



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108434094 A

(43)申请公布日 2018.08.24

(21)申请号 201810378574.0

(22)申请日 2012.07.11

(30)优先权数据

11290320.8 2011.07.11 EP

(62)分案原申请数据

201280034745.9 2012.07.11

(71)申请人 大不列颠药品有限公司

地址 英国伯克郡

(72)发明人 M·戴伊 J·理查德

玛丽-马德琳·巴罗内特

N·蒙多莉 L·贝尔托基

J·哈尼特

(74)专利代理机构 北京鸿元知识产权代理有限公司

公司 11327

代理人 李静 黄丽娟

(51)Int.Cl.

A61K 9/08(2006.01)

A61K 31/473(2006.01)

A61K 47/22(2006.01)

A61K 47/02(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

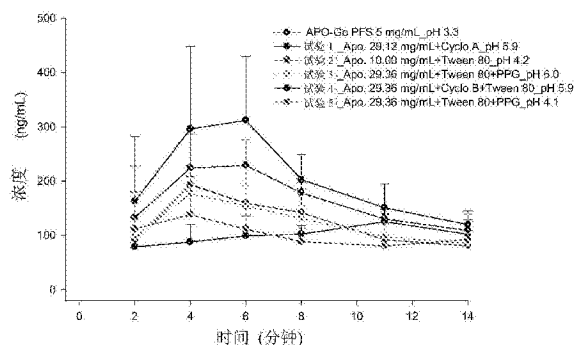
权利要求书2页 说明书11页 附图1页

(54)发明名称

一种新的包含阿朴吗啡作为活性成分的治疗组合物

(57)摘要

本发明涉及一种药物组合物,其包含作为活性药物成分的阿朴吗啡、助溶剂、抗氧化剂和水,且pH大于4。这种药物制剂适用于肠胃外给药以治疗帕金森氏疾病。



1. 一种溶液形式的药物组合物, 包含:
 - i) 作为活性物质的阿朴吗啡;
 - ii) 水混溶助溶剂;
 - iii) 抗氧化剂; 和
 - iv) 水;其中, 所述组合物的pH大于4。
2. 根据权利要求1所述的组合物, 其中, 活性成分的量约为10至70mg/mL, 优选为10至65mg/mL。
3. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中, 助溶剂单一或者以其混合物形式的用量为0.1至80%, 更优选为0.2至70%。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中, 所述助溶剂选自醇或者多元醇或者聚醚或者它们的混合物中, 优选选自多元醇和聚醚或者它们的混合物中。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中, 所述助溶剂选自二醇、三醇、环糊精衍生物、聚乙二醇和聚乙二醇衍生物或者它们的混合物中。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中, 所述抗氧化剂选自酸及其盐、维生素和维生素衍生物、氨基酸、亚硫酸盐或者游离酚自由基清除剂中, 并优选选自酸及其盐和亚硫酸盐中。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中, 所述抗氧化剂选自抗坏血酸和焦亚硫酸钠中。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中, 表面活性剂任选存在于所述组合物中。
9. 根据权利要求8所述的组合物, 其中, 表面活性剂存在于所述组合物中。
10. 根据权利要求9所述的组合物, 其中, 所述表面活性剂的HLB值为8至20, 更优选为12至17。
11. 根据权利要求9或10所述的组合物, 其中, 所述表面活性剂选自一种或多种聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯或者聚乙二醇衍生物或者泊洛沙姆中。
12. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中, 阿朴吗啡: 助溶剂的比例(w:w)为1:0.1至1:40, 优选为1:0.2至1:30。
13. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中, 所述组合物的pH值为4至7, 优选为5至7。
14. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 其中, pH调节剂存在于所述组合物中。
15. 根据权利要求14所述的组合物, 其中, 所述pH调节剂选自氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化钾或者氢氧化镁中。
16. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物, 所述组合物适于通过肠胃外途径给药, 优选通过皮下途径给药, 更优选通过皮下输注给药。
17. 根据前述权利要求1至16中任一项所述的组合物, 用于减少晚期帕金森氏疾病患者“关闭期发作”的药物。
18. 根据前述权利要求1至16中任一项所述的组合物作为注射液的用途, 特别是作为在帕金森氏疾病治疗中的注射液。

19. 根据前述权利要求1至16中任一项所述的组合物的制备方法,所述方法限定为按如下顺序的步骤:

- i) 在同一个容器中称取任选的表面活性剂,接着称取助溶剂;
- ii) (单独) 称取抗氧化剂,并溶于脱气水中;
- iii) 在搅拌下,将所述抗氧化剂溶液添加到单独的助溶剂中或者助溶剂与表面活性剂的混合物中;
- iv) 加入一些脱气水,然后将溶液的pH调节至约 7.5 ± 0.5 ,更优选接近7;
- v) 称取阿朴吗啡,加入到上述溶液中,并搅拌直至完全溶解;
- vi) 如有必要,根据权利要求13中定义的pH值,使用pH调节剂控制和调节pH值;
- vii) 最后,添加余量的脱气水至所需体积。

一种新的包含阿朴吗啡作为活性成分的治疗组合物

[0001] 本申请是分案申请,原申请的申请号为“201280034745.9”,申请日为2012年7月11日,发明名称为“一种新的包含阿朴吗啡作为活性成分的治疗组合物”。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种溶液形式的药物组合物,其包含阿朴吗啡作为活性药物成分,更具体地说,涉及一种用于肠胃外给药的药物制剂。

背景技术

[0003] 阿朴吗啡是一种用于减少晚期帕金森氏疾病患者“关闭期发作(off episodes)”的药物活性成分。目前市场上有三种阿朴吗啡溶液:以商标 *APO-go*®PFS 出售的皮下输注溶液;以商标 *Apo-go*®ampoules 出售的间歇皮下注射(推注给药(bolus administration))溶液;以及以商标 *Apokyn*® 出售的间歇皮下注射(推注给药)阿朴吗啡溶液。这三种目前市场上出售的溶液的pH范围为3.0至4.0。

[0004] 然而,这些制剂会引发注射部位反应。因此,对于输注的医学预防措施是每12小时变换一下注射部位,而对于推注给药的医学预防措施是轮换使用注射部位。

[0005] 此外,在酸性条件下配制的活性药物成分(API)的胃肠外皮下注射可能在生理条件和pH下产生在原处沉淀和化学降解。制剂的低pH值,以及药物在生理条件下潜在的沉淀和降解,可能引发局部皮下部位反应,如发红、溃疡、局部硬化和小结节,这些都是疼痛的和令人讨厌的。这是阿朴吗啡在皮下(SC)输注给药时通常会发生的情况。

发明内容

[0006] 为了增强治疗的局部耐药性,本申请人发明了一种新的制剂,该制剂具有接近生理pH的pH值,而能防止在原处沉淀,提高该制剂的化学稳定性,并且该制剂具有提高的药物浓度,使得注射量降低。

[0007] 本发明的目的是提供一种溶液形式的药物组合物,包含:

[0008] i) 作为活性物质的阿朴吗啡,

[0009] ii) 水混溶助溶剂,

[0010] iii) 抗氧化剂,特别是可溶于阿朴吗啡和助溶剂组成的混合物中的抗氧化剂,和

[0011] iv) 水,

[0012] 其中所述组合物的pH大于4。

[0013] 除非另有说明,下列定义被用于解释和定义本发明使用的各个术语的含义和范围。

[0014] 本申请使用的术语“助溶剂”是指:a) 溶剂或者溶剂混合物,其使得所述活性成分并入到所述组合物中,以在适当的容积中达到所需的剂量,并且其符合注射标准;或者b) 水溶性固体,其使得所述活性成分并入到所述组合物中,以在适当的容积中达到所需的剂量,并且其符合注射标准。

[0015] 术语“抗氧化剂”是指：具有抗氧化性能的药学上可接受的化合物，能够防止活性物质和赋形剂的氧化降解。

[0016] 本发明中使用的术语“表面活性剂”是指：具有表面活性性能的化合物或者赋形剂，在本发明的制剂中主要用于在单独使用助溶剂性能不足时，提高活性成分的水溶性，协助防止活性物质的降解，减少活性成分体外沉淀。

[0017] 本发明中使用的术语“pH调节剂”是指主要用于调节制剂pH的化合物或者赋形剂。

[0018] 根据本发明的组合物包含阿朴吗啡作为活性药物成分 (API) (或者活性物质)。所述阿朴吗啡API可以是盐或者游离碱的形式。

[0019] 根据本发明，优选阿朴吗啡是盐的形式。能够用于本发明的阿朴吗啡的盐优选为药学上可接受的有机酸的盐，例如乙酸、甲磺酸、芳基磺酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、谷氨酸、抗坏血酸的盐，或者药学上可接受的无机酸的盐，例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸的盐。

[0020] 根据本发明的另一个优选实施方案，阿朴吗啡是游离碱的形式。

[0021] 根据本发明的另一个优选实施方案，阿朴吗啡是盐的形式，优选阿朴吗啡是盐酸阿朴吗啡的形式。

[0022] 在根据本发明的药物组合物中，作为活性成分阿朴吗啡的量优选为10至70mg/mL。在另一个优选实施方案中，阿朴吗啡的量为10至65mg/mL。在另一个优选实施方案中，作为活性成分阿朴吗啡的量选自10、20、30、40、50和60mg/mL中。

[0023] 根据本发明的组合物包含助溶剂，该助溶剂使得所述药物组合物达到所要求的可注射标准。所述助溶剂是溶剂或溶剂混合物或者是水溶性固体。所述助溶剂分别是水可混溶的 (即在25℃以至少5%的浓度混溶在水中) 或者水溶性的。所述助溶剂可以选自例如醇或者多元醇 (比如二醇、三醇、甘露醇) 或者聚醚或者它们的混合物中。当所述助溶剂是醇时，其可以选自例如乙醇、异丙醇。当所述助溶剂是多元醇时，可以是例如二醇 (如丙二醇)，或者三醇 (如甘油)，或者它可以具有超过3个的羟基，例如甘露醇、麦芽糖醇或环糊精衍生物 (比如羟丙基-β-环糊精 (HPBCD) 或磺丁基-β-环糊精 (SBBCD))。当所述助溶剂是聚醚时，可以选自例如聚乙二醇 (polyoxyethylene glycol) 或者聚乙二醇衍生物，例如聚乙二醇400、Solutol®HS15、Cremophor®ELP。

[0024] 在一个优选的实施方案中，所述助溶剂选自醇或者多元醇或者聚醚或者它们的混合物中，更优选选自多元醇和聚醚或者它们的混合物中。在另一个优选实施方案中，所述助溶剂选自二醇、三醇、环糊精衍生物、聚乙二醇 (polyethylene glycol) 和聚乙二醇衍生物或者它们的混合物中。在一个更优选的实施方案中，所述助溶剂选自丙二醇、甘油、羟丙基-β-环糊精 (HPBCD)、磺丁基-β-环糊精 (SBBCD)、聚乙二醇衍生物或者它们的混合物中。

[0025] 在一个优选的实施方案中，助溶剂的用量为组合物的0.1至80% (w:w)，更优选0.2至70% (w:w)。

[0026] 根据本发明的组合物还包含抗氧化剂。所述抗氧化剂优选可溶于由阿朴吗啡和助溶剂 (一种或多种) 组成的混合物中。所述抗氧化剂可以选自例如酸及其盐、维生素及其衍生物、氨基酸、亚硫酸盐或者游离酚自由基清除剂中。当所述抗氧化剂是酸或其盐时，可以选自例如抗坏血酸或其盐如抗坏血酸钠、异抗坏血酸或其盐如异抗坏血酸钠、柠檬酸或其盐如柠檬酸钠、乳酸、苹果酸。当所述抗氧化剂是维生素或者维生素衍生物时，可以选自例

如生育酚(维生素E)、核黄素(维生素B2)、生育酚-PEG-琥珀酸盐(维生素衍生物)、水溶性维生素E(维生素衍生物)。当所述抗氧化剂是氨基酸时,可以选自例如半胱氨酸、色氨酸、组氨酸、硒代半胱氨酸、N-乙酰基半胱氨酸、牛磺酸、谷胱甘肽和谷胱甘肽-谷胱甘肽。当所述抗氧化剂是亚硫酸盐时,可以选自例如亚硫酸钠、焦亚硫酸钠。当所述抗氧化剂是游离酚自由基清除剂时,可以选自例如2,6-二叔丁基对甲酚、丁基羟基苯甲醚、肉桂酸。

[0027] 在一个优选的实施方案中,所述抗氧化剂选自酸及其盐、维生素和维生素衍生物、氨基酸、亚硫酸盐或者游离酚自由基清除剂中,并且优选选自酸及其盐和亚硫酸盐中。

[0028] 在一个更优选的实施方案中,所述抗氧化剂选自抗坏血酸和焦亚硫酸钠,并且优选抗坏血酸。

[0029] 在另一个优选实施方案中,所述抗氧化剂是抗坏血酸,且阿朴吗啡/抗氧化剂的比例(w:w)为1:0.01至1:3.0,优选1:0.03至1:2.0,更优选1:0.05至1:0.50。

[0030] 在另一个优选实施方案中,所述抗氧化剂是焦亚硫酸钠,且阿朴吗啡/抗氧化剂的比例(w:w)为1:0.01至1:0.50,优选1:0.03至1:0.30,更优选1:0.09至1:0.11。在一个更优选的实施方案中,所述抗氧化剂是焦亚硫酸钠,且阿朴吗啡/抗氧化剂的比例(w:w)为1:0.10。

[0031] 根据本发明的组合物可以包含通常用于此类药物组合物的其它添加剂,例如表面活性剂、pH调节剂。

[0032] 根据本发明的组合物可以包含表面活性剂或者它们的混合物。其可以选自例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯类或者聚乙二醇衍生物或者泊洛沙姆。当所述表面活性剂是聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯类时,可以选自例如聚氧乙烯(80)脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯(40)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯(60)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯。当所述表面活性剂是聚乙二醇衍生物时,可以选自例如聚乙二醇脂肪酸酯如聚乙二醇660 12-羟基硬脂酸酯(**Solutol®HS 15**),或者聚乙二醇蓖麻油衍生物如**Cremophor®ELP**。

[0033] 在一个优选的实施方案中,表面活性剂任选存在于所述组合物中。在另一个优选实施方案中,表面活性剂存在于所述组合物中。在一个更优选的实施方案中,存在于组合物中的表面活性剂的亲水-亲油平衡值(HLB)为8至20,更优选为12至17。

[0034] 在一个优选的实施方案中,所述表面活性剂存在于根据本发明的组合物中,且该表面活性剂选自聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯类或者聚乙二醇衍生物或者泊洛沙姆中。在一个更优选的实施方案中,所述表面活性剂选自聚氧乙烯(80)脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚乙二醇蓖麻油衍生物和聚乙二醇衍生物中,更优选选自**Cremophor®ELP**或者聚乙二醇660 12-羟基硬脂酸酯(**Solutol®HS 15**)。

[0035] 在一个优选的实施方案中,助溶剂存在于根据本发明的组合物中,且组合物中阿朴吗啡:助溶剂的比例(w:w)为1:0.1至1:40,优选1:0.2至1:30。

[0036] 所述组合物的pH大于4。在一个优选的实施方案中,组合物的pH为4至7,并且优选为5至7。在一个更优选的实施方案中,组合物的pH为5.5至6.5。在一个更优选的实施方案中,组合物的pH为5.8、5.9、6.0、6.1或者6.2。

[0037] 在优选的实施方案中,pH调节剂任选存在于所述组合物中。在另一个优选实施方案中,pH调节剂存在于所述组合物中。所述pH调节剂可以选自例如氢氧化钠、碳酸氢钠、氢

氧化钾、氢氧化镁和(必要时)例如盐酸的酸。

[0038] 在一个优选的实施方案中,pH调节剂存在于所述组合物中,并选自氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化钾或者氢氧化镁中。

[0039] 根据本发明的药物组合物适于通过肠胃外途径给药。在一个优选的实施方案中,本发明的组合物通过皮下途径给药,优选通过皮下输注给药。

[0040] 根据本发明的药物组合物表现出低粘度,并易于通过肠胃外途径通过27号(Gauge) (G) 针给药,更优选通过29G针给药。

[0041] 根据本发明的药物组合物可以用于减少晚期帕金森氏疾病患者“关闭期发作(off episodes)”的治疗。

[0042] 在一个优选的实施方案中,本发明的组合物被用作用于减少晚期帕金森氏疾病患者“关闭期发作(off episodes)”的药物。

[0043] 本发明还涉及根据本发明的组合物用作注射液的用途,特别是用作在帕金森氏疾病治疗中的注射液。

[0044] 此外,本发明还涉及如上所述的药物组合物的制备方法,所述方法限定为按如下顺序的步骤:

[0045] -在同一个容器中称取任选的表面活性剂,接着称取助溶剂;

[0046] - (单独) 称取抗氧化剂,并溶解于脱气水中;

[0047] -在搅拌下,将所述抗氧化剂溶液添加到单独的助溶剂中或者助溶剂与表面活性剂的混合物中;

[0048] -加入一些脱气水,然后将溶液的pH调节至约 7.5 ± 0.5 ,更优选接近7;

[0049] -称取阿朴吗啡,加入到上述溶液中,并搅拌直至完全溶解;

[0050] -如有必要,使用pH调节剂根据所需要的pH值控制和调节pH至4至7,优选5至7的范围内;

[0051] -最后,添加余量的脱气水至所需的体积。

[0052] 所述溶液优选避光保存。脱气水通过在溶液中循环和鼓入干氮气至少30分钟预先进行制备,并使用测氧计监测溶液中的含氧量。

[0053] 除非另有说明,本发明中使用的全部技术和科学术语的含义与本发明相关领域的专家通常理解的含义相同。

[0054] 下列实施例用于详细说明上述方法,但并不对本发明的范围构成限制。

具体实施方式

[0055] 实施例1:制备40mg/mL的盐酸阿朴吗啡溶液,丙二醇(PG) (45%),抗坏血酸(AA) (0.4%),表面活性剂聚山梨醇酯(Polysorbate) (PS80) (0.3%),pH 6

[0056] 根据下列过程制备100毫升40mg/mL的盐酸阿朴吗啡溶液:

[0057] -在烧瓶中称取0.3克的PS80。将45.0克的PG加入到上述包含PS80的烧瓶中;

[0058] -在烧杯中,称取0.4克的AA或者0.4克的抗坏血酸钠。将5克脱气的注射用水(WFI)加入到AA或者抗坏血酸钠中,并在磁力搅拌下使AA或者抗坏血酸钠溶于脱气水中;

[0059] -将所述抗坏血酸溶液加入到上述包含PG和PS80的烧瓶中;

[0060] 用5克脱气的WFI漂洗包含AA溶液的烧杯。将此漂洗后的WFI添加到包含PG、PS80和

AA的烧瓶中。在磁力搅拌下均化所述溶液。

[0061] -将30克脱气的WFI添加到包含PS80、PG和AA的烧瓶中,并在磁力搅拌下均化该溶液。然后使用1M的NaOH溶液调节pH至 7.5 ± 0.5 (尽可能地接近pH7.0);

[0062] -在一个小玻璃瓶中称取4g的盐酸阿朴吗啡。将盐酸阿朴吗啡加入到调节至pH 7.0的包含上述辅料(vehicle)的烧瓶中。用3克的脱气的WFI漂洗包含盐酸阿朴吗啡的小玻璃瓶。将该漂洗的WFI添加到阿朴吗啡溶液中。在磁力搅拌下溶解盐酸阿朴吗啡,直到其完全溶解。

[0063] -然后使用0.1M的NaOH溶液调节阿朴吗啡溶液的pH至 $pH\ 6.0 \pm 0.2$;

[0064] 在加入0.1M的NaOH溶液的过程中,将盐酸阿朴吗啡溶液保持在磁力搅拌下。

[0065] -继续向盐酸阿朴吗啡溶液中添加脱气的WFI,直至最终的盐酸阿朴吗啡溶液重量达到104.8克。

[0066] 在磁力搅拌下均化盐酸阿朴吗啡溶液并检验最终的pH值。

[0067] 实施例2:阿朴吗啡溶液在30mg/mL和40mg/mL时的稳定性研究

[0068] 使用HPLC方法分析阿朴吗啡的含量和杂质。用于阿朴吗啡含量测定的HPLC方法的特征如下:

[0069]	HPLC设备	: Alliance 2695 Waters
[0070]	柱	: YMC ODS-A 5 μ m, 46x150mm, 200 Å
[0071]	流动相	: 750mL缓冲液:0.03M K ₂ HPO ₄ pH 3
[0072]		250mL甲醇
[0073]		0.75g L-酒石酸
[0074]	稀释溶剂	: 0.1%焦亚硫酸钠(SM)
[0075]		0.1M HCl
[0076]		用氦气鼓泡至少30分钟
[0077]	流速	: 1mL/min
[0078]	检测	: 210nm的UV
[0079]	运行时间	: 20min
[0080]	温度	: 柱:室温-转盘:5°C
[0081]	标准溶液	: 0.05mg/mL
[0082]	进样量	: 25 μ L
[0083]	保留时间	: ~8.5min
[0084]	用于阿朴吗啡杂质测定的HPLC方法的特征如下:	
[0085]	HPLC设备	: Alliance 2695 Waters
[0086]	柱	: YMC ODS-A 5 μ m, 46x150mm, 200 Å
[0087]	流动相	: 875ml缓冲液:0.01M K ₂ HPO ₄ pH 3
[0088]		125mL甲醇
[0089]		0.75g L-酒石酸
[0090]	稀释溶剂	: 0.1%SM
[0091]		0.1M HCl
[0092]		用氦气鼓泡至少30分钟

- [0093] 流速 : 1mL/min
- [0094] 检测 : 273nm的UV
- [0095] 运行时间 : 110min
- [0096] 温度 : 柱:室温-转盘:5℃
- [0097] 标准溶液 : 0.0025mg/ml
- [0098] 进样量 : 20μl
- [0099] 保留时间 : 邻醌:~10min
- [0100] 杂质A2:~27min
- [0101] 杂质A1:~28min
- [0102] 阿朴吗啡:~35min
- [0103] 通过计算曲线下方的面积得到的杂质含量是用于评价样品 (prototypes) 稳定性的标准。
- [0104] 使用Eur.药典颜色试验分析着色度。
- [0105] 必须注意的是,颜色级别(从1到7)与色度成反比,即7表示无色的水溶液,而1表示高度着色的溶液。用于该试验的材料和制剂都是根据Eur.药典制备的色度标准溶液。
- [0106] 以下各个制剂(1至6)及其支持的稳定性数据如下列表1所示。
- [0107] 制剂1:30mg/mL阿朴吗啡,35%PG,0.2%PS 80,0.3%SM,pH 6.0。
- [0108] 制剂2:30mg/mL阿朴吗啡,35%PG,0.2%PS80,0.3%AA,pH 6.0。
- [0109] 制剂3:30mg/mL阿朴吗啡,35%PG,0.3%AA,pH 6.0。
- [0110] 制剂4:40mg/mL阿朴吗啡,45%PG,0.4%AA,pH 6.0。
- [0111] 制剂5:40mg/mL阿朴吗啡,45%PG,0.3%PS 80,0.4%AA,pH 6.0。
- [0112] 制剂6:30mg/mL阿朴吗啡,20%HPBCD,0.2%PS 80,0.3%SM,pH 6.0。
- [0113] (PG:丙二醇;PS 80:聚山梨醇酯80;HPBCD:羟丙基B环糊精;SM:焦亚硫酸钠;AA:抗坏血酸)
- [0114] 下表的列标题如下:
- [0115] .pH
- [0116] .以“color”表示色度
- [0117] .以“Est.content (mg/mL)”表示阿朴吗啡含量,因为数据都是没有使用阿朴吗啡参比标准获得的;
- [0118] .以“Total imp.(%)”表示全部杂质

[0119]

表 1

制剂	试验	pH		Colour		Est. Content (mg/ml)			Total imp. (%)		
		T0	T 3 个 月 (25° C)	T 3 个 月 (40° C)	T0	T 3 个月 (25° C)	T 3 个月 (40° C)	T0	T 3 个月 (25° C)	T 3 个月 (40° C)	T 3 个月 (40° C)
1		6.0	5.7	5.5	<B4	<B1	<IV2	29.9	29.0	28.9	<0.1
2		6.1	6.0	6.0	<J4	<J3	<JB3	29.2	30.3	30.1	<0.1
3		6.1	6.0	6.0	<J4	<J3	<JB3	30.4	30.2	30.1	<0.1
4		6.0	6.1	6.1	<J4	<J3	<JB3	40.7	40.1	39.9	<0.1
5		6.0	6.1	6.1	<J4	<JB3	<JB3	40.5	39.7	39.9	<0.1
6		6.0	5.8	5.7	GY6	R3/RY3	<RY1	30.8	31.0	30.3	0.2

[0120] 实施例3:体内试验

[0121] 用大鼠评测所选样品的药代动力学 (PK) 曲线。每个样品使用六只插管大鼠。动物

在第一注射部位接受剂量为1mg/kg的制剂皮下注射,在第二注射部位接受相应的辅料的皮下注射和在第三注射部位接受生理盐水的皮下注射。取决于制剂的浓度(0.5至30mg/mL),注射量在0.03至0.2mL/kg的范围内。以3小时为周期收集血样。通过HPLC-MS/MS测定血药浓度,并计算PK参数。

[0122] 为了评测试验制剂的局部耐药性,从每只大鼠身上采集3个注射部位的组织,并由解剖病理学家进行检查。对于每个切面,用0至4的分值进行表征(0:无影响,1:极微影响,2:轻微影响,3:中等影响,4:严重影响),并推定耐药性。

[0123] 如下制剂向大鼠给药(推注注射):

[0124] 参比:Apo-go®PFS 5mg/mL,pH 3.3。

[0125] 试验1:29.12mg/mL阿朴吗啡,20%SBBCD,0.3%SM,pH 5.9。

[0126] 试验2:10mg/mL阿朴吗啡,0.2%PS 80,0.1%SM,pH 4.2。

[0127] 试验3:29.36mg/mL阿朴吗啡,0.2%PS 80,30%PG,0.3%SM,pH 6.0。

[0128] 试验4:29.36mg/mL阿朴吗啡,20%HPBCD,0.2%PS 80,0.3%SM,pH 5.9。

[0129] 试验5:29.36mg/mL阿朴吗啡,0.2%PS 80,30%PG,0.3%SM,pH 4.1。

[0130] (PG:丙二醇;PS 80:聚山梨醇酯80;SBBCD:磺丁基醚β环糊精;HPBCD:羟丙基β环糊精;SM:焦亚硫酸钠)

[0131] 将所选的样品就PK曲线和局部耐药性与参比溶液(APO-go®)进行比较。

[0132] 图1(试验制剂(1mg/kg,SC在大鼠身上)的吸收期(absorption phase)详情)显示了第一个14分钟的阿朴吗啡血药曲线,以获得吸收期的PK参数。

[0133] 图2(试验制剂(1mg/kg,SC在大鼠身上)的PK曲线)显示了3小时周期的整体的阿朴吗啡血药曲线。

[0134] 这些制剂(1mg/kg-SC)在大鼠中的PK参数如表2所示。

[0135] 表2

参数	APO-go®	试验 1	试验 2	试验 3	试验 4	试验 5
浓度 (mg/mL)	5.0	29.1	10.0	29.4	29.4	29.4
pH	3.3	5.9	4.2	6.0	5.9	4.1
C _{max} (ng/mL)	242	150	211	191	357	182
T _{max} (min)	5	11	4	4	5	9
AUC (ng.h/mL)	104	98	99	85	136	113
生物利用度 (%)	参比	94	95	82	130	108

[0137] C_{max}:大鼠血清中阿朴吗啡浓度的最大值。

[0138] T_{max}:给药后阿朴吗啡浓度达到C_{max}值所用的时间。

[0139] AUC:相对于时间PK曲线的曲线下面积。

[0140] 上述试验制剂的总阿朴吗啡显露量(exposure)与参比制剂非常类似,且从5个试验制剂上看不出显著的PK差别,它们比参比APO-go®制剂显著更浓缩。因此从PK方面来看,它们都显示了可接受的曲线。

[0141] 实施例4:局部耐药性

[0142] 试验制剂在大鼠中的(1mg/kg-SC)局部耐药性结果如表3所示。

[0143] 表3

[0144]

参数		APO-go®	试验 1	试验 2	试验 3	试验 4	试验 5
浓度 (mg/ml)		5.0	29.1	10.0	29.4	29.4	29.4
pH		3.3	5.9	4.2	6.0	5.9	4.1
耐药性得分	制剂	2.7	2.4	3.7	2.3	3.0	3.2
	安慰剂	0.3	0.6	0.5	0.3	0.2	0.8

[0145] 注释:生理盐水的耐药性得分是0.1。

[0146] 对于5个试验制剂,其浓度为参比制剂的2至6倍(试验制剂10-30mg/mL vs. 参比制剂5mg/mL),但可以观察到与Apo-go®参比制剂相同的耐药性水平。

[0147] 由此,使用根据本发明的制剂,患者可以以低6倍的注射量获得更好的治疗,所述制剂具有生理上更可接受的pH且比APO-go®参比制剂更易忍受。

[0148] 实施例5:14天皮下输注体内试验

[0149] 在大鼠中评测所选样品的PK曲线。对于每个样品,将皮下微泵植入6只大鼠中。将微泵植入腰部区域的皮下,用于在肩胛区连续输注。动物接受合适的阿朴吗啡制剂的皮下输注,剂量为6mg/kg/天(0.3mg/kg/小时),输注周期为20h/天,共14天。在下列时间点收集血样:

[0150] -第1天启动输注(SOI)后的0h、6h和20h,

[0151] -第7天启动输注(SOI)后的20h,

[0152] -第14天启动输注(SOI)后的0h和20h。

[0153] 通过HPLC-ESI-MS/MS法测定血药浓度,并计算PK参数。

[0154] 为了评测试验制剂的局部耐药性,从每只大鼠身上收集注射部位的组织,并由解剖病理学家进行检查。对于每个切面,用0至4的分值进行表征(0:无影响,1:极微影响,2:轻微影响,3:中等影响,4:严重影响),并推定耐药性。

[0155] 如下制剂向大鼠给药(输注注射):

[0156] 试验1(参比):Apo-go®PFS 5mg/mL,pH 3.3。

[0157] 试验2:30mg/mL阿朴吗啡,35%PG,0.2%PS80,0.3%SM,pH 6.0。

[0158] 试验3:30mg/mL阿朴吗啡,35%PG,0.2%PS 80,0.3%AA,pH 5.8。

[0159] 试验4:30mg/mL阿朴吗啡,35%PG,0.3%AA,pH 5.9。

[0160] 试验5:40mg/mL阿朴吗啡,45%PG,0.4%AA,pH 5.9。

[0161] 试验6:40mg/mL阿朴吗啡,45%PG,0.3%PS 80,0.4%AA,pH 5.9。

[0162] (PG:丙二醇;PS 80:聚山梨醇酯80;SM:焦亚硫酸钠;AA:抗坏血酸)

[0163] 将所选的样品就PK曲线和局部耐药性与参比溶液 (APO-go®, 试验1) 进行比较。

[0164] 这些试验制剂在大鼠中的 (6mg/kg/天-SC连续输注) 第1、7和14天的PK参数如表4所示。

[0165] 表4

[0166]

参数	试验 1 (参比)	试验 2	试验 3	试验 4	试验 5	试验 6
浓度 (mg/mL)	4.58	28.9	29.6	30.4	39.5	37.2
pH	3.3	6.0	5.8	5.9	5.9	5.9
C _{maxss} (ng/ml) 第 1 天	12.95	17.16	13.43	12.19	13.51	10.02
C _{maxss} (ng/ml) 第 7 天	10.35	13.01	9.79	11.53	7.17	9.25
C _{maxss} (ng/ml) 第 14 天	15.21	9.68	8.73	7.30	2.76	9.54

[0167] C_{maxss}: 在稳态条件下血浆中的阿朴吗啡最大浓度。第1天的值是在启动输注 (S0I) 后6和20h (2个样品时间点) 获得的全部浓度值的平均值。在输注第7天, C_{maxss}是第7天获得的全部浓度值 (单个样品时间点) 的平均值。在输注第14天, C_{maxss}是S0I后20h, 即输注结束 (E0I) 时 (单个样品时间点) 获得的全部浓度值的平均值。

[0168] 上述试验制剂的阿朴吗啡显露量数据与参比制剂类似。

[0169] 这些试验制剂在大鼠中的 (6mg/kg/天-SC连续输注) 第14天的PK参数如表5所示。

[0170] 表5

[0171]

参数	试验 1 (参比)	试验 2	试验 3	试验 4	试验 5	试验 6
浓度 (mg/mL)	4.58	28.9	29.6	30.4	39.5	37.2
pH	3.3	6.0	5.8	5.9	5.9	5.9

[0172]

$C_{\max ss}$ (ng/ml) 第 14 天	15.2	9.68	8.73	7.30	2.76	9.54
AUC (ng.h/ml)	277	210	178	183	75	173

[0173] $C_{\max ss}$ 对应于S0I后20h获得的浓度的平均值。

[0174] 从5个试验制剂上看不出明显的PK差别。因此从PK方面来看,全部试验制剂都显示了可接受的曲线。

[0175] 实施例6:14天皮下输注实验的局部耐药性

[0176] 试验制剂在大鼠身上以6mg/kg/d的量皮下输注20h/天后的局部耐药性如表6所示。所述耐药性得分是在输注第14天即E0I时确定的。

[0177] 表6

[0178]

参数	试验 1 (参比)	试验 2	试验 3	试验 4	试验 5	试验 6
浓度 (mg/mL)	4.58	28.9	29.6	30.4	39.5	37.2
pH	3.3	6.0	5.8	5.9	5.9	5.9
耐药性得分	3.0	2.8	2.3	2.7	2.4	2.6

[0179] 具有6至8倍高浓度的试验制剂获得了与Apo-Go®参比制剂(试验1)相同的耐药性水平。

[0180] 由此,使用根据本发明的制剂,患者可以以低6-8倍的注射量获得更好的治疗,所述制剂具有生理上更可接受的pH且比APO-go®参比制剂更易忍受。

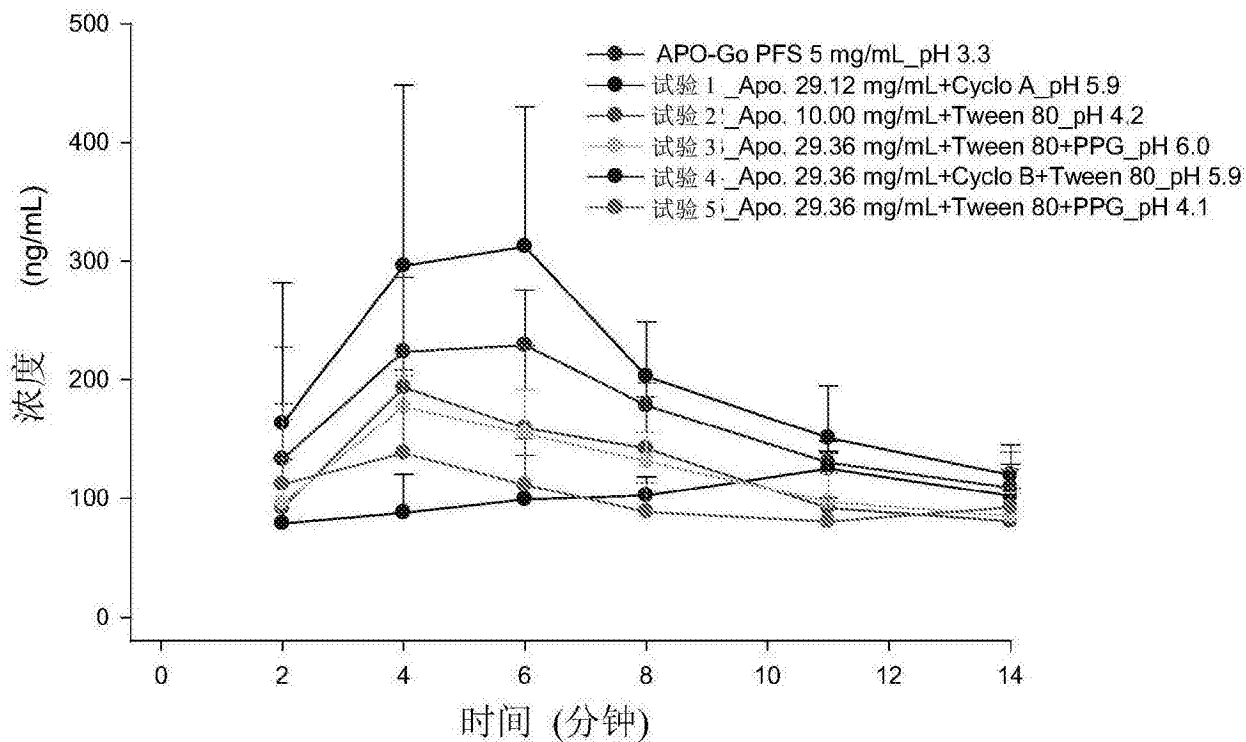


图1

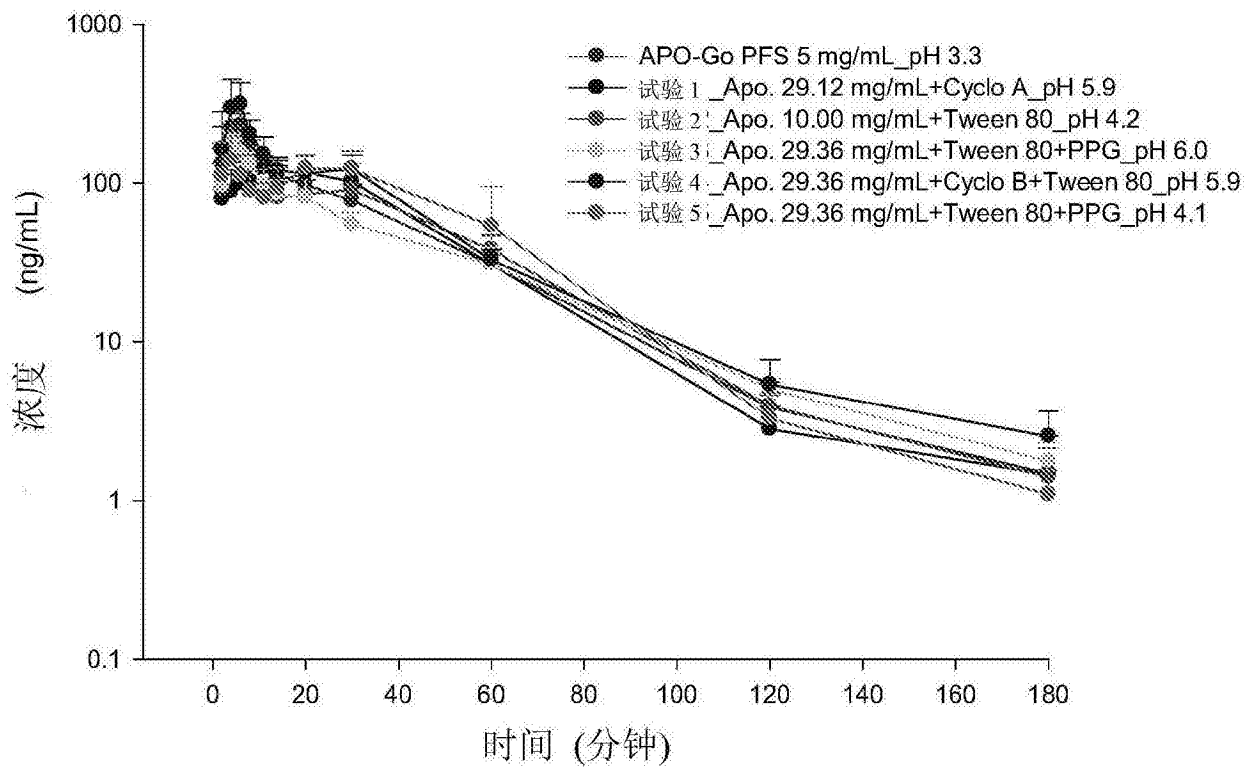


图2