



(12) 实用新型专利

(10) 授权公告号 CN 204798475 U

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201490000146. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 03. 12

A61M 5/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/785, 158 2013. 03. 14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 09. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/054834 2014. 03. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/140097 EN 2014. 09. 18

(73) 专利权人 贝克顿狄金森法国公司

地址 法国勒蓬德克莱克斯

(72) 发明人 托马斯·德沃亚索克斯

埃里克·弗拉特

詹姆斯·肯尼斯·普罗克特

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 惠磊 郑霞

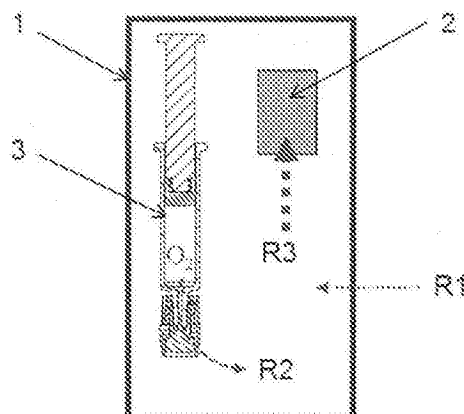
权利要求书3页 说明书23页 附图15页

(54) 实用新型名称

用于可注射氧敏感药物和可注射吗啡的医药包装系统

(57) 摘要

本申请案涉及用于可注射氧敏感药物和可注射吗啡的医药包装系统,所述医药包装系统包括具有氧可渗透组件的一级包装容器(3)、具有极低氧渗透性的二级包装(1)和氧吸收剂(2)。



1. 一种用于可注射氧敏感药物的医药包装系统,所述包装系统包含:
 - (i) 在惰性条件下填充可注射氧敏感药物的注射器,其中所述注射器具有氧可渗透尖端帽,
 - (ii) 容纳所述注射器的气密密封的泡罩包装,其中所述泡罩包装包含多层底部网状物 and 多层顶部网状物盖;和
 - (iii) 氧吸收剂,其中所述氧吸收剂在所述泡罩包装中在约1天到3天内且在所述注射器中在约1个月到3个月内使包装组装时存在的氧水平降低到约0%。
2. 根据权利要求1所述的医药包装系统,其中所述注射器为塑料或玻璃。
3. 根据权利要求1所述的医药包装系统,其中所述泡罩包装为热成形、基于铝的冷成形或模制泡罩。
4. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的医药包装系统,其中所述多层底部网状物包含乙烯/乙烯醇共聚物EVOH。
5. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的医药包装系统,其中所述顶部网状物盖包含铝箔或EVOH。
6. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的医药包装系统,其中所述氧吸收剂置于所述泡罩包装内部。
7. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的医药包装系统,其中所述氧吸收剂是罐。
8. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的医药包装系统,其中所述氧吸收剂具有在1atm下吸收约30cc氧的容量。
9. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的医药包装系统,其中所述氧吸收剂是基于铁。
10. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的医药包装系统,其中所述氧吸收剂在约1天内使所述泡罩包装中的所述氧水平从包装组装时降低到约0%。
11. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的医药包装系统,其中所述氧吸收剂在约1个月内使所述注射器中的所述氧水平从包装组装时降低到约0%。
12. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的医药包装系统,其中所述氧水平在所述注射器和所述泡罩包装中在约0%下保持至少3年。
13. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的医药包装系统,其中所述可注射氧敏感药物是吗啡。
14. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的医药包装系统,其中所述可注射氧敏感药物是氢吗啡酮。
15. 根据权利要求1到3中任一权利要求所述的医药包装系统,其中所述可注射氧敏感药物是异丙嗪。
16. 一种用于可注射吗啡的医药包装系统,所述包装系统包含:
 - (i) 在惰性条件下填充吗啡的注射器,其中所述注射器具有氧可渗透尖端帽,
 - (ii) 容纳所述注射器的气密密封的泡罩包装,其中所述泡罩包装包含多层底部网状物 and 多层顶部网状物盖;和
 - (iii) 氧吸收剂,其中所述氧吸收剂在所述泡罩包装中在约1天到3天内且在所述注射器中在约1个月到3个月内使包装组装时的氧水平降低到约0%。

17. 一种用于氧敏感药物的医药包装系统,所述包装系统包含:

(i) 包含氧敏感药物的一级包装容器,其中所述一级包装容器具有氧可渗透组件且其中所述一级包装容器是在惰性条件下包装,

(ii) 气密封的二级包装,其囊封所述一级包装容器,其中所述二级包装具有极低的氧渗透性,和

(iii) 氧吸收剂,其中所述氧吸收剂在所述二级包装中以高达 100% / 天且在所述一级包装容器中高达 100% / 月的速率移除在包装组装时存在的氧,

其中所述氧可渗透组件是氧可渗透帽,

其中所述二级包装材料是袋或泡罩包装,并且

其中所述二级包装材料包含顶部和底部网状物。

18. 根据权利要求 17 所述的医药包装系统,其中所述一级包装容器为注射器、药筒、小瓶或药物储存容器。

19. 根据权利要求 17 或 18 所述的医药包装系统,其中所述一级包装容器为塑料或玻璃。

20. 根据权利要求 17 或 18 所述的医药包装系统,其中所述氧可渗透组件是橡胶或塑料。

21. 根据权利要求 17 或 18 所述的医药包装系统,其中所述二级包装材料包含选自以下氧屏障材料之一:高密度聚乙烯 HDPE、乙烯 / 乙烯醇共聚物 EVOH、聚丙烯 PP、聚对苯二甲酸乙二酯 PET、聚萘二甲酸乙二酯 PEN 和聚酰胺 PA、金属化膜、铝箔以及氧化物涂覆的膜。

22. 根据权利要求 21 所述的医药包装系统,其中所述氧屏障材料是 EVOH。

23. 根据权利要求 17 所述的医药包装系统,其中所述底部网状物是热成形泡罩。

24. 根据权利要求 17 所述的医药包装系统,其中所述顶部网状物是铝箔或 EVOH 层。

25. 根据权利要求 17 或 18 所述的医药包装系统,其中所述氧吸收剂置于所述二级包装内部。

26. 根据权利要求 25 所述的医药包装系统,其中所述氧吸收剂为囊袋、药袋、罐、胶囊、标签、粘贴物、条带、贴片、药筒或容器。

27. 根据权利要求 17 或 18 所述的医药包装系统,其中所述氧吸收剂纳入所述二级包装中。

28. 根据权利要求 17 或 18 所述的医药包装系统,其中所述氧吸收剂是内衬于所述二级包装的涂层或层。

29. 根据权利要求 1、2、3 和 16 到 18 中任一权利要求所述的医药包装系统,其中所述氧吸收剂选自以下氧吸收剂之一:还原铁化合物、邻苯二酚、抗坏血酸、金属配体、不饱和烃和聚酰胺。

30. 根据权利要求 1、2、3 和 16 到 18 中任一权利要求所述的医药包装系统,其中所述氧吸收剂为还原铁化合物。

31. 根据权利要求 17 或 18 所述的医药包装系统,其中所述氧吸收剂在所述二级包装中在约 1 天到 3 天内且在所述一级包装容器中在约 1 个月到 3 个月内使包装组装时的氧水平降低到约 0%。

32. 根据权利要求 17 或 18 所述的医药包装系统,其中所述氧吸收剂在所述二级包装中

在约 1 天内且在所述一级包装容器中在约 1 个月内使包装组装时的氧水平降低到约 0%。

33. 根据权利要求 17 或 18 所述的医药包装系统,所述一级和所述二级包装中的氧水平在初始降低之后在所述一级和所述二级包装中在约 0%下保持至少 1 年。

34. 根据权利要求 17 或 18 所述的医药包装系统,所述一级和所述二级包装中的氧水平在初始降低之后在所述一级和所述二级包装中在约 0%下保持至少 3 年。

35. 根据权利要求 1、2、3 和 16 到 18 中任一权利要求所述的医药包装系统,其中所述氧敏感药物选自以下药物之一:吗啡、氢吗啡酮、异丙嗪、多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素、酯化雌激素、麻黄碱、假麻黄碱、对乙酰氨基酚、布洛芬、达氟沙星、红霉素、盘尼西林、环孢菌素、甲基多巴乙酯、西替利嗪、地尔硫卓、维拉帕米、美西律、氯噻嗪、卡马西平、司来吉兰、奥昔布宁、维生素 A、维生素 B、维生素 C、L- 半胱氨酸和 L- 色氨酸。

36. 根据权利要求 17 或 18 所述的医药包装系统,其中所述氧敏感药物是吗啡。

37. 根据权利要求 17 或 18 所述的医药包装系统,其中所述氧敏感药物是氢吗啡酮。

38. 根据权利要求 17 或 18 所述的医药包装系统,其中所述氧敏感药物是异丙嗪。

用于可注射氧敏感药物和可注射吗啡的医药包装系统

[0001] 相关申请案的交叉参照

[0002] 本申请案主张 2013 年 3 月 14 日提出申请的美国申请案第 61/785,158 号的权益,所述申请案的全部内容特此以引用的方式并入。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于氧敏感药物的包装系统。

背景技术

[0004] 药物和其调配物的氧敏感性是医药开发中的大问题。经常,氧敏感药物或调配物需要额外的赋形剂、包装和 / 或制造步骤用于增强稳定性并防止降解。通常首先考虑化学方法(例如 pH 控制、添加抗氧化剂和控制组份)作为增强氧敏感溶液的稳定性手段。化学方法的缺点在于增加调配物的复杂性和适宜赋形剂的一致性、相容性和毒性所需的额外研究。医药行业中在填充药物期间和 / 或之后还常用溶液的氮气体处理和容器的氮覆盖。然而,此工艺的效率有限且导致几个百分数的残余氧水平。利用此标准制造和填充工艺,氧敏感产品的存架寿命与对氧不敏感的药物相比一般降低到典型地大约 6 个月。

发明内容

[0005] 本文提供用于可注射氧敏感药物的医药包装系统。在一个方面中,医药包装系统包含含有氧敏感药物的一级包装容器,其中所述一级包装容器具有氧可渗透组件且其中所述一级包装容器是在惰性条件下包装;气密密封的二级包装,其囊封所述一级包装容器,其中所述二级包装具有极低的氧渗透性;和氧吸收剂,其中所述氧吸收剂以以下速率移除在包装组装时存在的氧:在所述二级包装中高达 60%、高达 70%、高达 80%、高达 90%或高达 100% / 天,且在所述一级包装容器中高达 60%、高达 70%、高达 80%、高达 90%或高达 100% / 月。

[0006] 在医药包装系统的一些实施例中,一级包装容器为注射器、药筒、小瓶或药物储存容器。在某些情况下,一级包装容器为注射器。在一些实施例中,一级包装容器为塑料或玻璃。在某些情况下,一级包装容器为玻璃。在一些实施例中,氧可渗透组件是氧可渗透帽。在一些实施例中,氧可渗透组件是橡胶或塑料。在一些实施例中,氧可渗透组件是橡胶帽。

[0007] 在医药包装系统的一些实施例中,二级包装为袋或泡罩包装。在一些实施例中,二级包装包含选自由以下组成的群组的氧屏障材料:高密度聚乙烯(HDPE)、乙烯 / 乙烯醇共聚物(EVOH)、聚丙烯(PP)、聚对苯二甲酸乙二酯(PET)、聚萘二甲酸乙二酯(PEN)、和聚酰胺(PA)、金属化膜、铝箔、氧化物涂覆的膜和其组合。在某些情况下,氧屏障材料为 EVOH。在一些实施例中,二级包装材料包含顶部和底部网状物。在某些情况下,底部网状物为热成形泡罩。在某些情况下,热成形泡罩包含 EVOH。在某些情况下,顶部网状物为铝箔或 EVOH 层。

[0008] 在医药包装系统的一些实施例中,氧吸收剂置于二级包装内部。在某些情况下,氧吸收剂为囊袋、药袋、罐、胶囊、标签、粘贴物、条带、贴片、药筒或容器。在一些实施例中,氧

吸收剂纳入二级包装的材料中。在一些实施例中,氧吸收剂为内衬于二级包装的涂层或层。在一些实施例中,氧吸收剂选自由以下组成的群组:还原铁化合物、邻苯二酚、抗坏血酸和其类似物、金属配体、不饱和烃和聚酰胺。在某些情况下,氧吸收剂为还原铁化合物。

[0009] 在医药包装系统的一些实施例中,氧吸收剂在二级包装中在约 1 到 7 天或 1 到 3 天内且在一级包装容器中在约 1 到 6 个月或 1 到 3 个月内使包装组装时的氧水平降低到约 0%。在一些实施例中,氧吸收剂在二级包装中在约 1 天内且在一级包装容器中在约 1 个月内使包装组装时的氧水平降低到约 0%。在一些实施例中,一级和二级包装中的氧水平在初始降低之后在一级和二级包装中在约 0% 下保持至少 1 年。在一些实施例中,一级和二级包装中的氧水平在初始降低之后在一级和二级包装中在约 0% 下保持至少 3 年。

[0010] 在医药包装系统的一些实施例中,氧敏感药物是选自由以下组成的群组:吗啡、氢吗啡酮、异丙嗪、多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素、酯化雌激素、麻黄碱、假麻黄碱、对乙酰氨基酚、布洛芬 (ibuprofen)、达氟沙星 (danofloxacin)、红霉素、盘尼西林 (penicillin)、环孢菌素、甲基多巴乙酯 (methyldopate)、西替利嗪 (cetirizine)、地尔硫卓 (diltiazem)、维拉帕米 (verapamil)、美西律 (mexiletine)、氯噻嗪、卡马西平 (carbamazepine)、司来吉兰 (selegiline)、奥昔布宁 (oxybutynin)、维生素 A、维生素 B、维生素 C、L- 半胱氨酸和 L- 色氨酸。在某些情况下,氧敏感药物是吗啡。在某些情况下,氧敏感药物是氢吗啡酮。在某些情况下,氧敏感药物是异丙嗪。

[0011] 在另一方面中,医药包装系统包含含有氧敏感药物的一级包装容器,其中所述一级包装容器具有氧可渗透组件且其中所述一级包装容器是在惰性条件下包装;气密密封的二级包装,其囊封所述一级包装容器,其中所述二级包装具有极低的氧渗透性;和氧吸收剂,其中所述氧吸收剂在移除包装组装时存在的氧之后在二级包装中维持约 0% 的氧水平且在一级包装容器中约 0% 的氧水平达约 1 年。在一些实施例中,一级和二级包装中的氧水平在初始降低之后在一级和二级包装中在约 0% 下保持至少 1 年。在一些实施例中,一级和二级包装中的氧水平在初始降低之后在一级和二级包装中在约 0% 下保持至少 3 年。

[0012] 本文还提供用于可注射氧敏感药物的医药包装系统,所述包装系统包含在惰性条件下填充可注射氧敏感药物的注射器,其中所述注射器具有氧可渗透尖端帽;容纳所述注射器的气密密封的泡罩包装,其中所述泡罩包装包含多层底部网状物和多层顶部网状物盖;和氧吸收剂,其中所述氧吸收剂在泡罩包装中在约 1 天到 3 天内且在注射器中在约 1 个月到 3 个月内使包装组装时存在的氧水平降低到约 0%。

[0013] 在一些实施例中,注射器为塑料或玻璃。在一些实施例中,二级包装材料为热成形、基于铝的冷成形或模制泡罩。在一些实施例中,多层底部网状物包含乙烯 / 乙烯醇共聚物 (EVOH)。在一些实施例中,顶部网状物盖包含铝箔或 EVOH。

[0014] 在一些实施例中,氧吸收剂置于泡罩包装内部。在某些情况下,氧吸收剂为罐。在一些实施例中,氧吸收剂具有在 1atm 下吸收约 30cc 氧的容量。在一些实施例中,氧吸收剂基于铁。在一些实施例中,氧吸收剂在约 1 天内使所述泡罩包装中的包装组装时的氧水平降低到约 0%。在一些实施例中,氧吸收剂在约 1 个月内使所述注射器中的包装组装时的氧水平降低到约 0%。在一些实施例中,氧水平在注射器和泡罩包装中在约 0% 下保持至少 3 年。

[0015] 在一些实施例中,可注射氧敏感药物是吗啡。在一些实施例中,可注射氧敏感药物

是氢吗啡酮。在一些实施例中,可注射氧敏感药物是异丙嗪。

[0016] 本文还提供用于可注射吗啡的医药包装系统,所述包装系统包含在惰性条件下填充吗啡的注射器,其中所述注射器具有氧可渗透尖端帽;容纳所述注射器的气密密封的泡罩包装,其中所述泡罩包装包含多层底部网状物和多层顶部网状物盖;和氧吸收剂,其中所述氧吸收剂在泡罩包装中在约 1 天到 3 天内且在注射器中在约 1 个月到 3 个月内使包装组装时的氧水平降低到约 0%。

[0017] 以引用方式并入

[0018] 本说明书中所提及的所有公开案、专利和专利申请案均以引用方式并入本文中,其并入程度如同明确地且个别地指示将每一个别公开案、专利或专利申请案以引用方式并入一样。

附图说明

[0019] 本发明的新颖特征详细陈述于所附权利要求书中。将参考陈述其中利用本发明的原理的说明性实施例的以下详细说明和附图来获得对本发明的特征和优点的更好理解。

[0020] 图 1:在囊袋 (a) 中、在盖 (b) 中、在罐 (c) 中和位于一级包装 (d) 上 具有氧吸收剂的实例性包装系统实施例的示意图。

[0021] 图 2:描绘具有 (1) 氧屏障二级包装、(2) 氧吸收剂和 (3) 一级包装 (注射器) 的包装系统以及各种环境的氧转移速率的示意图。

[0022] 图 3:实例性注射器和二级包装实施例的图,其中二级包装包括接收注射器筒的第一隔室和接收柱塞杆的第二隔室,所述柱塞杆与注射器筒分开并脱离。

[0023] 图 4:在 25°C /60%相对湿度 (RH) 下储存的包装配置 A、C、D 和 O 的药袋环境中的氧水平。

[0024] 图 5:在 25°C /60% RH 下储存的包装配置 A、C 和 D 的注射器筒中的氧水平。

[0025] 图 6:在 25°C /60% RH 下储存的包装配置 A 在注射器筒中相对于药袋环境中的氧水平的比较。

[0026] 图 7:在 25°C /60% RH 下储存的包装配置 E、E bis、F 和 G 的药袋环境中的氧水平。

[0027] 图 8:在 25°C /60% RH 下储存前 8 天的包装配置 E、E bis、F 和 G 的药袋环境中的氧水平。

[0028] 图 9:在 25°C /60% RH 下储存的包装配置 E、F 和 G 的注射器筒中的氧水平。

[0029] 图 10:在 25°C /60% RH 下储存的配置 E 和 G 的缺陷药袋的药袋环境中的氧水平。

[0030] 图 11:在 25°C /60% RH 下储存的包装配置 1(◆)、2(■)和 3(▲)的泡罩环境中的氧水平。

[0031] 图 12:在 25°C /60% RH 下储存的包装配置 1(◆)、2(■)和 3(▲)的注射器环境中的氧水平。

[0032] 图 13:在各种填充和包装条件的注射器中在 1 年过程中的氧水平。

[0033] 图 14:来自实例 5 的 2mg/mL 吗啡调配物在 40°C /75% RH 下储存的假吗啡含量。

[0034] 图 15a- 图 15b:在 (图 15a) 周围 (25°C /60% RH) 或 (图 15b) 加速 (40°C /75% RH) 储存条件中储存的 (◆) 标准包装和 (■) 氧屏障包装中的 2 mg/mL 吗啡调配物的假

吗啡含量。

[0035] 图 16a-图 16b :在加速 (40°C /75% RH) 储存条件中储存的 (◆) 标准包装和 (■) 氧屏障包装中的 1mg/mL (图 16a) 或 10mg/mL (图 16b) 氢吗啡酮调配物的未知杂质含量。

[0036] 图 17a-图 17b :在 (图 17a) 周围 (25°C /60% RH) 或 (图 17a) 加速 (40°C /75% RH) 储存条件中储存的 (◆) 标准包装和 (■) 氧屏障包装中的 25mg/mL 异丙嗪调配物的亚砷含量。

具体实施方式

[0037] 本文提供用于具有氧可渗透组件的预填充液体药剂容器的医药包装系统。本文所述的包装系统可用于增强呈液体形式的氧敏感药物的稳定性并防止其氧化降解,由此允许延长的产品存架寿命和延迟的药物效能或效力。

[0038] “氧敏感”或“氧敏感性”是指物质与氧在环境温度条件 (例如,5°C 到约 40°C) 下反应的能力。化学反应可涉及氧原子添加到物质、从物质移除氢或分子实体损失或移除一个或一个以上电子,伴随或不伴随一个或多个质子的损失或移除。

[0039] 在一个方面中,本文的医药包装系统包含药剂容器作为一级包装,其具有氧可透过性且容纳液体氧敏感药物;二级包装,其囊封一级包装且具有极低的氧可透过性;和氧吸收剂,其置于二级包装内部或纳入其中。图 1 图解说明具有氧吸收剂 (2) 的医药包装系统实施例的不同配置,所述氧吸收剂是作为囊袋置于二级包装 (1) 内部且在注射器一级包装 (3) 下方 (图 1a)、在二级包装 (1) 的盖 4 中 (图 1b) 和作为罐紧挨着注射器一级包装放置 (图 1c)。还图解说明氧吸收剂直接位于注射器一级包装上的另一实施例 (图 1d)。在此情形中,氧吸收剂可直接胶合或粘结到一级包装的表面上或甚至整合到一级包装的厚度中。额外的配置在本文的医药包装系统的范围内。

[0040] 本文的医药包装系统的特征在于所述配置允许吸收和移除系统的所有组份中的氧。如实例展示,氧吸收剂预期地从二级包装移除氧。然而,令人惊讶地,氧吸收剂还从一级包装容器和液体移除氧,如将在实例 3 中描绘。图 2 描绘实例性医药包装系统的氧移除。此处,氧吸收剂 (2) 置于医药包装系统内部。因此,其以高转移速率 R3 移除二级包装 (1) 中存在的初始空气体积内的氧。吸收剂还以适度降低的转移速率 R2 移除一级包装容器 (3) 和其内含物 (在此情形中,注射器) 内的氧。此氧移除通过一级包装容器的氧可渗透组件促进。最后,包装系统的氧吸收剂在包装的存架寿命内移除穿过二级包装进入的氧。由于二级包装由具有极低的氧渗透性的材料制成,因此来自二级包装外部环境的氧转移速率 R1 极低。

[0041] 本质上,本文医药包装系统中的氧吸收剂导致吸收并移除二级包装、一级包装和一级包装内部的药物中的氧。氧吸收剂进一步移除随时间穿过二级包装进入的低氧。在此配置中,由于医药制造工艺而在一级和二级包装内部存在的残余氧量以及随时间从外部环境进入包装系统的氧降低且甚至消除。

[0042] 本文所述的医药包装系统的另一特征是医药包装系统在移除一级包装容器和二级包装中的初始氧之后在 0% 氧水平下维持延长时期。因此,本文所述的医药包装系统提供氧敏感药物的存架寿命的增加超过例如来自惰性气氛包装工艺 (例如,氮覆盖和 / 或脱气) 的常规包装和方法的存架寿命。在一些实施例中,本文所述的医药包装系统在一级和

二级包装中在 0% 氧水平下维持至少约 12 个月、至少约 15 个月、至少约 18 个月、至少约 24 个月、至少约 30 个月、至少约 36 个月、至少约 48 个月或至少约 60 个月。在某些情况下，本文所述的医药包装系统在一级和二级包装中在 0% 氧水平下维持至少 12 个月。在某些情况下，本文所述的医药包装系统在一级和二级包装中在 0% 氧水平下维持至少 24 个月。在某些情况下，本文所述的医药包装系统在一级和二级包装中在 0% 氧水平下维持至少 36 个月。

[0043] 一级包装

[0044] 本文所述的医药包装系统的一级包装容器容纳或含有呈液体形式的氧敏感药物。各种类型的容器适用于盛放氧敏感药物。所述容器的实例包括但不限于小瓶、注射器、安瓿、瓶子、药筒、卡普耳 (carpule) 和 i. v. 袋或药袋。在一些实施例中，本文所述的医药包装系统的一级包装容器是选自小瓶、注射器、安瓿、瓶子、药筒、卡普耳和袋。

[0045] 用于盛放氧敏感药物的小瓶一般具有开口，其正常地用弹性体封闭件封闭，中空针可穿过所述封闭件且经由其可将液体引入到小瓶中或从小瓶移除。小瓶通常由 I 型玻璃制成或可由塑料（例如 PET）制成。用于所述封闭件的适宜弹性体包括（例如）硫化弹性体和苯乙烯嵌段共聚物热塑性弹性体，以及天然橡胶、丙烯酸酯-丁二烯橡胶、顺-聚丁二烯、氯丁基橡胶或溴丁基橡胶、氯化聚乙烯弹性体、聚环氧烷聚合物、乙烯乙酸乙烯酯、氟硅酮橡胶、六氟丙烯-偏二氟乙烯-四氟乙烯三元共聚物、丁基橡胶、聚异丁烯、合成聚异戊二烯橡胶、硅酮橡胶、苯乙烯-丁二烯橡胶、四氟乙烯丙烯共聚物、热塑性-共聚酯、热塑性弹性体等等或其组合。

[0046] 注射器一般包含圆柱形筒，其通常由玻璃制成，但最近已由塑料材料制成，例如环烯烃聚合物或丙烯腈丁二烯苯乙烯 (ABS)、聚碳酸酯 (PC)、聚氧亚甲基 (POM)、聚苯乙烯 (PS)、聚对苯二甲酸丁二酯 (PBT)、聚丙烯 (PP)、聚乙烯 (PE)、聚酰胺 (PA)、热塑性弹性体 (TPE) 和其组合。所述注射器的筒利用弹性体柱塞操作，所述柱塞可沿所述筒推进以经由喷嘴喷射液体内容物。用于所述柱塞的适宜弹性体可基于与上文针对小瓶封闭件所提及相同的热塑性弹性体。安瓿是一种类型的密封小瓶，其一般通过折断安瓿的颈部或顶部打开。药筒和卡普耳是插入药物递送装置（例如，注射器或自动注射器）中的专用容器。最后，静脉袋和药袋典型地用于输注疗法或多剂量投与。

[0047] 对于较刚性的一级包装容器来说，玻璃是适宜材料，因为其提供各种益处。玻璃一般认为不透湿气且氧不渗透。替代群组材料环烯烃聚合物、聚丙烯或聚对苯二甲酸乙二酯适用于容器，因此其与玻璃相比典型地具有较少破裂问题且仍展现良好透明性。这些材料包括环烯烃共聚物，例如 Topas™ 聚合物（托帕斯高级聚合物 GmbH (Topas Advanced Polymers GmbH)）和环烯烃均聚物，例如 Crystal Zenith™ 聚合物（大京 (Daikyo)）。对于诸如袋等柔性一级包装容器来说，适宜材料包括具有氧屏障性的那些。

[0048] 关于对光具有敏感性的药物，一级包装容器应具有光屏障性，其可利用着色剂实现以产生经着色（例如，琥珀色、深蓝色）或不透明的一级包装容器。假如将由透明材料制成的一级包装放置于对光不透明的二级或三级包装材料中，那么其也是适宜的。

[0049] 在本文所述的医药包装系统的一个实施例中，一级包装容器为注射器。注射器且尤其皮下注射器可用于医疗领域中用于分配流体（包括药物）。常规注射器通常包括注射器筒，其具有在一端的开口和安置穿过相对端的柱塞机构。本文所述的医药包装系统中的

注射器含有用于分配的液体药物且在填充后随时间储存。其称为“预填充”注射器。预填充注射器的一个优点在于填充适当剂量的药物且可比在投与之前利用小瓶中的液体药物填充注射器的常规方法更迅速地递送到患者,由此节省时间、维持用于递送的一致剂量和体积并终结多剂量药物小瓶的污染和降解问题。用于本文所述的医药包装系统中的实例性注射器包括那些描述于美国专利第 6, 196, 998 号 ;第 6, 200, 627 号 ;第 6, 217, 550 号 ;第 6, 743, 216 号 ;第 7, 141, 042 号 ;第 8, 075, 535 号 ;和第 8, 652, 094 号 ;和美国专利申请案第 2013/0081974 号中者,其每一者关于其涉及注射器组装的揭示内容以引用的方式并入。

[0050] 在本文所述的医药包装系统中,一级包装容器还具有氧可渗透组件。如本文所用,“氧可渗透”是指允许氧穿过材料。某些橡胶、塑料和纸具有氧可渗透性且可模制成塞子、帽、密封件、隔膜和其它可经结构化或保护的组件。当氧可渗透组件分离在两个不同氧水平环境中时,氧可渗透组件允许氧通过以从较高氧水平环境到较低氧水平环境。随时间流逝,两个环境关于氧水平实现平衡。通常,这些材料也可渗透其它气体。同样地,氧可渗透组件允许(例如)经由气体(例如,环氧乙烷)或蒸汽灭菌的灭菌过程。举例来说,注射器一级包装容器可具有尖端帽,其是气体或氧可渗透的且允许注射器内部灭菌且如果注射器经填充也允许药物自身灭菌。因此,在一些实施例,一级包装容器是具有氧可渗透尖端帽的注射器,所述尖端帽可为单一材料尖端帽或双材料尖端帽。在实例性实施例中,注射器氧可渗透尖端帽包括橡胶部分。实例性尖端帽包括那些描述于美国专利第 5, 624, 402 号 ;第 6, 027, 482 号 和第 6, 190, 364 号中者,其每一者关于其涉及尖端帽的揭示内容以引用方式并入。

[0051] 二级包装

[0052] 本文所述的医药包装系统的二级包装组件囊封或环绕容纳液体药物的一级包装容器。在本文的实施例中,在将一级包装容器放置于二级包装中之后,将二级包装密封以防止任何污染以及氧进入。为进一步防止氧进入到二级包装中,二级包装是由具有极低氧分子可透过性的氧屏障材料构成。二级包装可为适于一级包装容器的任何包装类型,所述类型包括但不限于袋、药袋、盒、泡罩、罐、瓶子等等。同样地,二级包装可为刚性或柔性且具有任何形状和大小。二级包装的确切要求取决于各种因素,包括一级包装容器内部药物的化学性质、氧吸收剂的量和类型、一级包装容器的物理配置、气密密封方法、氮覆盖、真空和/或二级包装内部的其它经改变气氛、二级包装内部的初始氧浓度、药物的预期存架寿命等等。

[0053] 二级包装的氧屏障材料具有极低氧分子可透过性(例如,约 1 或更小 $\text{cm}^3\text{O}_2/\text{m}^2/\text{天, atm}$)。适用于二级包装的氧屏障材料的非限制性实例包括乙烯乙烯醇 (EVOH)、聚乙烯醇 (PVOH)、聚氯乙烯 (PVC)、聚偏二氯乙烯 (PVDC)、聚氯三氟乙烯 (PCTFE)、偏二氯乙烯 / 丙烯酸甲酯共聚物、聚酰胺和聚酯。金属箔(例如,铝)或 SiO_x 化合物可用于在二级包装中提供极低氧可透过性。金属化膜可包括溅射涂层或金属层(例如铝)到聚合物衬底(例如高密度聚乙烯 (HDPE)、低密度聚乙烯 (LDPE)、乙烯 / 乙烯醇共聚物 (EVOH)、聚丙烯 (PP)、聚对苯二甲酸乙二酯 (PET)(包括非晶形式 (APET) 和二醇改性形式 (PET-G))、聚萘二甲酸乙二酯 (PEN)、乙烯丙烯酸共聚物 (EAA) 和聚酰胺 (PA)) 的其它施加。或者,可使用氧化物涂覆的网状物(例如,铝氧化物或硅氧化物)以在二级包装中提供极低氧可透过性。氧化物涂覆的膜可包括涂层或氧化物(例如氧化铝或氧化硅)到聚合物衬底(例如高密度聚

乙烯 (HDPE)、低密度聚乙烯 (LDPE)、乙烯 / 乙烯醇共聚物 (EVOH)、聚丙烯 (PP)、聚对苯二甲酸乙二酯 (PET) (包括非晶形式 (APET) 和二醇改性形式 (PET-G))、聚萘二甲酸乙二酯 (PEN)、乙烯丙烯酸共聚物 (EAA) 和聚酰胺 (PA) 的其它施加。在一些实施例中, 二级包装包含选自以下组成的群组的氧屏障材料: EVOH、PVOH、PVC、PVDC、PCTFE、偏二氯乙烯 / 丙烯酸甲酯共聚物、聚酰胺、聚酯、金属化膜、氧化物涂覆的膜和其组合。

[0054] 氧屏障材料的实施例可以多膜形式存在。多层膜 (例如, 2、3、4、5 或 6 层膜) 可包含一种或一种以上先前描述的氧屏障材料, 且可包括非屏障材料 (例如 PET、聚乙烯 (PE) 和 / 或经涂覆 (例如粘土、蜡、塑料等等) 或未经涂覆的纸) 的额外层。适宜多层膜包括但不限于 PVC/EVOH、PET/EVOH、PET/EVOH/PE、PET/EVOH/PET、PE/EVOH/PE、PVC/PCTFE/EVOH、纸 / 铝 (Alu) / PE、PET/Alu/PE、纸 / PE / 箔 / PE、纸 / PET/Alu、经粘土涂覆的纸 / PE / 箔 / LDPE、纸 / LDPE / 箔 / EEA 和其相关膜。多个层可经由使用粘合剂 (例如聚烯烃掺合物 (聚 (α-烯烃) 的混合物) 或聚酰胺树脂) 粘结在一起。在一些实施例中, 二级包装包含氧屏障材料作为多层膜。在某些情况中, 多层膜为 PVC/EVOH、PET/EVOH、PET/EVOH/PE、PET/EVOH/PET、PE/EVOH/PE、PVC/PCTFE/EVOH、纸 / 铝 (Alu) / PE、PET/Alu/PE、纸 / PE / 箔 / PE、纸 / PET/Alu、经粘土涂覆的纸 / PE / 箔 / LDPE 或纸 / LDPE / 箔 / EEA。

[0055] 多层膜可由任何已知方法制得, 包括常规挤压、共挤压和 / 或层压工艺。同样地, 可使用常规制造工艺从用于二级包装的氧屏障材料制作袋、药袋、盒、泡罩、罐、瓶子或其它容器以及提供气密密封。气密密封在本文所述的医药包装系统中对于维持降低的氧水平很重要。实际上, 当二级包装不正确地密封或泄漏时, 在氧清除剂满负荷之后氧水平可迅速增加到 21%, 如实例 4 中所证实。任选地, 在一些实施例中, 气密密封在惰性环境 (例如, 氮覆盖) 下进行以降低二级包装的 空气体积中的初始氧水平。

[0056] 在一些实施例中, 二级包装为泡罩包装。泡罩包装已为包装行业已知且常用于包装医药和医疗装置, 例如固体剂型 (片剂、胶囊等等)、经皮贴片、注射器等等。术语“泡罩”是指底部网状物衬底, 其为刚性的且具有一个或一个以上与所包装的内容物 (在此情形中, 一级包装容器) 贴合且可将其保持就位的凹部。凹部可通过热成形、变形工艺 (例如基于铝的冷成形工艺) 或通过注射模制形成。对于二级包装为泡罩包装的本文所述的医药包装系统来说, 底部网状物衬底包含氧屏障材料 (例如, 具有 EVOH 层的多层膜)。取决于所用的材料和一级包装内部所储存药物的性质, 底部网状物衬底可为透明的或借助使用着色剂不透明。

[0057] 泡罩包装的另一组份为通过热密封层压到泡罩的顶部网状物压层 (“盖”)。顶部网状物盖通常是柔性的且可剥除泡罩以获得包装内容物。对于二级包装为泡罩包装的实施例来说, 顶部网状物盖还包含氧屏障材料, 例如金属 (例如, 铝) 箔。在某些情况下, 顶部网状物盖包含具有铝层和一个或一个以上额外层的多层膜。额外层包括经涂覆或未经涂覆的纸、PE 和 / 或 PET 层。在某些情况下, 顶部网状物盖包含含有纸、铝和 PET 层的膜。顶部网状物盖包含用于密封泡罩的压层。压层可通过包装行业中已知的方法施加到盖, 包括涂覆、挤压和层压。一种类型的压层是热可密度压层 (例如, 热塑性涂层)。顶部盖压层还涵盖其它粘合剂技术, 包括压敏粘合剂、光固化粘合剂和双组份 (例如, 环氧) 粘合剂。

[0058] 在实例性实施例中, 二级包装包含具有热成形透明壳的泡罩包装, 所述透明壳由包括 EVOH 的多层塑料膜 (底部网状物) 和包括铝层的多层纸 - 塑料热密封盖材料 (顶部

网状物)制成。

[0059] 在其它实施例中,提供适用于本文所述的医药包装系统的二级包装容器,其包括用于接收注射器筒的第一隔室和用于接收柱塞杆的第二隔室,所述柱塞杆与注射器筒分开并脱离。利用接收于第一隔室中的注射器筒和接收于第二隔室内的柱塞杆,柱塞杆的密封部件密封二级包装内的注射器筒和柱塞杆。此二级包装容器配置使得注射器的储存空间减小。在此方式中,当从二级包装移除柱塞杆和注射器筒之后,柱塞杆可经由塞子快速并容易地固定到注射器筒用于递送注射器内部所含的药物调配物。实例性注射器二级包装配置描绘于图 3 中。图 3 展示含有药物调配物的注射器筒 (30),其具有密封帽 (20) 和供使用者手指用的凸缘 (40) 且接收于第一隔室部分 (108) 中;和接收于二级包装 (92) 的第二隔室部分 (94) 中的柱塞杆 (14)。柱塞杆 (14) 可包含锁定并固定到注射器筒 (30) 的弹性指状件 (160)、易用性凸缘 (66)、用于将柱塞杆固定于二级包装的第二隔室的键槽 (78) 和允许利用氧吸收剂(未展示)移除氧的通风孔 (76)。具有注射器组件的二级包装利用密封盖板 (190) 密封。用于本文所述的医药包装系统的额外二级包装配置发现于美国专利申请案第 2013/0080974 号中,其关于注射器和包装组装以引用方式并入。

[0060] 氧吸收剂

[0061] 在本文所述的医药包装系统中,氧吸收剂从系统的所有组份吸收氧并将其移除。氧吸收剂预计具有任何大小或形状,包括囊袋、药袋、胶囊、标签、条带、贴片、罐、药筒、衬里、粘贴物等等,其置于二级包装内部以及自身作为二级包装的一部分,但也可整合到一级包装。在一些实施例中,氧吸收剂呈囊袋形式。在其它实施例中,氧吸收剂呈罐形式。在一些其它实施例中,氧吸收剂呈标签形式。在再其它实施例中,氧吸收剂呈条带形式。在其它实施例中,氧吸收剂为粘着到二级包装或一级包装的粘贴物或标签。在再其它实施例中,氧吸收剂自身作为二级包装的一部分纳入,例如二级包装的盖、膜或密封件。二级包装和氧吸收剂配置的非限制性实例描绘于图 1 中。具有氧吸收剂用于吗啡调配物的实例性二级包装描述于实例 8 中。

[0062] 用于氧吸收剂的适宜材料包括通过化学键结与其反应、一般形成金属氧化物组份来移除氧的基于金属的物质。基于金属的物质包括元素铁以及铁氧化物、铁氢氧化物、碳化铁等等。用作氧吸收剂的其它金属包括镍、锡、铜和锌。基于金属的氧吸收剂通常呈粉末形式以增加表面积。基于金属的氧吸收剂的粉末是通过任何已知方法形成,包括但不限于雾化、碾磨、粉碎和电解。用于氧吸收剂的额外材料包括低分子量有机化合物,例如抗坏血酸、抗坏血酸钠、邻苯二酚和苯酚、活性炭和纳入树脂和催化剂的聚合物材料。在医药包装系统的一些实施例中,氧吸收剂为基于金属的氧吸收剂。在医药包装系统的某些情况中,氧吸收剂为基于铁的氧吸收剂。在医药包装系统的其它情况中,氧吸收剂是呈罐形式的基于铁的氧吸收剂。

[0063] 氧吸收剂和二级包装

[0064] 本文的医药包装系统中的氧吸收剂的特征是迅速吸取二级包装中存在的氧。在环境温度和压力 (1atm) 中的氧的浓度为约 21%。当在空气中在周围条件中组装本文所述的医药包装系统时,二级包装内部的环境初始也处于 21% 氧水平。在实例 3 和图 7 和 8 中,医药包装系统中的氧吸收剂在 1 到 3 天内使二级包装中的氧水平降低到 0%。因此,在一些实施例中,氧吸收剂使二级包装中的氧在初始包装组装之后的约 7 天、约 6 天、约 5 天、约 4 天、

约 3 天、约 2 天或约 1 天内降低到 0%。在一些实施例中,氧吸收剂使二级包装中的氧在约 1 到 7 天内降低到 0%。在一些实施例中,氧吸收剂使二级包装中的氧在约 1 天到 3 天内降低到 0%。在一些实施例中,氧吸收剂使二级包装中的氧在初始包装组装之后降低约 35%、约 50%、约 60%、约 65%、约 70%、约 75%、约 80%、约 85%、约 90%或约 95%空气中的总氧/天。在某些情况下,氧吸收剂使二级包装中的氧降低约 50%/天。在其它情况下,氧吸收剂使二级包装中的氧降低约 75%/天。在另一些情况下,氧吸收剂使二级包装中的氧降低约 90%/天。在其它实施例中,氧吸收剂使二级包装中的氧在初始包装组装之后降低约 35%到约 75%、约 50%到约 80%或约 65%到约 90%/天。

[0065] 在其它实施例中,氧吸收剂降低约 2 到约 10cc 氧/天, atm;约 3 到约 8cc 氧/天, atm;或约 4 到 6cc 氧/天, atm 在二级包装中。在某些情况下,在二级包装中氧吸收剂降低约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9 或约 10cc 氧/天, atm。在一些情况下,氧吸收剂降低约 4cc 氧/天, atm。在其它情况下,氧吸收剂降低约 6cc 氧/天, atm。在另一些情况下,氧吸收剂降低约 8cc 氧/天, atm。

[0066] 氧吸收剂的另一特征在于在移除初始氧之后在二级包装中在 0%氧水平下维持延长时期。在一些实施例中,氧吸收剂在二级包装中在 0%氧水平下维持药物的整个存架寿命。在一些实施例中,氧吸收剂在二级包装中在 0%氧水平下维持至少约 12 个月、至少约 15 个月、至少约 18 个月、至少约 24 个月、至少约 30 个月、至少约 36 个月、至少约 48 个月或至少约 60 个月。在某些情况下,氧吸收剂在二级包装中在 0%氧水平下维持至少 12 个月。在某些情况下,氧吸收剂在二级包装中在 0%氧水平下维持至少 24 个月。在某些情况下,氧吸收剂在二级包装中在 0%氧水平下维持至少 36 个月。

[0067] 氧吸收剂和一级包装

[0068] 本文的医药包装系统中的氧吸收剂的有利特征是吸收并移除一级包装和液体药物自身中存在的氧。令人惊讶地,发现实例性包装系统中的氧吸收剂还随时间移除一级包装和液体中的残余氧达 0%氧水平。通过氮鼓泡脱气的液体仍含有大约 1%残余氧水平、或大约 400 十亿份数 (ppb) 氧或大约 7.6mmHg 的分压。如随后将在说明书中参照实例 3 和图 9 说明和描述,实例性医药包装系统中的氧吸收剂使一级包装和内部液体中的残余氧水平(大约 1%) 在 1 到 3 个月内降低到 0%。因此,在一些实施例中,氧吸收剂使一级包装中的氧在初始一级包装在惰性条件下组装之后的约 3 个月、约 2 个月或约 1 个月内降低到 0%。在一些实施例中,氧吸收剂使一级包装中的氧在初始一级包装在惰性条件下组装之后降低约 35%、约 50%、约 60%、约 65%、约 70%、约 75%、约 80%、约 85%、约 90%或约 95%的残余氧/月。在某些情况下,氧吸收剂使一级包装中的氧降低约 50%/月。在其它情况下,氧吸收剂使一级包装中的氧降低约 75%/月。在另一些情况下,氧吸收剂使一级包装中的氧降低约 90%/月。在其它实施例中,氧吸收剂使一级包装中的氧降低约 35%到约 75%、约 50%到约 80%或约 65%到约 90%/月。

[0069] 在其它实施例中,氧吸收剂使一级包装中的氧在初始一级包装在惰性条件下组装之后在一级包装中所含液体中降低约 150ppb 氧、约 200ppb 氧、约 250ppb 氧、约 300ppb 氧、约 350ppb 氧或约 400ppb 氧/月。在某些情况下,氧吸收剂使一级包装中所含液体中的氧降低约 200ppb 氧/月。在其它情况下,氧吸收剂使一级包装中所含液体中的氧降低约 300ppb 氧/月。在另一些情况下,氧吸收剂使一级包装中所含液体中的氧降低约 400ppb 氧/月。

在其它实施例中,氧吸收剂使一级包装中所含液体中的氧在初始一级包装在惰性条件下组装之后降低约 150ppb 到约 300ppb 氧、约 250ppb 到约 350ppb 氧或约 300ppb 到约 400ppb 氧 / 月。

[0070] 在其它实施例中,氧吸收剂使一级包装中的氧分压在初始一级包装在惰性条件下组装之后在一级包装中所含液体中降低约 2.5mmHg、约 3.0mmHg、约 3.5mmHg、约 4.0mmHg、约 4.5mmHg、约 5.0mmHg、约 5.5mmHg、约 6.0mmHg、约 6.5mmHg、约 7.0mmHg 或约 7.5mmHg / 月。在某些情况下,氧吸收剂使一级包装中所含液体中的氧分压降低约 2.5mmHg / 月。在其它情况下,氧吸收剂使一级包装中所含液体中的氧分压降低约 5.0mmHg / 月。在另一些情况下,氧吸收剂使一级包装中所含液体中的氧分压降低约 7.5mmHg / 月。在其它实施例中,氧吸收剂使一级包装中所含液体中的氧分压在初始一级包装在惰性条件下组装之后降低约 2.5mmHg 到约 5.0mmHg、约 3.5mmHg 到约 6.0mmHg 或约 5.0mmHg 到约 7.5mmHg / 月。

[0071] 在一些实施例中,氧吸收剂在移除初始氧之后在一级包装中还在 0% 氧水平下维持延长时期。在一些实施例中,氧吸收剂在一级包装中在 0% 氧水平下维持药物的整个存架寿命。在一些实施例中,氧吸收剂在一级包装中在 0% 氧水平下维持至少约 12 个月、至少约 15 个月、至少约 18 个月、至少约 24 个月、至少约 30 个月、至少约 36 个月、至少约 48 个月或至少约 60 个月。在某些情况下,氧吸收剂在一级包装中在 0% 氧水平下维持至少 12 个月。在某些情况下,氧吸收剂在一级包装中在 0% 氧水平下维持至少 24 个月。在某些情况下,氧吸收剂在一级包装中在 0% 氧水平下维持至少 36 个月。

[0072] 本文医药包装系统的感兴趣性质在于在通过氧吸收剂移除一级和二级包装中的氧之后,二级包装环境中的空气压力低于大气压力,因此存在真空效应。

[0073] 氧吸收剂容量

[0074] 本文所述的医药包装系统的氧吸收剂的吸收氧的容量涵盖足以使一级和二级包装中的初始氧水平以先前实施例中所述的速率降低到 0% 氧水平的容量并在 0% 氧水平下维持先前实施例中所述的时期。氧吸收容量可根据二级包装中所用的材料、二级包装的面积以及二级和一级包装中的初始氧的量来最优化。举例来说,在二级包装具有极低氧可透过性时吸收剂的氧吸收容量减小,而当二级包装由更具氧渗透性的材料制成时吸收剂的氧吸收容量增加。此更详细地说明于实例 3 和图 7 中。氧吸收容量大于在医药包装系统的存架寿命中总氧量所需的容量(即,过填充容量)也在本文所述的医药包装系统的实施例的范围内。额外容量可允许在用于医药包装系统组装的处置过程中有较大的缓冲。

[0075] 在一些实施例中,实例性氧吸收剂容量在约 10cc (cm³, atm) 到约 50cc 氧吸收容量、约 15cc 到约 40cc 氧吸收容量或约 20cc 到约 30cc 氧吸收容量的范围内。在一些实施例中,医药包装系统中的氧吸收剂的氧吸收剂容量为约 10cc、约 15cc、约 20cc、约 25cc、约 30cc、约 35cc、约 40cc、约 45cc 或约 50cc 氧吸收容量。在某些情况下,医药包装系统中的氧吸收剂的氧吸收剂容量为约 15cc。在某些情况下,医药包装系统中的氧吸收剂的氧吸收剂容量为约 30cc。

[0076] 包装组装

[0077] 在本文所述的医药包装系统的制备中,在一些实施例中,包装是在含有惰性气体的环境中(即,在惰性包装条件下)组装,以降低一级和 / 或二级包装中的初始氧浓度。在惰性包装条件下包括利用惰性气体冲洗或覆盖一级和 / 或二级包装容器以及通过惰性气

体使药物调配物脱气的使用。惰性气体（例如，氮、氩、CO₂、氦等）的使用限制药物 调配物对氧的暴露。在一些实施例中，液体药物调配物也通过惰性气体喷射或鼓泡来移除液体中的氧。然后在惰性气体下将溶液填充到一级容器中、且在一些实施例中二级包装并密封。

[0078] 本文所述的医药包装系统可从在环境条件（其中氧浓度为约 21%）下包装的一级包装容器移除氧，如实例 5 和图 12 中所描述。然而，从水平 21% 的氧移除缓慢，如实例中所示，且因此，并不推荐在环境条件中的一级包装，因此在大量残余氧在其缓慢移除之前可导致降解。

[0079] 氧敏感药物

[0080] 如本文所用，术语“药物”是指医药活性成份和任何含有所述医药活性成份的医药液体组合物。医药液体组合物包括例如溶液、悬浮液、乳液等等形式。这些医药液体组合物可经口或通过注射投与。

[0081] 任何氧敏感的药物（即，可由于暴露于氧而分解）均适于纳入本文所述的医药包装系统中。氧敏感药物包括那些具有胺（作为盐或游离碱）、硫化物、烯丙醇、酚和可与氧具有反应性的其它化学基团者。氧敏感药物的非限制性实例包括吗啡、氢吗啡酮、异丙嗪、多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素、酯化雌激素、麻黄碱、假麻黄碱、对乙酰氨基酚、布洛芬、达氟沙星、红霉素、盘尼西林、环孢菌素、甲基多巴乙酯、西替利嗪、地尔硫卓、维拉帕米、美西律、氯噻嗪、卡马西平、司来吉兰、奥昔布宁、维生素 A、维生素 B、维生素 C、L- 半胱氨酸、L- 色氨酸等等。在一些实施例中，本文所述的医药包装系统的一级包装容器含有吗啡。在其它实施例中，本文所述的医药包装系统的一级包装容器含有氢吗啡酮。在其它实施例中，本文所述的医药包装系统的一级包装容器含有异丙嗪。

[0082] 本文所述的医药包装系统中的氧敏感药物在各种储存条件（包括周围、中间和加速条件）中是稳定的。本文所用的稳定性是指调配物在其特定存架寿命期间符合所有稳定性准则，如在美国药典 (USP) 或药物产品的等效专著（特定地用于药物物质的分析）和 ICH Q3B 指南关于杂质的现行稳定性准则中所定义。所有关键质量属性在整个调配物的存架寿命中需要保持在其可接受范围中。作为实例，对于稳定的吗啡调配物来说，药物物质（即，吗啡）的分析是在 [90.0% -110.0%] 范围中，如根据美国药典和 ICH Q3B 指南，所有已知（即，经识别）降解产物（例如假吗啡、氢吗啡酮、吗啡 -N- 氧化物等等）以及未知的降解产物必须不超过 (NMT) 0.2%。本文所述的医药包装系统中的氧敏感药物的稳定性是通过 HPLC、UPLC 或任何其它已知分析方法来评估。

[0083] 在一些实施例中，氧敏感药物当在本文所述的医药包装系统中储存时在周围条件（例如，25℃ /60% RH）中稳定至少 12 个月、至少 15 个月、至少 18 个月或至少 24 个月。在某些情况中，氧敏感药物当在本文所述的医药包装系统中储存时在周围条件中稳定至少 24 个月。在其它实施例中，氧敏感药物当在本文所述的医药包装系统中储存时在中间条件（例如，30℃ /65% RH）中稳定至少 6 个月、至少 8 个月、至少 10 个月或至少 12 个月。在某些情况中，氧敏感药物当在本文所述的医药包装系统中储存时在中间条件中稳定至少 12 个月。在其它实施例中，氧敏感药物当在本文所述的医药包装系统中储存时在加速条件（例如，40℃ /75% RH）中稳定至少 4 个月、至少 5 个月或至少 6 个月。在某些情况中，氧敏感药物当在本文所述的医药包装系统中储存时在加速条件中稳定至少 6 个月。

[0084] 本文所述的医药包装系统还适于包含氧敏感赋形剂的医药液体组合物。医药组合

物中氧敏感赋形剂的降解可导致在组合物变色、组合物降低的性能或效力和 / 或与活性医药成份的有害反应性范围内的各种效应。受益于本文所述的医药包装系统的氧敏感赋形剂的非排他性实例包括聚环氧乙烷 (PEO) 或聚乙二醇 (PEG) 和聚氧化乙烯烷基醚。

[0085] 试剂盒和制品

[0086] 对于本文所述的医药包装系统,还描述试剂盒和制品。所述试剂盒包含医药包装系统中组装在一起的组份中的每一者且可任选地包含环绕二级包装的外包装。试剂盒还可用于特定药物的单位多个医药包装系统以能够进行多次投药 (例如,用于一周的每日服用药物的试剂盒)。试剂盒中的多个医药包装系统也可含有用于例如药物组合或轮换目的的不同药物。

[0087] 试剂盒可包含一个或一个以上从关于医药包装系统的商业和使用者观点来看所需的额外组份 (例如额外装置)。所述物质的非限制性实例包括但不限于缓冲剂、稀释剂、过滤器、针、注射器;适配器、废物贮器、和 / 或列示含量和 / 或使用说明的标签以及带有与医药包装系统相关的使用说明的包装插页。通常还将包括一套说明书。

[0088] 标签可位于二级包装上或伴随二级包装提供。当将形成标签的字母、数字或其它符号粘附、模制或蚀刻到容器本身上时,标签可位于二级包装上;当二级包装存在于还容纳一级包装容器的贮器或载体内时,标签可伴随二级包装提供 (例如,作为包装插页)。标签可用于指示待用于特定治疗应用的内容物。标签还可指示内容物在 (例如) 本文所述方法中的使用说明。

[0089] 实例

[0090] 实例 1 :二级包装配置和分析设备

[0091] 研发实例性二级包装并在随后实例 2 到 4 中关于氧水平进行分析。不同配置允许比较材料关于氧屏障性质的性能;氧吸收剂行为和性能;和动力学以及对注射器内部氧量的影响。另外,测试两个系统在二级包装中的氧移除:在密封包装之前氮冲洗或利用氧吸收剂。

[0092] 一级包装容器:将经脱气的水填充于具有氧可渗透尖端帽的 1.25mL 玻璃注射器 (Hypak™, 美国 BD 公司 (Becton Dickinson&Co.)) 中。在填充之前将 OxyDot® 氧传感器 (氧水平的视觉指示器) 粘贴到注射器筒内部。

[0093] 二级包装:用于二级包装的材料包括普通 APET 膜,其没有特定气体屏障性质;和包括 EVOH 层作为气体屏障的多层膜。所选氧吸收剂包括囊袋中的吸收剂、粘贴物上的吸收剂和包埋于网状物膜中的吸收剂。下表中描述八种不同的所测试配置:

[0094]

配置	底部网状物	顶部网状物	氧移除
A	APET	纸/Alu25μm/PE	N ₂ 冲洗
C	PET/EVOH/PE	PET/Alu8μm/PE	N ₂ 冲洗
D	PVC/PCTFE/EVOH	oPA/Alu45μm/PVC	N ₂ 冲洗
E	APET	纸/Alu20μm/PE	O ₂ 吸收剂囊袋 30cc
E bis	APET	纸/Alu20μm/PE	O ₂ 吸收剂标签 15cc
F	PET/EVOH/PE	PET/Alu8μm/PE	O ₂ 吸收剂标签 15cc
G	PET/EVOH/PE	Sealed Air OS	通过顶部网状物 12cc
O	PET/EVOH/PET	纸/Alu20μm/PE	N ₂ 冲洗

[0095] APET :非晶形聚对苯二甲酸乙二酯

[0096] PET :聚对苯二甲酸乙二酯

[0097] EVOH :乙烯乙烯醇

[0098] PE :聚乙烯

[0099] PVC :聚氯乙烯

[0100] PCTFE :聚氯三氟乙烯

[0101] Alu :铝

[0102] Sealed Air OS :氧清除剂膜,由密封空气公司 (Sealed Air Company) 供应

[0103] 利用两个膜 (底部网状物和顶部网状物) 制备药袋,用其包裹注射器并随后密封。四种配置利用氮冲洗来准备 (配置 A、C、D 和 O)。这些药袋的密封是在手套箱中利用手动密封夹实施。在密封之前,将 **OxyDot®** 氧传感器粘贴到药袋内部。其它配置含有一种类型的氧吸收剂 (配置 E、E bis、F 和 G)。这些是在 O₂ 水平为大约 21% 的环境空气中密封。药袋尺寸为大约 130mm×90mm 且注射器内部的体积为约 30mL 到 35mL。

[0104] 分析设备 :用于测量药袋和注射器内部氧水平的设备包括氧分析仪,其通过读取 **OxyDot®** 视觉指示器 (氧敏分析仪 (OxySense Analyzer)) 测量氧水平 ;ABL5 血液气体分析仪 (辐射仪),其测量注射器的水中的氧水平。

[0105] 储存 :在以下实例 2 到 4 中,将二级包装中的注射器置于 25℃ /60% 相对湿度 (RH) 下的人工气候室中。

[0106] 实例 2 :氮冲洗包装中的氧水平

[0107] 药袋环境中的氧

[0108] 下表描绘配置 A、C、D 和 O 的氧水平。

[0109]

配置中的氧%										
配置/ 天	0	14	30	60	90	120	150	180	210	360
A	0.06	0.44	0.93	1.83	2.62	3.34	3.98	4.6	5.18	7.91
C	0.16	0.22	0.33	0.48	0.65	0.8	0.97	1.14	1.24	1.91
D	0.27	0.33	0.47	0.53	0.57	0.55	0.6	0.65	0.65	0.79
O	0.83	0.96	1.09				1.19	1.25	1.4	1.45

[0110] 图 4 是上表的图形表示且描绘氮冲洗药袋中的氧进入（配置 A、C、D 和 O）。配置 A、C、D 和 O 所有均经制备具有铝箔顶部网状物。由于铝箔具有极强的氧屏障性质，因此顶部网状物对氧进入的影响可以忽略。因此，图表基本上允许底部网状物屏障性质之间的直接比较。

[0111] 在研究开始时（天数 = 0），除配置 O 具有低于 1% 的氧水平以外，所有配置中的氧水平为约 0%。包含不具有氧屏障性质的 APET 膜的配置 A 允许氧的稳态进入。在研究结束时（天数 = 360），配置 A 的氧水平为约 8%。其它配置 C、D 和 O 对氧渗入展示良好的屏障性质。然而，这些配置仍允许氧进入达某一程度，因为药袋内部的氧水平在研究终点之前增加（例如，C 为 2%，D 为 1%）。

[0112] 注射器环境中的氧

[0113] 图 5 展示配置 A、C 和 D 中的经填充注射器中的氧水平。用经脱气的水填充的注射器在 t_0 时具有大约 1% 的残余氧。根据图 5，所有注射器的氧水平在 1 个月后接近 0% 氧。预计，由于配置 A、C 和 D 的药袋环境具有比其注射器低的氧水平（参见图 4），因此根据菲克定律 (Fick's law)，注射器外部降低的氧水平促使注射器内部的残余氧进入，如通过尖端帽渗透性变得方便。

[0114] 然而，在药袋环境中的氧水平与注射器筒内部的氧水平之间观察到滞后现象（滞后效应）。此通过以下观察结果而更显著：1 年后，C 和 D 配置中的注射器（置于 EVOH 膜）保持 0% 氧水平，而相应药袋中的氧水平稍微增加（C 为 2%，D 为 1%）。此效应在配置 A 中更突出，其中 A 中的注射器（置于普通 APET 膜中）保持在 0% 氧多于 6 个月，此后在大约第 7 个月之后氧水平开始增加，在研究结束时达到 2%。与此相比，配置 A 的药袋环境中的氧水平持续增加，在在研究结束时达到 8%。图 6 描绘仅配置 A 的药袋与注射器之间的氧水平的此滞后现象。

[0115] 预计，滞后现象可归因于具有固有氧吸收容量作为其感测容量的一部分的氧传感器（OxyDot®）。

[0116] 实例 3：具有氧吸收剂的包装中的氧水平

[0117] 药袋环境中的氧

[0118] 关于药袋内部和注射器环境的氧水平来检查配置 E、E bis、F 和 G。此研究允许比较用于二级包装的不同材料和氧吸收剂类型。图 7 展示在 25°C /60% RH 下储存 360 天时

药袋环境中的氧水平。如实例 1 中所述,配置 E、E bis、F 和 G 在周围空气环境中在 21% 氧下密封。在 t_0 时的偏移认为是药袋的密封与氧水平测量之间的时间所致。在 2 到 3 天后,所有配置 (E、E bis、F 和 G) 的药袋环境均处于 0% 氧。此指示氧吸收剂迅速吸收药袋内的初始氧含量。图 8 以 8 天标度图表更详细描绘迅速吸收。1 年之后,观察到配置 E 和 F 在药袋环境中仍处于 0% 氧 (图 7)。对于 E bis,氧水平在 6 个月后开始增加,在 1 年终点时达到约 5% 的水平。药袋 G 包含具有约 12cc O_2 的容量的氧吸收顶部网状物膜。然而,配置 G 中的药袋环境中的氧水平在 1 个月 after 开始增加,且在前 6 个月内氧水平为约 2%,此指示氧吸收容量不足。

[0119] 关于配置 E 和 F,结果指示膜屏障性质 (氧转移速率) 与氧吸收剂容量之间的比率可经操纵以在研究结束时提供 0% 氧环境。因此,具有差的屏障 (APET) 和大的 O_2 吸收剂容量 (30cc) 的二级包装 (即,配置 E) 和具有良好的屏障 (EVOH) 和小的 O_2 吸收剂容量 (15cc) 的二级包装可提供相同的结果 (0% 药袋氧水平)。

[0120] 配置 E bis 具有相同的二级包装材料,但具有较小容量的 O_2 吸收剂 (15cc 相对于 E 的 30cc)。图 7 的结果指示由于 APET 膜的差屏障性质, O_2 吸收剂的总容量在 6 个月时消耗完。因此氧进入与配置 A 相当,即,在 6 个月内吸取 5% 氧。结果还展示,具有包埋于聚合物基底膜中的氧吸收剂的配置 G 具有最慢的氧移除 (3 天达到 0% 氧)。最后,结果展示,氧吸收动力学极快且可在约 2 到 3 天内移除药袋中的氧的总量 (大约 6cc 到 7cc 的 O_2)。

[0121] 出乎意料地,还观察到一些配置中实现比大气压力低的二级包装空气压力且产生类真空效应。

[0122] 注射器环境中的氧

[0123] 图 9 描绘在配置 E、F 和 G 中注射器环境的氧水平。经脱气的水填充的注射器在 t_0 时具有大约 1% 的残余氧。1 个月后,配置 E、F 和 G 的注射器中的氧水平为 0% 氧。结果表明,系统倾向于在注射器的外部 (0%) 与内部实现氧水平平衡。然而,令人感兴趣的是,尽管在 1 年之后药袋中的氧稍微增加 (4% 氧),但注射器 G 中的氧水平保持接近 0% 氧。

[0124] 实例 4:二级包装配置的密封效应和氧水平

[0125] 图 10 图解说明来自具有有缺陷密封的配置 E 和 G 的许多药袋。如先前所述,具有氧吸收剂的所有药袋均在 21% 氧水平下密封。图 10 的结果展示,这些样品中的大多数达到 0% 氧且在不同的时间点恢复到高达 21%,此取决于每一样品的泄漏速率或某一时间之后密封带的破裂。尽管氧吸收剂的过大大小 (E 中的 30cc 容量对药袋体积中的 7cc 纯氧),但如果包装泄漏,药袋中的氧水平可极快地恢复到 21%。配置 E 的大量有缺陷药袋表明,一些材料具有比其它材料好的密封性能且考虑用于二级包装。

[0126] 实例 5:在具有氧吸收剂的泡罩包装中在周围条件下 (约 21% O_2) 填充的注射器的氧水平

[0127] 此研究评估在周围条件下 (O_2 浓度为约 21%) 填充的注射器的氧水平和抽取动力学。利用以下材料在周围条件下 (约 21% O_2) 下制备含有体积约 32cc 的氧吸收剂的三种不同泡罩配置 ($n = 10$, 每一配置):

[0128]

配置	底部网状物	顶部网状物	氧吸收剂
1 (◆)	PET/EVOH/PE 500μm	纸/Alu9μm/PE	囊袋 30 cc
2 (■)	PET/EVOH/PET 457μm	纸/PET/Alu20μm	罐 30 cc
3 (▲)	PET/EVOH/LDPE 457μm	纸/Alu9μm/PE	罐 30 cc

[0129] 用纯化水（未脱气）填充具有氧可渗透尖端帽的 1.25mL 玻璃注射器（Hypak™，美国 BD 公司且随后置于以上泡罩包装中的一者中。因此，水含有 8ppm 的初始氧水平（与空气在 21% 氧下实现平衡）。在填充之前将 OxyDot® 氧传感器（氧水平的视觉指示器）粘贴在注射器筒内部。在根据实例 1 中所述的方法评估泡罩包装和注射器中的氧水平。

[0130] 泡罩环境中的氧

[0131] 对于所有三种配置，1 天之后泡罩包装中的氧水平为 0 且直到研究结束时（360 天）保持在 0（图 11）。此指示，氧吸收的动力学远快于氧渗透流动穿过泡罩。在图 11 中，在 T0（时间零）下的氧浓度应为 21%，但样品制造与测量之间的时间延迟（几个小时的跨度）足以在第一测量点获得较低浓度。

[0132] 注射器环境中的氧

[0133] 对于在周围条件下（氧为 21%）填充且置于具有氧吸收剂的泡罩包装中的注射器，注射器中的氧水平在 6 个月内减小到 5%，且所有三种泡罩配置大约 1 年小于 2%（图 12）。图 12 中的趋势线似乎遵循指数曲线。

[0134] 此研究展示，从注射器内部的氧抽取流动是相对缓慢的过程：其耗费约 6 个月使氧水平减小到约 5%，且耗费 1 年使氧水平到约 2%。此缓慢动力学指示，在周围条件下填充的注射器将使注射器的内容物暴露于约 6 个月的氧暴露，因此可能具有高氧化 / 降解风险。尽管包装最终在大约 1 年中使注射器中的氧水平降至低于 2%，但建议在惰性（即，氮）条件下填充注射器以防止降解的可能性。

[0135] 实例 6：在各种填充和包装条件下的注射器中氧水平

[0136] 图 13 汇总各种填充和包装条件下在过去 1 年中注射器中的氧水平。对于在具有约 1% O₂ 水平的惰性条件中（脱气，N₂ 冲洗）填充且置于周围空气中储存（无二级包装）的注射器，氧水平最终在大约 1 年内增加到 21%（▲）。对于在具有约 1% O₂ 水平的惰性条件中（脱气，N₂ 冲洗）填充且置于具有吸收剂的氧屏障包装中注射器，氧水平在约 1 个月内减小到 0 且约 1 年后仍保持 0（◆）。在周围条件下（O₂ 水平为约 21%）填充且置于具有吸收剂的氧屏障包装的注射器，氧水平在 1 年后减小到约 1%（■）。

[0137] 实例 7：吗啡调配物在没有氧吸收剂的一级和二级包装中的加速稳定性研究

[0138] 根据下表制备 2mg/mL 和 10mg/mL 吗啡调配物。

[0139]

材料	2mg/mL	10mg/mL
硫酸吗啡五水合物	2.00mg	10.00mg
氯化钠	8.40mg	7.50mg
柠檬酸钠二水合物	2.30mg	3.45mg
柠檬酸单水合物	0.74mg	1.11mg
依地酸二钠二水合物	0.111mg	0.111mg
氯化钙二水合物	0.053mg	0.053mg
注射用水	s. q. f 1mL	s. q. f 1mL

[0140] 在具有氧可渗透塞子的 1.25mL 玻璃注射器 (Hypak™) 中在 ICH 加速条件下在 40℃ /75% RH 下评价 2mg/mL 和 10mg/mL 吗啡调配物 6 个月。将含有吗啡调配物的注射器置于具有纸盖背衬的 PET (聚对苯二甲酸乙二酯) 材料的二级泡罩包装中。

[0141] 在 40℃ /75% RH 下储存 6 个月之后的稳定性分析结果揭示,两个浓度的吗啡含量均保持在规格参数内 (NMT ±10% 变化)。2mg/mL 调配物中的分析值保持稳定,而 10mg/mL 调配物中的吗啡分析值稍微减小,但仍在规格内。类似地,总杂质水平随时间规律地增加,但对于两种浓度来说仍保持低于规格 (NMT 1.5%)。经过 6 个月储存期,pH 值仍保持稳定。

[0142] 关于个别杂质,在 2mg/mL 和 10mg/mL 两种吗啡调配物中,在 1 个月储存期之后出现假吗啡且在储存时期内规律地增加。在 6 个月储存结束时,此杂质超过规格极限 (NMT 0.2%)。下表描述 2mg/mL 吗啡调配物中假吗啡随时间的浓度:

[0143]

氧屏障包装中的 2 mg/mL 吗啡-假吗啡含量					
	T0	T1 个月	T2 个月	T3 个月	T6 个月
批料 1	0	0.05	0.05	0.1	0.21
批料 2	0	0.05	0.06	0.11	0.23
批料 3	0	0.06	0.06	0.11	0.24

[0144] 图 14 描绘在三个不同批料的 2mg/mL 调配物中假吗啡随时间的存在。在 10mg/mL 调配物中假吗啡以较高速率增加且较早达到规格极限 (数据未展示)。

[0145] 实例 8:吗啡调配物在具有氧吸收剂的一级和二级包装中的加速稳定性研究

[0146] 为提高实例 7 的吗啡调配物稳定性和存架寿命,研发具有氧吸收剂的二级包装。

[0147] 替代泡罩包装包括热成形透明壳,其由包括 PET 和 EVOH (乙烯 乙烯醇) 的多层塑料膜 (底部网状物) 和由纸、PET 和铝箔制成的热密封封盖材料 (顶部网状物) 制成。底部网状物的 EVOH 层呈现极低氧分子可透过性且铝箔不可渗透任何气体。因此,此泡罩包装限制大气氧重新进入二级包装中。将氧吸收剂 (30cc 容量) 置于泡罩内部。此吸收剂包括填充在由 HDPE 塑料制成的罐中的铁粉末配方且起到吸收二级包装中存在的任何氧的作用。然后将含有吗啡调配物的一级包装容器 (即,注射器) 置于此替代泡罩包装中。

[0148] 类似于先前实例评估在 40℃ /75% RH 下的加速条件达 6 个月。对于两个浓度来说,吗啡含量均随时间保持稳定且结果符合规格 (90-110%)。然而,利用具有氧吸收剂配置的二级包装,杂质曲线且更具体来说假吗啡杂质有极大改良。对于两个浓度的所有批料,

总杂质含量的最高结果极低且保持远远低于规格极限 (NMT 1.5%)。假吗啡含量极低且甚至低于定量极限。在加速条件中假吗啡含量经 6 个月储存期的结果呈现于下表中：

[0149]

	氧屏障包装中的 2 mg/mL 吗啡-假吗啡含量				
	T0	T1 个月	T2 个月	T3 个月	T6 个月
批料 1	ND	0.05	0.03	0.04	0.04
批料 2	ND	0.05	0.03	0.04	0.03
批料 3	ND	0.04	0.01	0.02	0.01

[0150]

	氧屏障包装中的 10 mg/mL 吗啡-假吗啡含量				
	T0	T1 个月	T2 个月	T3 个月	T6 个月
批料 1	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03
批料 2	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02
批料 3	0.02	0.02	0.03	0.02	0.03

[0151] 如上所示,假吗啡含量也保持远低于规格极限 (NMT 0.2%)。实例中的数据展示,在利用具有氧吸收剂的二级包装系统包装的批料上 获得的稳定性结果展示调配物与缓冲剂和螯合系统的组合、在氮下进行制造工艺和具有氧吸收剂的氧屏障包装确保良好保护吗啡调配物对抗氧化反应。

[0152] 吗啡调配物在氧屏障包装中与在标准包装中的比较

[0153] 在另一研究中,在标准包装(即,没有氧屏障二级包装和/或氧吸收剂)和在氧屏障包装(即,具有氧屏障二级包装和氧吸收剂)中在周围条件(25℃/60% RH)和加速条件(40℃/75% RH)下检查 2mg/mL 吗啡调配物的稳定性。下表展示在周围和加速条件二者下,具有氧屏障包装的吗啡调配物中的假吗啡含量较低且低于规格极限,而具有标准包装的吗啡调配物具有不可接受的假吗啡水平(0.2%或更高):

[0154]

氧屏障包装中的 2 mg/mL 吗啡-假吗啡含量							
储存-25°C/60% RH							
	T0	T3 个月	T6 个月	T9 个月	T12 个月	T18 个月	T24 个月
标准包装	0	0.040	0.060	0.080	0.110	0.210	0.300
O ₂ 屏障包装	0	0.020	0.024	0.030	0.033	N/A	0.032

[0155]

氧屏障包装中的 2 mg/mL 吗啡-假吗啡含量					
储存-40°C/75% RH					
	T0	T1 个月	T2 个月	T3 个月	T6 个月
标准包装	0.010	0.050	0.090	0.100	0.200
O ₂ 屏障包装	0.010	0.040	0.020	0.030	0.030

[0156] 图 15a 和图 15b 是上表结果的图形表示。图 15a 展示 2mg/mL 吗啡 (MPH) 调配物在标准和氧屏障包装中在周围条件 (25°C /60% RH) 下储存 24 个月。所述图形展示在标准包装中的 2mg/mL 吗啡调配物当在周围条件下储存时在约 18 个月时达到不可接受的假吗啡杂质水平。图 15b 展示 2mg/mL 吗啡调配物在标准和氧屏障包装中在加速条件 (40°C /75% RH) 下储存 6 个月。在加速条件中在 6 个月结束时,标准包装中的吗啡调配物的假吗啡达到规格极限。在氧屏障包装中在周围和加速条件二者中储存的吗啡调配物是稳定的且具有远低于规格极限的假吗啡水平。

[0157] 实例 9 :来自实例 7 在氧屏障包装中的吗啡调配物与相同浓度的市售吗啡调配物产品的稳定性比较

[0158] 根据实例 7 制备 2mg/mL、5mg/mL 和 10mg/mL 吗啡调配物并填充到具有塞子的 1.25mL 玻璃注射器 (Hypak™) 中并置于如实例 8 中所述具有氧吸收剂的二级包装中。将稳定性与相同浓度的市售吗啡调配物产品相比较。测试条件和结果汇总于下表中:

[0159]

分析测试	产品名称	市场上的吗啡产品 2 mg/mL	实例7吗啡调配物具有 O ₂ 屏障包装 2 mg/mL	市场上的吗啡产品 5 mg/mL	实例7吗啡调配物具有 O ₂ 屏障包装 5 mg/mL	市场上的吗啡产品 10 mg/mL	实例7吗啡调配物具有 O ₂ 屏障包装 10 mg/mL
	测试时间点和条件	在周围条件下 17 个月时测试	在 40°C/75 % RH 下 6 个月时测试	在周围条件下到期后 2 个月时测试	在 40°C/75 % RH 下 6 个月时测试	在周围条件下 13 个月时测试	在 40°C/75 % RH 下 6 个月时测试
	到期日	在 20°C-25 °C 下 24 个月	在 20°C-25 °C 下 24 个月 (建议)	在 20°C-25 °C 下 24 个月	在 20°C-25 °C 下 24 个月 (建议)	在 20°C-25 °C 下 24 个月	在 20°C-25 °C 下 24 个月 (建议)
吗啡分析(%)	90% -110%	101%	101%	101%	100%	104%	100%
总杂质 (%)	NMT 1.0%	1.7%	0.0%	0.7%	0.1%	1.1%	0.0%
可待因 (Codeine) 杂质	NMT 0.2%	0.06%	0.05%	0.06%	0.04%	0.07%	0.05%
假吗啡杂质	NMT 0.2%	ND	0.04%	0.23%	0.03%	ND	0.03%
东罂粟碱杂质	NMT 0.2%	ND	ND	ND	ND	ND	ND

[0160]

10-羟基 吗啡杂质	NMT 0.2%	0.15%	0.04%	0.04%	0.06%	0.08%	0.03%
吗啡-N- 氧化物	NMT 0.2%	ND	ND	ND	0.05%	ND	ND
去甲吗 啡杂质	NMT 0.2%	ND	ND	ND	ND	ND	ND
吗啡酮 杂质	NMT 0.2%	ND	ND	0.07%	ND	ND	ND
阿扑吗 啡杂质	NMT 0.2%	ND	-	ND	-	ND	ND
未知杂 质	NMT 0.2%	RRT(%)) 0.096 (0.38%) 0.144 (0.12%) 0.165 (0.38%) 0.182 (0.08%) 0.213 (0.05%) 0.284 (0.15%) 0.391 (0.24%) 0.434 (0.08%)	RRT(%) 0.16 (0.02%)	RRT(%) 0.120 (0.21%) 1.102 (0.06%)	RRT(%) 0.16 (0.03%)	RRT(%) 0.097 (0.10%) 0.144 (0.15%) 0.166 (0.19%) 0.185 (0.10%) 0.284 (0.16%) 0.394 (0.22%)	RRT(%) 0.16 (0.02%)

[0161] 如上所示,在具有氧吸收剂的二级包装系统中的实例 7 的咖啡因调配物具有远比相当浓度的市售咖啡因产品好的稳定性,甚至当市售咖啡因产品在周围条件下储存,而实例 7 的咖啡因调配物在加速 (40°C /75% RH) 条件下储存时。稳定性分析展示,所有市售咖啡因产品的总和 / 或特定杂质均超出规格极限,而实例 7 的咖啡因调配物完全在规格内。2mg/mL 的市售咖啡因产品呈现高水平的总杂质 (1.7%) 且两种未知杂质超出规格 (根据 ICH Q3B 指导);发现其它未知杂质明显大于 0.1%。5mg/mL 的市售咖啡因产品展示不可接受的假咖啡因和未知的杂质水平。最后,10mg/mL 的市售咖啡因产品在其货架寿命的约一半时进行分析,其具有高总杂质水平和多达 6 种未知杂质,其中 4 种极接近或可能为约 0.2%;此指示此产品在 2 年后不可能满足稳定性接受准则。此实例中的结果证实,利用具有氧吸收剂的二级包装系统

增加本文所述的实例性吗啡调配物的纯度和稳定性。

[0162] 实例 10 :利用各种氧敏感药物在标准和氧屏障包装中的额外稳定性研究

[0163] 针对氢吗啡酮和异丙嗪调配物类似于实例 8 中吗啡标准相对于氧屏障包装研究来进行额外稳定性研究。

[0164] 氢吗啡酮

[0165] 在标准包装（即，没有氧屏障二级包装和 / 或氧吸收剂）和在氧屏障包装（即，具有氧屏障二级包装和氧吸收剂）中在周围条件（25℃ /60% RH）下 24 个月和在加速条件（40℃ /75% RH）下 6 个月来检查 1mg/mL 和 10mg/mL 氢吗啡酮调配物的稳定性。

[0166] 在周围条件下，在标准或氧屏障包装中均未观察到 1mg/mL 氢吗啡酮调配物的杂质含量的显著差异。然而，在加速条件下，1mg/mL 和 10mg/mL 均展现 RRT 0.72 的未知杂质，其超过或接近规格极限：

[0167]

氧屏障包装中的 1 mg/mL 氢吗啡酮-RRT 0.72 杂质含量 储存-40℃/75% RH					
	T0	T1 个月	T2 个月	T3 个月	T6 个月
标准包装	0	N/A	N/A	0.090	0.240
O ₂ 屏障包装	0	N/A	N/A	0.080	0.070
氧屏障包装中的 10 mg/mL 氢吗啡酮-假吗啡含量 储存-40℃/75% RH					
	T0	T1 个月	T2 个月	T3 个月	T6 个月
标准包装	0	N/A	N/A	0.080	0.190
O ₂ 屏障包装	0	N/A	N/A	0.040	0.030

[0168] 图 16a 和图 16b 是上表结果的图形表示。图 16a 展示 1mg/mL 氢吗啡酮 (HYD) 调配物在标准和氧屏障包装中在加速条件（40℃ /75% RH）下储存 6 个月。所述图形展示在标准包装中的 1mg/mL 氢吗啡酮调配物在 6 个月储存期结束时具有不可接受的未知杂质（RRT 0.72）。图 16b 展示 10mg/mL 氢吗啡酮调配物在标准和氧屏障包装中在加速条件（40℃ /75% RH）下储存 6 个月。在加速条件中在 6 个月结束时，标准包装中的氢吗啡酮调配物的未知杂质（RRT 0.72）极接近规格极限。氧屏障包装中的 1mg/mL 和 10mg/mL 氢吗啡酮调配物稳定，且杂质水平稳定且低于规格极限。

[0169] 异丙嗪

[0170] 在标准包装（即，没有氧屏障二级包装和 / 或氧吸收剂）和在氧屏障包装（即，具有氧屏障二级包装和氧吸收剂）中在周围条件（25℃ /60% RH）下 24 个月且在加速条件（40℃ /75% RH）下 6 个月来检查 25mg/mL 异丙嗪调配物的稳定性。

[0171] 下表展示在周围和加速条件二者中，具有氧屏障包装的异丙嗪调配物中的亚砷杂质含量低于规格极限，而具有标准包装的异丙嗪调配物快速地具有不可接受水平（0.2% 或更高）的亚砷杂质：

[0172]

	氧屏障包装中的 25 mg/mL 异丙嗪-亚砷含量						
	储存-25°C/60% RH						
	T0	T3 个月	T6 个月	T9 个月	T12 个月	T18 个月	T24 个月
标准包装	0.17	0.67	1.12	N/A	1.55	0.12	0.30
O ₂ 屏障包装	0.12	0.17	0.17	N/A	0.13	N/A	0.032

[0173]

	氧屏障包装中的 25 mg/mL 异丙嗪-亚砷含量				
	储存-40°C/75% RH				
	T0	T1 个月	T2 个月	T3 个月	T6 个月
标准包装	0.173	0.451	N/A	0.854	1.46
O ₂ 屏障包装	0.12	0.177	0.114	0.104	0.12

[0174] 图 17a 和图 17b 是上表结果的图形表示。图 17a 展示 25mg/mL 异丙嗪 (PRZ) 调配物在标准和氧屏障包装中在周围条件 (25°C /60% RH) 下储存 12 个月。所述图形展示在标准包装中的异丙嗪调配物通过三个月分析点具有不可接受亚砷水平,所述水平继续增加直到储存期结束时。在氧屏障包装中的异丙嗪调配物具有低于规格极限的亚砷杂质水平。图 17b 展示 25mg/mL 异丙嗪调配物在标准和氧屏障包装中在加速条件 (40°C /75% RH) 下储存 6 个月。在一个月分析点时,标准包装中的异丙嗪调配物已经超过亚砷的规格极限。氧屏障包装中的异丙嗪调配物稳定,且亚砷杂质水平稳定且低于规格极限。

[0175] 尽管已在本文中展示并描述了本发明的优选实施例,但所属领域技术人员将了解,所述实施例仅作为实例来提供。所属领域技术人员现将构想出许多变化、改变和替代,而并不背离本发明。应了解,可在实践本发明中采用本文所述的本发明实施例放热各种替代。所附权利要求书打算界定本发明的范围并由此覆盖这些权利要求书和其等效内容范围内的方法和结构。

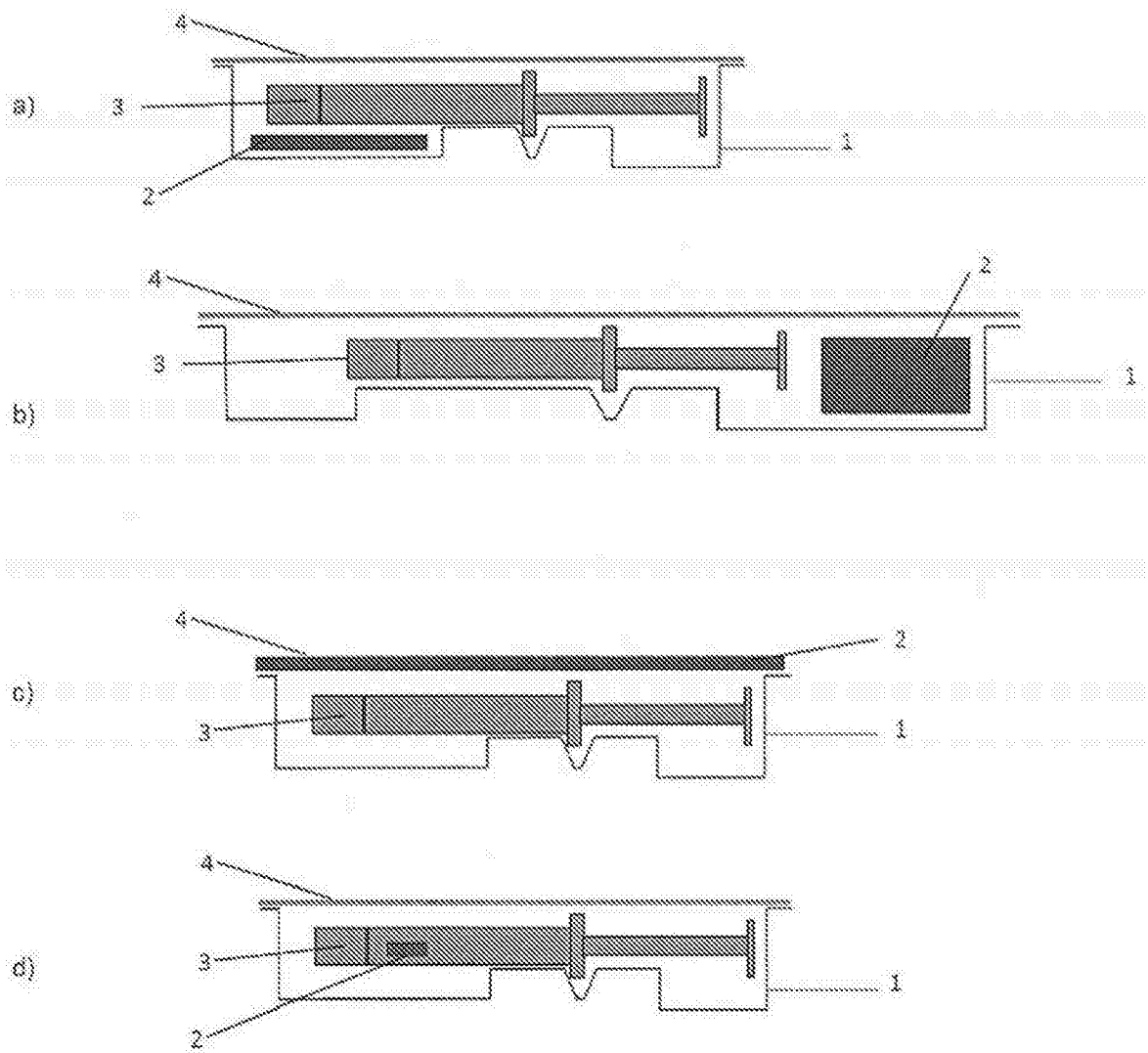


图 1

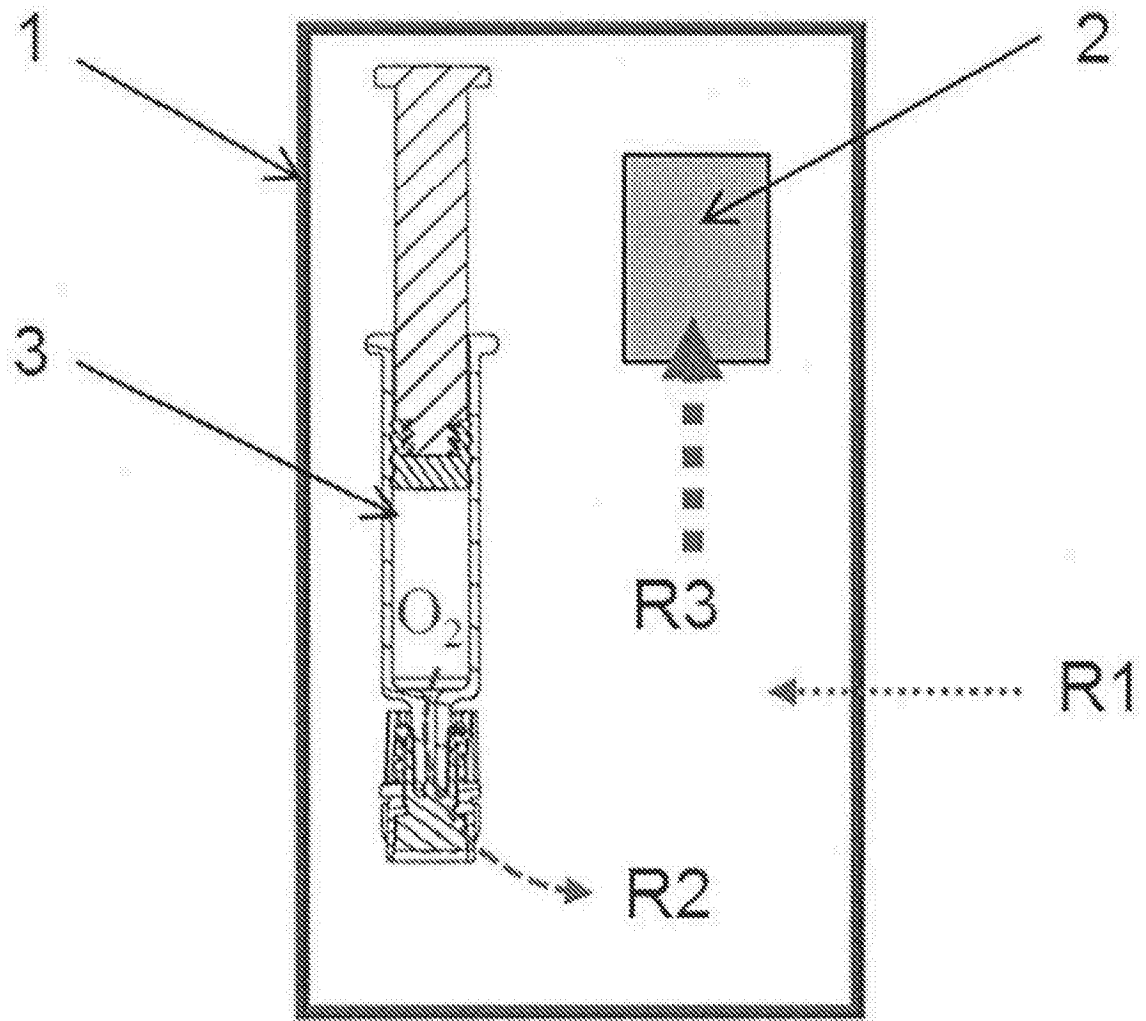


图 2

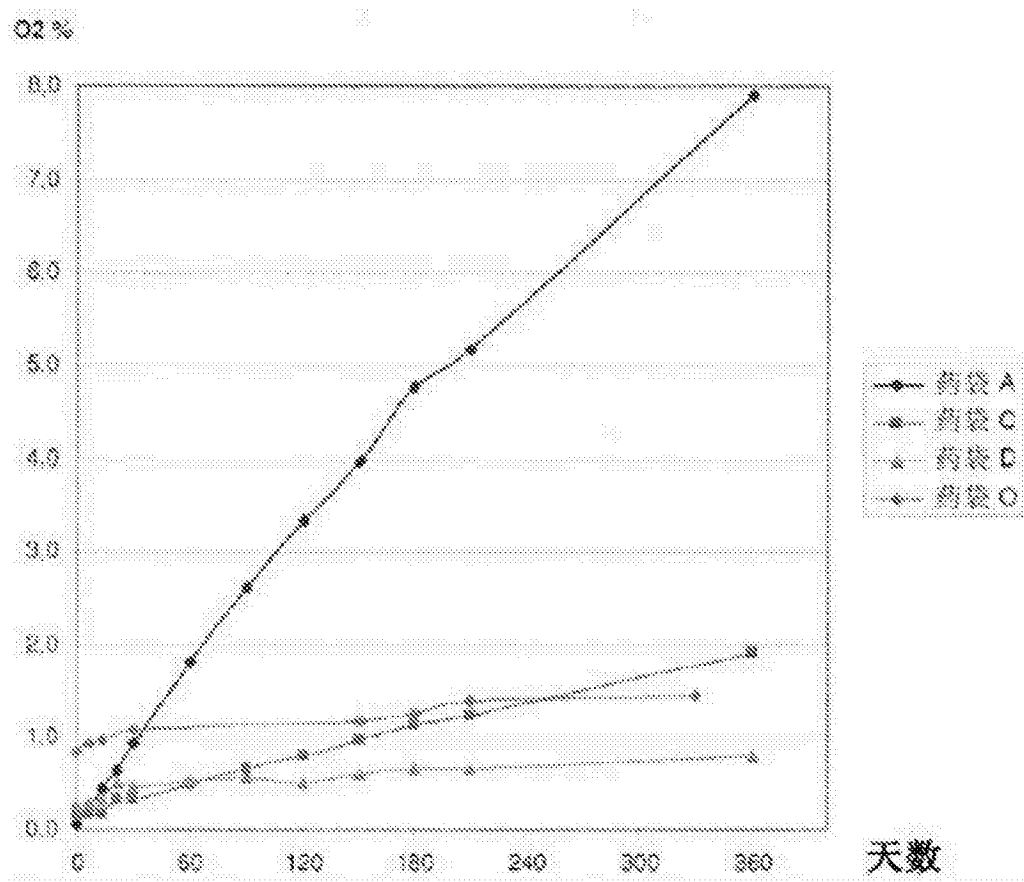


图 4

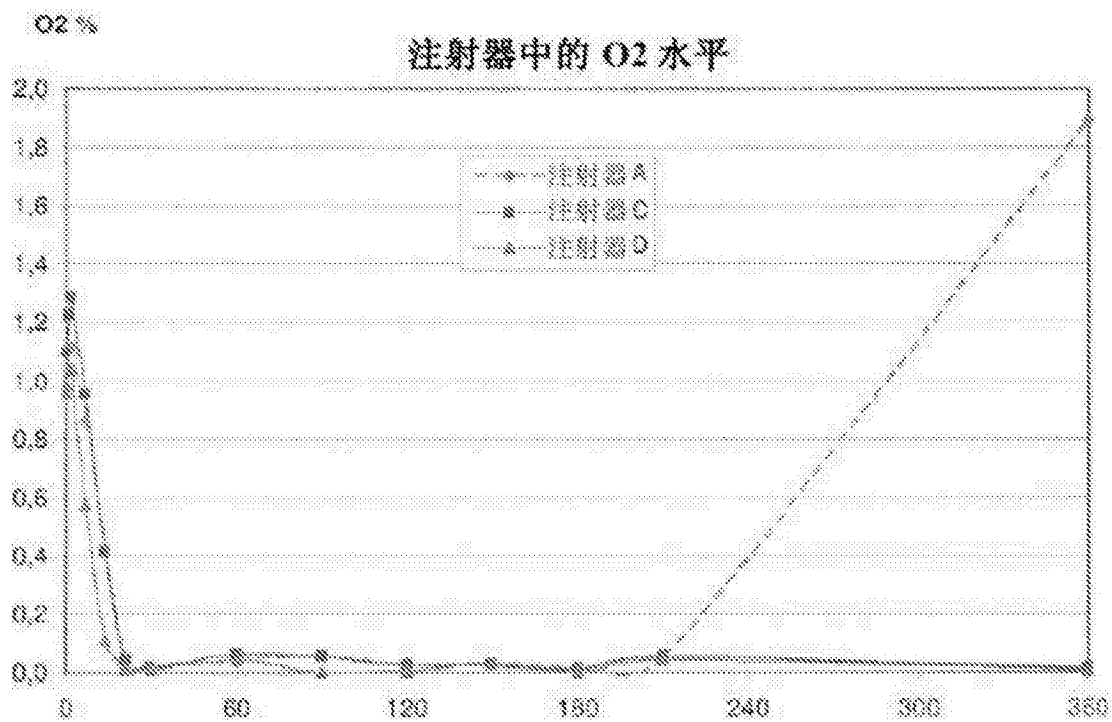


图 5

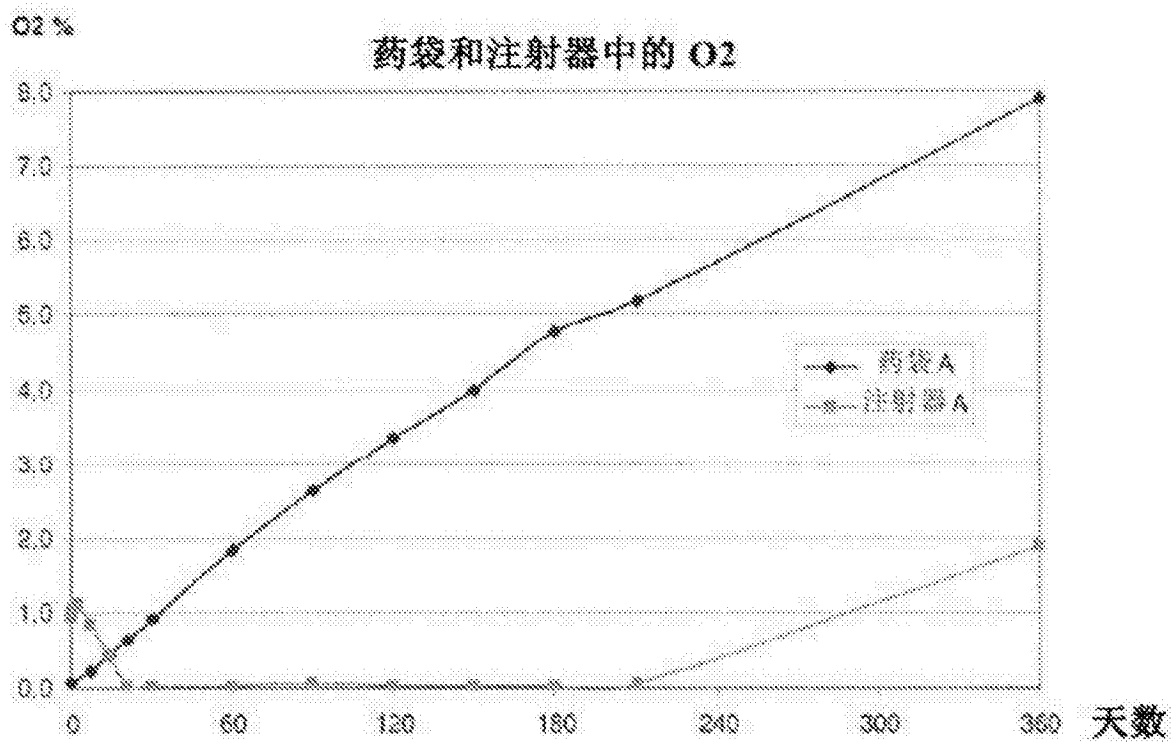


图 6

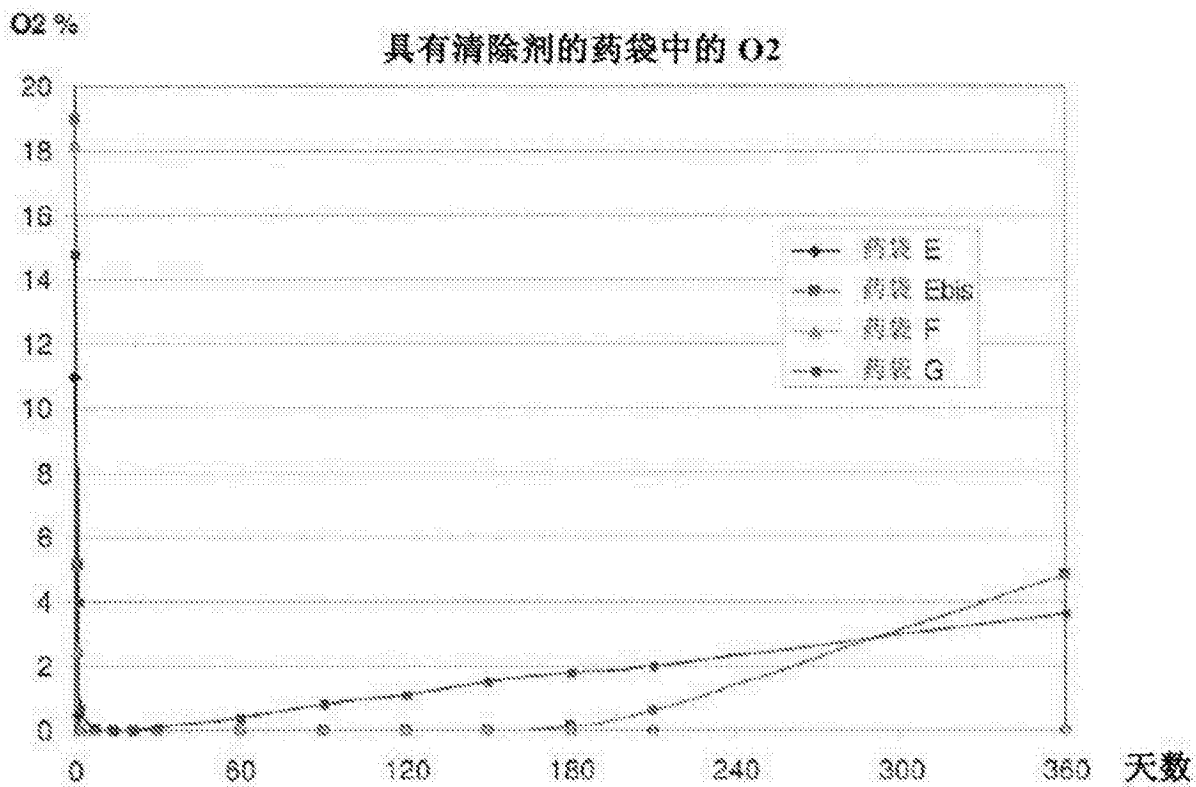


图 7

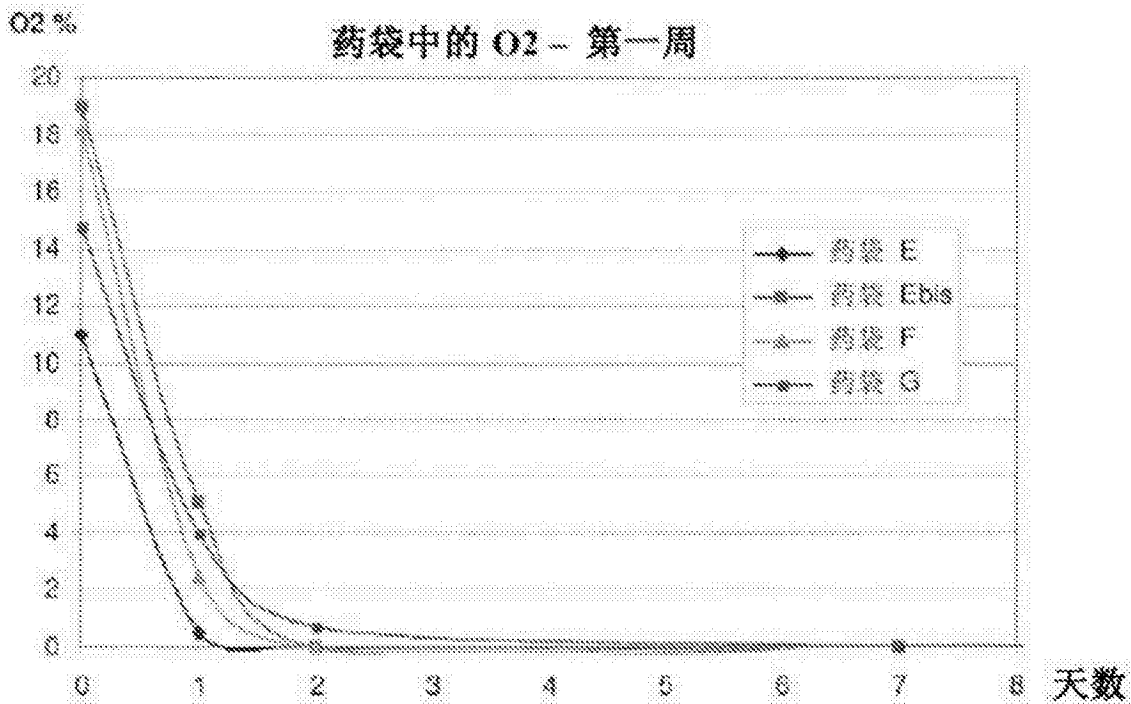


图 8

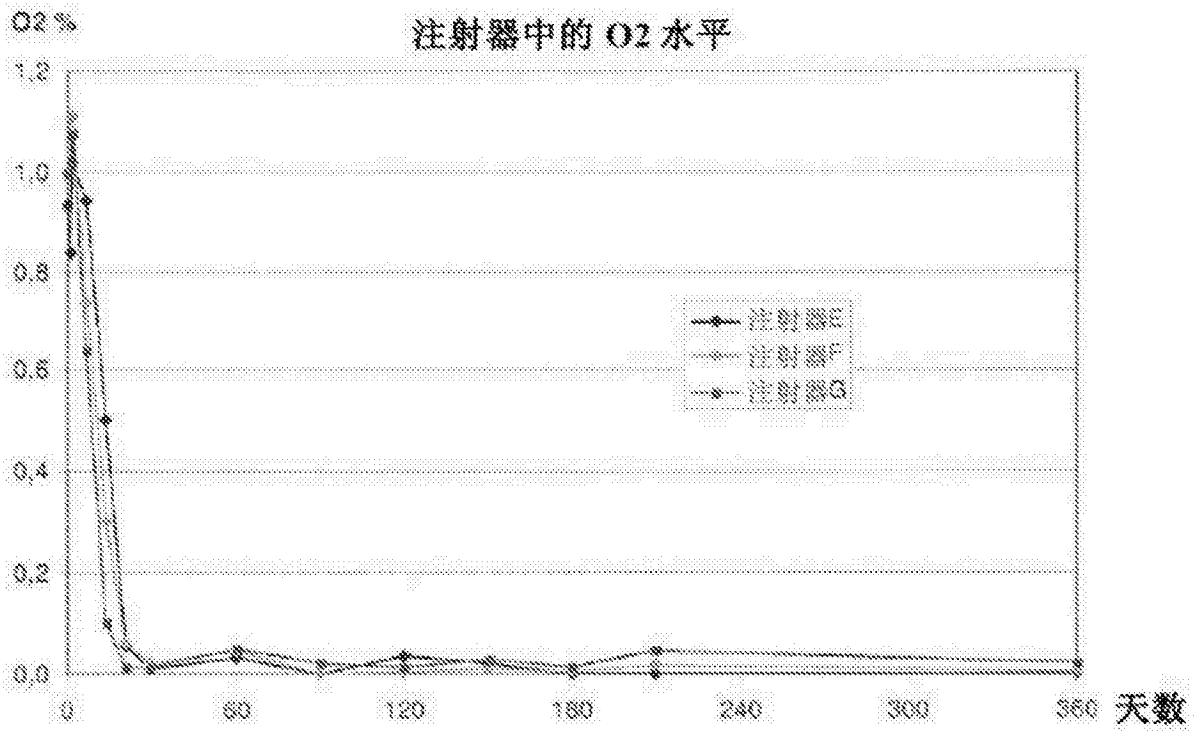


图 9

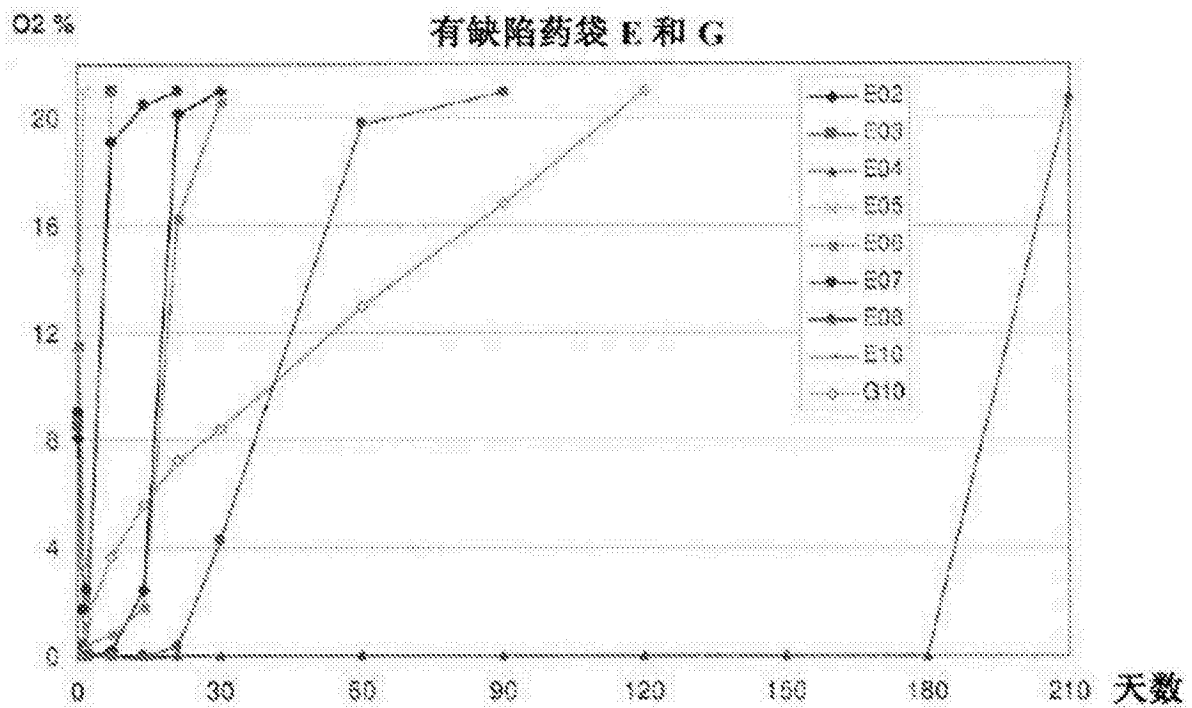


图 10

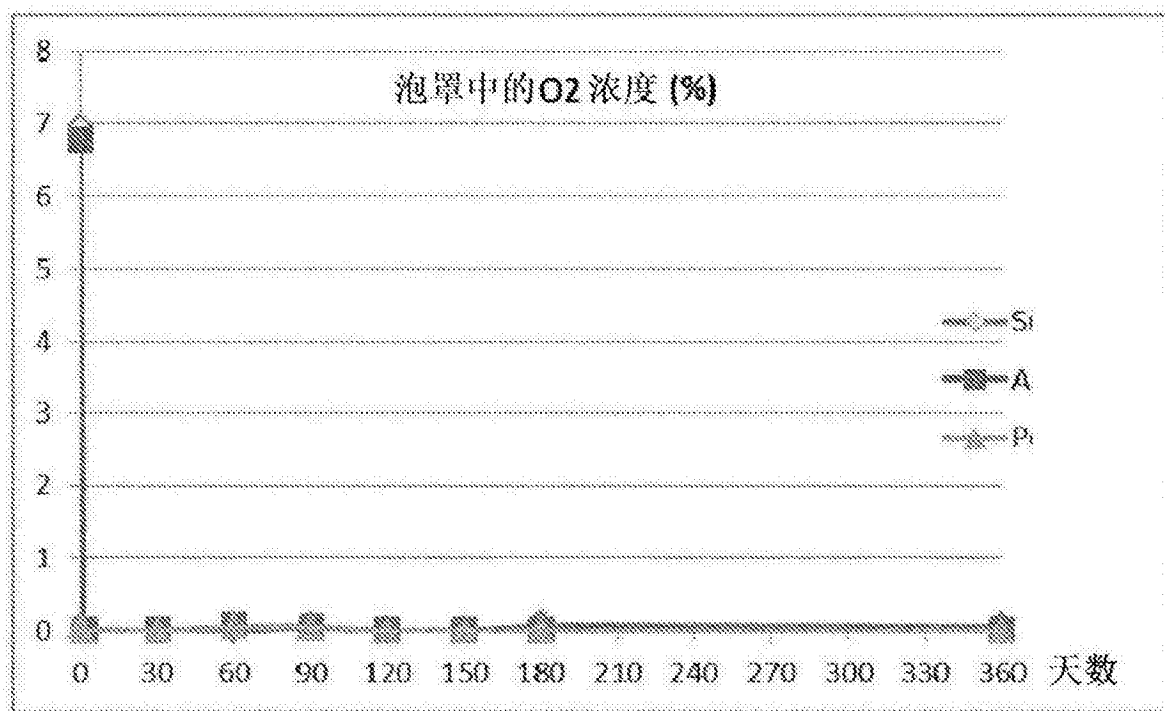


图 11

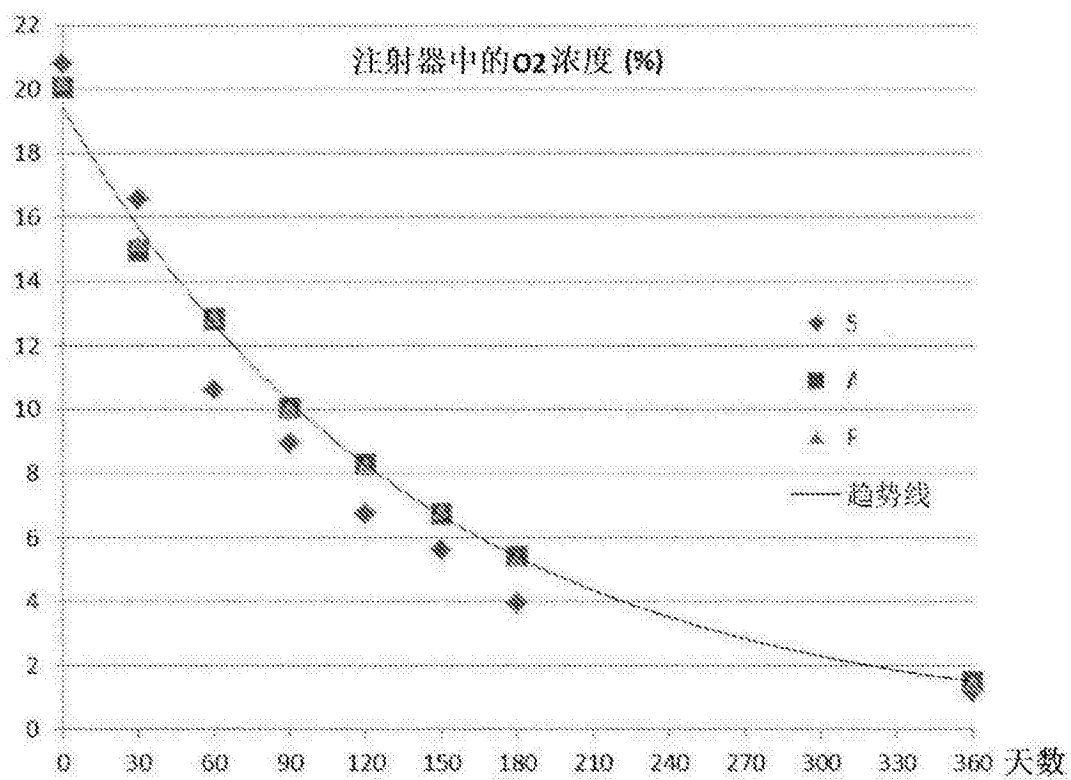


图 12

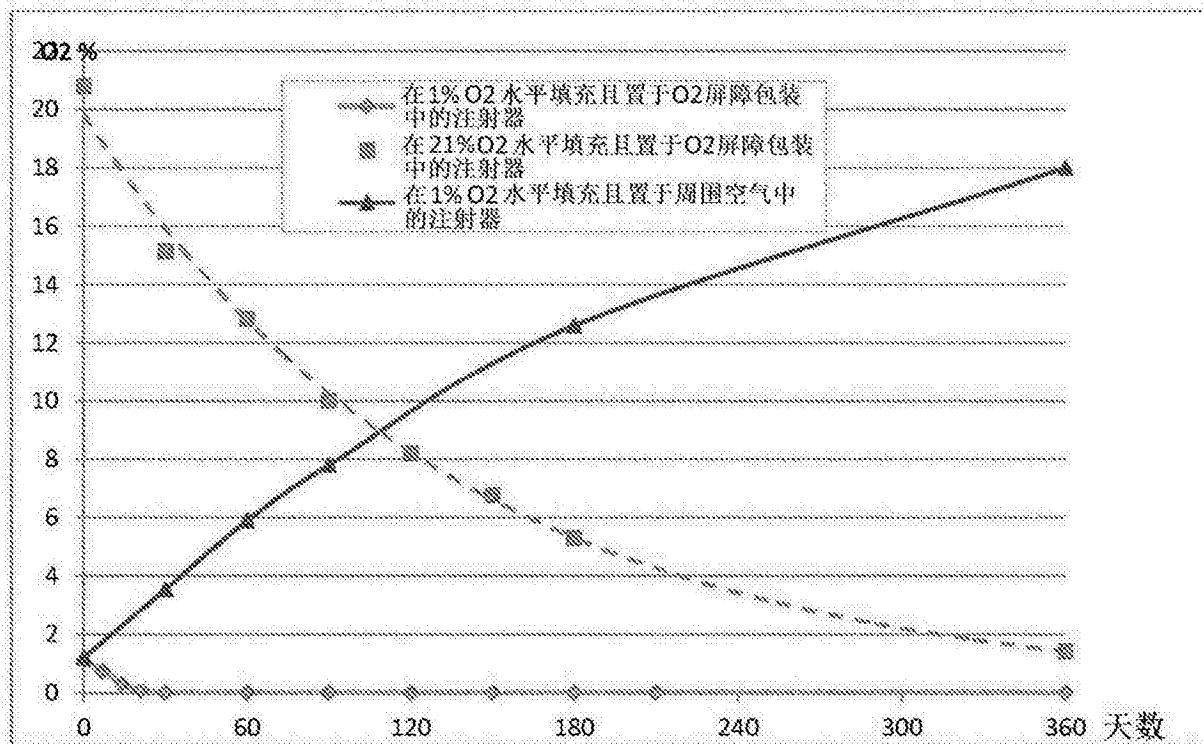


图 13

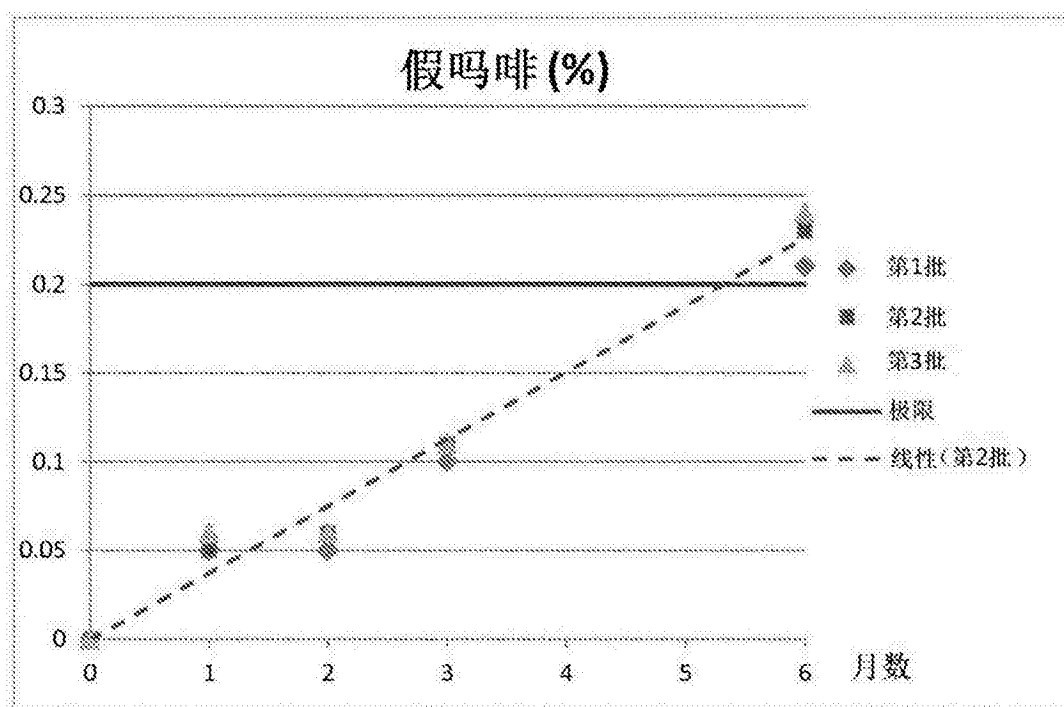


图 14

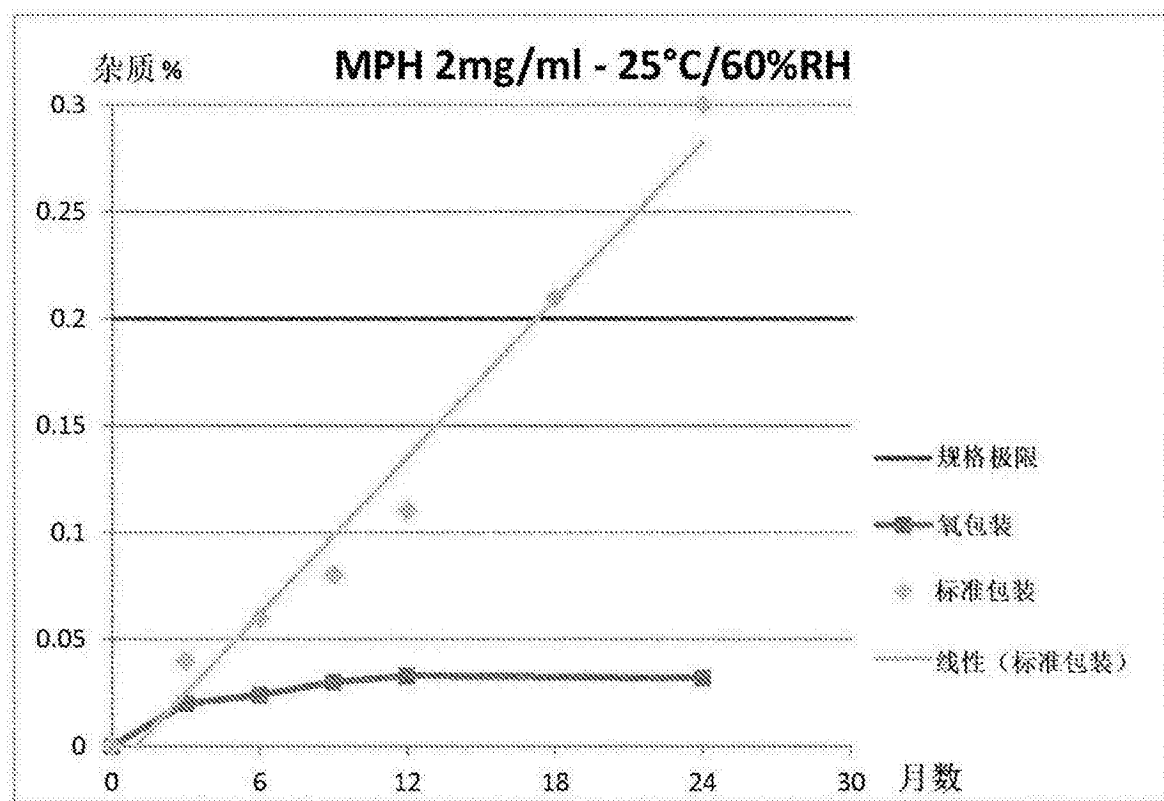


图 15a

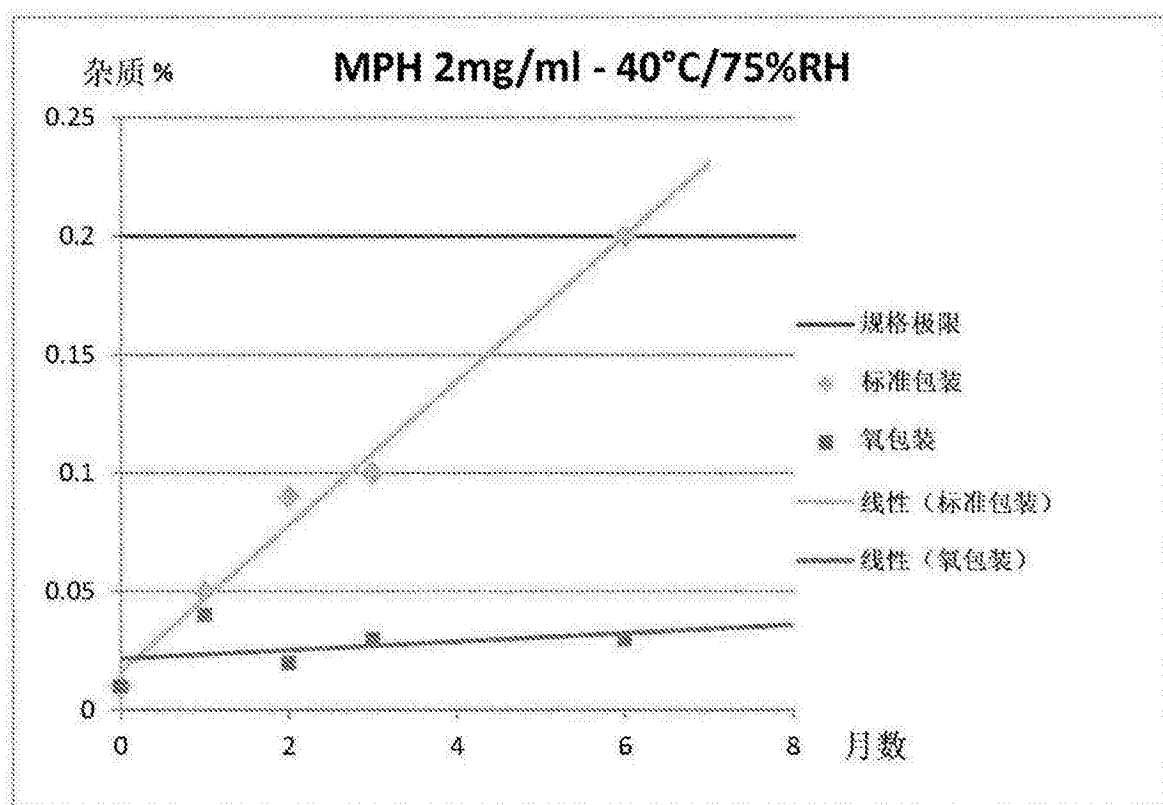


图 15b

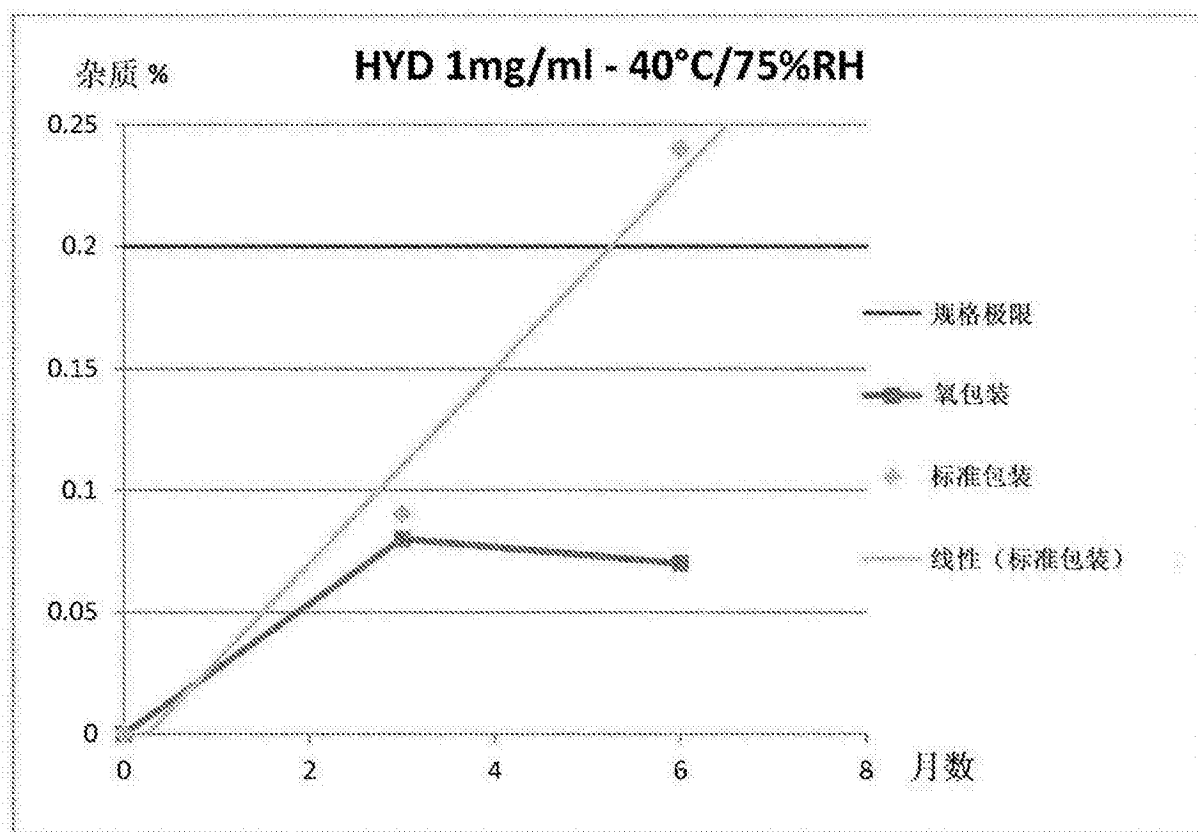


图 16a

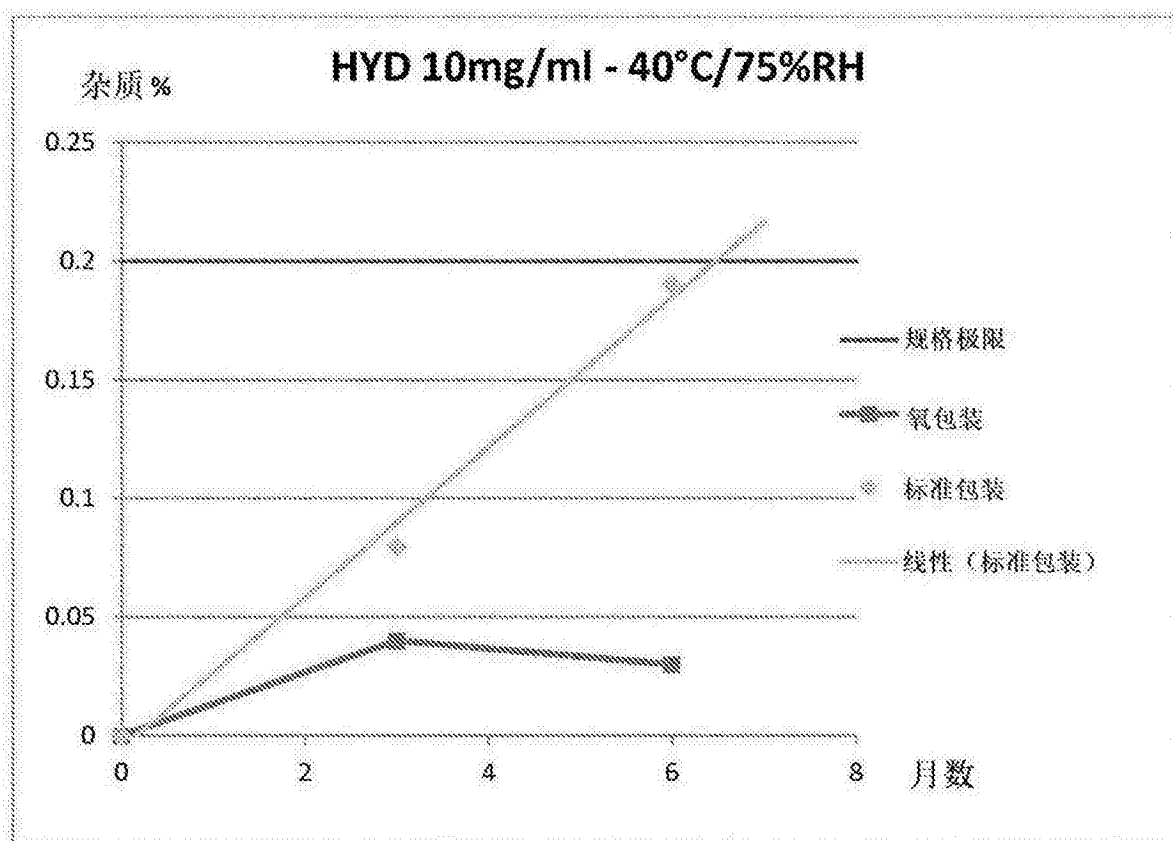


图 16b

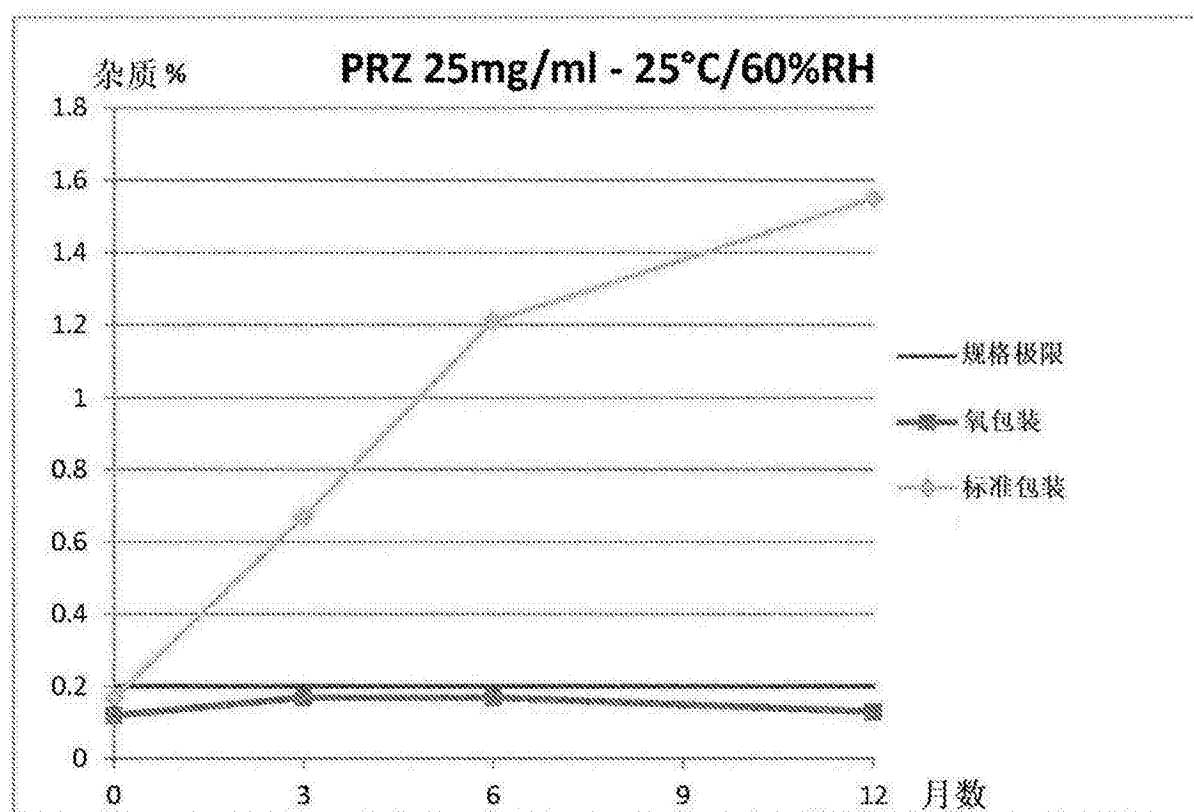


图 17a

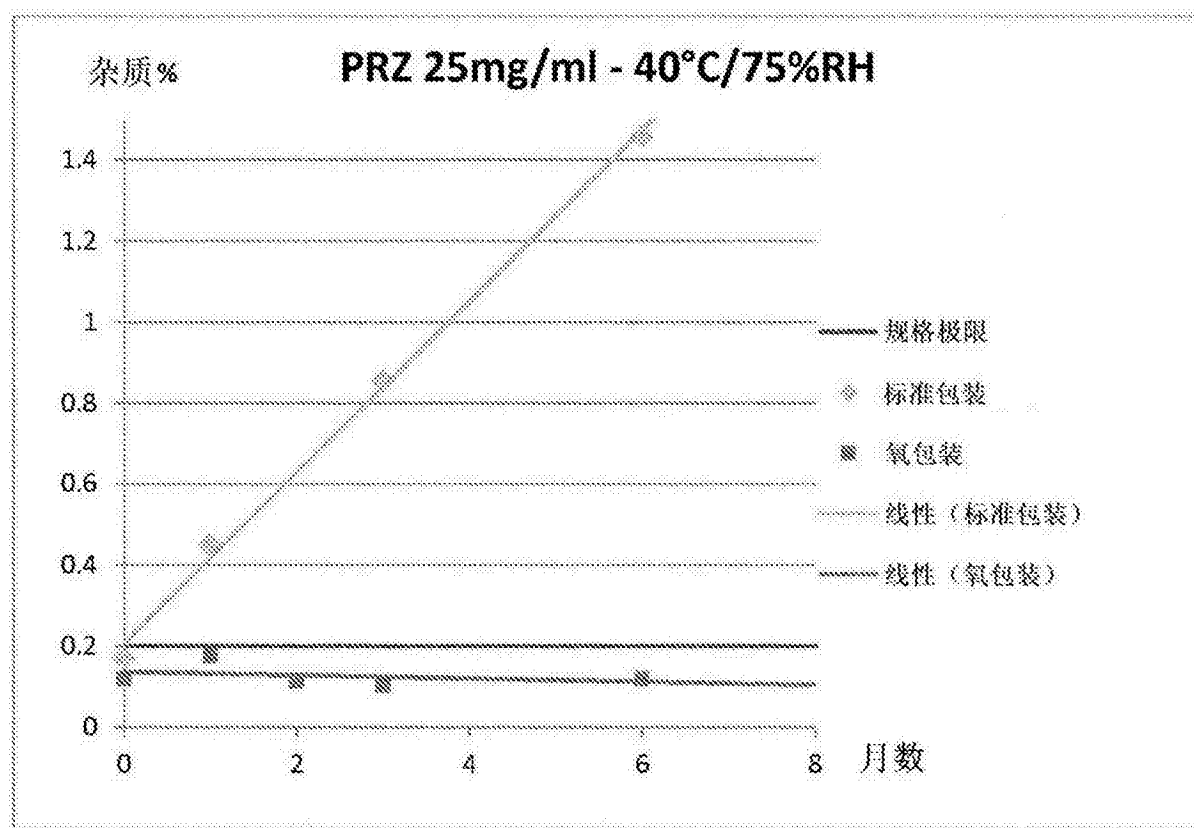


图 17b