

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780033405.3

[51] Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 8 月 19 日

[11] 公开号 CN 101511342A

[22] 申请日 2007.9.7

[21] 申请号 200780033405.3

[30] 优先权

[32] 2006.9.8 [33] US [31] 60/843,437

[86] 国际申请 PCT/US2007/019556 2007.9.7

[87] 国际公布 WO2008/030567 英 2008.3.13

[85] 进入国家阶段日期 2009.3.9

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 S·M·夏 C·奥夫斯拉格尔

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 3 页 说明书 44 页

[54] 发明名称

干粉化合物制剂及其用途

[57] 摘要

本发明提供了包含甲基纳曲酮的冻干制剂和制备所提供的制剂的方法。此外提供了含有甲基纳曲酮制剂的组合物和产品，以及制备制剂、组合物和产品的的方法。所提供的制剂以及含有甲基纳曲酮制剂的组合物和产品用于预防、治疗、延缓、减少或降低由于阿片样物质镇痛给药引起的副作用的严重性和/或发生率。

1. 无定形的干粉制剂，其基本上由甲基纳曲酮或其可药用盐和填充剂组成。
2. 根据权利要求1的制剂，其中甲基纳曲酮是甲基纳曲酮溴化物。
3. 根据权利要求1或权利要求2的制剂，其中填充剂选自乳糖、甘露醇和葡聚糖。
4. 根据权利要求3的制剂，其中填充剂是乳糖。
5. 根据权利要求4的制剂，其中乳糖是乳糖一水合物。
6. 根据权利要求1的制剂，其基本上由：
约5至约500mg的甲基纳曲酮溴化物；和
乳糖一水合物组成。
7. 根据权利要求1-6中任意一项的制剂，其中甲基纳曲酮和填充剂以接近相等的重量存在。
8. 根据权利要求1-6中任意一项的制剂，其中甲基纳曲酮和填充剂以约1:1至约1:5的重量比例存在。
9. 基本上由水和根据权利要求1-8中任意一项的制剂组成的溶液。
10. 根据权利要求9的溶液，其中甲基纳曲酮溴化物以约0.5mg/mL至约25mg/mL的浓度存在。
11. 制备稳定的无菌的药物产品的方法，其包括以下步骤：
获得根据权利要求9或权利要求10的溶液；和
将组合物冻干。
12. 根据权利要求11的方法，其中冻干步骤包括以下步骤：
 - a. 将溶液置于约-10℃至约-75℃的温度下至少约30分钟到约5小时，
 - b. 在所述的放置期间或之后使用真空，并且维持至少5分钟；
 - c. 将温度升至约-30℃至约30℃的初级干燥温度，并且在初级干燥温度下维持温度至少约15小时至约40小时，以产生初级冻干物，
 - d. 将温度升至约0℃至约60℃的次级干燥温度，并且在次级干燥温度

下维持温度至少约 5 小时，以产生无定形固体。

13. 根据权利要求 12 的方法，其中组合物维持在约 10℃ 至约 30℃ 的温度。

14. 根据权利要求 12 的方法，其中步骤(a)包括置于约-30℃ 至约-50℃ 的温度。

15. 根据权利要求 14 的方法，其中在初级干燥阶段中维持初级干燥温度至少约 15 小时至约 30 小时。

16. 根据权利要求 15 的方法，其中次级干燥温度是约 20℃ 至约 40℃。

17. 根据权利要求 12 的方法，其中(a)初级干燥温度是约-10℃ 至约 0℃，(b)初级干燥阶段在约 200 微米 Hg 或更低的压强下实施，和(c)维持初级干燥温度至少约 15 小时至约 30 小时。

18. 根据权利要求 17 的方法，其中(a)次级干燥温度是约 20℃ 至约 40℃，(b)维持次级干燥温度至少约 2 小时至约 10 小时，和(c)次级干燥阶段在约 200 微米 Hg 或更低的压强下实施。

19. 根据权利要求 18 的方法，其中(a)初级干燥温度是约-10℃ 至约 0℃，(b)初级干燥阶段在约 200 微米 Hg 或更低的压强下实施，和(c)维持初级干燥温度至少约 15 小时至约 30 小时，(d)次级干燥温度是约 20℃ 至约 40℃，(e)维持次级干燥温度至少约 2 小时至约 10 小时，和(f)次级干燥阶段在约 200 微米 Hg 或更低的压强下实施。

20. 药物剂量制剂，其在密封容器中包含基本上由甲基纳曲酮或其可药用盐和填充剂组成的固体药物制剂。

21. 根据权利要求 20 的药物剂量制剂，其中填充剂选自乳糖、甘露醇和葡聚糖。

22. 根据权利要求 21 的药物剂量制剂，其中填充剂是乳糖。

23. 根据权利要求 22 的药物剂量制剂，其中乳糖是乳糖一水合物。

24. 在接受阿片样物质治疗或应用的个体中降低阿片样物质治疗的副作用的方法，该方法包括向需要其的个体施用给药方案，所述方案包括将根据权利要求 1-8 中任意一项的制剂在可药用的水性溶剂中重构，并将溶

液施用于个体。

25. 根据权利要求 24 的方法，其中在重构步骤之后将重构的制剂在等渗载体中稀释，并将稀释的溶液施用于个体。

26. 药盒，其包括含有根据权利要求 1-8 中任意一项的制剂的第一容器和含有水性载体的第二容器。

干粉化合物制剂及其用途

相关申请的交叉参考

[0001]本发明要求 2006 年 9 月 8 日提交的美国临时专利申请序列号 60/843,437 的优先权，其全部引入本文作为参考。

发明背景

[0002]阿片样物质广泛应用于晚期癌症和其他末期疾病的患者以减轻痛苦。阿片样物质是麻醉药品，其激活位于中枢神经系统的阿片受体从而缓解疼痛。然而，阿片样物质也与中枢神经系统之外的受体反应，引起包括便秘、恶心、呕吐、尿潴留和严重瘙痒的副作用。最显著的是在胃肠道(GI)中的作用，其中阿片样物质抑制胃排空和肠的推进活动，从而降低肠道运送速率而引起便秘。阿片样物质对疼痛的功效经常由于所发生的副作用而受限，其可以使人虚弱并经常导致患者停止服用阿片类镇痛药。

[0003]除了止痛的阿片样物质导致副作用以外，研究已经表明内源性的阿片样化合物和受体也可以影响胃肠道(GI)的活动并且可以参与动物和人体内的肠动力和液体粘膜转运的正常调节。(Koch, T. R 等人，消化系统疾病和科学(Digestive Diseases and Sciences)1991, 36, 712-728; Schuller, A.G.P.等人，神经科学学会文摘(Society of Neuroscience Abstracts)1998, 24, 524; Reisine, T.和 Pasternak, G., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 第9版 1996, 521-555和 Bagnol, D.等人, Regul. Pept. 1993, 47, 259-273)。因此，内源性化合物和/或受体活动的异常生理水平可以导致肠道功能障碍。

[0004]例如，经历外科手术、特别是腹部手术的患者经常患有由天然阿片水平的波动引起的肠功能障碍，例如术后肠梗阻。类似地，近期分娩过的女性经常患有产后肠梗阻，其被认为是由分娩应激引起的类似的天然

阿片水平的波动造成的。与术后或产后肠梗阻相关的肠功能障碍通常可持续 3 至 5 天，一些严重的情况下可持续一周以上。在手术后向患者给予阿片镇痛药现在几乎是通用的做法，其可以加重肠功能障碍，从而延迟正常肠功能的恢复、延长住院时间并且增加医疗费用。

[0005]阿片拮抗剂如纳洛酮、纳曲酮和纳美芬已经作为拮抗阿片样物质不期望的外周作用的方法而进行研究。然而，这些药剂不但作用于外周阿片受体，而且作用于中枢神经系统位点，以致于其有时逆转了阿片样物质的有益的镇痛作用，或者引起阿片脱瘾症状。用于控制阿片引起的副作用的优选方法包括施用不易穿透血脑屏障的外周阿片拮抗化合物。例如，已经公开了外周 μ 阿片拮抗剂化合物甲基纳曲酮和相关的化合物，其用于抑制患者由阿片样物质引起的副作用(例如，便秘、瘙痒、恶心和/或呕吐)。参见例如美国专利号 5,972,954、5,102,887、4,861,781 和 4,719,215; 和 Yuan, C.-S.等人，药物和酒精依赖(Drug and Alcohol Dependence) 1998, 52, 161。

[0006]已经描述了外周 μ 阿片受体拮抗剂甲基纳曲酮的制剂(例如参见美国专利号 6,608,075、6,274,591 和 6,559,158)。然而，发现在某些介质中和某些条件下甲基纳曲酮形成降解产物。例如，参见 US 2004266806A1。希望提供能够有效递送外周的甲基纳曲酮并且在冷冻和/或室温条件下甲基纳曲酮不会大量降解的剂型。希望提供制备适合于向需要其的患者静脉给药的甲基纳曲酮稳定制剂的方法。也希望提供具有在室温下的固态稳定性和向患者给药的重构稳定性的产品。

发明概述

[0007]本发明提供了甲基纳曲酮的干粉制剂。在某些实施方案中，所提供的制剂是干粉，其含有甲基纳曲酮和填充剂或抗冻剂、但缺少在干粉制剂(例如冻干制剂)中常见的其他试剂。在某些实施方案中，所提供的制剂基本上由甲基纳曲酮和单一填充剂或单一抗冻剂组成。在某些实施方案中，所提供的制剂是干的无定形的饼状物。在某些实施方案中，所提供的制剂是贮藏稳定的。在某些实施方案中，所提供的制剂在室温下在较长的

贮藏期中是稳定的。例如，所提供的制剂可以在至少约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或更长时间内是贮藏稳定的。在某些实施方案中，所提供的制剂在12个月或24个月以上的时间内是贮藏稳定的。

[0008]所提供的制剂用于向个体给药。例如，在某些实施方案中，所提供的制剂适合于甲基纳曲酮的胃肠外给药。在某些实施方案中，所提供的制剂含有适合于单剂量给药的甲基纳曲酮的量。在其他实施方案中，所提供的制剂含有适合于多剂量给药的甲基纳曲酮的量。

[0009]本发明还提供了制备干粉制剂和从所述干粉制剂重构的液体制剂或从液体制剂制成干粉制剂的方法。在某些实施方案中，干粉制剂通过冻干制成；在某些实施方案中，干粉制剂通过超临界溶液的喷雾干燥制成。在某些实施方案中，重构的制剂可以含有一定量的适合于直接给药的甲基纳曲酮，或者含有一定量的适合于进一步稀释(例如用于静脉给药)的甲基纳曲酮。此外，提供了制剂的制备和使用方法，以及含有所提供的制剂的产品和药盒。

[0010]一般来说，所提供的制剂用于预防、治疗、延缓发作或降低由于使用阿片样物质而导致的副作用的严重性和/或发生率，所述副作用包括胃肠功能紊乱(例如便秘、肠运动减弱、嵌塞、胃运动减弱、胃肠括约肌收缩、括约肌紧张性增加、胃肠活动抑制、肠能动性抑制、胃排空抑制、延迟胃排空、排泄不尽、恶心、呕吐、胃气胀、腹胀)、烦躁不安、瘙痒、尿潴留、呼吸抑制、瞳孔收缩、心血管作用、胸壁僵直和咳嗽抑制、抑制应激反应、以及与使用麻醉镇痛剂有关的免疫抑制等。阿片样物质给药的其他作用可以包括例如内皮细胞(例如血管内皮细胞)的异常迁移或增殖、血管发生增加、以及由机会性感染物(例如铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*))产生的致死因子的增加。

[0011]在某些实施方案中，所提供的制剂用于向接受阿片样物质短期治疗的患者(例如，手术后恢复(腹部手术、矫形手术、治疗外伤的手术等)的患者、外伤恢复的患者和/或产后恢复的患者)进行给药。在某些实施方案中，所提供的制剂用于向接受阿片样物质长期给药的个体(例如，接受阿

片样物质治疗的晚期患者(例如艾滋病患者、癌症患者、心血管病患者);接受长期阿片样物质治疗来控制疼痛(例如背痛)的个体;为维持阿片脱瘾而接受阿片样物质治疗的个体)进行给药。在本发明的某些实施方案中,所提供的制剂用于向患有由于阿片样物质给药(通常是由于阿片样物质的长时间或过度使用)、或由于内源性阿片类物质的正常或异常活性或其他原因引起的麻痹性肠梗阻患者给药。在某些实施方案中,麻痹性肠梗阻是由腹膜炎、肺炎、胰腺炎、神经外伤或肠壁供血降低、代谢紊乱(例如影响钾的水平)、脊髓损伤等引起。

[0012]在某些实施方案中,所提供的制剂用于例如预防、治疗、延缓或降低与由于内源性阿片类物质的正常或异常活性而引起的病症或疾病有关的症状的严重性和/或发生率。这些病症或疾病可以包括肠梗阻(例如产后肠梗阻)、腹部外科手术(例如结肠切除术(例如右半结肠切除术、左半结肠切除术、横半结肠切除术、全结肠切除、下前方切除)或疝修复)之后的术后胃肠功能紊乱,例如术后肠梗阻,和原发性便秘。在某些实施方案中,所提供的制剂用于预防、治疗、延缓或降低与包括涉及血管发生的癌症、免疫抑制、镰状细胞性贫血、血管创伤、视网膜病在内的病症有关的症状的严重性和/或发生率,并用于治疗炎症相关的病症(例如肠易激综合征)、免疫抑制、慢性炎症。

本发明的某些实施方案详述

[0013]在某些实施方案中,本发明提供了具有改进稳定性的药物组合物。提供了包含甲基纳曲酮的阿片拮抗剂制剂,其用于预防、治疗、延缓或降低阿片样物质给药或活性的不希望副作用的严重性和/或发生率。在某些实施方案中,所提供的组合物以及含有其的药盒和产品允许延长贮藏期和/或在有利的室温条件下贮藏。因此,所提供的组合物以及含有其的药盒和产品能改进向受益于使用甲基纳曲酮的患者进行的治疗剂递送。

[0014]例如,所提供的制剂用于预防、治疗、延缓或降低与阿片样物质给药有关的副作用的严重性和/或发生率,所述副作用包括胃肠功能紊乱

(例如便秘、肠运动减弱、嵌塞、胃运动减弱、胃肠括约肌收缩、括约肌紧张性增加、胃肠活动抑制、肠能动性抑制、胃排空抑制、延迟胃排空、排泄不尽、恶心、呕吐、胃气胀、腹胀)、烦躁不安、瘙痒、尿潴留、呼吸抑制、瞳孔收缩、心血管作用、胸壁僵直和咳嗽抑制、抑制应激反应、以及与施用麻醉镇痛剂有关的免疫抑制等。阿片样物质给药的其他作用可以包括例如内皮细胞(例如血管内皮细胞)的异常迁移或增殖、血管发生增加、以及由机会性感染物(例如铜绿假单胞菌)产生的致死因子的增加。

[0015]在某些实施方案中,所提供的制剂用于向接受阿片样物质短期治疗的患者(例如,接受阿片样物质短期给药的患有术后胃肠功能紊乱的患者)进行给药。在某些实施方案中,所提供的制剂用于向接受阿片样物质长期给药的个体(例如,接受阿片样物质治疗的晚期患者,如艾滋病患者、癌症患者、心血管病患者;接受阿片样物质长期治疗来控制疼痛的个体;为维持阿片脱瘾而接受阿片样物质治疗的个体)进行给药。

[0016]或者或此外,某些提供的制剂可以用于例如预防、治疗、延缓或降低与由于内源性阿片类物质的正常或异常活性而引起的病症或疾病有关的症状的严重性和/或发生率。这些病症或疾病包括肠梗阻(例如术后肠梗阻、产后肠梗阻、麻痹性肠梗阻)、腹部外科手术(例如结肠切除术(例如右半结肠切除术、左半结肠切除术、横半结肠切除术、全结肠切除、下前方切除)或疝修复)之后的术后胃肠功能紊乱、和原发性便秘。在本发明某些实施方案中,所提供的制剂用于预防、治疗、延缓或降低包括涉及血管发生的癌症、免疫抑制、镰状细胞性贫血、血管创伤和视网膜病在内的病症的副作用的严重性和/或发生率,用于治疗炎症相关的病症(例如肠易激综合征)、免疫抑制、慢性炎症。

定义

[0017]词语“剂量制剂(dosage preparation)”是指在向个体给药之前或给药期间贮藏和/或使用制剂的形式或环境。例如,含有制剂的“剂量制剂”可以构成或包含适合贮藏和/或给药的小瓶或注射器形式的制剂。剂量制剂

可以构成或包含在容器中的制剂，该容器可使制剂避光(例如紫外光)。或者，剂量制剂可以构成或包含在容器中的制剂，该容器不能使制剂避光。在某些实施方案中，剂量制剂可以含有单个单位剂量的甲基纳曲酮。在某些实施方案中，剂量制剂可以含有多于或少于单个单位剂量的甲基纳曲酮。在某些实施方案中，剂量制剂可以含有多个单位剂量的量的甲基纳曲酮。

[0018]本文所用的术语“剂量浓缩物”是指具有高于直接向个体施用的通常单位剂量浓度的活性剂浓度的药物组合物。剂量浓缩物可以用于向个体给药，但是通常在向个体给药的制剂中将其进一步稀释成通常的单位剂量浓度。剂量浓缩物的全部体积或其等分试样可以用于制备治疗所用的单位剂量，例如通过本文所提供的方法。在某些实施方案中，剂量浓缩物是单位剂量的约2倍、约5倍、约10倍、约25倍、约50倍、约100倍或约200倍浓度。在某些实施方案中，剂量浓缩物是单位剂量的约50倍、约100倍或约200倍浓度。剂量浓缩物可以通过向所提供的制剂中加入水性溶剂而重构干粉制剂来形成。

[0019]术语“干粉制剂”或“干粉组合物”是指干燥的固态组合物，并且包括通过冷冻干燥(例如低压冻干法)或其他适合于得到干燥的无定形饼状物的方法(例如喷雾干燥、超临界流体形成等)而制备的干燥组合物。低压冻干法是冷冻干燥的方法，其中在产品冷冻之后任选地使用真空装置将水从产品中升华。低压冻干或冷冻干燥的特性是本领域已知的，并且描述于例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 84 章, 1565 页, 第 18 版, A. R. Gennaro 编辑, 1990, Mack Publishing Company 中。除低压冻干之外，也可用于制备干粉制剂(例如干燥的样品)并且特别是用于制备无定形干粉制剂的技术是本领域内已知的，包括但不限于各组分单独地或以完全混合物形式进行的无菌粉末填充、喷雾干燥、盘式干燥、分筛法(包括研磨和/或过筛)和沉淀。在某些实施方案中，创造性的干粉制剂是饼状物的形式(例如无定形的饼)。

[0020]如本文所用，化合物或可药用的制剂的“有效量”能够达到所需的治疗和/或预防效果。在某些实施方案中，“有效量”至少是化合物或

含有化合物的制剂足够治疗与外周 μ 阿片受体调节相关的疾病或病症的一种或多种症状的最小量,所述症状例如与阿片样物质镇痛治疗(例如胃肠功能紊乱(例如动力障碍便秘等)、恶心、呕吐等)相关的副作用。在某些实施方案中,化合物或含有化合物的制剂的“有效量”足够治疗与异常的内源性外周阿片受体或 μ 阿片受体活性有关的疾病(例如原发性便秘、肠梗阻等)相关的症状。

[0021]术语“制剂”通常是指包括至少一种药用活性化合物(例如,至少是以任何合适形式的甲基纳曲酮)和任选的一种或多种用于向患者给药的赋形剂或其他药用添加剂的制剂。一般而言,特定的赋形剂和/或其他药用添加剂的选择是为了达到应用活性化合物所需的稳定性、释放、分布和活性的目的。根据本发明,“基本上”由甲基纳曲酮和单一填充剂或单一抗冻剂组成的制剂通常仅包括甲基纳曲酮和单一填充剂或抗冻剂,有可能存在低水平的污染物(例如加工中的污染物)、降解产物(特别是甲基纳曲酮的)和/或缓冲剂。本领域技术人员应当理解,材料和/或制剂的制备有时包括引入不可避免的污染物;含有污染物的水平足够低的组合物(所有制剂的相关特性并未受到实质上的影响)可以涵盖于本发明的范围内。

[0022]本文所用的术语“稳定”是指在选定的时间内和选定的条件下,制剂的组成不发生实质上的改变。例如,一般来说,含有甲基纳曲酮的稳定制剂在指定时期内蓄积的甲基纳曲酮降解产物不高于 2% 的水平。本文所用的术语“个体”是指将制剂或包含制剂的组合物向其给药的哺乳动物,并且包括人和动物个体,例如家畜(马、狗、猫、牛等)。在某些实施方案中,个体是灵长类动物、家畜或人。在某些实施方案中,个体是人。

[0023]“治疗活性剂”或“活性剂”是指用于治疗(例如,人类治疗、兽医治疗)的物质,包括生物活性物质,所述治疗包括预防性和/或治疗性的治疗。治疗活性剂可以是有机分子,其是药物化合物、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、连接蛋白质的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素和维生素。或者或此外,

治疗活性剂可以是用作治疗、预防、延缓、降低或改善疾病、情况或病症的药物的任何物质。其中在本发明的制剂中有用的治疗活性剂是阿片拮抗剂化合物、阿片镇痛化合物等。以下提供了用作治疗活性剂的药物的进一步详述。术语“治疗活性剂”也可以指提高第二药剂的作用或效果的第一药剂，例如，其通过增强第二药剂效能、提高利用度和/或减少第二药剂的不良反应来发挥作用。

[0024]本文所用的词语“单位剂量”是指适合于所治疗个体的制剂的物理上的离散单元。然而，可以理解的是，本发明组合物的总日用量将由主治医师在合理的医学判断的范围内决定。对于任何特定的个体或生物而言，具体的有效剂量水平可能取决于多种因素，包括所治疗的病症和病症的严重性和/或发生率；所用的具体活性化合物的活性；所用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食；给药时间和所用的具体活性化合物的排泄速率；治疗的持续时间；药物和/或与所用的具体化合物联合使用或同时使用的其它治疗，以及医学领域中所熟知的类似因素。

甲基纳曲酮

[0025]本发明提供了甲基纳曲酮胃肠外给药的制剂和剂量制剂。当本文所述的制剂、剂量制剂或方法涉及使用“甲基纳曲酮”时，应该理解的是可以使用具有所需活性的甲基纳曲酮的任何适宜形式(例如，N-甲基纳曲酮和/或其任何可药用盐)。例如，在美国专利号 4,176,186；4,719,215；4,861,781；5,102,887；5,972,954；6,274,591；美国专利申请号 20020028825 和 20030022909；和 PCT 公开号 WO 99/22737 和 WO 98/25613 中记载了甲基纳曲酮；其各自的内容据此引入作为参考。

[0026]通常，可药用盐包括但不限于化合物的盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、醋酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、碳酸盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、羧酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、磺

酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、硒酸盐和扑酸盐(即1,1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。在某些实施方案中,本发明制剂中所用的盐是已被描述过的甲基纳曲酮的盐,例如甲基纳曲酮溴化物等。然而,本发明不限于这些特定的盐。其他的盐(例如,盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、酒石酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、酒石酸氢盐、磷酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、富马酸盐、磺酸盐、羧酸盐或琥珀酸盐等)和/或其混合物可以适应和用于本发明的给药制剂中,以获得合适的本发明化合物的递送特性。或者或此外,可酌情使用外周阿片受体拮抗剂(例如甲基纳曲酮)的碱、其化学和手性衍生物和盐。

[0027]甲基纳曲酮的氢溴酸盐也称为例如 N-甲基纳曲酮溴化物、N-甲基纳曲酮氢溴化物、甲基纳曲酮溴化物、甲基纳曲酮氢溴化物、纳曲酮甲溴化物、N-甲基纳曲酮、MNTX、SC-37359、MRZ-2663-BR 和 N-环丙基甲基去氧-吗啡-甲基-溴化物。甲基纳曲酮以粉末形式从 Mallinckrodt Pharmaceuticals, 圣路易斯, Mo. 获得, 以易溶于水的白色结晶粉末形式提供。其熔点为 254-256°C。

[0028]甲基纳曲酮具有手性中心并因此能够由于那些手性中心上的取代基位置而以立体化学异构体存在。这些立体化学异构体涵盖于用于本制剂的化合物范围内。在本申请的组合物和方法中,所使用的化合物可以是单一的立体异构体和立体异构体的混合物。在某些方面,本发明的方法使用基本上纯的立体异构体的化合物。所有的互变异构体也意欲包括在本发明的组合物之中。

[0029]如有机化学命名法中常用的,本文所用术语“R”和“S”表示手性中心的特定构型。术语“R”是指“右”,用于命名当沿着朝向最低优先级基团的键观察时基团优先级为顺时针关系(从最高级到次最低级)的手性中心的构型。术语“S”或“左”用于命名当沿着朝向最低优先级基团的键观察时基团优先级为逆时针关系(从最高级到次最低级)的手性中心的构型。基团的优先级是基于其原子序数(最重的同位素优先)。下面所述的书中含有优先级的部分目录和立体化学的讨论: 有机化学词汇表(The

Vocabulary of Organic Chemistry), Orchin 等人, John Wiley and Sons Inc., 126 页(1980), 其整体引入本文作为参考。

[0030]在某些实施方案中, 所分离的甲基纳曲酮的 R-N 异构体可以在制剂和方法中使用。如本文所用, 甲基纳曲酮的“R-N 异构体”的命名是指氮为(R)构型的这些化合物。所分离的异构体化合物包括但不限于 2006 年 5 月 25 日提交、公开号 WO2006/127899 的美国专利申请序号 11/441,395 中所记载的甲基纳曲酮化合物的 R-N 异构体, 其据此引入本文作为参考。在某些实施方案中, 活性化合物是 R-N 异构体甲基纳曲酮或其盐。在 USSN 11/441,395 中记载了甲基纳曲酮的 R-N 异构体是阿片样物质拮抗剂。

[0031]在某些实施方案中, 所分离的甲基纳曲酮的 S-N 异构体可以在制剂和方法中使用。如本文所用, 甲基纳曲酮的“S-N 异构体”的命名是指氮为(S)构型的这些化合物。所分离的异构体化合物包括但不限于 2006 年 5 月 25 日提交、公开号 WO2006/127898 的美国专利申请序号 11/441,452 中所记载的甲基纳曲酮化合物的 S-N 异构体, 其据此引入本文作为参考。在某些实施方案中, 活性化合物是 S-N 异构体甲基纳曲酮或其盐。在 USSN 11/441,452 中记载了甲基纳曲酮的 S-N 异构体是阿片样物质激动剂。

[0032]在某些实施方案中, 本文所述的制剂或剂量制剂中所用的甲基纳曲酮是立体异构体的混合物, 其特征在于其具有阿片样物质拮抗作用。例如, 甲基纳曲酮可以是 R-N 和 S-N 甲基纳曲酮的混合物以致混合物本身用作拮抗剂并且用于本文所述的阿片样物质拮抗剂的使用方法。在某些实施方案中, 使用基本上没有 S-N 甲基纳曲酮的 R-N 甲基纳曲酮。

[0033]在本发明的某些实施方案中, 至少约 99.6%、99.7%、99.8%、99.85%、99.9%或 99.95%的甲基纳曲酮的氮为(R)构型。WO2006/127899 中详细记载了与样品中存在的(S)-N-异构体的量相比, 该样品中存在的(R)-N-异构体的量的测定方法, 其整体引入本文作为参考。在其他实施方案中, 甲基纳曲酮含有 0.15%、0.10%或更少的(S)-N-异构体。

[0034]本领域技术人员应当理解, 本文涉及制剂、剂量制剂或方法中所用的甲基纳曲酮的量, 所述的量可以指甲基纳曲酮(或其盐)的总量, 或

者指用于特定目的(例如,阿片样物质拮抗作用)的甲基纳曲酮的相关活性形式的量,无论甲基纳曲酮的其他形式是否存在。而且,如本文所述,剂量或量有时是参照甲基纳曲酮的特定形式(例如 N-甲基纳曲酮溴化物)而定义的。当使用甲基纳曲酮的不同形式或盐时,本领域的普通技术人员将理解这些剂量或量可以被调整到提供等量的活性甲基纳曲酮的剂量或量。

[0035]此外,本领域的普通技术人员能理解,与任何生物活性剂一样,达到药学有效量所需的甲基纳曲酮的精确量可能因个体而异,这取决于物种、年龄、体重和个体的一般状况、副作用或病症的严重性和/或发生率、具体化合物的特性、给药方式、正在接受的其他治疗和/或所患有的病症或疾病等。

[0036]达到药学有效量所需的甲基纳曲酮(或甲基纳曲酮和任何其他特定活性剂的组合)的精确量将因个体而异,取决于物种、年龄和个体的一般状况、副作用或病症的严重性、具体化合物的特性、给药方式等。对于 70kg 的成人而言,甲基纳曲酮(例如甲基纳曲酮溴化物)的每日总剂量通常为 10-200mg、优选 20-100mg。本发明的单位剂量制剂通常含有每单位 1-250 mg 的活性化合物(例如甲基纳曲酮溴化物)、每单位 5-100mg 活性化合物、每单位 10-50mg 活性化合物、或者每单位约 8mg 或约 12mg 或约 16mg 或约 24mg 的活性化合物。在某些实施方案中,向 70kg 成人施用的甲基纳曲酮的有效量可包含每单位剂量约 10mg 至约 50mg 的化合物(例如甲基纳曲酮溴化物),以每天一次或多次给药。应当理解的是,上述的剂量范围提供了向成人给予活性化合物的指导。例如,施用于幼儿或婴儿的量可由医师或本领域技术人员确定,并且可以比施用于成人的量更低或与之相同。

[0037]在本发明的某些实施方案中,给予 70kg 成人的有效量的甲基纳曲酮溴化物可包含每单位剂量约 10mg 至约 50mg 的化合物,以每天一次或多次给药,甲基纳曲酮的量相当于约 10-50mg 的甲基纳曲酮溴化物。

[0038]本发明的每日一次的单位剂量制剂通常含有相当于每单位约 1-250mg 甲基纳曲酮溴化物的甲基纳曲酮的量。在某些实施方案中,每日一次的单位剂量制剂含有相当于每单位约 5-100mg 甲基纳曲酮溴化物或每

单位约 10-50mg 甲基纳曲酮溴化物、或每单位约 8mg 或 12mg 或 16mg 或 24 mg 甲基纳曲酮溴化物的量。

[0039]本发明的单位剂量制剂可含有相当于每单位约 1-250mg 甲基纳曲酮溴化物的甲基纳曲酮的量。在某些实施方案中，该单位剂量制剂可含有相当于每单位约 1-200 或 10-100mg 甲基纳曲酮溴化物或每单位约 15-50mg 甲基纳曲酮溴化物或每单位约 20-30mg 甲基纳曲酮溴化物的量。在某些实施方案中，本发明的单位剂量制剂含有相当于每单位约 10-50mg 甲基纳曲酮溴化物的甲基纳曲酮的量。在某些实施方案中，本发明提供了含有约 12mg 甲基纳曲酮溴化物的单位剂量制剂。在其他实施方案中，本发明提供含有约 24mg 甲基纳曲酮溴化物的单位剂量制剂。

制剂

[0040]已经令人惊讶地发现，将甲基纳曲酮和单一填充剂或单一抗冻剂在没有其他赋形剂的情况下进行冻干提供了可以贮藏更长期限的甲基纳曲酮的稳定形式。因此，本发明证明提供了甲基纳曲酮和单一填充剂或单一抗冻剂的干粉制剂(例如，无定形粉末，其任选地为饼状物的形式)。可以贮藏该干粉制剂，然后在需要用液体重构，用于向个体给药。本发明提供了稳定的干粉组合物和递送甲基纳曲酮的相关方法。在某些实施方案中，所提供的制剂能够保持完整性，在贮藏(包括在室温下贮藏)后没有大量产生降解物。因此，所提供的制剂能够给予甲基纳曲酮改进的贮藏稳定性。在某些实施方案中，所提供的制剂含有的降解物的水平降低，所述降解物是由甲基纳曲酮的霍夫曼消除反应产生。

[0041]具体地讲，本发明提供了向患者给药的稳定制剂。在某些实施方案中，所提供的制剂用于胃肠外给药。所提供的制剂和组合物或者包含其的剂量制剂可以包括干粉组合物(例如冻干粉)、注射溶液、注射混悬液、用于在使用前与适当的溶剂或其他介质混合而重构的干粉组合物、乳剂、分散体系等。在某些实施方案中这些制剂、组合物和/或剂量制剂是无菌的。

[0042]在某些实施方案中，本发明的制剂是基本上由甲基纳曲酮和单

一的其他试剂组成的干燥物。在某些实施方案中，干燥物是饼状物形式。

[0043]在某些实施方案中，本发明的干粉制剂是无定形的。术语“无定形”是指一种物理状态，其缺乏显著的晶格点阵结构并且可通过X-射线衍射、固态NMR(SSNMR)和/或本领域已知的其他支持性方法例如偏光显微镜观察和差示扫描量热法(DSC)来证实。在某些实施方案中，提供的干粉制剂基本上没有可检测到的离散晶体。在不希望受任何特定理论束缚的条件下，申请人注意到缺少离散晶体的制剂可能是特别需要的，这既是因为其允许甲基纳曲酮和填充剂或抗冻剂之间的密切接触，又因为其通常具有一致的溶解度特性等。相反地，如果制剂中存在离散晶体，则晶体可能具有与制剂的其他部分不同的稳定性和/或溶解特性。在某些实施方案中，本发明提供了基本上由甲基纳曲酮和单一填充剂或单一抗冻剂组成的无定形的干燥物质。

[0044]在某些实施方案中，干粉制剂在合适的液体中重构，以便产生基本上由甲基纳曲酮、单一填充剂或单一抗冻剂和重构液体组成的溶液剂、混悬剂、乳剂或分散体系。本发明包含制备和/或向患者给予这些重构的溶液剂、混悬剂、乳剂或分散体系的方法。因此，本发明提供了制备组合物的方法，该组合物包含基本上由在合适液体中的甲基纳曲酮和单一填充剂或单一抗冻剂组成的制剂。在某些实施方案中，重构的制剂用例如用于静脉内给药的水性载体进一步稀释。

[0045]在本发明的某些实施方案中，甲基纳曲酮可构成制剂的约10%至约90%。在某些实施方案中，甲基纳曲酮可构成制剂的约5%、10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、70%、80%或约90%。在某些实施方案中，制剂可以包含相当于约5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的甲基纳曲酮氯化物的甲基纳曲酮的量。

[0046]在许多实施方案中，所提供的制剂包括甲基纳曲酮和单一填充剂或单一抗冻剂。本领域的普通技术人员应当理解，任何能提供体积的材料都可用作填充剂。本发明包括以下认识：仅提供填充/膨胀的能力可有助于稳定甲基纳曲酮的组合物。在某些实施方案中，特定的物质可进一步具

有特定的稳定效果，例如由于其能与甲基纳曲酮相互作用，从而有效地影响包括化合物可能出现的降解反应在内的反应。具有这类稳定效果的物质通常在本领域中称为“防腐剂”。在冷冻干燥条件下具有稳定效果的物质经常称为“抗冻剂”。

[0047]在某些实施方案中，按制剂的总重量计，填充剂或抗冻剂可构成制剂的约 10%、约 20%、约 30%、约 40%、约 50%、约 60%、70%、80%、90%或约 95%。在某些实施方案中，按制剂的总重量计，抗冻剂可构成制剂的约 25%、约 35%、约 45%、约 55%、约 65%或约 75%。

[0048]在某些实施方案中，填充剂或抗冻剂可以以与甲基纳曲酮接近 1:1 的比例存在；在其他实施方案中，填充剂/抗冻剂:甲基纳曲酮的比例可以在约 2:1、3:1、4:1、5:1 或更高的范围内。在本发明的某些实施方案中，包含较少量甲基纳曲酮的制剂具有更高的填充剂或抗冻剂与甲基纳曲酮的比例。

[0049]在本发明的某些实施方案中，与在可比条件下经过可比的时间贮藏的除缺乏填充剂或抗冻剂以外其他相同的制剂相比，含有填充剂或抗冻剂的干粉制剂具有较少的甲基纳曲酮降解产物。在本发明的某些实施方案中，含有较高的填充剂/抗冻剂与甲基纳曲酮比例的干粉制剂与在可比条件下经过可比的时间贮藏的除含有比例较低以外其他相同的制剂相比，具有较少的甲基纳曲酮降解产物。在这两种比较中，短语“较少的甲基纳曲酮降解产物”可以指较少数目的降解产物或者指较低量的特定降解产物。在某些实施方案中，存在较低量的由甲基纳曲酮的霍夫曼消除反应产生的降解产物。

[0050]在某些实施方案中，所提供的干粉制剂基本上由甲基纳曲酮和单一的其他试剂组成，并且含有不超过 2%的甲基纳曲酮降解产物。这是指，一般来说含有甲基纳曲酮的稳定制剂在指定的时间内蓄积的甲基纳曲酮降解产物不高于 2%水平。在某些实施方案中，在指定的时间内没有观察到降解产物中的物质增加(与在生产制剂时最初存在的量相比)。在某些实施方案中，含有甲基纳曲酮的稳定制剂蓄积的甲基纳曲酮降解产物不高

于 1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.15%、0.1%或更低的水平。

[0051]有多种试剂中的任何一种可以用作本发明的填充剂或抗冻剂。例如，可以使用任何适宜形式的组氨酸、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、乳糖、葡聚糖、蔗糖和/或甘露醇。在某些实施方案中使用乳糖；在某些实施方案中，乳糖是乳糖一水合物。在不希望被任何特定理论束缚的条件下，我们注意到乳糖一水合物是还原糖并且具有某些与其他可能提供抗冻剂特性的分子结合的能力。

[0052]在本发明的某些实施方案中，当干粉制剂含有乳糖一水合物以外的填充剂或抗冻剂时，其含有的量或百分比相当于乳糖一水合物的所述量或百分比。

[0053]在某些实施方案中，制剂基本上由甲基纳曲酮(以任何合适的形式)和单一填充剂或单一抗冻剂组成。在某些实施方案中，制剂基本上由甲基纳曲酮和乳糖组成。在某些实施方案中乳糖是乳糖一水合物。在某些实施方案中制剂基本上由甲基纳曲酮溴化物和乳糖一水合物组成。因此，本发明提供了基本上由甲基纳曲酮和乳糖一水合物组成的干燥制剂。在某些实施方案中这些干燥制剂是无定形饼状物的形式。

[0054]在某些实施方案中，制剂基本上由甲基纳曲酮和单一填充剂或单一抗冻剂组成，其中甲基纳曲酮以相当于约 2mg 至约 200mg 甲基纳曲酮溴化物的量存在，填充剂或抗冻剂以相当于约 10mg 至约 200mg 的乳糖一水合物的量存在。在某些实施方案中，存在相当于约 2mg 至约 100mg 甲基纳曲酮溴化物的量，填充剂或抗冻剂以相当于约 10mg 至约 100mg 乳糖一水合物的量存在。在某些实施方案中，甲基纳曲酮以相当于约 5mg 至约 50mg、或约 5mg 至约 25mg、或约 8mg 至约 25mg、或约 12mg 至约 25mg 甲基纳曲酮溴化物的量存在，填充剂或抗冻剂以相当于约 10mg 至约 50mg、或约 20mg 至约 50mg、或约 25mg 至约 45mg、或约 30mg 至约 42mg、或约 35mg 至约 40mg 乳糖一水合物的量存在。

[0055]在某些实施方案中，所提供的基本上由甲基纳曲酮和单一填充

剂或单一抗冻剂组成的干粉制剂在至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或更长的时间内是稳定的。在某些实施方案中，所提供的制剂在12个月或更长的时间内是稳定的。在某些实施方案中，所提供的制剂在室温下是稳定的。

[0056]干粉制剂可以用液体载体重构以便产生所得的重构组合物。在许多实施方案中，液体载体将是水性载体。因此，重构的组合物可以包含甲基纳曲酮、填充剂或抗冻剂和合适的液体载体的混合物。用于干粉组合物重构的合适液体载体可以包括水性载体，如水(例如无菌水或注射用水)或等渗溶液。例如，重构的组合物可以制备成例如甲基纳曲酮浓度为约0.1 mg/mL至约50 mg/mL、或约0.2 mg/mL至约48 mg/mL、或约0.24 mg/mL至约4.8 mg/mL。在某些实施方案中，本发明提供了具有约5 mg/mL浓度的甲基纳曲酮的重构组合物。

[0057]水性载体是本领域已知的，其包括但不限于无菌水、注射用水或等渗溶液。等渗溶液包括等渗剂的溶液。可药用的等渗溶液包括但不限于氯化钠溶液、林格注射液、等渗的葡萄糖注射液、葡萄糖和乳酸盐的林格注射液。在某些实施方案中，提供的组合物包含注射用水。在某些实施方案中，本发明提供了基本上由甲基纳曲酮、抗冻剂和水组成的重构制剂。在某些实施方案中，重构的制剂基本上由甲基纳曲酮、抗冻剂和等渗溶液组成。

[0058]根据本发明，有用的等渗剂可以是任何可药用的等渗剂或其溶液。常用的等渗剂包括选自氯化钠、甘露醇、乳糖、葡萄糖(含水或无水)、蔗糖、甘油和山梨糖醇或上述的任何一种的溶液的等渗剂。在某些实施方案中，提供的重构制剂包含其为氯化钠或其溶液的等渗剂。在某些实施方案中，氯化钠以等渗的量存在，以使氯化钠终浓度为约0.1%、约0.25%、约0.65%或约0.9%。

[0059]在某些实施方案中，所提供的重构制剂基本上由甲基纳曲酮、乳糖和等渗溶液组成。在某些实施方案中，所提供的重构制剂基本上由甲基纳曲酮、乳糖、注射用水和氯化钠组成，氯化钠的量是使终浓度为等渗

氯化钠(例如 0.9%、0.65%、0.25%、0.1%的氯化钠)的量。在任何这类实施方案中, 甲基纳曲酮可以包括甲基纳曲酮溴化物, 并且乳糖可以包括乳糖一水合物。

剂量、给药和剂量制剂

[0060]干粉制剂可以制备和/或进行重构, 用于向个体给药。例如, 可以制备干粉制剂和/或将其重构, 用于胃肠外给药。

[0061]包含重构制剂的组合物的胃肠外给药可以包括单位剂量的静脉注射、静脉输注、皮内注射、病损区注射、肌肉注射、皮下注射或储库给药中的任何一种。单位剂量可能或不能构成活性化合物的单个“剂量”, 因为处方医生可以选择在每次剂量(即, 每次给药)中施用多于一个、少于一个或精确的一个单位剂量。例如, 可以每日一次、少于一次或多于一次施用单位剂量, 例如, 每周一次、每隔一日一次、每日一次、或每日 2、3 或 4 次、通常每日 1-3 次、更优选地每日 1 或 2 次。在某些实施方案中, 特别是当静脉内递送单位剂量时, 通过在一系列天数(可以是连续的或间断的)内每日几次地周期性输液来递送它。在某些实施方案中, 静脉内制剂通过在若干天(例如, 约 2-20、约 4-15、约 6-12、约 10 天)内间隔几小时(例如约 2-10 小时)的周期性输液来递送。在某些实施方案中, 静脉内制剂在连续几天内递送。如本领域的普通技术人员理解的那样, 给药方案可以例如根据接受治疗的个体和/或具体情况特性(例如, 治疗与长期阿片样物质疗法相关的副作用, 治疗与急性阿片给药相关的副作用和/或与内源性阿片样物质活性相关的副作用等)进行调整。给出一个实例, 较短的给药方案可能适合于抢救用途, 而其他的应用可以包括与针对阿片样物质长期或定时给药或活性有关的甲基纳曲酮疗法。

[0062]本发明提供了用于胃肠外给药的多种不同的剂量制剂, 包括例如在容器(例如小瓶、安瓿、注射器、袋子、分配器等)中提供的制剂。在某些实施方案中, 以小瓶或注射器提供制剂。在某些实施方案中, 以含有单位剂量的甲基纳曲酮的小瓶或注射器提供制剂。在这些实施方案中, 制

剂可包含约 1mg 至约 200mg 的甲基纳曲酮溴化物。在某些实施方案中，单位剂量包含约 1 mg 至约 80 mg、约 5 mg 至约 50 mg、或约 7.5 mg 至约 40 mg。在某些实施方案中，单位剂量包含 8 mg、约 12 mg、约 16 mg、或约 24 mg 的甲基纳曲酮；如果该甲基纳曲酮不是甲基纳曲酮溴化物的形式，那么它可以以相当于甲基纳曲酮溴化物的所述量的量存在。

[0063]在一个实施方案中，制剂以含有基本上由甲基纳曲酮和填充剂或抗冻剂组成的干粉的小瓶提供。在一个实施方案中，制剂以含有基本上由甲基纳曲酮和填充剂或抗冻剂组成的干粉的注射器提供。

[0064]在一个实施方案中，提供含有基本上由甲基纳曲酮和填充剂或抗冻剂组成的干粉制剂的小瓶，并且有足够的空间以允许加入适合于干粉制剂重构的溶剂。在一个实施方案中，可以通过将合适的液体(例如溶剂)加入基本上由甲基纳曲酮和乳糖(例如乳糖一水合物)组成的干粉制剂来制备组合物。

[0065]在一个实施方案中，提供含有基本上由甲基纳曲酮和填充剂或抗冻剂组成的干粉制剂的注射器或分配器，并且有足够的空间以允许加入适合于重构的溶剂或液体。在一个实施方案中，用重构的甲基纳曲酮制剂制备注射器或分配器中的制剂，其中溶液基本上由甲基纳曲酮、乳糖(以合适的形式，例如乳糖一水合物)和合适的液体载体组成。在一个实施方案中，能够制备包含基本上由甲基纳曲酮和填充剂或抗冻剂组成的干粉制剂在等渗溶液中的组合物。

[0066]在某些实施方案中，提供了允许干粉制剂作为剂量浓缩物而重构的剂量制剂。可以在标准的治疗间隔内使用剂量浓缩物，例如酌情在重构后立即使用或者重构后最长达约 24 小时后使用。在某些实施方案中，通过在容器(例如玻璃瓶或塑料瓶、小瓶、安瓿等)中重构干粉制剂来制备剂量浓缩物，用量为足够在 6 小时至 1 周、但优选 12 小时至 24 小时内治疗个体的量。合适的容器可以具有所需要的足够大小的空间，以提供(i)加入液体载体和(ii)在所加入的液体载体中搅拌和完成干粉组合物的完全溶液或混悬液所必需的额外空间。容器可以配有可穿透的顶部，例如橡胶密封

件,以便液体载体可以通过用皮下注射器穿透密封件而加入(和/或可以吸出重构的组合物)。在某些实施方案中,使用不用针的可穿透密封件。

[0067]用于制备单位剂量或剂量浓缩物的剂量制剂的实例可包括具有约 1mL 至约 100mL 容积、或在其中间的任何合适容积(例如 5 mL、10 mL、20mL、25mL、50mL、75mL 等)的小瓶。在某些实施方案中,具有约 1mL 至约 100mL 容积的小瓶可以含有约 1mg 至约 4g 的干粉制剂。在某些实施方案中,使用含有约 5mg 至约 400mg 甲基纳曲酮的 10mL 玻璃小瓶。在某些实施方案中,10mL 玻璃小瓶含有约 5mg 至约 200mg、或约 5mg 至约 100mg、或约 10mg 至约 75mg、或约 25mg 甲基纳曲酮。如果甲基纳曲酮不是甲基纳曲酮溴化物的形式,可以以相当于甲基纳曲酮溴化物的所述量的量存在。

[0068]在某些实施方案中,10mL 玻璃小瓶含有约 8mg 甲基纳曲酮、约 12mg 甲基纳曲酮、或约 24mg 甲基纳曲酮。如果甲基纳曲酮不是甲基纳曲酮溴化物的形式,可以以相当于甲基纳曲酮溴化物的所述量的量存在。

[0069]在某些实施方案中,10mL 玻璃小瓶含有约 5mg 至约 200mg 干粉制剂、约 5mg 至约 100mg 干粉制剂、约 10mg 至约 75mg 干粉制剂、或约 50mg 干粉制剂。

[0070]所提供的剂量制剂的非限制性具体实例是具有橡胶密封件的 10mL 玻璃小瓶,其装有包含甲基纳曲酮和填充剂或抗冻剂例如乳糖(例如乳糖一水合物)的干粉制剂。在某些实施方案中,容器的固态成分内容物的周围有空间存在,提供了加入液体载体如溶剂或稀释剂(例如无菌注射用水、等渗溶液(例如盐水))的足够空间和足够允许搅拌内容物的额外空间。

[0071]向干粉制剂中加入液体载体能够用于制备单位剂量或剂量浓缩物,然后通过取出等分试样或全部内容物用于进一步稀释,可以方便地用于形成液体药物制剂的单位剂量。例如,可将重构的剂量浓缩物加入用于向患者给药的含有合适的水性载体的静脉注射(IV)容器。有用的水性载体包括如上所述的标准的注射用溶液(例如,5%葡萄糖、盐水或无菌水等)。典型的单位剂量静脉注射袋是具有入口和出口装置并具有标准容积(例如

50mL、100mL 和 150mL)的常规的玻璃或塑料容器。可将剂量浓缩溶液加入单位剂量静脉注射袋，其量足够达到在单位剂量静脉注射袋中约 0.1mg/mL 至约 1.0mg/mL 的甲基纳曲酮或约 0.24mg/mL 至约 0.48mg/mL 的浓度。

[0072]在一个实施方案中，提供的制剂是在填充有以上及本文所述的提供的制剂的注射器或其他分配器中。在某些实施方案中，注射器或分配器具有约 1mL 至约 20mL 的容积。在某些实施方案中注射器或分配器具有约 1mL、约 2mL、约 2.5mL、约 5mL、约 7.5mL、约 10mL、约 15mL、或约 20mL 的容积。在某些实施方案中，注射器或分配器利用皮下注射针将注射器或分配器的内容物给予个体。在某些实施方案中，注射器或分配器利用无针接头将容器的内容物传递给个体，或者转移到第二容器中，用另外的溶液对内容物进行混合和/或稀释。

[0073]容器可以装配有可穿透或可刺透的顶部，例如橡胶密封件，以便可以通过用皮下注射器或其他类型的非针材料穿透密封件而加入水性溶剂，和移取浓缩内容物。在某些实施方案中，以可刺透的小瓶提供制剂。在某些实施方案中，以 10mL 的可刺透的小瓶提供制剂。

[0074]通过移取用于稀释的剂量浓缩物的等分部分或全部内容物，将水性溶剂加入液体剂量浓缩物中可以方便地用于形成液体药物制剂的单位剂量。可以将剂量浓缩物加入含有合适的水性溶剂的静脉注射(IV)容器中。有用的溶剂是如上所述的标准的注射用溶液(例如，5%葡萄糖、盐水、乳酸盐的林格注射液、或无菌注射用水等)。典型的单位剂量静脉注射袋是具有入口和出口装置并具有标准容积(例如 25mL、50mL、100mL 和 150mL)的常规的玻璃或塑料容器。将本发明的药物制剂的剂量浓缩溶液加入单位剂量静脉注射袋，其量达到每 mL 约 0.1mg 至约 1.0mg 甲基纳曲酮的浓度，并且优选每 mL 约 0.24 至约 0.48mg 的浓度。

[0075]在其他实施方案中，可以期望将提供的剂量形式包装到容器中，以使制剂避光直至使用。在某些实施方案中，该避光容器的使用可以抑制一种或多种降解途径。例如，小瓶可以是保护内容物避光的容器。此外和/

或者,可以将小瓶包装到任何类型的使制剂避光的容器中(例如,小瓶的二级包装)。类似地,任何其他类型的容器都可以是避光容器或包装在避光容器中。

干粉制剂的制备

[0076]可以根据多种已知的技术中的任何一种制备本发明的干粉制剂,例如 M. E. Aulton 的“药剂学:剂型设计科学(Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design)”(1988)(Churchill Livingstone)中所记载的,其相关内容据此引入作为参考。

[0077]可以用常规的低压冻干法或其他技术如喷雾干燥、或将单个或组合成分的适宜的盐的干粉混合来制备干粉制剂。低压冻干法可包括盘低压冻干和瓶低压冻干。瓶低压冻干法可有利于制备多个剂量制剂,每个含有单位剂量的甲基纳曲酮。

[0078]在某些实施方案中,通过首先提供甲基纳曲酮和/或合适的填充剂或抗冻剂在适宜溶剂中的溶液或混悬液来制备冻干制剂。如果需要,制备的甲基纳曲酮溶液或混悬液可以在冻干前进行过滤处理。例如,该过滤处理可以包括在冻干之前将待处理溶液灭菌过滤和/或超滤,从而在冻干前从待处理溶液中除去微生物或其他污染物。

[0079]如果需要,甲基纳曲酮溶液或混悬液可以在冻干前进行分配过程。例如在瓶低压冻干的情况下,分配过程可以包括将适当体积的低压冻干前的待处理溶液分配到小瓶中,并考虑甲基纳曲酮的浓度以便该小瓶产品装载所需量的甲基纳曲酮。

[0080]在某些实施方案中,通过受控的冷冻干燥过程进行组合物的低压冻干。例如,甲基纳曲酮溶液可以经历温度处理过程(例如,为了改善饼状物性质),然后在高真空中干燥以升华液体载体。例如,可先将溶液冷冻,然后经历低压环境(例如真空)以促进升华,然后轻微加热从而优化产品的干燥速率。

[0081]可以使用任何可用的技术得到适合于冻干的含有甲基纳曲酮和

填充剂或抗冻剂的液体溶液或混悬液。例如，可以制备或得到甲基纳曲酮的溶液或混悬液，将填充剂/抗冻剂加入其中；可以制备或得到填充剂/抗冻剂的溶液或混悬液，将甲基纳曲酮加入其中，或者可将甲基纳曲酮和填充剂/抗冻剂都加入液体载体中(例如同时或先后加入，包括交叉地加入)。

[0082]给出一个实例，可将甲基纳曲酮(以任何合适的形式，例如甲基纳曲酮溴化物等)溶解或混悬于适量的液体载体(例如水、等渗盐水中)，并任选地进行混合。加入合适的填充剂或抗冻剂(例如乳糖，例如乳糖一水合物的形式)并任选地混合。在某些实施方案中，液体载体可以是水性溶剂，如水、纯净水、注射用水或等渗氯化钠溶液。在某些实施方案中，液体载体是注射用水。

[0083]制备冻干组合物的通常方法包括先后的几个步骤：(a)制备或得到基本上由甲基纳曲酮、水性溶剂和填充剂或抗冻剂组成的溶液或混悬液，(b)将组合物冷冻到约-10℃至约-75℃的温度，其中维持该温度至少约30分钟至约5小时，(c)在冷冻期间或之后应用真空至少约5-30分钟；(d)通过将温度改变至约-30℃至约30℃的初级干燥温度进行初级干燥，并将温度维持在初级干燥温度至少约10-40小时，以制备初级冻干物，和(e)进行包括将温度升至约0℃至约60℃的次级干燥温度的次级干燥，并将温度维持在次级干燥温度至少约5小时，或直到冻干物达到特定的温度，从而制备出基本上由甲基纳曲酮和填充剂或抗冻剂组成的冻干制剂。

[0084]一种特定的方法可以包含先后的几个步骤：(a)将冻干组合物组分溶解，其包含：甲基纳曲酮溴化物和单一填充剂或单一抗冻剂(例如，在水性溶剂(例如注射用水)中的乳糖(例如乳糖一水合物))；(b)将步骤(a)的溶液冷却至-35℃以下，并维持溶液在-35℃以下一段时间；(c)抽空冷冻干燥机至约300 uM Hg(40 帕斯卡)或更低的压强，并且再维持该减压最多约10-30分钟的时间；(d)在架子上加热冷冻干燥机中的产品至约+20℃；(e)在低于大气压下，在足够得到固体冻干产品的时间内(例如约10-15小时)维持这些条件；(f)在约+35℃下干燥。优选地，步骤(b)进行至少2小时的时间，步骤(e)优选进行至少14小时的时间，步骤(f)在低于约100 mTorr(40

帕斯卡)的负压下进行,并且在架子温度达到+40℃后维持条件5小时,或者直到产品温度高于30℃。

[0085]所提供的甲基纳曲酮组合物在冻干之前或之后可以进行向小瓶(例如透明玻璃小瓶、琥珀色小瓶)、安瓿、注射器或分配器(例如自动分配器)的分配过程。例如在小瓶包装的情况下,该分配过程可以包括将适量的干粉组合物分配到小瓶中的过程,并考虑甲基纳曲酮的浓度或量,以便小瓶产品装载所需量的甲基纳曲酮。

[0086]在一个实施方案中,如本文所述,在冻干或其他干燥方法之前或之后将干粉组合物加入小瓶、安瓿、注射器或分配器中。可以任选地为所提供的组合物使用各种包装系统。

组合产品和联合给药

[0087]在某些实施方案中,所提供的制剂可以任选地与包含至少一种其他活性化合物的组合物联合使用。在某些实施方案中,所提供的制剂包括一种或多种除甲基纳曲酮之外的其他的活性化合物。在这些组合制剂中,其他的化合物可以包含在包括甲基纳曲酮的一个或多个部分之中,可以不在包括甲基纳曲酮的一个或多个部分中,和/或可以包含在不包括甲基纳曲酮的一个或多个部分之中。本发明的某些实施方案因此提供了递送至少甲基纳曲酮和至少一种其他的活性化合物的制剂。此外,本发明包括了递送至少两个独立部分的甲基纳曲酮和递送至少一种其他活性化合物的制剂。

[0088]例如,本文所提供的重构的剂量浓缩物可以在适合于静脉给药的载体和包含阿片样物质和/或阿片样物质拮抗剂的用于静脉给药的组合物中进一步稀释。该组合产品含有阿片样物质和阿片样物质拮抗剂,允许同时缓解疼痛并使阿片样物质相关的副作用(例如胃肠作用(例如延迟胃排空、改变胃肠道动力)等)最小化。

[0089]用于镇痛的阿片样物质是本领域已知的。例如,阿片样化合物包括但不限于阿芬太尼、阿尼利定、阿西马朵林、布马佐辛、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、地佐辛、二乙酰吗啡(海洛因)、二氢可待因、地芬诺

酯、乙基吗啡、非多托秦、芬太尼、氟曲沙胺、氢可酮、氢吗啡酮、左洛非烷、左旋乙酰美沙酮、左吗喃、洛哌丁胺、麦啉(哌替啶)、美沙酮、吗啡、吗啡-6-葡萄糖苷酸、纳布啡、纳洛芬、尼可吗啡、鸦片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、丙吡胺、丙氧芬、瑞芬太尼、舒芬太尼、替立定、曲美布汀和曲马朵。在某些实施方案中，阿片样物质是至少一种选自阿芬他尼、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、地佐辛、二氢可待因、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、左吗喃、麦啉(哌替啶)、美沙酮、吗啡、纳布啡、尼可吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、丙吡胺、丙氧芬、舒芬太尼和/或曲马朵的阿片样物质。在某些实施方案中，阿片样物质选自吗啡、可待因、羟考酮、氢可酮、二氢可待因、丙氧芬、芬太尼、曲马朵及其混合物。在特别的实施方案中，阿片样物质是洛哌丁胺。在另一个特别的实施方案中，阿片样物质是氢吗啡酮。在其他的实施方案中，阿片样物质是混合的激动剂，例如布托啡诺。在某些实施方案中，给予个体一种以上的阿片样物质，例如吗啡和海洛因或者美沙酮和海洛因。

[0090]在联合组合物中或与本发明的组合物联合使用的其它活性化合物的量通常不多于包含该活性化合物作为唯一治疗剂的组合物中的正常给药量。在某些实施方案中，其它活性化合物的量为包含该活性化合物作为唯一治疗剂的组合物中正常给药量的约 50% 至 100%。

[0091]在某些实施方案中，所提供的制剂也可以与帮助改善便秘和肠功能紊乱的胃肠功能紊乱的常规疗法联合使用。例如，常规疗法包括但不限于肠道的功能刺激、粪便软化剂、轻泻药(例如二苯甲烷轻泻剂、通便轻泻剂、渗透轻泻剂、盐类泻剂等)、体积成形剂和轻泻剂、润滑剂、静脉内水合和鼻胃的减压。

本发明制剂的药盒和用途

用途

[0092]如上所述，本发明提供了用于拮抗阿片活性，包括阿片样物质镇痛治疗的不希望的副作用(例如胃肠作用(例如延迟胃排空、改变胃肠道

活动性)等)的方法和制剂。在某些实施方案中,本发明的制剂可以用于治疗具有通过任何需要暂时性抑制 μ 阿片受体系统的治疗而改善的疾病状态(例如肠梗阻等)的个体。在某些实施方案中,所提供的制剂用于人类个体。

[0093]因此,施用所提供的制剂可有利于治疗、预防、改善、延缓或降低阿片样物质给药的副作用,例如,胃肠功能紊乱(例如肠能动性抑制、便秘、胃肠道括约肌收缩、恶心、呕吐、胆痉挛、阿片样肠功能紊乱、绞痛)、烦躁不安、瘙痒症、尿潴留、呼吸抑制、瞳孔收缩、心血管作用、胸壁僵直和咳嗽抑制、应激反应抑制和与使用麻醉镇痛剂有关的免疫抑制等,或者其组合。因此,使用提供的制剂可以有益于接受阿片样物质给药的个体的生活质量,以及减少由长期便秘引起的并发症,例如痔疮、食欲不振、粘膜破坏、脓毒症、结肠癌风险和心肌梗塞。

[0094]在某些实施方案中,所提供的制剂用于向接受短期阿片样物质给药的个体给药。在某些实施方案中,所提供的制剂用于向患有术后胃肠功能紊乱的患者给药。

[0095]在其他的实施方案中,提供的制剂用于向接受长期阿片样物质给药的个体(例如接受阿片样物质治疗的晚期患者,如艾滋病患者、癌症患者、心血管病患者;接受长期阿片样物质治疗来控制疼痛的患者;为维持阿片脱瘾而接受阿片样物质治疗的患者)进行给药。在某些实施方案中,个体是使用阿片样物质来长期控制疼痛的患者。在某些实施方案中,个体是晚期患者。在其他实施方案中,个体是接受阿片脱瘾维持治疗的人。

[0096]本文所述的制剂的其它用途可以是治疗、降低、抑制或预防阿片样物质给药的作用,包括例如内皮细胞(例如血管内皮细胞)的异常迁移或增殖、血管发生增加和由机会感染物(例如铜绿假单胞菌)产生的致死因子的增加。所提供的制剂的其它有益用途包括治疗阿片诱导的免疫抑制、抑制血管发生、抑制血管增殖、治疗疼痛、治疗炎症例如炎症肠综合征、治疗传染病和肌肉骨骼系统的疾病如骨质疏松、关节炎、骨炎、骨膜炎、肌病,以及治疗自身免疫疾病。

[0097]在某些实施方案中,本发明的制剂可以用于预防、抑制、降低、

延缓、减少或治疗胃肠功能紊乱的方法，胃肠功能紊乱包括但不限于过敏性肠综合征、阿片样物质诱导的肠道功能紊乱、结肠炎、术后或产后肠梗阻、麻痹性肠梗阻、恶心和/或呕吐、降低的胃能动性 and 排空、胃和小肠和/或大肠推进抑制、非推进的节段性收缩幅度增加、奥狄氏括约肌收缩、肛门括约肌紧张性增加、伴随直肠扩张的反射舒张受损、胃、胆、胰腺或肠的分泌减少、肠内容物水分吸收增加、胃-食管反流、胃轻瘫、抽筋、胃气胀、腹部或上腹部痛和不适、便秘、原发性便秘、腹部外科手术(例如结肠切除术(例如右半结肠切除术、左半结肠切除术、横半结肠切除术、全结肠切除、下前方切除)或疝修复)之后的术后胃肠功能紊乱、口服药物或营养物质的延迟吸收。

[0098]所提供的制剂也用于治疗包括涉及血管发生的癌症、免疫抑制、镰状细胞性贫血、血管创伤和视网膜病的病症，用于治疗炎症相关的病症(例如过敏性肠综合征)、免疫抑制、慢性炎症。

[0099]在其它的实施方案中，提供了制剂的兽医应用(例如治疗家畜，例如马、狗、猫等)。因此，预期了提供的制剂在类似于上述的人类个体应用的兽医应用中的用途。例如，抑制马的胃肠蠕动如绞痛和便秘对马而言可能是致命的。患有绞痛的马所遭受的疼痛能够导致诱导死亡的休克，同时长期便秘的情况也可造成马的死亡。例如，公开于2005年1月20日的美国专利公开号20050124657中已经记载了用外周阿片样物质拮抗剂来治疗马。

[0100]还应当理解，本发明的制剂能够用于联合治疗，即甲基纳曲酮组合物可以与一种或多种其他所需治疗剂或药物方案同时、在前或在后给药。在联合用药法中使用的特定的联合疗法(治疗剂或方案)将考虑所需治疗剂和/或方案的相容性和想要达到的疗效。还应当理解，对同样病症所用的治疗可以达到想要的效果(例如制剂可以与另一种用于治疗同样病症的化合物同时给药)，或者它们可以达到不同的效果(例如控制任何不良反应)。如本文所用，通常给药来治疗或预防特定的疾病或病症的其它治疗化合物被称作“适合于所治疗的疾病或病症”。

[0101]在其他实施方案中，所提供的制剂以及包含所提供制剂的组合物和产品用于制备药物，包括但不限于用于治疗阿片样物质给药的副作用(例如胃肠道副作用(例如肠能动性抑制、胃肠道括约肌收缩、便秘、恶心、呕吐)、烦躁不安、瘙痒等)或其组合的药物。所提供的制剂用于制备治疗接受短期阿片样物质治疗的患者(例如接受短期阿片样物质给药的患有术后胃肠功能紊乱的患者)或长期使用阿片样物质的个体(例如接受阿片样物质治疗的晚期患者，如艾滋病患者、癌症患者、心血管病患者；接受长期阿片样物质治疗来控制疼痛的个体；或为维持阿片脱瘾而接受阿片样物质治疗的个体)的药物。另外，制备用于下述的药物：治疗疼痛，治疗炎症如炎症肠综合征，治疗传染性疾病，治疗肌肉骨骼系统疾病如骨质疏松、关节炎、骨炎、骨膜炎、肌病，治疗自身免疫疾病和免疫抑制，治疗腹部外科手术(例如结肠切除术(例如右半结肠切除术、左半结肠切除术、横半结肠切除术、全结肠切除、下前方切除)或疝修复)之后的术后胃肠功能紊乱，原发性便秘和肠梗阻，和治疗如涉及血管发生的癌症、慢性炎症和/或慢性疼痛、镰状细胞性贫血、血管创伤和视网膜病的病症。例如，如本文所述，干粉制剂可以用合适的溶剂重构。可以利用重构物制备治疗上述病症的药物。此外或或者，重构物可以进一步稀释来制备用于治疗上述病症的药物。

药物药盒和包装

[0102]本发明还包括药物包装和/或药盒。提供的药物包装和/或药盒可以包含制剂和容器(例如小瓶、安瓿、瓶子、注射器和/或分配器包装或其他合适的容器)。在某些实施方案中，容器中所提供制剂的内容物联合形成单位剂量。在某些实施方案中，容器中所提供制剂的内容物在溶剂中重构而形成剂量浓缩物。

[0103]在某些实施方案中，所提供的药盒可任选地进一步包括含有合适的溶剂或稀释剂的第二容器、和/或使用合适的溶剂或稀释剂制备重构制剂的说明书。在某些实施方案中，第一容器中所提供制剂的内容物和第二容器中的溶剂共同形成单位剂量。在某些实施方案中，容器中所提供制剂

的内容物和第二容器中的溶剂共同形成剂量浓缩物。在某些实施方案中，所提供制剂的内容物、容器和溶剂的容器共同形成单位剂量。在某些实施方案中，提供制剂的容器的内容物和溶剂容器共同形成剂量浓缩物。

[0104]在其他的实施方案中，第三容器包含用于进一步稀释重构物的合适的水性载体，用于通过静脉注射向个体给药的制剂。

[0105]在某些实施方案中，本发明的重构制剂可以与病人自控镇痛(PCA)装置联合使用，其中患者能够根据控制疼痛的需要来施用阿片样物质镇痛药。在这些情况下，重构制剂的共同给药可用于预防阿片样物质给药的不良副作用。因此，本发明的药盒可以包含用于甲基纳曲酮给药的制剂，其装在适合于重构和与 PCA 装置联合使用的药筒中。

[0106]任选地，单个容器可以包含一个或多个隔室，用于容纳干粉制剂、合适的用于重构的液体载体和/或合适的用于稀释的水性载体。在某些实施方案中，单个容器可以适合于变形以便容器可以接受物理变形从而使隔室和/或每个隔室的成分混合。例如，箔或塑料袋可以包含两个或多个用穿孔的密封件隔开的隔室，一旦产生破坏密封件的信号，密封件可以被破坏，以使两个单独隔室的内容物混合。因此，药物包装或药盒可以包含这类多隔室的容器，其含有干粉制剂和用于重构的合适溶剂和/或用于稀释重构物的合适水性载体。任选地，可以在药盒中另外提供使用说明书。

[0107]在某些实施方案中，药物药盒包含了在重构包装或容器中的干粉制剂，其中无针的交换机制允许将冻干物和用于稀释的水性载体和/或用于静脉给药制剂的等渗稀释剂混合。例如，在某些非限制性的实例中，本发明的干粉制剂可以与 MINIBAG[®] Plus 重构包装系统(Baxter)或 ADD VANTAGE[®]重构包装系统(Hospira)联合使用。

[0108]任选地，在本发明的这些药盒中另外提供使用说明书。例如，这些说明书通常可以提供剂量和给药的说明。在其他实施方案中，说明书可以进一步提供与特定容器和/或给药系统的特别说明相关的其它细节。此外，说明书可以提供与其它治疗联合使用的特别说明。在一个非限制性实例中，本发明的制剂可以与阿片样物质镇痛剂的给药联合使用，其可以任

选地包含使用病人自控镇痛装置(PCA)。因此, 所提供制剂的使用说明书可以包含与 PCA 给药装置联合使用的说明。

[0109]为了可以更充分地理解本文所述的发明, 阐述以下实施例。应当理解, 这些实施例仅是为了举例说明的目的, 并不解释为以任何方式限制本发明。

举例

实施例 1

冻干的甲基纳曲酮制剂的制备

[0110]我们已经发现在室温下维持较长时间时甲基纳曲酮的水性溶液不稳定, 而含有甲基纳曲酮和单一填充剂或单一抗冻剂(例如乳糖一水合物)的冻干的无定形固体饼状物在室温下是稳定的。例如, 可以用以下成分制备冻干组合物:

活性成分	甲基纳曲酮溴化物	(2-200mg)
填充剂	乳糖一水合物	(10-200mg)
溶剂	水	适量
除氧剂	氮气 NF	
容器	小瓶(例如 I 型, 燧石玻璃, 具有 20mm 颈可穿透的 20mm Lyo 塞子)	5-20mL

[0111]在制备开始前对所有设备和设备变化部分进行清洗和灭菌。在制备期间使用清洁无菌的去热原的小瓶和清洁无菌的橡皮塞。

[0112]可以用不同量的甲基纳曲酮和填充剂来制备制剂。例如, 表 1 中显示了 3 种制剂和用于制剂的相应的试剂量。对于 10mL 小瓶, 将 8.4、12.6 或 25.2mg 的甲基纳曲酮溴化物溶解于无菌注射用水; 并将 42.0、37.8 或 25.2mg 的乳糖一水合物溶解于甲基纳曲酮溶液中, 总体积达 2.625 mL。在这些实施例中所述的特定研究和所制备的制剂中, 按甲基纳曲酮的总重量计, 使用的 R-N-甲基纳曲酮具有少于 0.15 重量%的 S-N-甲基纳曲酮; 或者可以使用其他的立体异构体或其混合物。

[0113]制备溶液，用 0.45 μ m 和 0.22 μ m 滤器过滤灭菌，并且在低氧条件下将所得的灭菌溶液填充到容器中用于冻干。可以使用任何合适的小瓶、安瓿、注射器或自动分配器在冻干前进行填充。

表 1 冻干制剂

组分	8mg/小瓶 ^{A B}	12mg/小瓶 ^{A B}	24mg/小瓶 ^{A B}
甲基纳曲酮溴化物	8.4mg	12.6mg	25.2mg
乳糖一水合物	42.0mg	37.8mg	25.2mg
注射用水, USP B ^C	适量至 2.625 mL	适量至 2.625 mL	适量至 2.625 mL
氮气 NF			

[0114]混合物的冻干：搁板温度设为 20℃或 25℃，然后将小瓶装到冷冻干燥器中，搁板温度以 1℃/分钟降到-45℃或更低，保持至少 2 小时。冷冻干燥应用至少 100 mTorr 的真空，然后搁板温度在-45℃再保持 20 分钟。通过将搁板温度以 0.5℃/分钟升至+5℃或+20℃来启动初级干燥，并且维持至少 14-17 小时。

[0115]接着将搁板温度以 0.5℃/分钟升至+35℃或+40℃进行次级(终末)干燥，并且维持至少 5 小时或直到产品温度达 30℃以上。产品以 0.5℃/分钟冷却至 25℃，然后产品室真空用经 0.22 μ m 过滤的氮气释放至 $\frac{1}{2}$ 大气压或 500 mBar(7.5 PSI)。

[0116]将冻干的制剂在氮气中于 $\frac{1}{2}$ 大气压下包装到具有 20mm 颈的 10mL 小瓶中。所得的冻干制剂可以在室温贮藏。特别地，该制剂能够在 25℃或更低温度贮藏，并且能够耐受偏离至 30℃。

[0117]所用的塞子是 WPS V10-F597W 4432/50 B2TR Westar RS 塞，其允许将重构的甲基纳曲酮无针转移至最终的重构容器中，用于进一步稀释为向个体给药的制剂。用于制备静脉注射溶液的重构容器的无针功能帮助最终用户不必使用针头注射器就将小瓶内容物转移至标准的静脉注射袋中。

[0118]小瓶常常是避光的，并且不是冷冻的。

[0119]当需要给药时，冻干的饼状物可用 10mL 适宜溶剂例如注射用水 USP 进行重构。通常可以与冻干的甲基纳曲酮一起以分开的容器(例如小瓶)来提供溶剂。通过加入溶剂并轻轻搅动小瓶实现溶解，根据各浓度酌情得到最终的药物浓度为 0.8、1.2 或 2.4mg/mL。在冻干的饼状物溶解之后，接着将所得溶液通过加入 50mL 用于向个体静脉递送的合适的等渗溶液稀释至最终的甲基纳曲酮溴化物浓度为 0.04mg/mL、0.24mg/mL 或 0.48mg/mL。包装的制剂可用于将剂量浓缩物转移至任何包含适宜稀释剂溶液的合适的静脉注射容器中。在某些实施方案中，通过将重构物加入静脉给药的 Minibag™ Plus 重构容器(Baxter)中来进一步稀释剂量浓缩物。

实施例 2

冻干的甲基纳曲酮制剂的稳定性

[0120]我们通过评估样品在特定条件下贮藏若干天之后各种降解物的形成来确定冻干制剂的稳定性，使用 HPLC 分析在黑暗条件下、在不同温度/湿度以及在不同光照条件下的贮藏条件之后的样品。采用根据 ICH 准则实施的标准的药物稳定性研究来进行稳定性研究。

[0121]具体而言，如专利申请中所述的，根据在 20mg/mL 等渗盐水溶液中的 HPLC 分析证明了至少 3 种以前已知的甲基纳曲酮降解产物(当产品用 HPLC 分析时确认为在约 0.72、0.89 和 1.48 处的 RRT 峰)。参见例如，2004 年 12 月 30 日公开的美国专利申请公开号 20040266806A1。我们检验了 20mg/mL 盐水甲基纳曲酮溶液中降解物的产生和降解物的鉴定、以及鉴定了不同降解产物的形成的抑制剂。我们已经确认并描述了在某些甲基纳曲酮溶液中蓄积的降解物。在这些降解实验中和在实施例所制备的制剂中，按甲基纳曲酮的总重量计，使用的 R-N-甲基纳曲酮具有低于 0.15 重量%的 S-N-甲基纳曲酮。

[0122]对于 HPLC 分析，使用 Prodigy ODS-3 15cm × 2.0mm、3μm 颗粒(Phenomenex)HPLC 柱，流速 0.25 mL/分钟，使用水/甲醇梯度。以下的

说明用于 HPLC 柱:

流动相: 强度(平衡的: 75:25(v/v) 0.1%TFA 在水/甲醇中

纯度: (梯度):

流动相 A= 95:5(v/v) 0.1%TFA 在水/甲醇中

流动相 B= 35:65(v/v) 0.1%TFA 在水/甲醇中

梯度程序:

<u>时间 (分钟)</u>	<u>%流动相 A</u>
<u>0</u>	<u>100</u>
<u>45</u>	<u>50</u>
<u>45.1</u>	<u>100</u>
<u>60</u>	<u>100</u>

柱温: 50 °C

流速: 0.25 mL/分钟

检测: UV, 280 nm

注入: 强度: 5 µL

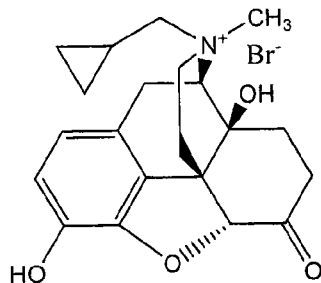
纯度: 20 µL

样品溶剂: 0.05M 磷酸二氢钠 pH 6.8

[0123]在稳定性研究中用 HPLC 分析在所述贮藏条件下的样品, 鉴定了以下化合物, 并且其具有以下相关的计算出的相对保留时间:

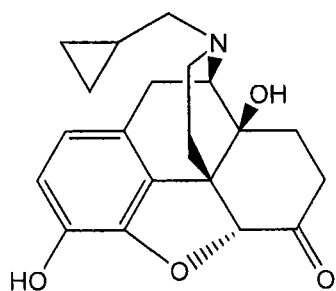
甲基纳曲酮溴化物

RRT 1.00



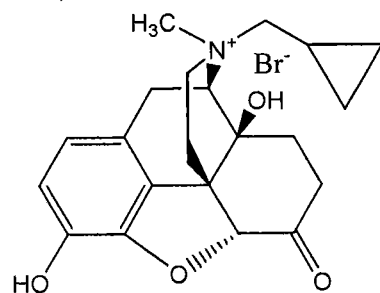
纳曲酮碱

RRT 1.17



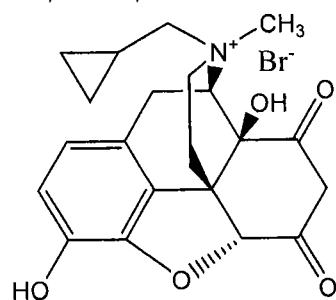
S-甲基纳曲酮溴化物

RRT 0.89



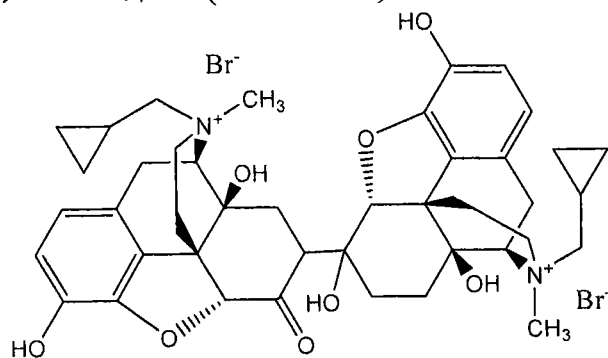
8-氧代甲基纳曲酮溴化物

RRT 0.49



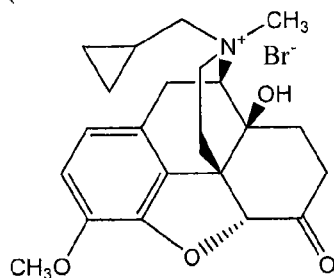
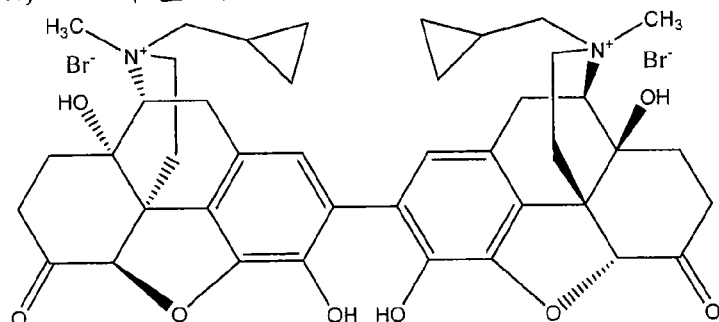
羟醛二聚物(二溴化物)

RRT 1.77



O-甲基甲基纳曲酮溴化物

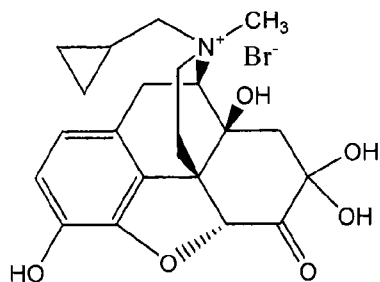
RRT 1.66

(3-甲氧基纳曲酮甲溴化物)**2,2-二-甲基纳曲酮二溴化物****RRT 1.55**

[0124]纳曲酮碱、S-甲基纳曲酮和 O-甲基甲基纳曲酮都是在最初产品样品中发现的化合物。在甲基纳曲酮制剂中形成并鉴定的其他杂质/降解物包括 8-氧代甲基纳曲酮溴化物(RRT 0.49)、羟醛二聚物(RRT 1.77)、O-甲基甲基纳曲酮(RRT 1.66)和 2,2 二-甲基纳曲酮(RRT 1.55), 以及在相对保留时间 0.67、0.79 和 2.26 处所形成的其它降解物。

[0125]这 3 种其它降解物在从柱洗脱液分离后各自通过 NMR 分析进行了鉴定, 并如本文所述进行了进一步的鉴定。0.67 的降解物已经被鉴定为 7-二羟基甲基纳曲酮; 0.79 的降解物已经被鉴定为环缩形式 ((3R,4R,4aS,6aR,11bS)-6-羧基-3-(环丙基甲基)-4a,6,8-三羟基-3-甲基-1,2,3,4,4a,5,6,6a-八氢-4,11-亚甲基[1]苯并呋喃并[3',2':2,3]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-3-酮); 2.26 的降解物已经被鉴定为霍夫曼消除产物(参见以下的化合物名、相对保留时间和相关结构)。

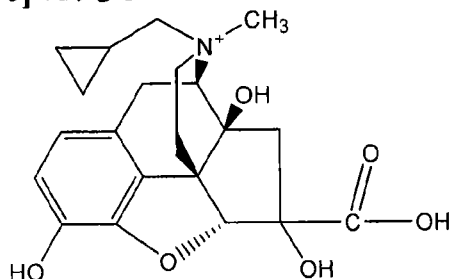
7-二羟基甲基纳曲酮溴化物**RRT 0.67**



环缩产物

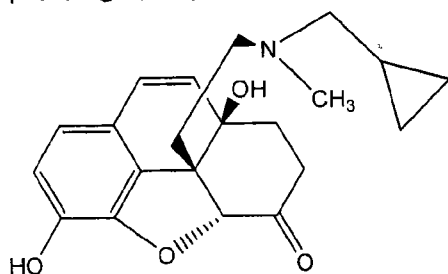
RRT 0.79

(3R,4R,4aS,6aR,11bS)-6-羧基-3-(环丙基甲基)-4a,6,8-三羟基-3-甲基-1,2,3,4,4a,5,6,6a-八氢-4,11-亚甲基[1]苯并呋喃并[3',2':2,3]环戊二烯并[1,2-c]吡啶-3-鎓



霍夫曼消除产物

RRT 2.26



[0126]表2概括了高浓度甲基纳曲酮制剂(24mg/瓶)在室温或40℃/75%相对湿度下从最初生产直到样品贮藏28天后的制剂稳定性数据。数据证实了由甲基纳曲酮和单一填充剂或单一抗冻剂组成的冻干制剂保持稳定,在贮藏条件下28天后总降解物生成保持在0.3%以下。而且,贮藏28天后降解物生成不超过最初制备蓄积的所观察到的降解物生成。表中显示了在NMR中所得的每个峰。对于那些由峰来鉴定的产物: RRT 0.89 代表S-MNTX; RRT 1.17 代表纳曲酮碱; RRT 1.55 代表2,2-二甲基纳曲酮;

RRT 1.66 代表 O-甲基-甲基纳曲酮; RRT 1.77 代表羟醛二聚物的生成; RRT 2.26 代表 Hoffman 消除产物。表 2A 和 2B 概述了 24mg/瓶的制剂直到 6 或 12 个月的稳定性数据。表 2C 和 2D 概述了 12mg/瓶的制剂直到 6 或 12 个月的稳定性数据。

[0127]表 3 概述了中等浓度的甲基纳曲酮制剂(12mg/瓶)在黑暗或光照条件下贮藏样品后的制剂光稳定性数据。数据证实由甲基纳曲酮和抗冻剂组成的冻干制剂保持稳定,在曝光贮藏后总降解物生成保持在 0.12%以下。

表 2: 低压冻干甲基纳曲酮制剂的稳定性

	初始	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	总量	含水量
初始	24.8	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.18	1.63
室温																		
时间和 天数																		
10	24 (96.6)	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.24	
28	23.9 (96.2)	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.28	
40°C/75%相对湿度																		
7																		1.91
10	23.9 (96.2)	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.24	
18	24.4 (98.2)	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.27	
28	23.9 (96.2)	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.28	

表 2A: 用于输注的 24mg/瓶甲基纳曲酮冻干粉稳定性

贮藏时间	说明 冻干粉	说明 重构溶液	pH	含水量	颗粒物		
标准	白色到浅黄色的 饼状块或粉末状 饼	澄清、无色至浅黄 色的溶液, 基本不 含肉眼可见颗粒物	3.5-7.5	NMT 5.0%	NMT 6000 颗粒 ≥10 微米	NMT 600 颗粒 ≥25 微米	符合 USP <788> 标准
方法	HPLC	HPLC	USP <791>	USP <921> Ic	USP <788>		
初始	符合	符合	5.1, 5.1	0.71	20	1	符合
贮藏条件 25°C/60% RH							
1 个月	符合	符合	5.2, 5.2	1.50	17	0	符合
3 个月	符合	符合	5.3, 5.4	2.52	32	1	符合
6 个月	符合	符合	5.3, 5.3	2.75	13	0	符合
9 个月	符合	符合	5.2, 5.2	2.68	12	1	符合
12 个月	符合	符合	6.2, 6.1	3.08	12	1	符合
贮藏条件 30°C/75% RH							
1 个月	符合	符合	5.2, 5.2	3.24	NS	NS	NA
6 个月	符合	符合	5.3, 5.3	2.98	NS	NS	NA
贮藏条件 40°C/75% RH							
1 个月	符合	符合	5.2, 5.3	2.17	NS	NS	NA
3 个月	符合	符合	5.4, 5.4	3.29	NS	NS	NA
6 个月	符合	符合	5.4, 5.4	2.74	NS	NS	NA

表2B: 用于输注的24mg/瓶甲基纳曲酮冻干粉的稳定性和降解物/杂质

贮藏时间	强度	降解物/杂质							最大的单个 的未说明的	总降解物/ 杂质
		7-二羟基 MNTX	环缩	纳曲酮碱	2,2'-二 MNTX	O-甲基 ^a MNTX	羟醛-二聚物	霍夫曼消 除		
标准	95.0-115.0 % LC	NMT 0.5% w/w	NMT 0.5% w/w	FIO	NMT 0.5% w/w	FIO	NMT 0.5% w/w	NMT 0.5% w/w	NMT 0.2% w/w	NMT 2.0% w/w
初始	104.4	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
贮藏条件 25°C/60% RH										
1 个月	104.1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
3 个月	104.5	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
6 个月	104.8	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
9 个月	105.3	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
12 个月	105.5	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
贮藏条件 30°C/75% RH										
1 个月	105.0	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
6 个月	106.2	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
贮藏条件 40°C/75% RH										
1 个月	103.5	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.08	0.08
3 个月	103.6	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
6 个月	107.0	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL

LC=标记权利要求

NS=未列出

FIO = 仅供参考

NA=不可用

RRT=相对保留时间

BRL=在报告限以下 (0.05%)

NMT=不多于

表 2C: 冻干甲基纳曲酮制剂的稳定性
用于输注的 12mg/瓶甲基纳曲酮冻干粉的稳定性的

贮藏时间	说明 冻干粉	说明 重构溶液	pH	含水量	颗粒物		
标准	白色到浅黄色的饼 状块或粉末状饼	澄清、无色至浅黄色的溶 液, 基本不含肉眼可见颗 粒物	3.5-7.5	NMT 5.0%	NMT 6000 颗粒 ≥10 微米	NMT 600 颗粒 ≥25 微米	符合 USP <788> 标准
方法	HPLC	HPLC	USP <791>	USP <921> Ic	USP <788>		
初始	符合	符合	5.0, 5.1	0.80	12	2	符合
贮藏条件 25°C/60% RH							
1 个月	无变化	无变化	5.2, 5.1	1.47	96	4	符合
3 个月	无变化	无变化	5.4, 5.3	2.10	249	10	符合
6 个月	无变化	无变化	5.4, 5.4	2.24	16	1	符合
9 个月	无变化	无变化	5.2, 5.2	2.77	24	3	符合
12 个月	无变化	无变化	5.3, 5.3	2.83	13	3	符合
贮藏条件 30°C/75% RH							
1 个月	无变化	无变化	5.2, 5.3	3.59	NS	NS	NA
6 个月	无变化	无变化	5.4, 5.4	3.37	NS	NS	NA
贮藏条件 40°C/75% RH							
1 个月	无变化	无变化	5.0, 5.0	2.26	NS	NS	NA
3 个月	无变化	无变化	5.4, 5.3	3.31	NS	NS	NA
6 个月	无变化	无变化	5.4, 5.4	3.18	NS	NS	NA

表2D: 用于输注的12mg/瓶甲基纳曲酮冻干粉的稳定性和降解物/杂质 (续)

降解物/杂质										
贮藏时间	强度	7-二羟基 MNTX	环缩	纳曲酮碱	2, 2'-二 MNTX	O-甲基 ^a MNTX	羟醛二聚物	霍夫曼消 除	最大的单个 的未说明的	总降解物/ 杂质
接受标准	95.0-115.0 % LC	NMT 0.5% w/w	NMT 0.5% w/w	FIO	NMT 0.5% w/w	FIO	NMT 0.5% w/w	NMT 0.5% w/w	NMT 0.2% w/w	NMT 2.0% w/w
初始	103.5	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
贮藏条件 25°C/60% RH										
1 个月	102.6	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.06(RRT 0.89)	0.06
3 个月	102.6	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
6 个月	103.1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
9 个月	104.9	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
12 个月	104.1	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
贮藏条件 30°C/75% RH										
1 个月	104.3	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
6 个月	105.3	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
贮藏条件 40°C/75% RH										
1 个月	101.8	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.07(RRT 0.89)	0.07
3 个月	101.8	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL
6 个月	103.8	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL

NS=未列出

FIO = 仅供参考

NA=不可用

RRT=相对保留时间

BRL=在报告限以下 (0.05%)

NMT=不多于

表 3 注射用甲基纳曲酮冻干粉的光稳定性 (12 MG/瓶)

贮藏时 间	初始 (mg)	RRT 0.60	RRT 0.63	RRT 0.67	RRT 0.70	RRT 0.79	RRT 0.84	RRT 0.89	RRT 1.17	RRT 1.3	RRT 1.47	RRT 1.52	RRT 1.55	RRT 1.58	RRT 1.66	RRT 1.77	RRT 1.81	RRT 1.89	RRT 1.91	RRT 2.11	RRT 2.26	总量
零时间	12.35	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12
光照 ICH2	12.24	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	BRL	0.12

BRL=在 0.05%的报告限以下

实施例 3

[0128]在某些实施方案中，本发明提供了用于静脉给药的甲基纳曲酮制剂。提供的静脉制剂可制成 12mg/瓶或 24mg/瓶的浓度。12mg/瓶和 24mg/瓶的强度都使用 5mg/mL 的甲基纳曲酮浓度。在某些实施方案中，提供的静脉制剂利用了设计为与 Baxter 迷你袋或任何其他可穿透的输注系统一起使用的 10mL 可穿透的小瓶。在某些实施方案中，所提供的制剂经过在 121℃加热 15 分钟的最终灭菌。

[0129]在某些实施方案中，制剂制成 12mg/瓶或 24mg/瓶的浓度。制剂能够以每 6 小时输注 20 分钟的 24mg 或例如 0.3mg/kg 的剂量给药。在某些实施方案中，该给药持续 3 天(总共 12 个剂量)。每个甲基纳曲酮制剂稀释到 50mL 并用标有刻度的泵给药。

[0130]在某些实施方案中，填充体积至少是 2.6mL，可吸出的体积为 2.4mL，和填充体积至少是 5.1mL，可吸出的体积为 4.8mL。下表 5 描述了当使用常规注射器或可穿透的小瓶时小瓶内容物的稀释。

表 5: 样品的过量和重构

	Baxter 迷你袋的可穿透技术		常规注射器抽取	
浓度	5mg/mL	5mg/mL	5mg/mL	5mg/mL
mg/瓶	12mg	24mg	12mg	24mg
过量	5%	5%	5%	5%
填充体积	2.52	5.04	2.52	5.04
重构体积	8.0 mL 盐水溶液	5.0 mL 盐水溶液	8.0 mL 盐水溶液	5.0 mL 盐水溶液
抽取量	小瓶的全部内容物	小瓶的全部内容物	用注射器抽取 10.0 mL	用注射器抽取 10.0 mL

实施例 4

[0131]在某些实施方案中，将提供的静脉制剂给予手术后 90 分钟的患

者, 其中该手术为疝修复。在某些实施方案中, 疝修复患者用 PCA 泵给予阿片样物质。制剂能够以每 6 小时输注 20 分钟的 12mg 或 24mg 或例如 0.3mg/kg 的剂量给药。在某些实施方案中, 该给药持续 10 天或者肠运动后 24 小时, 患者终止给药。

等同物

[0132]本领域的技术人员将容易地确定本发明的基本特征, 并且理解上述说明和实施例是对实施所提供的发明的举例说明。本领域的技术人员仅仅使用不超出常规的实验就能确定, 在不偏离本发明的精神和范围的条件下, 可以对本文所述发明的具体实施方案进行本文所提供的细节的改变。

[0133]本申请引用了专利、专利申请、公开物等。这些文件各自的内容全部引入本文作为参考。