱碱性 pH。

[0012] CA 981182 披露了通过联合使用三种特定的抗氧化剂即亚硫酸氢盐、抗坏血酸和硫代甘油来稳定局部麻醉剂溶液中的 1- 肾上腺素，所说的溶液包含选自甲哌卡因、布比卡因和利多卡因之中的局部麻醉药、1- 肾上腺素、亚硫酸氢盐、抗坏血酸和硫代甘油，其中所说溶液的 pH 接近 4。

[0013] US 2008/0269347 A1 披露了包含肾上腺素、EDTA 和至少一种抗氧化剂的肾上腺素制剂，其中所述抗氧化剂选自半胱氨酸、柠檬酸、硫代甘油、乙酰半胱氨酸及其组合。

[0014] DD-A1-150 694 披露了含酒石酸氢肾上腺素和焦亚硫酸钠的制剂。

[0015] WO 94/13274 披露了含盐酸多巴酚丁胺和焦亚硫酸钠的制剂。

[0016] WO 97/16196 披露了含肾上腺素和焦亚硫酸钠的制剂。

[0017] WO98/20869 披露了含肾上腺素和焦亚硫酸钠的制剂。

[0018] US-A-4 734 438 披露了含去甲肾上腺素和亚硫酸氢钠的制剂。

[0019] 仍然需要有具有显著改良的贮存期稳定性、而大大降低了对光诱导降解、热降解和氧化性降解的敏感性的稳定化组合物。

[0020] 发明目的

[0021] 本发明实施方案的一个目标是提供包含肾上腺素能化合物的药物组合物，其具有改良的稳定性，因而具有延长的贮存期。

[0022] 发明简述

[0023] 本发明的发明者已发现，通过使用选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐或亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂，可获得改良的稳定性，尤其是抗自动氧化的稳定性和热稳定性，其中肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂的摩尔比例和 pH 值均在指定的范围内。

[0024] 因此，本发明的第一方面涉及包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的液体药物组合物，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂（以亚硫酸根当量衡量）的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，而其中所说液体组合物的 pH 值是在大约 2.0-5.0 的范围内。

[0025] 本发明是基于如下惊人实验发现，即相较于常规市售产品和其它现有技术制剂中所用比例而言，肾上腺素 / 亚硫酸根比例在 0.70-1.30 范围内时肾上腺素稳定性增加。

[0026] 本发明第二方面涉及用于稳定包含肾上腺素能化合物的液体药物组合物的方法，包括以下步骤 :i) 提供肾上腺素能化合物溶液，ii) 添加选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂，iii) 将其 pH 值调节至 2.0-5.0 的范围内，任选地通过添加酸或碱来进行，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂（以亚硫酸

根当量衡量）的摩尔比例在 0.70-1.30 的范围内。

[0027] 本发明的第三方面涉及将选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂用于稳定含肾上腺素能化合物的液体药物组合物的用途，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂的摩尔比例（以亚硫酸根当量衡量）在 0.70-1.30 的范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

[0028] 本发明的第四方面涉及试剂盒，其中包含：

[0029] i）包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的液体药物组合物，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂（以亚硫酸根当量衡量）的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内，以及

[0030] ii）施用装置。

[0031] 本方面的第五方面涉及在有需求的个体中改善需要肾上腺素能化合物的医药病症的至少一种症状的方法，包括对所述个体施用包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的液体药物组合物，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂（以亚硫酸根当量衡量）的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

[0032] 本发明的第六方面涉及治疗个体中过敏性反应的方法，包括对所述个体施用包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的液体药物组合物，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂（以亚硫酸根当量衡量）的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

[0033] 本发明的第七方面涉及液体药物组合物在有需求的个体中改善需要肾上腺素能化合物的医学病症的至少一种症状的用途，所述组合物包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂（以亚硫酸根当量衡量）的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

[0034] 本发明的第八方面涉及将包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的液体药物组合物用于制造治疗个体中过敏性反应之药物的用途，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂（以亚硫酸根当量衡量）的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

附图说明

[0035] 图 1 是阐明于 60℃贮存 4 周期间肾上腺素含量改变对比焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比例的曲线图；

[0036] 图 2 是阐明于 60℃贮存 4 周期间肾上腺素总含量对比焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比例的曲线图；

[0037] 图 3 是阐明于 60℃贮存 4 周期间溶液 pH 值改变对比焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比例的曲线图；

[0038] 图 4 是阐明针对第 0,1,2 和 4 周中每一周在不同焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比例条件下于 60℃热应力期间肾上腺素含量变化的示意图；

[0039] 图 5 是阐明针对第 0,1,2 和 4 周中每一周在不同焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比例条件下于 60℃光应力期间肾上腺素含量变化的示意图；

[0040] 图 6 是阐明针对第 0,1,2 和 4 周中每一周在不同焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比例条件下于 60℃热应力期间总杂质含量变化的示意图；

[0041] 图 7 是阐明针对第 0,1,2 和 4 周中每一周在不同焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比例条件下于 60℃光应力期间总杂质含量变化的示意图；

[0042] 图 8 是阐明针对第 0,1,2 和 4 周中每一周在不同焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比例条件下于 60℃热应力期间肾上腺素含量变化的示意图；以及

[0043] 图 9 是阐明针对第 0,1,2 和 4 周中每一周在不同焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比例条件下于 60℃形成肾上腺素磺酸 (ESA) 的示意图。

[0044] 定义

[0045] 短语“肾上腺素能化合物”意指能以与肾上腺素相同或相似的效应刺激肾上腺素能神经的任何化合物。依照本发明使用的肾上腺素能化合物的作用机制是通过与特异受体的相互作用而直接作用的，其被分类为刺激 α - 和 β - 肾上腺素能受体的肾上腺素能受体激动剂或刺激 D1 受体的多巴胺能激动剂。

[0046] 短语“肾上腺素”指 (R)-4-(1- 羟基 -2-(甲氨基) 乙基) 苯 -1,2- 二酚，可与短语“肾上腺素”替换使用。

[0047] 短语“抗氧化剂”指能够减慢或阻止其它物质氧化的物质。氧化反应可产生自由基，其将启动可能是破坏性的链式反应。抗氧化剂通过去除自由基中间产物而终止这些链式反应，并且通过自身被氧化而抑制其它氧化反应。

[0048] 短语“亚硫酸氢盐”意指包含阴离子 HSO_3^- 的任何盐。

[0049] 短语“焦亚硫酸盐”意指包含阴离子 $S_2O_5^{2-}$ 的任何盐。

[0050] 短语“亚硫酸盐”意指包含阴离子 SO_3^{2-} 的任何盐。

[0051] 短语“亚硫酸根当量”意指通过使用亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐或亚硫酸盐产生的亚硫酸根离子的摩尔当量。因此，亚硫酸氢盐或焦亚硫酸盐每分子的各自化合物产生 2 个亚硫酸根当量，而亚硫酸盐则是每分子亚硫酸盐产生 1 个亚硫酸根当量。

[0052] 短语“自动注射器”指包含自动布针机械装置的注射器械或设备，它可通过手动或使用自动注射器启动。

[0053] 短语“安瓿”指被制造成包含药物组合物的小的密封玻璃小瓶。

[0054] 发明详述

[0055] 药物组合物

[0056] 依照本发明的液体药物组合物包含如上所定义的肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂 (以亚硫酸根当量衡量) 的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

[0057] 本发明通过使用就肾上腺素水平比较而言比目前市售**Epipen®**制剂较低水平的抗氧化剂而为药物组合物提供了增加的稳定性及由此延长的贮存期。

[0058] 本发明的药物组合物对于以下应用尤其有利，其中不可能或非常不现实的保持组合物冷藏，例如预防性紧急情况使用时，其中使用者在所有类型气候下总是随身携带该组合物以便可在紧急情况譬如过敏性休克时立即使用。本发明药物组合物的另一优势在于它允许抗氧化剂有较低水平。这是一个优势，因为某些患者事实上对高水平的基于亚硫酸氢盐 -、焦亚硫酸盐 - 和亚硫酸盐 - 的抗氧化剂过敏。

[0059] 肾上腺素能受体激动剂的一些具体例子包括但不局限于：肾上腺素，去甲肾上腺素，苯肾上腺素，α - 甲基去甲肾上腺素，多巴胺，沙丁胺醇，多巴酚丁胺，甲氧明，赛洛唑啉，羟甲唑啉，克伦特罗 (Clenbuterol)，右美托咪定，米伐折醇，甲基多巴，可乐定 (Clonidine)，普瑞特罗 (Prenalterol)，异丙肾上腺素，非诺特罗 (fenoterol)，间羟异丙基肾上腺素 (metaproterenol)，特布他林 (terbutaline)，利托君 (ritodrine)，扎莫特罗 (xamoterol)，沙丁胺醇，沙美特罗 (salmeterol) 和净特罗 (zinterol)。多巴胺能激动剂的具体例子包括但不局限于非诺多泮 (fenoldopam)。

[0060] 在本发明某一实施方案中，所述肾上腺素能化合物选自肾上腺素，去甲肾上腺素，苯肾上腺素，α - 甲基去甲肾上腺素，多巴胺，甲氧明，可乐定 (Clonidine)，多巴酚丁胺，普瑞特罗 (Prenalterol)，异丙肾上腺素，非诺特罗 (fenoterol)，沙丁胺醇，特布他林 (terbutaline) 和间羟异丙基肾上腺素及其生理学可接受盐。

[0061] 在本发明的某一实施方案中，所述肾上腺素能化合物选自肾上腺素，去甲肾上腺素，异丙肾上腺素和多巴胺及其生理学可接受盐。

[0062] 在本发明的某一实施方案中，所述肾上腺素能化合物是肾上腺素或其生理学可接受盐。

[0063] 作为生理学可接受盐的非限制性例子，可以提及的有无机或有机酸（诸如盐酸，氢溴酸，磷酸，硫酸，柠檬酸，酒石酸，乳酸，甲酸和粘酸）的加成盐。

[0064] 应当理解，当用于此说明书全篇时，术语亚硫酸氢盐（根）和焦亚硫酸盐（根）分别意指亚硫酸氢根离子 (HSO_3^-) 和焦亚硫酸根离子 ($S_2O_5^{2-}$)，其可来源于任何药用可接受来源或前体，不局限于前述的这样的来源或前体，举例说来有铵，碱金属，碱土金属和胺的盐以及碱金属和有机化合物的混合盐。碱金属盐包括钠和钾的盐，碱土金属盐包括钙、镁、锶和钡盐，而胺盐包括胺的盐，其中胺是低级烷基伯胺 - 仲胺或叔胺，诸如甲胺，乙胺，异丙胺，正丁胺，二乙胺，三乙胺等等。亚硫酸氢盐和焦亚硫酸盐的非限制性例子包括诸如亚硫酸氢钠 ($NaHSO_3$) 和焦亚硫酸钠 ($Na_2S_2O_5$) 的盐，以及丙酮亚硫酸氢碱金属盐诸如丙酮亚硫酸氢钠 [$(CH_3)_2C(OH)OSO_3Na$]。

[0065] 在本发明的一个实施方案中，所述至少一种抗氧化剂是亚硫酸氢钠或焦亚硫酸钠 .

[0066] 在本发明的一个实施方案中，所述至少一种抗氧化剂是焦亚硫酸钠 .

[0067] 在本发明的一个实施方案中，所述至少一种肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂的摩尔比在 0.75 至 1.25 的范围内。

[0068] 在本发明的一个实施方案中，所述至少一种肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂的摩尔比在 0.80-1.20 的范围内。

[0069] 在本发明的一个实施方案中，所述至少一种肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂的摩尔比优选在 0.85-1.15 的范围内。

[0070] 在本发明的一个实施方案中，所述至少一种肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂的摩尔比在 0.90-1.10 的范围内。

[0071] 在本发明的一个实施方案中，所述至少一种肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂的摩尔比在 0.95 至 1.05 的范围内。

[0072] 在本发明的一个实施方案中，所述药物组合物的 pH 值在 2.5-4.5 的范围内，优选 3.0-4.0，更优选 3.1-3.7，最优选 3.2 至 3.6。

[0073] 在本发明的一个实施方案中，所述 pH 在 3.3-3.5 的范围内，更优选为约 3.4。

[0074] 肾上腺素能化合物，尤其是肾上腺素，容易由于自动氧化而降解，其中涉及肾上腺素邻醌的形成，它进而转变成肾上腺素色素。此反应速率随 pH 而增加，并且已发现溶液中肾上腺素最大稳定性的 pH 是大约 3.4。

[0075] 此外，亚硫酸氢盐和焦亚硫酸盐自身对肾上腺素能化合物变质的促进不取决于自氧化过程，因为它们与其反应形成生物学失活的磺酸衍生物。依照本发明，已显示形成它们的形成速率取决于肾上腺素能化合物与抗氧化剂的摩尔比，其中高比例倾向于抑制形成。依照本发明，肾上腺素能化合物与抗氧化剂的最佳比例是在不同影响之间仔细选择的平衡。

[0076] 本发明的一个实施方案是包含如下组成的药物组合物：

[0077]

酒石酸肾上腺素	**2.0 mg/ml**
氯化钠	**6.0 mg/ml**
焦亚硫酸钠	**0.57 mg/ml**
HCl/NaoH	**适量至 pH 3.4**
注射用水	**适量 至 1.0 ml**

[0078] 在本发明的一个实施方案中，所述药物组合物进一步包含一种或多种赋形剂或添加剂。其非限制性的例子包括重量摩尔渗透压浓度 - 调节剂、pH- 调节剂、螯合剂诸如 EDTA（乙二胺四乙酸）、载体等。

[0079] 稳定药物组合物的方法

[0080] 本发明的一个实施方案是用于稳定包含肾上腺素能化合物的液体药物组合物的方法，包括以下步骤：i）提供肾上腺素能化合物溶液，ii）添加选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物中的至少一种抗氧化剂，iii）将其 pH 值调节至 2.0-5.0 的范围内，任选地通过添加酸或碱来进行，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂（以亚硫酸根当量衡量）的摩尔比例在 0.70-1.30 的范围内。

[0081] 用抗氧化剂进行稳定

[0082] 本发明的一个实施方案是将选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂用于稳定含肾上腺素能化合物的液体药物组合物的用途，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂（以亚硫酸根当量衡量）的摩尔比例在 0.70-1.30 的范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

[0083] 含药物组合物的装置

[0084] 本发明提供了试剂盒，其中包含：

[0085] iii) 包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的液体药物组合物，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂（以亚硫酸根当量衡量）的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值是在大约 2.0-5.0 的范围内，以及

[0086] iv) 施用装置。

[0087] 在本发明的一个实施方案中，施用装置是安瓿或自动注射器。

[0088] 在一些特定实施方案中，自动注射器释放单剂药物。在另一特定实施方案中，自动注射器的部分或全部是抛弃型和 / 或便携式的。在替代性的实施方案中，自动注射器可与药物组合物分开提供。自动注射器或任何注射装置可能包含用于替换药物组合物的可互换容器，诸如插入物、药筒、小瓶等。这样的可互换容器可以是例如玻璃的或塑料的。自动注射器包含某一体积的待注射药物组合物。通常，这样的注射器包括用于保持溶液的贮器，它与用于释放药物的针进行流体传递，还有用于布针的机械装置，将针插入患者，将药剂递送入患者。

[0089] 在一个特定的实施方案中，本发明的试剂盒是预先装入药物组合物的抛弃型自动注射器。

[0090] 治疗方法

[0091] 本发明的一个实施方案是在有需求的个体中改善需要肾上腺素能化合物的医学病症的至少一种症状的方法，包括对个体施用包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的液体药物组合物，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂（以亚硫酸根当量衡量）的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

[0092] 本发明的组合物可应用于肾上腺素能化合物诸如肾上腺素对其有效的任何医学病症。在具体的实施方案中，所述肾上腺素能化合物被用于例如过敏性反应、心脏停搏或哮喘。

[0093] 本发明的一个实施方案是治疗个体中过敏性反应的方法，包括对该个体施用包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的液体药物组合物，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂（以亚硫酸根当量衡量）的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

[0094] 本发明的一个实施方案是液体药物组合物在对其有需求的个体中用于改善需要肾上腺素能化合物的医学病症的至少一种症状的用途，所述药物组合物包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂（以亚硫酸根当量衡量）的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

[0095] 本发明的一个实施方案是将包含肾上腺素能化合物和选自亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐和亚硫酸盐化合物之中的至少一种抗氧化剂的液体药物组合物用于制造治疗个体中过敏性反应之药物的用途，其中所述肾上腺素能化合物与所述至少一种抗氧化剂（以亚硫酸根当量衡量）的摩尔比例在 0.70-1.30 范围内，并且其中所说液体组合物的 pH 值在大约 2.0-5.0 的范围内。

实施例

[0096] 实施例 1

[0097] 制备了以下制剂。

[0098]

成分	含量 (mg/ml)
酒石酸肾上腺素	2.0
氯化钠	6.0
焦亚硫酸钠	0.57
HCl/NaOH	适量至 pH 3.4
注射用水	适量至 1.0ml

[0099] 吸取终体积一半的贮液 (1.2％氯化钠) 放入玻璃烧杯中，加入焦亚硫酸钠并温和搅拌至溶解。加入酒石酸肾上腺素并温和搅拌以便溶解和混合，然后若有需要则将 pH 调至 3.4±0.2。用脱气注射用水将溶液定容并温和搅拌溶液 10 分钟以混合。

[0100] 实施例 2

[0101] 不同比例焦亚硫酸盐：肾上腺素的稳定性测试。

[0102] 使用 1.1mg/ml 酒石酸盐形式的肾上腺素溶液 ($6.004x10^{-3}M$)，pH 3.4，并且包含 0.6％氯化钠。在混合和未混合作为螯合剂之 0.25％乙二胺四乙酸二钠的情况下测试焦亚硫酸盐抗氧化剂的一系列浓度。被测试的焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比是 0.1，0.2，0.5，1.0 和 1.5，它们分别对应于 0.2，0.4，1.0，2.0 和 3.0 的亚硫酸根 / 肾上腺素比例。为了易于参考本说明书的全面描述和权利要求，所说的值分别相应于 5.0，2.5，1.0，0.5 和 0.33 的肾上腺素与亚硫酸根摩尔比。

[0103] 加速测试温度是 60℃，避光，在 0，7，14，21 和 28 天取出样品。在每一取样点，评估测试溶液的外观，测定 pH 值并检测溶液的肾上腺素含量。降解产物的出现被记录为面积％。

[0104] 图 1 显示了在 T ＝ 0 和 T ＝ 4 周之间肾上腺素含量差异 d[ADR] 对焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比作图。$[adr]^{+}$ 涉及包含 0.025％乙二胺四乙酸二钠的样品，而 [adr] 涉及不含螯合剂的样品。图 2 显示了 60℃贮存 4 周时肾上腺素含量的总和对焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比的图。图 3 显示了 T ＝ 0 和 T ＝ 4 周之间溶液 pH 变化对焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比的图。dpH^{+} 涉及含 0.025％乙二胺四乙酸二钠的样品，而 dpH 则涉及不含螯合剂的样品。

[0105] 从图 1，2 和 3 看起来，在焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比小于或等于 0.5 时出现了中断或最小值。焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比 0.5 相当于亚硫酸根 / 肾上腺素摩尔比 1.0，因为每摩尔焦亚硫酸钠产生两摩尔的亚硫酸根离子，即真正的抗氧化剂种类。换而言之，对于 60℃攻击时肾上腺素溶液的稳定性存在最佳焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比。此外，高于

此比例，即在较高的焦亚硫酸盐浓度下，四周贮存期间 pH 的升高直接与焦亚硫酸盐浓度相关。

[0106] 此处报告的结果显示了两个机制；在低（焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比≤ 0.5）焦亚硫酸盐浓度时溶液 pH 和肾上腺素稳定但（推测的）肾上腺素色素形成的倾向较大，而在高（焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比＞ 0.5）焦亚硫酸盐浓度时溶液 pH 值升高，肾上腺素含量减少，但无（推测的）肾上腺素色素形成。

[0107] 有趣的是设想涉及溶液中焦亚硫酸盐的可能反应。在水中，焦亚硫酸钠解离成钠和亚硫酸根离子。

[0108] $Na_2[S_2O_5]+H_2O \rightarrow 2Na^+ + 2HSO_3^-$

[0109] 亚硫酸根离子还原羰基和醇基，肾上腺素磺酸 (ESA) 复合物 1-(3,4- 二羟基苯基)- 甲基 - 氨基 - 甲磺酸的可能结构如下所示。

[0110] $HSO_3^- + [C_6H_4\ \ 2\ \ OH]-CH(OH)-CH_2-NH-CH_3 \rightarrow [C_6H_4\ \ 2OH]-CH(HSO_3)-CH_2-NH-CH_3+OH^-$

[0111] 亚硫酸根离子消耗会升高 pH，在此观察到这一结果。应当注意的是，每摩尔焦亚硫酸钠产生 2 摩尔亚硫酸根离子。因此，显示例如焦亚硫酸盐：肾上腺素摩尔比接近 0.5 的各图示也可被解释为亚硫酸根：肾上腺素摩尔比接近 1。此后一比例可以认为更加相关，因为它是基于真正抗氧化剂种类的浓度以及 ESA 形成中所涉及的种类。

[0112] 在预期的焦亚硫酸盐水平，使用螯合剂诸如乙二胺四乙酸二钠似乎并无优势。

[0113] 实施例 3

[0114] 不同比例焦亚硫酸盐：肾上腺素的进一步稳定性测试

[0115] 以下测试披露了有关对于肾上腺素稳定性而言焦亚硫酸钠与肾上腺素的最适摩尔比的更多信息。

[0116] 在肾上腺素水平（以酒石酸盐形式）1.0mg/ml，pH 3.4，含 0.6％氯化钠，加入不同摩尔比 (0.25-0.59) 焦亚硫酸钠的条件下制备配方溶液。所测焦亚硫酸盐 / 肾上腺素摩尔比是 0.25，0.34，0.42，0.5 和 0.59，分别相应于 0.5，0.68，0.84，1.0 和 1.18 的亚硫酸根 / 肾上腺素比例。为了易于参考本说明书的全面描述和权利要求，所说的值分别相应于 2.0，1.47，1.19，1.0 和 0.85 的肾上腺素与亚硫酸根摩尔比。

[0117] 将每一份样品溶液分成两组。对于每份样品溶液，一组在 60℃放置加速温度下测试，避光，而另一组则在 25℃放置于提供了 134001ux 可见光，1.50W.h/m^2 UV 的光稳定箱中。在 0，7，14 和 28 天从两种条件下取样。在每个取样点，评估测试溶液的外观，测量 pH 并检测肾上腺素含量及其杂质。

[0118] 图 4 显示了相对于 T ＝ 0，在 60℃热应力下肾上腺素含量，而图 5 显示了相对于 T ＝ 0，在光应力期间的肾上腺素含量。

[0119] 焦亚硫酸盐对抗由两者中的任一个应力所引起的肾上腺素丧失的保护作用是明显可见的。就两种应力而言，基于本文所研究的比例，焦亚硫酸盐含量都首选是肾上腺素摩尔数的一半。

[0120] 图 6 显示了总杂质含量，即在 60℃热应力期间降解产物的含量，而图 7 则显示了在光应力期间的总杂质含量。

[0121] 在受光应力的样品中杂质含量的有关结果非常吻合相应肾上腺素损失的结果，其中在低焦亚硫酸盐含量下杂质含量的时间依赖性增加反映了（至少是定性的）时间依赖性

的肾上腺素损失。

[0122] 对于受热应力的样品，肾上腺素丢失和杂质出现之间的相关性就没有那么明显。无抗氧化剂的热应力样品具有最低水平的总杂质和最大量的肾上腺素损失，其中总杂质最高水平是 M 0.59，该样品在贮存中展现出最低的肾上腺素损失之一。

[0123] 基于来自热应力下的总杂质，最佳焦亚硫酸盐：肾上腺素比例是 0.42，而基于光应力下的总杂质，则最佳比例是 0.5。

[0124] 图 8 总结了实施例 2 和 3 中所公布的结果，并显示了相对于 T ＝ 0，在 60℃热应力期间的肾上腺素含量。图 9 显示了 60℃在不同焦亚硫酸盐：肾上腺素摩尔比下，肾上腺素 / 肾上腺素 (adrenaline/epinephrine) 的主要降解产物之一肾上腺素磺酸 (ESA) 的形成。

[0125] 图 8 和 9 清楚显示了高焦亚硫酸盐浓度下的有害效应。当然，由于在溶液中，由每摩尔焦亚硫酸钠产生两摩尔亚硫酸根离子，即真正抗氧化剂种类和 ESA 形成中所涉及的种类，所以看起来似乎重要的是基本的亚硫酸根：肾上腺素比例，发现其最适值为约 1.0。

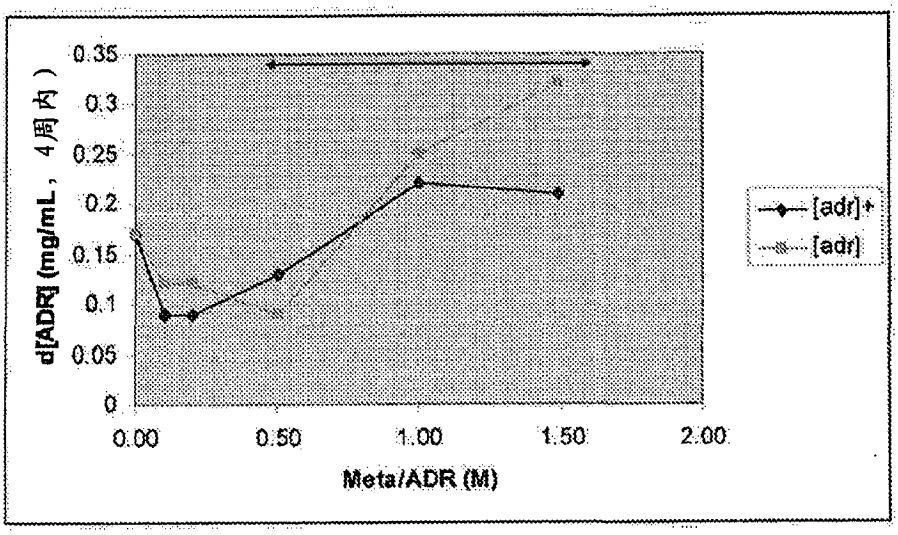

0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
d[ADR] (mg/mL，4周内)
0.00
0.50
1.00
1.50
2.00
Meta/ADR (M)
[adr]+
[adr]

图 1

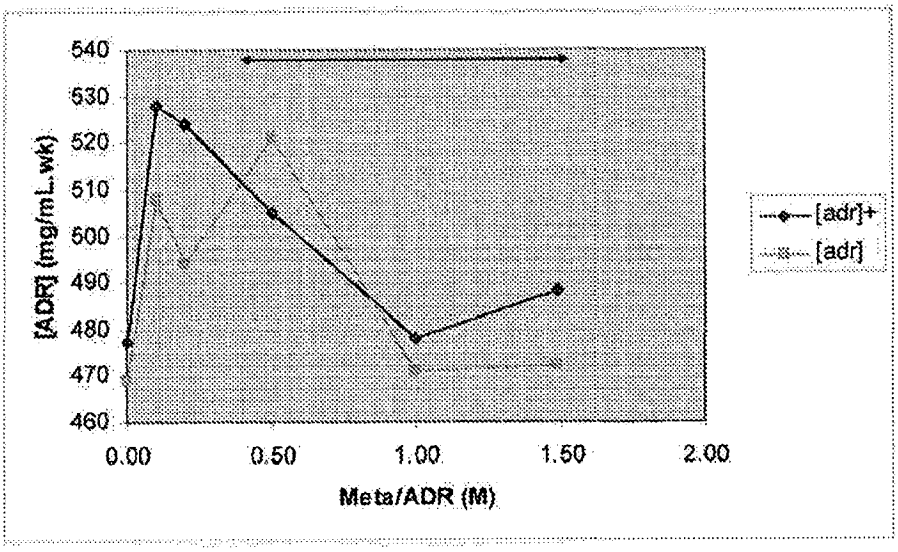

540
530
520
510
500
490
480
470
460
[ADR] (mg/mL.wk)
0.00
0.50
1.00
1.50
2.00
Meta/ADR (M)
[adr]+
[adr]

图 2

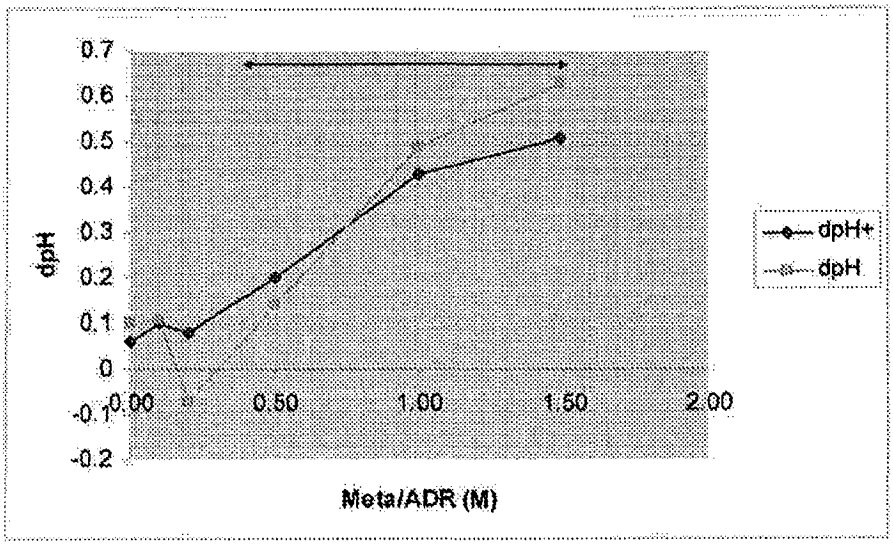

0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
-0.1
-0.2
dpH
0.00
0.50
1.00
1.50
2.00
Meta/ADR (M)
dpH+
dpH

图 3

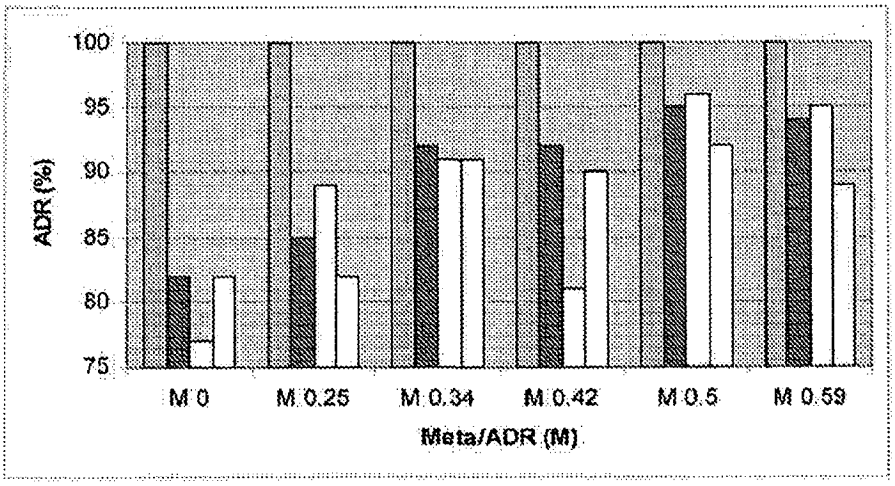

100
95
90
85
80
75
ADR (%)
M 0
M 0.25
M 0.34
M 0.42
M 0.5
M 0.59
Meta/ADR (M)

图 4

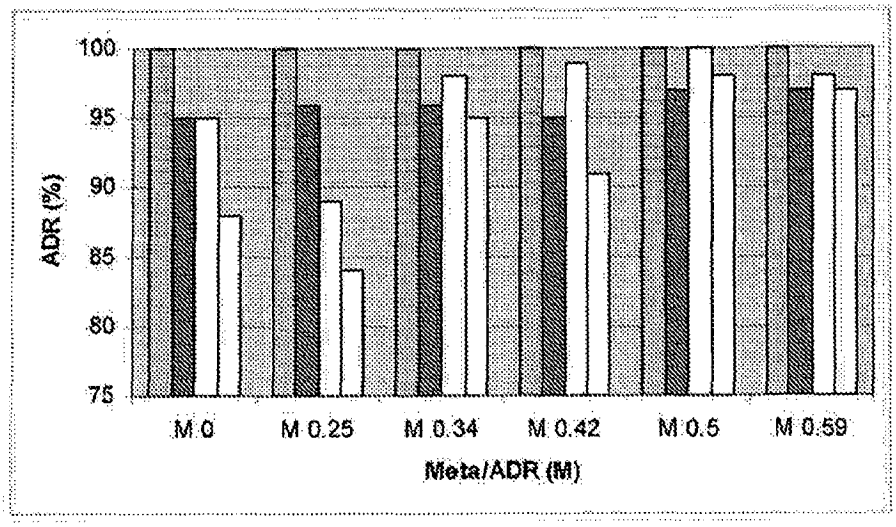

100
95
90
85
80
75
ADR (%)
M 0
M 0.25
M 0.34
M 0.42
M 0.5
M 0.59
Meta/ADR (M)

图 5

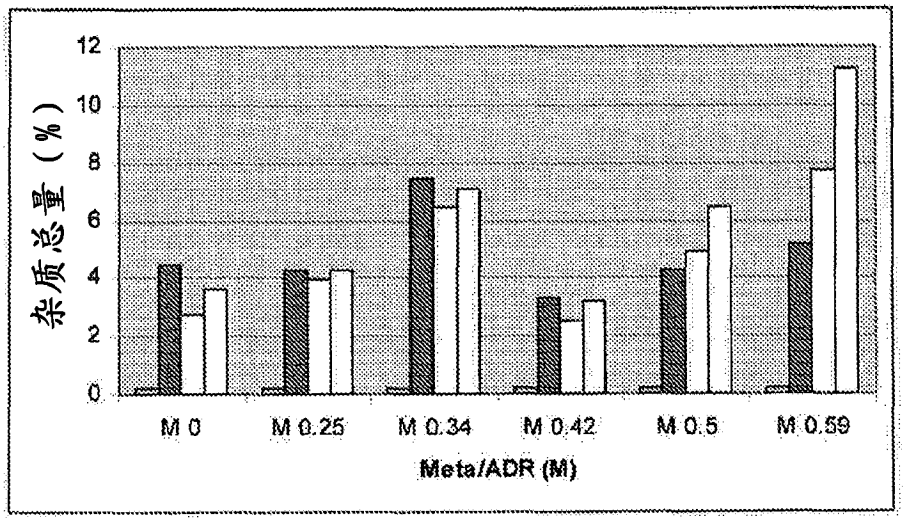

12
10
8
6
4
2
0
杂质总量（%）
M 0
M 0.25
M 0.34
M 0.42
M 0.5
M 0.59
Meta/ADR (M)

图 6

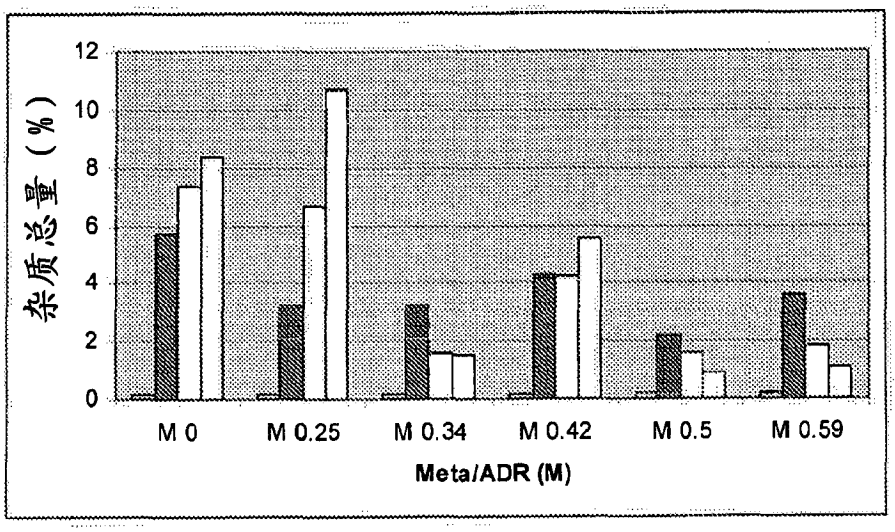

杂质总量（%）
12
10
8
6
4
2
0
M 0
M 0.25
M 0.34
M 0.42
M 0.5
M 0.59
Meta/ADR (M)

图 7

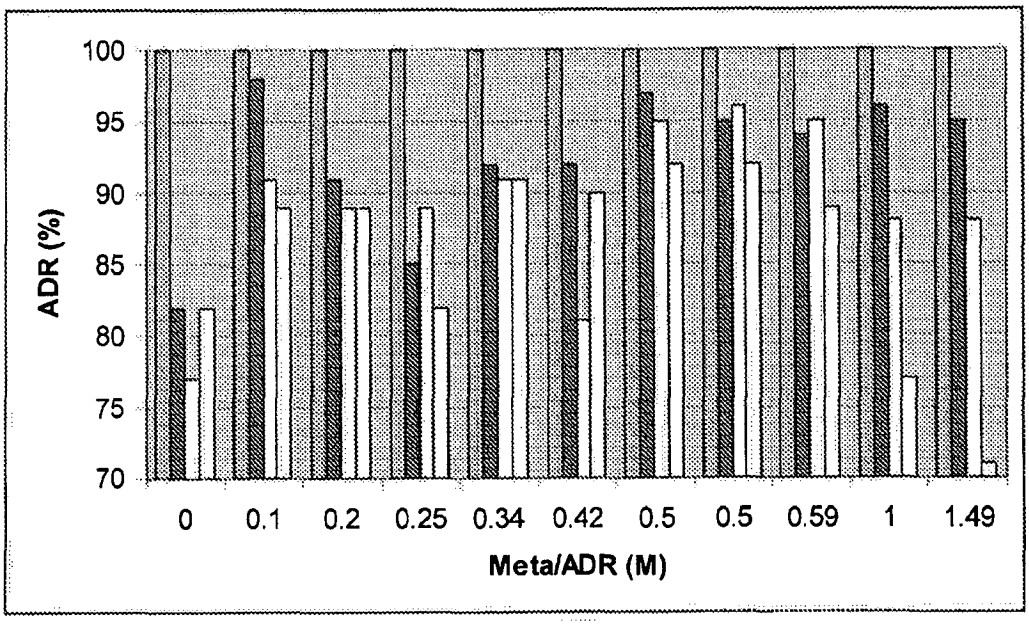

ADR (%)
100
95
90
85
80
75
70
0
0.1
0.2
0.25
0.34
0.42
0.5
0.5
0.59
1
1.49
Meta/ADR (M)

图 8

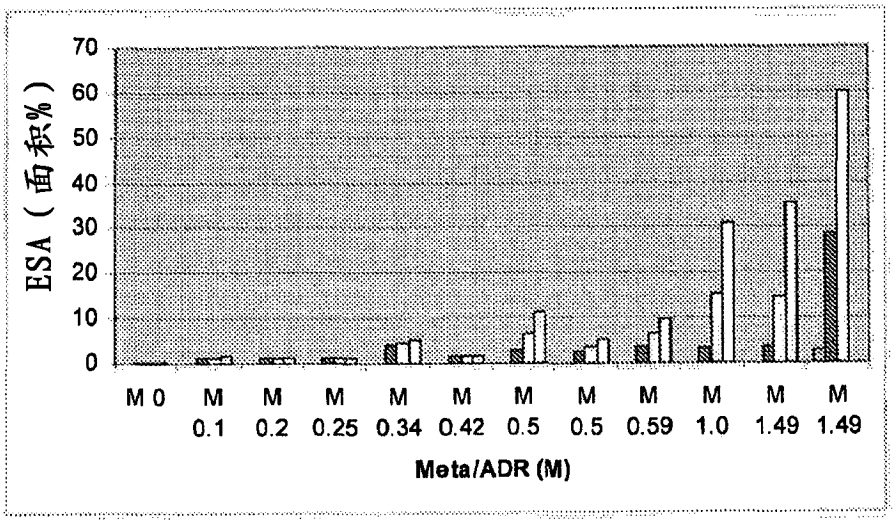

70
60
50
40
30
20
10
0
ESA（面积%）
M 0
M 0.1
M 0.2
M 0.25
M 0.34
M 0.42
M 0.5
M 0.5
M 0.59
M 1.0
M 1.49
M 1.49
Meta/ADR (M)

图 9