



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104042565 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 17

(21) 申请号 201410097764. 7

(22) 申请日 2014. 03. 14

(30) 优先权数据

61/785, 218 2013. 03. 14 US

(71) 申请人 贝克顿狄金森法国公司

地址 法国勒蓬德克莱

(72) 发明人 阿莱纳·屈内 迪迪埃·瓦罗

波利娜·罗曼

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

责任公司 11287

代理人 张世俊

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006. 01)

A61K 31/485 (2006. 01)

A61K 47/04 (2006. 01)

A61P 25/04 (2006. 01)

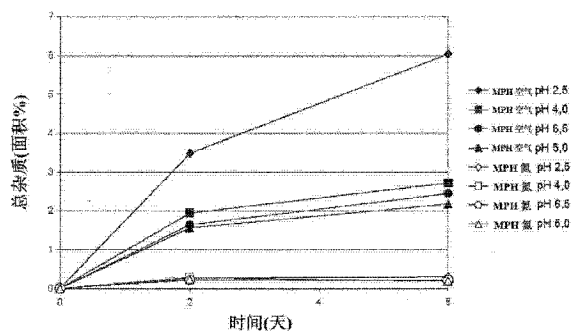
权利要求书5页 说明书25页 附图7页

(54) 发明名称

吗啡调配物、包含所述吗啡调配物的试剂盒
和其用途

(57) 摘要

本申请案涉及吗啡调配物、包含所述吗啡调配物的试剂盒和其用途。本文总体上提供包含硫酸吗啡或其水合物的医药调配物,例如,具有改进的稳定性的可注射医药调配物;以及其产生和使用方法。本文还提供包含所述调配物,例如可注射吗啡调配物的试剂盒。



1. 一种可注射医药调配物,其每 mL 包含:
 - a) 约 2mg 到约 10mg 硫酸吗啡或其水合物;
 - b) 氯化钠;
 - c) 缓冲系统,其包含缓冲剂,其量提供约 0.4 到约 1.3 的硫酸吗啡对所述缓冲剂的摩尔比并且其量足以以为所述调配物提供约 5 的 pH 值;和所述缓冲剂的共轭碱;
 - d) 依地酸二钠或其水合物;
 - (e) 氯化钙或其水合物;和
 - (f) 注射用水。
2. 根据权利要求 1 所述的调配物,其包含
 - a) 约 4mg 到 10mg 硫酸吗啡或其水合物;和
 - c) 缓冲剂,其量提供约 0.4 到 0.8 的硫酸吗啡对所述缓冲剂的摩尔比并且其量足以以为所述调配物提供约 5 的 pH 值。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的调配物,其中所述缓冲剂具有抗氧化性。
4. 根据权利要求 1 或 2 所述的调配物,其中所述缓冲系统包含柠檬酸单水合物和柠檬酸钠二水合物。
5. 根据权利要求 1 或 2 所述的调配物,其中所述调配物在 80℃ 下稳定至少 14 天。
6. 根据权利要求 1 或 2 所述的调配物,其中所述调配物在 40℃ /75%RH 下稳定至少 3 个月。
7. 根据权利要求 1 或 2 所述的调配物,其中所述调配物在 25℃ /60%RH 下稳定至少 12 个月。
8. 一种医药调配物,其每 mL 包含:
 - (a) 约 2mg 到约 10mg 硫酸吗啡五水合物;
 - (b) 约 7mg 到约 9mg 氯化钠;
 - (c) 约 2mg 到约 4mg 柠檬酸钠二水合物;
 - (d) 约 0.7mg 到约 1.2mg 柠檬酸单水合物;
 - (e) 约 0.1mg 到约 0.15mg 依地酸二钠二水合物;
 - (f) 约 0.04mg 到约 0.06mg 氯化钙二水合物;和
 - (g) 注射用水。
9. 根据权利要求 8 所述的调配物,其中所述调配物包含
 - (a) 约 2mg 硫酸吗啡五水合物;
 - (b) 约 8.4mg 氯化钠;
 - (c) 约 2.3mg 柠檬酸钠二水合物;
 - (d) 约 0.74mg 柠檬酸单水合物;
 - (e) 约 0.111mg 依地酸二钠二水合物;
 - (f) 约 0.053mg 氯化钙二水合物;和
 - (g) 注射用水。
10. 根据权利要求 8 所述的调配物,其中所述调配物包含
 - (a) 约 4mg 硫酸吗啡五水合物;
 - (b) 约 8.4mg 氯化钠;

- (c) 约 2.3mg 柠檬酸钠二水合物；
 - (d) 约 0.74mg 柠檬酸单水合物；
 - (e) 约 0.111mg 依地酸二钠二水合物；
 - (f) 约 0.053mg 氯化钙二水合物；和
 - (g) 注射用水。
11. 根据权利要求 8 所述的调配物,其中所述调配物包含
- (a) 约 5mg 硫酸吗啡五水合物；
 - (b) 约 7.5mg 氯化钠；
 - (c) 约 3.45mg 柠檬酸钠二水合物；
 - (d) 约 1.11mg 柠檬酸单水合物；
 - (e) 约 0.111mg 依地酸二钠二水合物；
 - (f) 约 0.053mg 氯化钙二水合物；和
 - (g) 注射用水。
12. 根据权利要求 8 所述的调配物,其中所述调配物包含
- (a) 约 8mg 硫酸吗啡五水合物；
 - (b) 约 7.5mg 氯化钠；
 - (c) 约 3.45mg 柠檬酸钠二水合物；
 - (d) 约 1.11mg 柠檬酸单水合物；
 - (e) 约 0.111mg 依地酸二钠二水合物；
 - (f) 约 0.053mg 氯化钙二水合物；和
 - (g) 注射用水。
13. 根据权利要求 8 所述的调配物,其中所述调配物包含
- (a) 约 10mg 硫酸吗啡五水合物；
 - (b) 约 7.5mg 氯化钠；
 - (c) 约 3.45mg 柠檬酸钠二水合物；
 - (d) 约 1.11mg 柠檬酸单水合物；
 - (e) 约 0.111mg 依地酸二钠二水合物；
 - (f) 约 0.053mg 氯化钙二水合物；和
 - (g) 注射用水。
14. 根据权利要求 1 到 2 和 8 到 13 中任一权利要求所述的调配物,其中所述调配物储存于玻璃或塑料容器中。
15. 根据权利要求 14 所述的调配物,其中所述玻璃或塑料容器为预填充注射器或小瓶。
16. 根据权利要求 1 到 2 和 8 到 13 中任一权利要求所述的调配物,其中所述调配物储存于玻璃容器中,所述玻璃容器储存于二级容器中,所述二级容器具有降低的氧渗透性并且进一步包含氧清除剂。
17. 根据权利要求 16 所述的调配物,其中所述调配物在 40°C /75%RH 下稳定至少 6 个月。
18. 根据权利要求 16 所述的调配物,其中所述调配物在 25°C /60%RH 下稳定至少 24 个月。

月。

19. 一种试剂盒,其包含

- (a) 预填充注射器,其包含根据权利要求 8 所述的吗啡调配物;和
- (b) 二级容器,其具有降低的氧渗透性并且进一步包含氧清除剂。

20. 一种医药调配物,其包含:

- a) 吗啡或其盐或其水合物;
- b) 等渗剂
- c) 具有抗氧化性的缓冲剂;
- d) 螯合剂;
- e) 螯合剂的互补剂;和
- (f) 水。

21. 根据权利要求 20 所述的调配物,其中所述吗啡或其盐或其水合物选自无水吗啡、盐酸吗啡、硫酸吗啡、酒石酸吗啡、柠檬酸吗啡、乙酸吗啡、吗啡甲溴化物、氢溴酸吗啡、氢碘酸吗啡、乳酸吗啡和吗啡酒石酸氢盐。

22. 根据权利要求 20 所述的调配物,其中所述吗啡或其盐或其水合物选自硫酸吗啡五水合物或盐酸吗啡。

23. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述等渗剂选自氯化钠、氯化钙、氯化钾、碳酸氢钠、乳酸钠、林格氏溶液(Ringer's solution)、右旋糖、乳糖、甘露醇、葡萄糖、甘油、葡聚糖、罗莫索 R (Normosol R)、盐水、哈特曼氏溶液(Hartmann's solution)和其混合物和组合。

24. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述等渗剂为氯化钠。

25. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述缓冲剂为二羧酸或三羧酸。

26. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述缓冲剂为柠檬酸、异柠檬酸、乌头酸、苯均三酸、丙烷-1, 2, 3-三甲酸、富马酸、草酸、马来酸、丙二酸、戊二酸、琥珀酸或酒石酸或其水合物。

27. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述缓冲剂为柠檬酸。

28. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述调配物进一步包含所述缓冲剂的共轭碱。

29. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述缓冲剂的量提供约 0.4 到约 1.3 的吗啡对所述缓冲剂的摩尔比。

30. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述缓冲剂的量提供约 0.4 到约 0.8 的吗啡对所述缓冲剂的摩尔比。

31. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述缓冲剂形成包含无水柠檬酸和其水合物以及无水柠檬酸钠和其水合物的缓冲液。

32. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述缓冲剂的量足以为所述调配物提供约 2.5 到约 6.5 的 pH 值。

33. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述缓冲剂的量足以为所述调配物提供约 4.5 到约 5.5 的 pH 值。

34. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述缓冲剂的量足以以为所述调配物提供约 5 的 pH 值。

35. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述螯合剂选自依地酸、乙二醇四乙酸、乙二胺、二乙三胺五乙酸、N-(羟乙基)乙二胺三乙酸、氨基三乙酸、2,3-二巯基-1-丙磺酸、二巯基琥珀酸、二巯基丙醇、1,2-双(邻-氨基苯氧基)乙烷-N,N,N',N'-四乙酸、其盐和水合物。

36. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述螯合剂为依地酸。

37. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中螯合剂的所述互补剂为钙盐。

38. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中螯合剂的所述互补剂为氯化钙二水合物。

39. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述调配物提供浓度为约 2mg/mL 到约 15mg/mL 的单位剂量的吗啡或其盐或其水合物。

40. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其每 mL 包含:

(a) 约 2mg 到约 15mg 硫酸吗啡五水合物;

(b) 等渗剂;

(c) 缓冲剂,其量提供约 0.4 到约 1.3 的硫酸吗啡对所述缓冲剂的摩尔比并且其量足以以为所述调配物提供为 5 的 pH 值;

(d) 螯合剂;

(e) 螯合剂的互补剂;和

(f) 水。

41. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述调配物在 80°C 下稳定至少 14 天。

42. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述调配物在 40°C /75%RH 下稳定至少 3 个月。

43. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述调配物在 25°C /60%RH 下稳定至少 12 个月。

44. 根据权利要求 20 到 22 中任一权利要求所述的调配物,其中所述调配物储存于玻璃或塑料容器中,所述玻璃或塑料容器储存于二级容器中,所述二级容器具有降低的氧渗透性并且进一步包含氧清除剂。

45. 根据权利要求 44 所述的调配物,其中所述调配物在 40°C /75%RH 下稳定至少 6 个月。

46. 根据权利要求 44 所述的调配物,其中所述调配物在 25°C /60%RH 下稳定至少 24 个月。

47. 一种试剂盒,其包含

(a) 预填充注射器,其包含根据权利要求 20 到 40 中任一权利要求所述的调配物;和

(b) 二级容器,其具有降低的氧渗透性并且进一步包含氧清除剂。

48. 一种可注射医药调配物的用途,其用于制造用以减少个体的疼痛的药剂,其中所述可注射医药调配物每 mL 包含

- a) 约 2mg 到约 10mg 硫酸吗啡或其水合物；
- b) 氯化钠；
- c) 缓冲剂,其量提供约 0.4 到约 1.3 的硫酸吗啡对所述缓冲剂的摩尔比并且其量足以
为所述调配物提供为 5 的 pH 值；
- d) 依地酸二钠二水合物；
- (e) 氯化钙二水合物 ;和
- (f) 注射用水。

49. 一种降低包含依地酸二钠二水合物的可注射吗啡医药调配物的不利作用的方法,
所述方法包含将氯化钙二水合物添加到所述可注射吗啡医药调配物中,其中所述调配物每
mL 包含：

- a) 约 2mg 到约 10mg 硫酸吗啡或其水合物；
- b) 氯化钠；
- c) 缓冲剂,其量提供约 0.4 到约 1.3 的硫酸吗啡对所述缓冲剂的摩尔比并且其量足以
为所述调配物提供为 5 的 pH 值；
- d) 依地酸二钠二水合物；
- (e) 氯化钙二水合物 ;和
- (f) 注射用水。

吗啡调配物、包含所述吗啡调配物的试剂盒和其用途

[0001] 相关申请案交叉参考

[0002] 本申请案主张于 2013 年 3 月 14 日提出申请的美国申请案第 61/785,218 号的权益,其以全部内容以引用方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及医药调配物、包含所述医药调配物的试剂盒和其用途,且特定而言涉及吗啡调配物。

背景技术

[0004] 吗啡是广泛用于治疗中度到重度疼痛的麻醉性疼痛缓解剂。通常认为吗啡作为激动剂主要作用于中枢神经系统的 μ -类鸦片受体并且也作用于 κ -和 δ -类鸦片受体。通过作用于这些受体中的一者或一者以上,吗啡可因受体介导的对疼痛感觉的中枢作用而造成止痛和麻醉。除了止痛和麻醉以外,吗啡还可提供广泛多样的作用,包括情绪改变、欣快和 / 或放松感、烦躁不安、倦睡、胃肠活动减少、呼吸抑制、恶心、呕吐以及内分泌和自主神经系统改变。

[0005] 已将吗啡用于多种临床适应症。所述适应症的一些实例包括治疗因(例如)癌症或术后手术所致的急性和慢性疼痛的止痛、手术期间的麻醉和减轻急性肺水肿期间的焦虑。已利用若干递送途径用于投与吗啡。这些途径包括经口、直肠、不经肠(可注射)和经颊投与。

发明内容

[0006] 本文提供包含硫酸吗啡或其水合物的医药调配物(例如,可注射医药调配物)、其产生和使用方法以及包含所述调配物(例如,可注射吗啡调配物)的试剂盒。

[0007] 在一个方面中,本文提供医药调配物,例如,可注射医药调配物,其包含:(a) 吗啡或其盐或其水合物;(b) 等渗剂;(c) 具有抗氧化性质的缓冲剂;(d) 螯合剂;(e) 螯合剂的互补剂;和(f) 水。

[0008] 在所述调配物的一个实施例中,吗啡或其盐或其水合物选自无水吗啡、盐酸吗啡、硫酸吗啡、酒石酸吗啡、柠檬酸吗啡、乙酸吗啡、吗啡甲溴化物、氢溴酸吗啡、氢碘酸吗啡、乳酸吗啡和吗啡酒石酸氢盐。在另一实施例中,吗啡或其盐或其水合物选自硫酸吗啡五水合物或盐酸吗啡。

[0009] 在另一实施例中,等渗剂选自氯化钠、氯化钙、氯化钾、碳酸氢钠、乳酸钠、林格氏溶液(Ringer's solution)、右旋糖、乳糖、甘露醇、葡萄糖、甘油、葡聚糖、罗莫索 R(Normosol R)、盐水、哈特曼氏溶液(Hartmann's solution) 和其混合物和组合。在另一实施例中,等渗剂为氯化钠。

[0010] 在另一实施例中,缓冲剂为二羧酸或三羧酸。在另一实施例中,缓冲剂为柠檬酸、异柠檬酸、乌头酸、苯均三酸、丙烷-1,2,3-三甲酸、富马酸、草酸、马来酸、丙二酸、戊二酸、

琥珀酸或酒石酸或其水合物。在另一实施例中,缓冲剂为柠檬酸。在另一实施例中,调配物进一步包含缓冲剂的共轭碱。在另一实施例中,缓冲剂的量使得吗啡对缓冲剂的摩尔比为约 0.4 到约 1.3。在另一实施例中,缓冲剂的量使得吗啡对缓冲剂的摩尔比为约 0.4 到约 0.8。在另一实施例中,缓冲剂形成包括无水柠檬酸和其水合物与无水柠檬酸钠和其水合物的缓冲液。在另一实施例中,缓冲剂的量足以为调配物提供约 2.5 到约 6.5 的 pH。在另一实施例中,缓冲剂的量足以为调配物提供约 4.5 到约 5.5 的 pH。在另一实施例中,缓冲剂的量足以为调配物提供约 5 的 pH。

[0011] 在另一实施例中,螯合剂选自依地酸(edetic acid)、乙二醇四乙酸、乙二胺、二乙三胺五乙酸、N-(羟乙基)乙二胺三乙酸、氨基三乙酸、2,3-二巯基-1-丙磺酸、二巯基琥珀酸、二巯基丙醇、1,2-双(邻-氨基苯氧基)乙烷-N,N,N',N'-四乙酸、其盐和水合物。在另一实施例中,螯合剂为依地酸。在另一实施例中,螯合剂的互补剂为钙盐。在另一实施例中,螯合剂的互补剂为氯化钙二水合物。

[0012] 在另一实施例中,调配物提供约 2mg/mL 到约 15mg/mL 单位剂量的吗啡或其盐或其水合物。在另一实施例中,调配物提供约 2mg/mL 到约 10mg/mL 单位剂量的吗啡或其盐或其水合物。

[0013] 在某些实施例中,本文所提供的调配物每 mL 包含(a) 约 2mg 到约 15mg 硫酸吗啡五水合物;(b) 等渗剂;(c) 缓冲剂,其量提供约 0.4 到约 1.3 的硫酸吗啡对所述缓冲剂的摩尔比并且其量足以为所述调配物提供约 5 的 pH;(d) 螯合剂;(e) 螯合剂的互补剂;和(f) 水。

[0014] 在一些实施例中,本文所提供的调配物在 80°C 下稳定至少 14 天。在一些实施例中,本文所提供的调配物在 40°C /75%RH 下稳定至少 3 个月。在一些实施例中,本文所提供的调配物在 25°C /60%RH 下稳定至少 12 个月。

[0015] 在一些实施例中,本文所提供的调配物储存于玻璃或塑料容器中,所述玻璃或塑料容器储存于二级容器中,所述二级容器具有降低的氧渗透性并且进一步包含氧清除剂。在某些情况下,本文所提供的调配物在 40°C /75%RH 下稳定至少 6 个月。在某些情况下,本文所提供的调配物在 25°C /60%RH 下稳定至少 24 个月。

[0016] 本文还提供可注射调配物,其每 mL 包含:(a) 约 2mg 到约 10mg 硫酸吗啡或其水合物;(b) 氯化钠;(c) 缓冲系统,其包括缓冲剂,其量提供约 0.4 到约 1.3 的硫酸吗啡对所述缓冲剂的摩尔比并且其量足以为所述调配物提供约 5 的 pH;和所述缓冲剂的共轭碱;(d) 依地酸二钠(disodium edetate)或其水合物;(e) 氯化钙或其水合物;和(f) 注射用水。

[0017] 在某些实施例中,调配物每 mL 包含:(a) 约 4mg 到 10mg 硫酸吗啡或其水合物;(b) 氯化钠;(c) 缓冲剂,其量提供约 0.4 到 0.8 的硫酸吗啡对所述缓冲剂的摩尔比并且其量足以为所述调配物提供约 5 的 pH;(d) 依地酸二钠或其水合物;(e) 氯化钙或其水合物;和(f) 注射用水。

[0018] 在所述调配物的一个实施例中,缓冲剂还为抗氧化剂。在所述调配物的另一实施例中,缓冲剂形成包括柠檬酸单水合物和柠檬酸钠二水合物的缓冲液。

[0019] 在另一实施例中,所述调配物在 80°C 下稳定至少 14 天。在一些实施例中,本文所提供的调配物在 40°C /75%RH 下稳定至少 3 个月。在一些实施例中,本文所提供的调配物在 25°C /60%RH 下稳定至少 12 个月。

[0020] 在另一方面中,本文提供医药调配物,例如,可注射医药调配物,其每 mL 包含:(a) 约 2mg 到约 10mg 硫酸吗啡五水合物;(b) 约 7mg 到约 9mg 氯化钠;(c) 约 2mg 到约 4mg 柠檬酸钠脱水物;(d) 约 0.7 到约 1.2mg 柠檬酸单水合物;(e) 约 0.1 到约 0.15mg 依地酸二钠二水合物;(f) 约 0.04 到约 0.06mg 氯化钙二水合物;和 (g) 注射用水。

[0021] 在一个实施例中,调配物每 mL 包含 (a) 约 2mg 硫酸吗啡五水合物;(b) 约 8.4mg 氯化钠;(c) 约 2.3mg 柠檬酸钠脱水物;(d) 约 0.74mg 柠檬酸单水合物;(e) 约 0.111mg 依地酸二钠二水合物;(f) 约 0.053mg 氯化钙二水合物;和 (g) 注射用水。

[0022] 在另一实施例中,调配物每 mL 包含 (a) 约 4mg 硫酸吗啡五水合物;(b) 约 8.4mg 氯化钠;(c) 约 2.3mg 柠檬酸钠脱水物;(d) 约 0.74mg 柠檬酸单水合物;(e) 约 0.111mg 依地酸二钠二水合物;(f) 约 0.053mg 氯化钙二水合物;和 (g) 注射用水。

[0023] 在另一实施例中,调配物每 mL 包含 (a) 约 5mg 硫酸吗啡五水合物;(b) 约 7.5mg 氯化钠;(c) 约 3.45mg 柠檬酸钠脱水物;(d) 约 1.11mg 柠檬酸单水合物;(e) 约 0.111mg 依地酸二钠二水合物;(f) 约 0.053mg 氯化钙二水合物;和 (g) 注射用水。

[0024] 在另一实施例中,调配物每 mL 包含 (a) 约 8mg 硫酸吗啡五水合物;(b) 约 7.5mg 氯化钠;(c) 约 3.45mg 柠檬酸钠脱水物;(d) 约 1.11mg 柠檬酸单水合物;(e) 约 0.111mg 依地酸二钠二水合物;(f) 约 0.053mg 氯化钙二水合物;和 (g) 注射用水。

[0025] 在另一实施例中,调配物每 mL 包含 (a) 约 10mg 硫酸吗啡五水合物;(b) 约 7.5mg 氯化钠;(c) 约 3.45mg 柠檬酸钠脱水物;(d) 约 1.11mg 柠檬酸单水合物;(e) 约 0.111mg 依地酸二钠二水合物;(f) 约 0.053mg 氯化钙二水合物;和 (g) 注射用水。

[0026] 在各实施例中,调配物储存于玻璃或塑料容器中。在各其它实施例中,玻璃或塑料容器为预填充注射器或小瓶。在各其它实施例中,调配物储存于玻璃容器,所述玻璃容器储存于二级容器中,所述二级容器具有降低的氧渗透性并且进一步包含氧清除剂。在某些情况下,本文所提供的调配物在 40°C /75%RH 下稳定至少 6 个月。在某些情况下,本文所提供的调配物在 25°C /60%RH 下稳定至少 24 个月。

[0027] 在另一方面中,本文提供减少个体疼痛的方法,其包含向所述个体投与吗啡医药调配物,例如,可注射医药调配物,所述调配物每 mL 包含 (a) 约 2mg 到约 10mg 硫酸吗啡或其水合物;(b) 氯化钠;(c) 缓冲剂,其量提供约 0.4 到约 1.3 的硫酸吗啡对所述缓冲剂的摩尔比并且其量足以为所述调配物提供约 5 的 pH;(d) 依地酸二钠二水合物;(e) 氯化钙二水合物;和 (f) 水。

[0028] 在另一方面中,本文提供减少包含依地酸二钠二水合物的可注射吗啡医药调配物的不利作用的方法,所述方法包含将氯化钙二水合物添加到所述可注射吗啡医药调配物,其中所述调配物每 mL 包含:(a) 约 2mg 到约 10mg 硫酸吗啡或其水合物;(b) 氯化钠;(c) 缓冲剂,其量提供约 0.4 到约 1.3 的硫酸吗啡对所述缓冲剂的摩尔比并且其量足以为所述调配物提供约 5 的 pH;(d) 依地酸二钠二水合物;(e) 氯化钙二水合物;和 (f) 水。

[0029] 在另一方面中,本文提供试剂盒,其包含 (a) 预填充注射器,其包含本文所述的吗啡调配物;和 (b) 二级容器,其具有降低的氧渗透性并且进一步包含氧清除剂。

[0030] 以引用方式并入

[0031] 本说明书中所提及的所有公开申请案、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和单独地指出将每一个别公开申请案、专利或专利申请案以引

用方式并入。

附图说明

[0032] 本发明的新颖特征详细陈述于所附权利要求书中。将参考描述其中利用本发明的原理的说明性实施例的以下详细描述和附图来获得对本发明的特征和优点的更好理解。

[0033] 图 1 :通过 UPLC 获得的 10mg/mL 在惰性 (氮) 或空气条件下制备的具有 pH2.5、4.0、5.0 或 6.5 的硫酸吗啡溶液在 80°C 储存条件下保持 6 天的总杂质结果。

[0034] 图 2 :通过 UPLC 获得的 10mg/mL 在惰性 (氮) 或空气条件下制备的在加速条件下 (40°C /75%RH) 下储存 4 周的具有 pH2.5、4.0、5.0 或 6.5 的硫酸吗啡溶液的总杂质结果。

[0035] 图 3 :通过 UPLC 获得的 10mg/mL 在惰性 (氮) 条件下制备的具有 pH2.5、4.0、5.0 或 6.5 的硫酸吗啡溶液在 80°C 储存条件下保持 6 天的吗啡含量。

[0036] 图 4 :通过 UPLC 获得的 2mg/mL 在加速条件 (40°C /75%RH) 下储存 6 个月且经过不同工艺配置 [氧 :N₂ (完全惰性)、SemiN₂ (部分惰性)、空气 (非惰性) 和最终灭菌 :A (高压灭菌)、NonA (无高压灭菌)] 的硫酸吗啡 /NaCl 调配物的总杂质结果。

[0037] 图 5 :通过 UPLC 获得的 2mg/mL、5mg/mL 和 10mg/mL 在加速条件 (40°C /75%RH) 下储存 6 个月的完全惰性且高压灭菌的硫酸吗啡 /NaCl 调配物的假吗啡含量。

[0038] 图 6 :通过 UPLC 获得的 2mg/mL、5mg/mL 和 10mg/mL 在 40°C /75%RH 下储存 6 个月的完全惰性且高压灭菌的硫酸吗啡 /NaCl 调配物的相对保持时间 0.16 未知杂质含量。

[0039] 图 7 :如实例 3 中所述通过 UPLC 获得的完全惰性且未经高压灭菌且在 80°C 下储存 14 天的各 2mg/mL 硫酸吗啡调配物的假吗啡含量。

[0040] 图 8 :如实例 3 中所述通过 UPLC 获得的完全惰性且未经高压灭菌且在 80°C 下储存 14 天的各 2mg/mL 硫酸吗啡调配物的总杂质含量。

[0041] 图 9 :两种 2mg/mL 在 80°C 下储存 14 天的完全惰性且未经高压灭菌的硫酸吗啡调配物 (+ 螯合剂并且调节 pH ;+ 螯合剂和 + 缓冲液系统) 的比较 - pH 分析。

[0042] 图 10 :通过 UPLC 获得的 2mg/mL 在加速条件 (40°C /75%RH) 下储存 6 个月的来自实例 4 的硫酸吗啡调配物的假吗啡含量。

[0043] 图 11 :在囊袋中 (a)、在盖中 (b)、在罐中 (c) 和位于一级包装上 (d) 具有氧吸收剂的实例性包装系统实施例的示意图。

[0044] 图 12 :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纳注射器筒的第一隔室和接纳柱塞杆的第二隔室,所述柱塞杆与注射器筒分开并脱离。

具体实施方式

[0045] 用于可注射投与的吗啡调配物

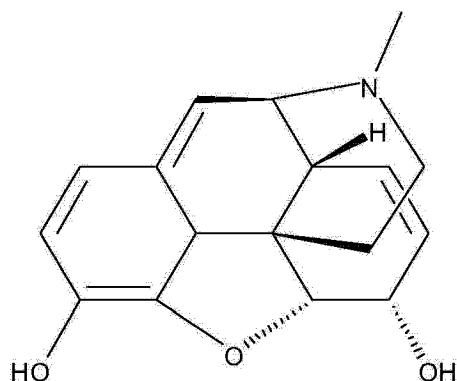
[0046] 本文提供用于可注射投与的稳定吗啡调配物。本文所述的这些吗啡调配物可用于治疗和管理疼痛以及麻醉。所述组合物相对于常用吗啡调配物有利之处在于增加稳定性、减少副作用和与某些类型的包装的互补性。

[0047] 本文所述的可注射吗啡调配物当储存于玻璃或塑料容器中时随时间而稳定 (至少 2 年)。本文所提供的调配物的特征在于,在适合的储存下,总杂质的水平较低 (例如,在存架寿命时期内,总杂质不超过硫酸吗啡分析的 1.5%w/w,或总杂质不超过硫酸吗啡分析的

0.5%w/w)。在具体实施例中,假吗啡(因氧化所致的主要降解产物)的水平在整个存架寿命内维持在0.2%以下(即,不超过硫酸吗啡量的0.2%w/w)。

[0048] 如本文所使用,“吗啡”是指具有以下结构的类鸦片生物碱:

[0049]



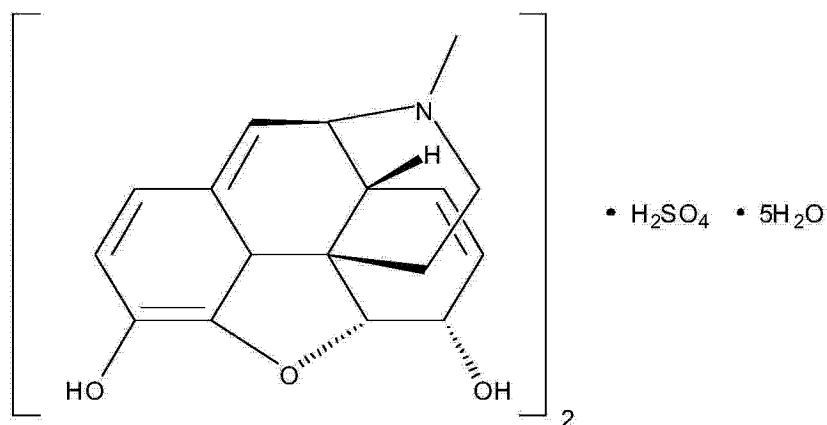
[0050] (5 α , 6 α)-7,8-二脱氢-4,5-环氧-17-甲基吗啡喃-3,6-二醇 C₁₇H₁₉NO₃

[0051] 或其盐、其水合物、溶剂合物、衍生物或多晶型物。

[0052] 适合本文所述调配物的吗啡形式包括游离碱、有机和无机盐、异构体、异构体盐、溶剂合物、多晶型物、络合物等。吗啡传统上是从罂粟(opium poppy, *Papaver somniferum*)分离并制备。美国专利第1,048,712号、第2,715,627号和第6,054,584号揭示分离和制备吗啡的实例性方法。

[0053] 预期可将无水吗啡或各种吗啡盐或水合物用于本文所提供的调配物中,例如,盐酸吗啡、硫酸吗啡、酒石酸吗啡、柠檬酸吗啡、吗啡甲溴化物、氢溴酸吗啡、氢碘酸吗啡、乳酸吗啡、吗啡酒石酸氢盐、鞣酸吗啡、磷酸吗啡、抗坏血酸吗啡和乙酸吗啡。在某些实施例中,本文所使用的吗啡或其盐或其水合物选自硫酸吗啡五水合物或盐酸吗啡。在一些实施例中,本文所使用的吗啡或其盐或其水合物为盐酸吗啡。在其它实施例中,本文所使用的吗啡或其盐或其水合物为硫酸吗啡五水合物。硫酸吗啡五水合物具有以下结构式:

[0054]



[0055] 硫酸(5 α , 6 α)-7,8-二脱氢-4,5-环氧-17-甲基吗啡喃-3,6-二醇五水合物 (C₁₇H₁₉NO₃)₂ · H₂SO₄ · 5H₂O

[0056] 在一些实施例中,吗啡是以约1mg/mL到约15mg/mL吗啡调配物的浓度存在。在一些其它实施例中,吗啡是以约1mg/mL、约2mg/mL、约3mg/mL、约4mg/mL、约5mg/mL、约6mg/mL、约7mg/mL、约8mg/mL、约9mg/mL、约10mg/mL、约11mg/mL、约12mg/mL、约13mg/mL、约

14mg/mL 或约 15mg/mL 吗啡调配物的浓度存在。在某些实施例中,吗啡是以约 2mg/mL 吗啡调配物的浓度存在。在某些实施例中,吗啡是以约 1mg/mL 吗啡调配物的浓度存在。在某些实施例中,吗啡是以约 4mg/mL 吗啡调配物的浓度存在。在某些实施例中,吗啡是以约 5mg/mL 吗啡调配物的浓度存在。在某些实施例中,吗啡是以约 8mg/mL 吗啡调配物的浓度存在。在某些实施例中,吗啡是以约 10mg/mL 吗啡调配物的浓度存在。在某些实施例中,吗啡是以约 15mg/mL 吗啡调配物的浓度存在。

[0057] 为了提供上述特定特征,在一个方面中,本文中的吗啡调配物包含以下组份或赋形剂:等渗剂、缓冲系统、螯合剂和螯合剂的互补剂。这些组份与已知市售吗啡产品相比赋予吗啡改进的稳定性和降低的降解(参见实例 7)。

[0058] 吗啡调配物的 pH

[0059] 典型市售吗啡可注射调配物的 pH 在约 2.5 到 6.5 之间变化。因此,在某些实施例中,预期本文所述的吗啡调配物具有约 2.5 到 6.5 的 pH。然而令人惊讶地,如实例 1 中所示,维持吗啡调配物的 pH 接近于 5 可提高吗啡的稳定性并延长存架寿命。具体来说,pH5.0 的吗啡调配物显示储存期间的总杂质低于其它 pH 值。因此,在一些实施例中,本文提供具有约 4.5 到约 5.5、或约 4.7 到约 5.2 或约 5 的 pH 的吗啡可注射调配物。在某些实施例中,本文所述的吗啡调配物具有约 5.0 的 pH。在替代实施例中,本文所述的吗啡调配物具有约 4.0 的 pH,根据实例 1,其显示稳定性优于除 pH5.0 以外的其它 pH。在一些实施例中,本文所述的吗啡调配物的 pH 是通过所述调配物中的缓冲液系统获得。在其它实施例中,所需的 pH 是通过用酸和碱(例如, HCl 或 H₂SO₄ 和 NaOH) 调节调配物获得。

[0060] 等渗剂

[0061] 等渗剂(也称作张力剂或张力调节剂)增加生理环境与所注射吗啡调配物的等渗相容性。在一些实施例中,添加等渗剂提供类似于或等于血液重量摩尔渗透压浓度的重量摩尔渗透压浓度。在其它实施例中,添加等渗剂提供约 280mOsm/Kg 到约 310mOsm/Kg 的重量摩尔渗透压浓度。等渗剂包括但不限于电解质和糖(例如,右旋糖、乳糖、甘露醇、葡萄糖、葡聚糖、氯化铵、氯化钠、氯化钙、氯化钾、碳酸氢钠、乳酸钠、林格氏溶液、乳酸林格氏溶液、罗莫索 R、盐水、哈特曼氏溶液和其混合物和组合)。在一些实施例中,等渗剂为林格氏溶液。在其它实施例中,等渗剂选自甘露醇、氯化钠、甘油、乳酸钠、氯化钾和氯化钙。在其它实施例中,等渗剂为氯化钠。在某些情况下,氯化钠是以约 5mg/mL 到约 9mg/mL 的浓度存在于吗啡调配物中。在某些情况下,氯化钠是以约 7mg/mL 到约 9mg/mL 的浓度存在于吗啡调配物中。在其它情况下,氯化钠是以约 7.5mg/mL 的浓度存在于吗啡调配物中。在其它情况下,氯化钠是以约 8.4mg/mL 的浓度存在于吗啡调配物中。额外或其它等渗剂的浓度是通过以下方式获得:测定调配物中的吗啡和其它赋形剂产生的重量摩尔渗透压浓度并计算所述等渗剂提供类似于或等于血液重量摩尔渗透压浓度的重量摩尔渗透压浓度和 / 或约 280 到约 310mOsm/Kg 的重量摩尔渗透压浓度所需的浓度。

[0062] 缓冲系统

[0063] 本文所述吗啡调配物中的缓冲系统发挥功能以在整个调配物存架寿命内保持 pH 恒定并且提供抗氧化性质以防止降解。不存在于现有吗啡调配物中的缓冲液系统的特征为缓冲剂浓度与活性物质吗啡的浓度相关。另外,缓冲液浓度的增加可引起个体在注射吗啡调配物期间和 / 或之后感觉到的疼痛增加。因此,在一些实施例中,对于介于约 10mg/mL 与

约 2mg/mL 之间的吗啡浓度范围来说,吗啡对缓冲剂的摩尔比为约 0.4 到约 1.3。在其它实施例中,对于介于约 10mg/mL 与约 4mg/mL 之间的吗啡浓度范围来说,吗啡对缓冲剂的摩尔比为约 0.4 到约 0.8。缓冲液比率确保在调配物存架寿命内溶液的正确 pH 性质和稳定性。

[0064] 缓冲系统包含两种组份:作为缓冲剂的二羧酸或三羧酸和其共轭碱。具有一个以上羧酸基的酸可用作用于多价阳离子的螯合部分。适合的酸包括但不限于柠檬酸、异柠檬酸、乌头酸、苯均三酸、丙烷-1,2,3-三甲酸、富马酸、草酸、马来酸、丙二酸、戊二酸、琥珀酸或酒石酸。在一些实施例中,本文所述的吗啡调配物包含二羧酸或三羧酸和其共轭碱。在其它实施例中,本文所述的吗啡调配物包含选自以下的缓冲剂:柠檬酸、异柠檬酸、乌头酸、苯均三酸、丙烷-1,2,3-三甲酸、富马酸、草酸、马来酸、琥珀酸或酒石酸。在其它实施例中,本文所述的吗啡调配物包含柠檬酸。在其它实施例中,本文所述吗啡调配物的缓冲系统包含呈无水或水合物形式的柠檬酸和柠檬酸钠。在某些情况下,本文所述的吗啡调配物包含柠檬酸单水合物和柠檬酸钠二水合物。

[0065] 缓冲液系统的两种组份可有所变化以产生所需的 pH 值。例如,可增加柠檬酸而减少柠檬酸钠以降低 pH 值,且相反,可减少柠檬酸而增加柠檬酸钠以提高所需的 pH 值。因此,通过调节两种组份的浓度,可获得 2.5 到 6.5 的 pH 值。对于本文所述的吗啡调配物来说,在一些实施例中,缓冲液系统的量足以为所述调配物提供约 2.5 到约 6.5 的 pH 值。在其它实施例中,缓冲液系统的量足以提供约 5.0 的 pH 值。实例性缓冲液浓度更详细地描述于实例 4 中。

[0066] 螯合剂

[0067] 螯合剂或络合剂或掩蔽剂络合或螯合金属离子并且通过络合到容器中存在的金属离子(例如 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Mg^{2+} 等)适用于医药调配物中。所述金属离子的存在可引发会间接导致活性药物物质降解的反应(例如氧化反应)。实例性螯合剂为 EDTA(乙二胺四乙酸或依地酸)和 EGTA(乙二醇四乙酸)和其盐和其水合物。其它螯合剂包括但不限于乙二胺、DPTA(喷替酸(pentetic acid)或二乙三胺五乙酸)、HEDTA(N-(羟乙基)乙二胺三乙酸)、NTA(氨基三乙酸)、DMPS(2,3-二巯基-1-丙磺酸)、DMSA(二巯基琥珀酸)、BAL(二巯基丙醇)、BAPTA(1,2-双(邻-氨基苯氧基)乙烷-N,N',N'-四乙酸)、和其盐和其水合物、卟啉等。在一些实施例中,螯合剂为无水 EDTA 或其盐或水合物形式。在一些情况下,EDTA 为 EDTA 二钠、EDTA 钙二钠、EDTA 三钠、EDTA 四钠、EDTA 二钾、EDTA 三钾等。在某些情况下,EDTA 为 EDTA 二钠。在一些情况下,EDTA 是以约 0.1mg/mL 的浓度存在于吗啡调配物中。在一些情况下,EDTA 是以约 0.111mg/mL 的浓度存在于吗啡调配物中。在其它实施例中,螯合剂为无水 EGTA 或其盐或水合物形式。在其它实施例中,螯合剂为 EDTA/EGTA 组合。

[0068] 螯合剂的互补剂

[0069] 除了螯合存在于医药调配物容器中的金属离子以外,螯合剂还可螯合体内的重要离子并且干扰生理过程。例如,EDTA 螯合血清 Ca^{2+} ,所述血清 Ca^{2+} 可损害血液凝结途径、钙代谢、信号转导并且在某些量下可引起低钙血症。为了克服本文所述的吗啡调配物中的螯合剂的不良作用,在一些实施例中,添加螯合剂的互补剂。螯合剂的互补剂为某些防止螯合例如钙等内源性金属离子的试剂。在非限制性实例中,氯化钙与 EDTA 相互作用并且防止螯合来自血液的 Ca^{2+} 。因为 $[EDTA-Ca^{2+}]$ 的稳定性低于 $[EDTA-Fe^{3+}]$ ($pK_d[EDTA-Ca^{2+}]=10.7$; $pK_d[EDTA-Fe^{3+}]=14.3$) 或任何其它重金属,所以当其它金属离子存在时,EDTA 优先螯合其

它金属离子并替换钙。在一些实施例中,螯合剂互补剂为钙盐。在一些实施例中,螯合剂互补剂为氯化钙或其水合物。在其它实施例中,螯合剂互补剂为葡萄糖酸钙或其水合物。在其它实施例中,螯合剂互补剂为氯化钙二水合物。在一些情况下,氯化钙是以约 0.05mg/mL 的浓度存在于吗啡调配物中。在其它情况下,氯化钙是以约 0.053mg/mL 的浓度存在于吗啡调配物中。

[0070] 媒剂

[0071] 在注射适合性以及例如以下等其它品质方面选择用于本文所述吗啡调配物的液体媒剂:透明度、毒性、粘性、与赋形剂的相容性、化学惰性、无色和经济性。在本文所述吗啡调配物的实施例中,在某些情况下,使用注射用水(例如,USP 级)作为用于调配物的媒剂。在其它情况下,用于本文所述吗啡调配物的媒剂包括可与水混溶的溶剂。所述溶剂包括但不限于乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇和聚丙二醇。与赋形剂和吗啡相容的其它已知溶剂涵盖于实施例范围内。

[0072] 其它赋形剂

[0073] 涵盖本文所述吗啡调配物范围任选地包含其它赋形剂,包括但不限于防腐剂和粘度剂。尽管本文所述吗啡调配物不含防腐剂,但添加防腐剂可进一步防止活性成分的降解,进一步防止微生物的生长和/或进一步延长调配物的储存期。防腐剂的非限制性实例包括苯甲醇、苯酚、苯甲酸、异抗坏血酸、富马酸、苹果酸、没食子酸丙酯、BHA、BHT、对羟基苯甲酸酯(甲酯、乙酯、丁酯)、甲酚、香草醛、氯丁醇、苯甲酸酯、亚硫酸酯、山梨酸和山梨酸酯。粘度剂是指增加与生理注射部位的相容性和/或等粘性(iso-viscosity)的赋形剂。例如,本文所述吗啡调配物可用粘度剂调配以提供与血液相容的粘性。实例性粘度剂包括透明质酸、透明质酸钠、聚乙二醇、壳聚糖、岩藻多聚糖、多糖与可降解聚合物的共聚物、明胶、淀粉、纤维素、纤维素衍生物、甘油等。在一些实施例中,本文所述吗啡调配物任选地包含防腐剂。在其它实施例中,本文所述吗啡调配物任选地包含粘度剂。

[0074] 在一些实施例中,进一步涵盖本文所述吗啡调配物适合经口投与。在一些实施例中,用于经口投与吗啡调配物含有其它赋形剂以增强调配物的可口性。这些包括但不限于甜味剂(sweetening agent 或 sweetener)、调味剂、苦味掩蔽剂和着色剂。

[0075] 甜味剂包括任何提供甜味的化合物。这包括天然和合成的糖、天然和人工的甜味剂、天然提取物和在个体中引发甜味感觉的任何材料。在一些实施例中,本文所述吗啡调配物包含甜味剂。糖说明性地包括葡萄糖、果糖、蔗糖、木糖醇、塔格糖(tagatose)、半乳蔗糖、麦芽糖醇、异麦芽糖、Isomalt™(氢化异麦芽糖)、乳糖醇、山梨糖醇、甘露醇、赤藻醇、海藻糖、麦芽糖糊精、聚右旋糖等。其它甜味剂说明性地包括甘油、菊粉、赤藻醇、麦芽醇、乙酰舒泛(acesulfame)和其盐(例如,乙酰舒泛钾)、阿力甜(alitame)、阿司帕坦(aspartame)、纽甜(neotame)、环拉酸钠(sodium cyclamate)、糖精和其盐(例如,糖精钠或糖精钙)、新橙皮苷二氢查耳酮(neohesperidin dihydrochalcone)、蛇菊苷(stevioside)、索马汀(thaumatin)等。甜味剂可以下列形式使用:未加工或精制产品,例如氢化淀粉水解产物、麦芽糖醇糖浆、高果糖玉米糖浆等;和带商标产品,例如, Sweet Am™ 液体(产品代码 918.003—丙二醇、乙醇与专有的人工香料的组合,北美香料(Flavors of North America)) 和 Sweet Am™ 粉末(产品代码 918.005—麦芽糖糊精、山梨糖醇与果糖的组合以及产品代码 918.010—水、丙二醇、山梨糖醇、果糖与专有的天然和人工香料的组

合,北美香料)、ProSweet™(1-10% 专有的植物提取物与 90-99% 右旋糖的组合,弗吉尼亚达尔(Viriginia Dare))、Maltisweet™(麦芽糖醇溶液,宜瑞安(Ingredion))和 Sorbo™(山梨糖醇和山梨糖醇/木糖醇的溶液,SPI 波力奥斯(SPI Polyols))、Invertose™(高果糖玉米糖浆,宜瑞安)和 Ora-Sweet®无糖调味糖浆(派德克实验室公司(Paddock Laboratories, Inc.))。甜味剂可单独使用或以两种或两种以上的组合使用。不同甜味剂的适合浓度可根据公开信息、制造商的数据表和通过常规测试来选择。

[0076] 在另一实施例中,用于经口投与的本文所述的吗啡调配物包含调味剂或调料以增强用于经口投与的组合物的味道或香味。适合的天然或合成的调味剂可选自标准参考书,例如费纳罗利的香料成分手册(Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients),第3版(1995)。适合的天然香料(其一些可利用天然试剂或其组合容易地仿造)的非限制性实例包括杏仁、茴香、苹果、杏、香柠檬、黑莓、黑醋栗、蓝莓、可可(cacao)、焦糖、樱桃、肉桂、丁香、咖啡、胡荽、酸果蔓、桔茗、莳萝、桉树、小茴香、无花果、姜、葡萄、葡萄柚、番石榴、蛇麻草(hop)、柠檬、甘草、酸橙、麦芽、柑橘、糖蜜、肉豆蔻、橙、桃、梨、薄荷、菠萝、覆盆子、玫瑰、留兰香、草莓、红桔、茶叶、香草、冬青油等。特别是在调配物打算主要用于儿科用途时,还可使用基于水果香料的复合调味剂蜜饯百果或泡泡糖香料。目前优选的调味剂包括茴香、肉桂、可可、橙、薄荷、樱桃(特定来说野樱)、葡萄、泡泡糖和香草。在一些实施例中,用于经口投与的本文所述的吗啡调配物包含野樱调味剂。调味剂可单独使用或以两种或两种以上的组合使用。

[0077] 因为已知吗啡具有苦味,因此在一些实施例中,用于经口投与的本文所述的吗啡调配物包含苦味抑制剂或掩蔽剂。苦味抑制剂或掩蔽剂包括但不限于如上文所述的甜味剂或调料,碱金属盐,例如氯化钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢镁、碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、柠檬酸钠、酒石酸钠、磷酸二氢钠、磷酸钠、磷酸钾或三硅酸镁等。

[0078] 在其它实施例中,用于经口投与的本文所述的吗啡调配物包含所得液体形式的用于标识和/或美容目的的着色剂。适合的着色剂说明性地包括 FD&C 红色 3 号、FD&C 红色 20 号、FD&C 红色 40 号、FD&C 黄色 6 号、FD&C 蓝色 2 号、D&C 绿色 5 号、D&C 橙色 5 号、焦糖、氧化铁和其混合物。

[0079] 吗啡调配物的制备

[0080] 本文所述的吗啡调配物的制备包括任一已知的医药方法。在一个实施例中,所述吗啡调配物是通过将药物和赋形剂添加到含有液体媒剂的调配槽中来制备。所述槽搅动或混合液体媒剂以促进各种组份溶解到液体媒剂中。可在先前成分已溶解后依序将药物和每一赋形剂添加到槽。在混合液体调配物后,其可进一步经过滤以去除微粒并降低生物负荷量,并且通过采用一个或一个以上额外过滤器(例如,0.22 μm)来提供无菌性。实例性制备描述于实例 4 中。

[0081] 在替代实施例中,所述吗啡调配物是通过首先对呈干燥粉末形式的药物和各种赋形剂实施直接掺和法并且随后在液体媒剂中重构来制备。例如,将吗啡与任何其它赋形剂一起在干燥混合器或掺合器中掺和。在某些情况下,在混合之前和/或之后使粉末穿过网筛。干掺和是由例如以下等常用大型混合设备来促进:旋转壳混合器(例如,滚筒型、立方形、双锥形和双壳掺合器)、固定壳(带式)混合器、σ 形刮刀和行星浆式混合器、垂直叶轮混合器和静态混合器。执行混合以实现本文所述吗啡调配物的粉末混合物的掺和均匀性。

在这些实施例中,混合方法可包括所有组份一起或首先将某些组份与随后添加的其它组份一起纳入。

[0082] 在本文所述吗啡调配物的制备实施例中,在一些情况下,制备是在含有惰性气体的环境中进行。使用惰性气体(例如,氮、氩、CO₂、氦等)限制吗啡和赋形剂对氧的暴露。还通过惰性气体吹扫液体媒剂和其它溶液或对其进行鼓泡以去除液体中的氧。然后在惰性气体下将所述溶液填充到一级容器中并密封,并且在一些实施例中,填充到二级包装中并密封。

[0083] 吗啡调配物的稳定性

[0084] 本文所述的吗啡调配物在各种储存条件(包括环境和加速条件)下稳定。如本文所使用,稳定性是指调配物满足如 USP 或药物产物的等效专著(特定来说用于分析药物物质)中所定义的在其特定存架寿命内的所有稳定性准则和 ICH Q3B 指南关于杂质的现行稳定性准则。所有关键品质属性在整个调配物存架寿命内均需要保持在其接受范围内。对于想要稳定的吗啡调配物来说,依照 USP 并且依照 ICH Q3B 指南,分析药物物质(即,吗啡)在 [90.0%-110.0%] 范围内,所有已知(即,识别的)降解产物(例如假吗啡、羟基吗啡、吗啡-N-氧化物等)以及未知的降解产物均必须不超过(NMT)0.2%。通过 HPLC、UPLC 或任一其它已知的分析方法来评价本文所述的吗啡调配物的稳定性。

[0085] 在一些实施例中,本文所述的吗啡调配物在环境条件(例如,25℃/60%RH)下稳定至少6个月、至少8个月、至少10个月、至少12个月或至少24个月。在某些情况下,本文所述的吗啡调配物在环境条件下稳定至少12个月。在某些情况下,本文所述的吗啡调配物在环境条件下稳定至少24个月。在其它实施例中,本文所述的吗啡调配物在中间条件(例如,30℃/65%RH)下稳定至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少9个月或至少12个月。在某些情况下,本文所述的吗啡调配物在中间条件下稳定至少6个月。在某些情况下,本文所述的吗啡调配物在中间条件下稳定至少12个月。在其它实施例中,本文所述的吗啡调配物在加速条件(例如,40℃/75%RH)下稳定至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月或至少6个月。在某些情况下,本文所述的吗啡调配物在加速条件下稳定至少3个月。在某些情况下,本文所述的吗啡调配物在加速条件下稳定至少6个月。在其它实施例中,本文所述的吗啡调配物在80℃测试条件下稳定至少10天、至少12天或至少14天。在某些情况下,本文所述的吗啡调配物在80℃测试条件下稳定至少14天。在此段落的稳定性实施例中,吗啡调配物储存在没有任何氧屏障包装下,即,吗啡调配物是在氮下在透氧性容器中制造并填充。

[0086] 当本文所述的吗啡调配物储存在氧屏障包装中时,改进稳定性。在本文所述的吗啡调配物储存在氧屏障包装中的一些实施例中,吗啡调配物在环境条件(例如,25℃/60%RH)下稳定至少12个月、至少15个月、至少18个月或至少24个月。在某些情况下,储存在氧屏障包装中的吗啡调配物在环境条件下稳定至少24个月。在本文所述的吗啡调配物储存在氧屏障包装中的其它实施例中,吗啡调配物在中间条件(例如,30℃/65%RH)下稳定至少6个月、至少8个月、至少10个月或至少12个月。在某些情况下,储存在氧屏障包装中的吗啡调配物在中间条件下稳定至少12个月。在本文所述的吗啡调配物储存在氧屏障包装中的其它实施例中,吗啡调配物在加速条件(例如,40℃/75%RH)下稳定至少4个月、至少5个月或至少6个月。在某些情况下,储存在氧屏障包装中的吗啡调配物在加速

条件下稳定至少 6 个月。在本文所述的吗啡调配物储存在氧屏障包装中的其它实施例中, 吗啡调配物在 80℃测试条件下稳定至少 10 天、至少 12 天或至少 14 天。在某些情况下, 储存在氧屏障包装中的吗啡调配物在 80℃测试条件下稳定至少 14 天。

[0087] 在一些实施例中, 储存在环境条件 (例如, 25℃ /60%RH) 下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 6 个月、至少 8 个月、至少 10 个月或至少 12 个月内具有不超过或等于约 0.2% 的假吗啡杂质。在某些情况下, 储存在环境条件下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 12 个月内具有不超过或等于约 0.2% 的假吗啡杂质。在其它实施例中, 储存在中间条件 (例如, 30℃ /65%RH) 下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 4 个月、至少 5 个月或至少 6 个月内具有不超过或等于约 0.2% 的假吗啡杂质。在某些情况下, 储存在中间条件下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 6 个月内具有不超过或等于约 0.2% 的假吗啡杂质。在其它实施例中, 储存在加速条件 (例如, 40℃ /75%RH) 下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 1 个月、至少 2 个月或至少 3 个月内具有不超过或等于约 0.2% 的假吗啡杂质。在某些情况下, 储存在加速条件下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 3 个月内具有不超过或等于约 0.2% 的假吗啡杂质。在此段落的稳定性实施例中, 吗啡调配物储存在没有任何氧屏障包装下, 即, 吗啡调配物是在氮下在透氧性容器中制造并填充。

[0088] 在一些实施例中, 在氧屏障包装中并且储存在环境条件 (例如, 25℃ /60%RH) 下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 12 个月、至少 15 个月、至少 18 个月或至少 24 个月内具有不超过或等于约 0.2% 的假吗啡杂质。在某些情况下, 在氧屏障包装中并且储存在环境条件下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 24 个月内具有不超过或等于约 0.2% 的假吗啡杂质。在某些情况下, 在氧屏障包装中并且储存在环境条件下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 24 个月内具有不超过或等于约 0.1% 的假吗啡杂质。在其它实施例中, 在氧屏障包装中并且储存在中间条件 (例如, 30℃ /65%RH) 下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 6 个月、至少 8 个月、至少 10 个月或至少 12 个月内具有不超过或等于约 0.1% 的假吗啡杂质。在某些情况下, 在氧屏障包装中并且储存在中间条件下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 12 个月内具有不超过或等于约 0.1% 的假吗啡杂质。在其它实施例中, 在氧屏障包装中并且储存在加速条件 (例如, 40℃ /75%RH) 下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 4 个月、至少 5 个月或至少 6 个月内具有不超过或等于约 0.1% 的假吗啡杂质。在某些情况下, 在氧屏障包装中并且储存在加速条件下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 6 个月内具有不超过或等于约 0.1% 的假吗啡杂质。

[0089] 在一些实施例中, 储存在环境条件 (例如, 25℃ /60%RH) 下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 6 个月、至少 8 个月、至少 10 个月或至少 12 个月内具有不超过或等于约 0.8%、不超过或等于约 0.7% 或不超过或等于约 0.6% 的总杂质。在某些情况下, 储存在环境条件下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 12 个月内具有不超过或等于约 0.8% 的总杂质。在其它实施例中, 储存在中间条件 (例如, 30℃ /65%RH) 下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 4 个月、至少 5 个月或至少 6 个月内具有不超过或等于约 0.4% 或不超过或等于约 0.3% 的总杂质。在某些情况下, 储存在中间条件下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 6 个月内具有不超过或等于约 0.4% 的总杂质。在其它实施例中, 储存在加速条件 (例如, 40℃ /75%RH) 下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 1 个月、至少 2 个月或至少 3 个月内具有不超过或等于约 0.5% 或不超过或等于约 0.4% 的总杂质。在某些情况下, 储存在加速条件下的本文

所述的吗啡调配物在储存至少 3 个月内具有不超过或等于约 0.5% 的总杂质。在此段落的稳定性实施例中,吗啡调配物储存在没有任何氧屏障包装下,即,吗啡调配物是在氮下在透氧性容器中制造并填充。

[0090] 在一些实施例中,在氧屏障包装中并且储存在环境条件(例如,25℃/60%RH)下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 12 个月、至少 15 个月、至少 18 个月或至少 24 个月内具有不超过或等于约 1.5%、不超过或等于约 1.2% 或不超过或等于约 1.0% 的总杂质。在某些情况下,在氧屏障包装中并且储存在环境条件下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 24 个月内具有不超过或等于约 1.5% 的总杂质。在某些情况下,在氧屏障包装中并且储存在环境条件下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 24 个月内具有不超过或等于约 1.0% 的总杂质。在其它实施例中,在氧屏障包装中并且储存在中间条件(例如,30℃/65%RH)下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 6 个月、至少 8 个月、至少 10 个月或至少 12 个月内具有不超过或等于约 0.5% 或不超过或等于约 0.4% 的总杂质。在某些情况下,在氧屏障包装中并且储存在中间条件下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 12 个月内具有不超过或等于约 0.4% 的总杂质。在其它实施例中,在氧屏障包装中并且储存在加速条件(例如,40℃/75%RH)下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 4 个月、至少 5 个月或至少 6 个月内具有不超过或等于约 0.5%、不超过或等于约 0.3% 或不超过或等于约 0.2% 的总杂质。在某些情况下,在氧屏障包装中并且储存在加速条件下的本文所述的吗啡调配物在储存至少 6 个月内具有不超过或等于约 0.5% 的总杂质。

[0091] 方法

[0092] 在一个方面中,本文提供治疗方法,其包含向个体投与本文所述的吗啡调配物。在一些实施例中,本文所述的吗啡调配物治疗、管理或降低个体的疼痛。如本文所使用的疼痛包括中度到重度疼痛和其分级以及急性和慢性疼痛。疼痛可由疾病(例如,癌症)、损伤或医疗程序(例如,手术)引起。疼痛强度可由个体的自报告、关于行为或活动的观察和/或生理学数据来测量。关于疼痛的自报告包括通过疼痛量表进行的测量。例如,简单的疼痛量表可包括例如以下值:0= 无疼痛;1-3= 可干扰日常活动的轻微疼痛;4-6= 干扰日常活动的中度疼痛;和 7-10= 使日常活动无法进行的重度疼痛。

[0093] 在某些情况下,本文所述的吗啡调配物治疗、管理或降低个体的中度到重度疼痛。在某些情况下,本文所述的吗啡调配物治疗、管理或降低个体的中度疼痛。在其它情况下,本文所述的吗啡调配物治疗、管理或降低个体的重度疼痛。在其它情况下,本文所述的吗啡调配物治疗、管理或降低个体的急性或慢性疼痛。

[0094] 在其它实施例中,本文所述的吗啡调配物在准备手术或正在进行手术的个体诱导麻醉。在其它实施例中,本文所述的吗啡调配物治疗急性肺水肿。

[0095] 在另一方面中,本文所述的吗啡调配物降低包含螯合剂(例如 EDTA)的可注射吗啡医药调配物的不利作用。在一些实施例中,本文所述的吗啡调配物包含螯合剂的互补剂(例如,氯化钙),螯合剂的作用减小或减弱。这是有利的,因为本文所述的吗啡调配物具有降低的螯合剂副作用,所述副作用包括损害血液凝结、钙代谢、钙信号转导。本文所述的吗啡调配物还适合患有低钙血症的个体。在一些实施例中,向患有低钙血症的个体投与本文所述的吗啡调配物。

[0096] 剂量和投与

[0097] 本文所述的吗啡调配物是以本文所述的剂量或以由从业医师确定和预期的其它剂量水平和组合物投与。可影响本文所述的吗啡调配物的剂量和投与的因素包括：个体先前已经服用的类鸦片物质的总日剂量、效能和具体特性；所述个体的类鸦片物质耐受程度；个体的总体状况和医学状态；共用药物；个体疼痛的类型和严重程度；和滥用和成瘾的风险因素和先前史。

[0098] 在一些实施例中，本文所述的吗啡调配物是以每次投与约 0.5mg 到约 15mg、约 1mg 到约 12mg 或约 2 到约 10mg 吗啡的剂量提供。在某些实施例中，本文所述的吗啡调配物是以每次投与约 0.5mg、约 1mg、约 2mg、约 3mg、约 4mg、约 5mg、约 6mg、约 7mg、约 8mg、约 9mg、约 10mg、约 11mg、约 12mg、约 13mg、约 14mg、约 15mg 吗啡或介于其中的任一量的剂量提供。在某些情况下，本文所述的吗啡调配物是以每次投与约 2mg 的剂量提供。在某些情况下，本文所述的吗啡调配物是以每次投与约 4mg 的剂量提供。在某些情况下，本文所述的吗啡调配物是以每次投与约 5mg 的剂量提供。在某些情况下，本文所述的吗啡调配物是以每次投与约 8mg 的剂量提供。在某些情况下，本文所述的吗啡调配物是以每次投与约 10mg 的剂量提供。

[0099] 在其它实施例中，本文所述的吗啡调配物是以每次投与约 0.01mg/kg 到约 0.2mg/kg 吗啡 / 个体体重、约 0.02mg/kg 到约 0.17mg/kg 吗啡 / 个体体重或约 0.03mg/kg 到约 0.14mg/kg 吗啡 / 个体体重的剂量提供。

[0100] 在其它实施例中，本文所述的吗啡调配物是以足以管理或缓解个体的疼痛的剂量提供。在其它实施例中，本文所述的吗啡调配物是以足以诱导个体的麻醉的剂量提供。在其它实施例中，本文所述的吗啡调配物是以足以治疗或管理个体的急性肺水肿的剂量提供。

[0101] 在一些实施例中，本文所述的吗啡调配物的剂量是每天一次投与。在其它实施例中，剂量是每天两次、每天三次、每天四次等或根据保健医师的判断投与。本文所述的吗啡调配物的剂量可经静脉内或经肌内通过注射投与。在一些实施例中，本文所述的吗啡调配物是经静脉内投与。在其它实施例中，本文所述的吗啡调配物是经肌内投与。

[0102] 由于延长投与吗啡可能上瘾或超剂量，因此本文所述的吗啡调配物的投与可暂时中断某一时长（即，“休药期”）。在具体实施例中，仅举例来说，休药期的长度介于 2 天与 6 个月之间，包括 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、10 天、12 天、15 天、20 天、28 天、35 天、50 天、70 天、100 天、120 天、150 天和 180 天。或者，在一些实施例中，本文所述的吗啡调配物是作为类鸦片物质轮换 (rotation) 程序的一部分轮换出。在类鸦片物质轮换中，中断投与本文所述的吗啡调配物并且在其原位投与等止痛剂量的另一类鸦片物质。参见法恩 PG (Fine PG) 等人，疼痛与症状管理杂志 (J Pain Symptom Manage) 2009 ;38 (3) :418-425。预期用于轮换的其它类鸦片物质包括但不限于氢化吗啡酮、羟可酮 (oxycodone)、羟吗啡酮、芬太尼 (fentanyl)、曲马多 (tramadol)、舒芬太尼 (sufentanil) 等。

[0103] 本文所述的吗啡调配物适合不经肠或经口投与。不经肠投与包括通过静脉内、肌内、皮下、真皮内、脊柱内、关节内等注射。在一些实施例中，本文所述的吗啡调配物是通过注射投与。在某些情况下，注射是在静脉内进行。在某些情况下，注射是在肌内进行。在某些情况下，注射是在皮下进行。在其它实施例中，本文所述的吗啡调配物是作为口服溶液经口投与。

[0104] 其它组合

[0105] 在一些实施例中,用本文所述的吗啡调配物治疗、管理或降低个体的某些病况(例如,疼痛)涵盖利用其它药剂的其它疗法和治疗方案。所述其它疗法和治疗方案可包括另一疗法,例如,其它止痛剂,例如其它类鸦片物质(例如,“类鸦片轮换”)。或者,在其它实施例中,其它疗法和治疗方案包括其它药剂,例如用于治疗潜在疾病或病况或降低或预防来自所述疗法中吗啡调配物的副作用的化学疗法。

[0106] 用于吗啡调配物的包装

[0107] 一级包装

[0108] 各种类型的容器(即,一级包装)适合容纳本文所述的吗啡调配物。所述容器的实例包括但不限于小瓶、注射器、安瓿、瓶、药筒、卡普耳(carpule)和静脉袋或药袋。在一些实施例中,本文所述的吗啡调配物包装或填充于选自小瓶、注射器、安瓿、瓶、药筒、卡普耳和袋的容器中。

[0109] 用于容纳本文所述的吗啡调配物的小瓶通常具有通常经弹性体封闭件封闭的开口,空心针头可穿过所述开口并且液体可通过所述开口从小瓶引入或去除。小瓶通常由I型玻璃制成或可由例如PET等塑料制成。用于所述封闭件的适合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,而且还包括天然橡胶、丙烯酸酯-丁二烯橡胶、顺聚丁二烯、氯或溴丁基橡胶、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-四氟乙烯四聚物、丁基橡胶、聚异丁烯、合成的聚异戊二烯橡胶、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、热塑性弹性体等或其组合。

[0110] 注射器通常包含圆柱形筒,其经常由玻璃制成,但最近已由例如以下等热塑性材料制成:环烯烃聚合物或丙烯腈丁二烯苯乙烯(ABS)、聚碳酸酯(PC)、聚甲醛(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。所述注射器的筒经弹性体柱塞操作,所述弹性体柱塞可沿着所述筒推动以通过喷嘴喷射液体内含物。用于所述柱塞的适合弹性体可基于如上文所述提及用于小瓶封闭件的相同热塑性弹性体。安瓿为密封玻璃小瓶类型,其通常通过折断安瓿的颈部或顶部来打开。药筒和卡普耳为插入到药物递送装置(例如注射器或自动注射器)中的专门容器。最后,静脉袋和药袋通常用于输注疗法或多剂量投与。袋和药袋是由具有气体屏障性质的材料制成。

[0111] 对于刚性较高的容器来说,玻璃提供各种益处。通常认为玻璃可透过水分和气体。替代材料组、环烯烃聚合物、聚对苯二甲酸丙二酯或聚对苯二甲酸乙二酯适合容器,因为其具有与玻璃相比通常具有更小的破裂担心并且仍然展现良好的透明度。这些材料包括环烯烃共聚物,例如Topas™聚合物(托帕斯高级聚合物股份有限公司(Topas Advanced Polymers GmbH));和环烯烃均聚物,例如Crystal Zenith™聚合物(大乔(Daikyo))。

[0112] 由于吗啡对光敏感,因此一级包装容器应具有光屏障性质。用于本文所述吗啡调配物的实例性玻璃或塑料容器为琥珀色或不透光。由透明材料制成的一级包装也可适合,前提是其置于不透光的二级或三级包装材料中。

[0113] 在一个实施例中,本文所述的吗啡调配物含于注射器一级包装容器中。用于本文所述的医药包装系统中的实例性注射器包括以下专利中所述的那些: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号和第

8,075,535 号;美国专利申请案第 2011/0130717 号;和美国申请案第 13/622,391 号,所述专利中的每一者关于其涉及注射器组装的揭示内容以引用方式并入本文中。

[0114] 二级包装

[0115] 在一些实施例中,本文所述的一级包装容器中的吗啡调配物受益于囊封一级包装容器的额外二级包装。二级包装提供针对可降解吗啡的要素(例如光和氧)的额外屏障。一些一级包装容器还可设计成可透过氧和其它气体。例如,注射器、药筒等可具有可透过部件(例如,注射器尖端帽和塞子)以允许用例如环氧乙烷进行灭菌处理。一级包装容器也可具有渗透性,因为其是由可透过材料(即,并非不可透过气体的塑料)形成。因此,具有透气性组份的一级包装容器可通过允许氧渗透到容器内部而使本文中的吗啡调配物降解。如实例 5 中所示,此降解可达到不可接受的水平。

[0116] 因此预期本文所述的吗啡调配物除一级包装容器以外包含二级包装。二级包装包括接纳一级包装容器的任何容器(例如,箱、袋、泡罩、罐、瓶等)并且经密封以防止氧进入。二级包装是由具有极低氧分子渗透性的材料(例如,乙烯乙烯醇、铝、玻璃、聚酰胺等)制得。在某些情况下,二级包装在内部进一步包含氧吸收剂。氧吸收剂发挥功能以吸收存在于二级包装中的任何氧。适合氧吸收剂的材料包括铁、低分子量有机化合物(例如抗坏血酸和抗坏血酸钠)和并入树脂和催化剂的聚合材料。预期氧吸收剂呈任何大小或形状,包括囊袋、药袋、罐、衬里、粘贴物等以及二级包装或一级包装容器本身的一部分。各种二级包装和氧吸收剂配置绘示于图 11 中。图 1 图解说明二级包装和氧吸收剂实施例的不同配置,其中氧吸收剂(2)作为囊袋(图 11a)置于二级包装(1)内部并且在注射器一级包装(3)下方、在二级包装(1)的盖 4(图 11b)中和作为罐(图 11c)紧靠注射器一级包装放置。还图解说明了氧吸收剂直接位于注射器一级包装上的另一实施例(图 11d)。具有氧吸收剂的实例性二级包装描述于实例 6 中。在另一实施例中,将注射器一级包装容器中的本文所述的吗啡调配物置于二级包装容器内部。

[0117] 在又一实施例中,提供适合本文所述的吗啡调配物的二级包装容器,其包括接纳注射器筒的第一隔室和接纳柱塞杆的第二隔室,所述柱塞杆与注射器筒分开并脱离。对于第一隔室中接纳的注射器筒和第二隔室内接纳的柱塞杆来说,柱塞杆的密封构件将注射器筒和柱塞杆密封在二级包装内。此二级包装容器配置允许减少注射器的储存空间。以此方式,在从二级包装去除柱塞杆和注射器筒后,柱塞杆可通过塞子快速并且容易地紧固到注射器筒用于递送本文所述的吗啡调配物。实例性注射器和二级包装配置绘示于图 12 中。图 12 显示含有本文所述吗啡调配物的注射器筒(30),其具有密封帽(20)和供使用者手指用的凸缘(40)且接纳于第一隔室部分(108)中;和接纳于二级包装(92)的第二隔室部分(94)中的柱塞杆(14)。柱塞杆(14)可包含锁定并紧固到注射器筒(30)的弹性指状件(160)、易用性凸缘(66)、用于紧固二级包装的第二隔室中的柱塞杆的键槽(78)和允许用氧吸收剂(未显示)去除氧的通气孔(76)。具有注射器组件的二级包装经密封盖(190)密封。设想氧吸收剂在此配置中。用于本文所述的吗啡调配物的额外二级包装配置可在美国第 13/622,391 号中找到,所述专利关于涉及注射器和包装组装的内容以引入方式并入本文中。

[0118] 试剂盒和制品

[0119] 对于本文所述的吗啡调配物来说,还描述了试剂盒和制品。所述试剂盒可包含二

级包装（载体、包装、泡罩或容器），所述二级包装经间隔化以接纳一个或一个以上一级包装容器（例如如上文所述的小瓶、管等），每一容器包含一个将用于本文所述方法中的包括吗啡调配物的单独元件。适合的一级包装容器包括例如小瓶、注射器、安瓿、瓶、药筒、卡普耳和静脉袋或药袋。容器可由多种材料（例如玻璃或塑料）形成。

[0120] 试剂盒通常可包含一个或一个以上用于本文所述的吗啡调配物的额外容器，每一容器具有从商业和用户角度合意的各种材料（例如装置）中的一种或一种以上。所述材料的非限制性实例包括但不限于缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头、注射器、适配器、废弃物接受器和 / 或列示内含物和使用说明的标签以及带有与吗啡调配物相关的使用说明的包装插页。通常还包括一套说明。

[0121] 标签可位于二级包装上或伴随二级包装提供。当形成标签的字母、数字或其它符号粘贴、模制或蚀刻到容器本身上时，标签可位于二级包装上；当也容纳一级包装容器的接受器或载体内存在标签时（例如，作为包装插页），标签可伴随二级包装提供。标签可用于指示将用于特定治疗应用的内含物。标签也可指示内含物在例如本文所述方法中的使用说明。

[0122] 某些定义

[0123] 除非另有定义，否则本文所使用的所有技术和科技术语均具有与所属领域技术人员通常所了解相同的含义。尽管与本文所述类似或等效的任何方法和材料均可用于实践或测试本文所述的实施例，但现在描述某些优选的方法、装置和材料。

[0124] 除非上下文中另有明确规定，否则本文和所附权利要求书中所使用的单数形式“一 (a, an)”和“所述”包括复数个指示物。因此，例如，在提及“赋形剂”时是提及一种或一种以上赋形剂和其为所属领域技术人员已知的等效物等。

[0125] 术语“约”用于指示包括关于用于测定某一值的装置或方法的标准误差水平的值。在权利要求书中，除非明确指示是指仅二选一或两种选择相互排斥，否则所用术语“或”用于意指“和 / 或”，但揭示内容支持指仅二选一及“和 / 或”的定义。术语“包含 (comprise)”、“具有 (have)”和“包括 (include)”为开放式连系动词。这些动词中的一个或一个以上的任何形式或时态（例如“包含 (comprises)”、“包含 (comprising)”、“具有 (has)”、“具有 (having)”、“包括 (includes)”和“包括 (including)”）也是开放式的。例如，“包含”、“具有”或“包括”一个或一个以上步骤的任一方法并不限于仅处理那些一个或一个以上步骤并且还涵盖其它未列示的步骤。

[0126] “任选的”或“任选地”可意指随后所述的组份、结构、事件或情况可发生或可不发生，并且意指，所述说明包括事件发生的情况和事件不发生的情况。

[0127] 如本文所使用，术语“治疗剂”意指用以治疗、对抗、改善、预防或改进患者的不需要的病况或疾病的药剂。在一些实施例中，例如吗啡等治疗剂涉及本文所述疼痛的治疗和 / 或改善、逆转或稳定。

[0128] “投与”在结合治疗剂使用时意指全身或局部投与治疗剂（例如直接于靶组织中或其上）、或向患者投与治疗剂由此使治疗剂对其所靶向组织产生积极影响。因此，如本文所使用，术语“投与”在结合吗啡调配物使用时，可包括但不限于向靶组织中或其上提供吗啡调配物；通过例如可注射投与向患者全身提供吗啡调配物，由此使治疗剂到达靶组织或细胞。“投与”组合物可通过注射投与或通过其它方法单独或与其它已知技术组合来完成。

[0129] 如本文所使用,术语“动物”包括但不限于人类和非人类脊椎动物,例如野生动物、家养动物和农场动物。如本文所使用,术语“患者”、“个体 (subject 和 individual)”打算包括可发生如本文所述的某些病况的活生物体。实例包括人类、猴、母牛、绵羊、山羊、狗、猫、小鼠、大鼠和其转基因物种。在优选实施例中,患者为灵长类动物。在某些实施例中,灵长类动物或个体为人类。在某些情况下,人类为成人。在某些情况下,人类为儿童。在其它情况下,人类年龄小于 12 岁。在某些情况下,人类为老人。在其它情况下,人类年龄为 60 岁或更大。个体的其它实例包括实验动物,例如小鼠、大鼠、狗、猫、山羊、绵羊、猪和母牛。实验动物可为产生疼痛系统的病症的动物模型。患者可为患有不同程度或病原形式的疼痛的人类。

[0130] “医药上可接受的”意指载剂、稀释剂或赋形剂必须与调配物的其它成份相容并且对其接受者无害。

[0131] 术语“医药组合物”或“医药调配物”应意指包含至少一种活性成份的组合物,由此所述组合物适合研究哺乳动物(例如但不限于人类)中的指定、功效结果。所属领域技术人员将理解并了解适于确定活性成份是否具有基于技术人员需要的所需功效结果的技术。

[0132] 如本文所使用,“治疗有效量”或“有效量”是指活性化合物或医药试剂引起研究者、兽医、医师或其它临床医师寻求的组织、系统、动物、个体或人类的生物或医学反应的量,所述生物或医学反应包括以下中的一种或一种以上:(1) 预防疾病;例如预防个体的疾病、病况或病症,所述个体可能易患所述疾病、病况或病症但仍未经历或表现所述疾病的病状或症状,(2) 抑制疾病;例如抑制正经受或表现疾病、病况或病症的病状或症状的个体的疾病、病况或病症(即,阻止所述病状和/或症状的进一步发展),和(3) 改善疾病;例如改善正经受或正表现疾病、病况或病症的病状或症状的个体的所述疾病、病况或病症(即,逆转所述病状和/或症状)。同样,“治疗有效量”或“有效量”的本发明组合物的非限制性实例可用来抑制、阻断或逆转疼痛或有效地诱导麻醉。

[0133] 如本文所使用,术语“治疗 (treat、treated、treatment 或 treating)”是指治疗性治疗(在一些实施例中)和预防性 (prophylactic 或 preventative) 措施(在其它实施例中)二者,其中目标是预防或减缓(减轻)不需要的生理病况、病症或疾病,或获得有益或所需的临床结果。出于本文所述的目的,有益或所需临床结果包括但不限于症状的缓解;病况、病症或疾病程度的减小;病况、病症或疾病状况的稳定化(即,不恶化);病况、病症或疾病进展的延迟发作或减缓;病况、病症或疾病状况的改善;和缓解(无论部分抑或全部),无论可检测到抑或不可检测到,或病况、病症或疾病的增强或改进。治疗包括引起临床显著反应而无过量水平的副作用。治疗还包括与未接受治疗的预期存活期相比存活期延长。治疗的预防益处包括预防病况、阻滞病况的恶化、病况的稳定或降低病况发作的可能性。如本文所使用,在一些实施例中,“治疗 (treat、treated、treatment 或 treating)”包括预防。

[0134] 实例

[0135] 实例 1:氧和 pH 对稳定性的影响

[0136] 执行强制降解研究以测定 10mg/mL 硫酸吗啡可注射调配物的最佳 pH 和氧对所述稳定性的影响。

[0137] 在 2 种不同条件下调配 10mg/mL 硫酸吗啡溶液:一种在惰性条件(氮)下;另一种在空气中。将每一溶液的 pH 调节到 2.5、4.0、5.0 或 6.5。将溶液个别地储存在 10mL 琥珀

色小瓶中,以防止吗啡因光而发生二聚化。将一组试样 1) 在 80℃烘箱中储存 6 天,并且将另一组 2) 在 40℃气候室中储存 4 周。通过 UPLC 评价吗啡和杂质。图 1 到 3 绘示 pH 和氧稳定性研究的结果。

[0138] 图 1 和 2 显示当在 80℃ (图 1) 和 40℃ (图 2) 下储存时在惰性条件下制备的吗啡溶液更稳定。图 1 显示当在 80℃下储存 6 天时所有在空气中制备的吗啡溶液均比在惰性条件下制备的溶液具有更高总杂质。关于 pH,在空气中于 pH2.5 下制备的溶液显示最高降解,而在空气中于 pH5.0 下制备的溶液展现最低降解。在惰性条件下,pH5.0 下的吗啡溶液在 80℃下还展现最少量的降解。在 40℃储存条件 (图 2) 下,在空气中制备的吗啡溶液还显示高于在惰性条件下制备的溶液的总杂质。在空气和惰性条件两种情况下,当调配物 pH 为 5.0,总杂质也是最低的。

[0139] 还通过 UPLC 分析在 80℃下储存 6 天的惰性组吗啡溶液中的吗啡 (图 3)。图 3 显示,在氮中,调配物中的吗啡量在 pH2.5 下最高。在 pH6.5 下观察到吗啡的显著减少 (在 80℃下在 6 天内减少 3%) 并且在 pH5.0 和 pH4.0 下观察到一定程度的减少。

[0140] 结果表明,在氮中制备溶液使氧化作用最小化并且防止降解增加。根据 pH 和氧稳定性研究,结果还表明 pH5.0 是最佳的。pH5.0 吗啡溶液显示最少量的总杂质 (图 1 和 2)。尽管 pH2.5 下的吗啡调配物比在 pH5 下在 80℃下显示更小的吗啡减少 (图 3),但已知 2.5 的 pH 是极酸性并且可引起注射部位的疼痛。如本文所提供的约 5.0 的调配物 pH 更接近于生理 pH。因此, pH5.0 下的调配物与 pH 为 4.0 和 6.5 的调配物相比维持以下的精细平衡:具有更接近于生理 pH 的 pH (由此减小因低 pH (例如, 2.5) 所致的注射部位的疼痛);在储存期间具有更低总杂质;和具有更高吗啡含量 (图 2)。

[0141] 实例 2:吗啡 /NaCl 调配物的稳定性

[0142] 在 25℃ /65% 相对湿度 (RH) 的 ICH 长期储存条件下和在 40℃ /75%RH 下的加速储存条件下持续 6 个月来评估硫酸吗啡 /NaCl 调配物的稳定性。根据下表测试三种剂型:2mg/mL、5mg/mL 和 10mg/mL 调配物:

[0143]

浓度	2mg/mL	5mg/mL	10mg/mL
组合物 /mL			
吗啡	2mg	5mg	10mg
氯化钠	9mg	9mg	8.8mg
注射用水	s. q. f1mL	s. q. f1mL	s. q. f1mL

[0144] 将 NaCl 添加到定义量的吗啡调配物以产生相容性重量摩尔渗透压浓度条件。通过 HCl 或 NaOH 将调配物调节到 pH5.0 并且填充到 1.25mL 带有塞子的玻璃注射器 (Hypak™, 碧迪公司 (Becton Dickinson&Co.)) 中。评估氮复合和填充的作用:将氧分压的两个水平 (完全惰性的“N2”和部分惰性的“SemiN2”) 连同在空气 (非惰性“空气”) 中复合和填充一起进行测试。还研究蒸气灭菌的作用 (高压灭菌的“A”和未高压灭菌的“NonA”)。

[0145] 图 4 呈现在 2mg/mL 浓度下在 40℃ /75%RH 下储存 6 个月的总杂质含量的水平。在

40℃ /75%RH(图 4)下和在 25℃ /60%RH 下储存 6 个月以及在 60℃和 80℃下的补充性研究后,似乎完全惰性(黑色符号)和高压灭菌的调配物(正方形)在分析稳定性、总杂质含量和个别杂质含量和 pH 稳定性方面得到最好结果。

[0146] 还对杂质进行了个别地评价。在 40℃ /75%RH 下储存 6 个月时,结果显示大于预计规格(NMT0.20%)的个别含量,主要是假吗啡和未知杂质(在相对保持时间 0.16 识别)。图 5 中呈现在完全惰性的“N2”和高压灭菌的“A”配置中,对于 3 种浓度 2mg/mL、5mg/mL 和 10mg/mL 来说,假吗啡杂质的增加。图 6 显示在完全惰性的“N2”和高压灭菌的“A”配置中,对于 3 种浓度 2mg/mL、5mg/mL 和 10mg/mL 来说,RRT0.16 未知杂质的增加。预期氧化反应和 / 或水解反应促进这两种降解物的调配物。

[0147] 实例 3:各种吗啡和赋形剂调配物的稳定性

[0148] 实例 2 的结果引出对额外吗啡调配物的检查。目的在于添加赋形剂以防止形成这些似乎超出先前实例中的规格的降解物。因此,对 2mg/mL 硫酸吗啡调配物的不同新调配物执行强制降解研究和加速稳定性研究,所述调配物全部调节为约 5.0 的 pH 并且在氮中制备。各种调配物包括无蒸气灭菌的抗氧化剂(偏亚硫酸氢盐)、缓冲液系统(柠檬酸 / 柠檬酸钠)以及螯合剂和互补剂(EDTA/CaCl₂)。制备调配物,将其填充到 1.25mL 带有塞子的玻璃注射器(Hypak™,碧迪公司)中并且在 40℃ /75%RH 下放置 1 个月和在 80℃下放置 14 天以评价稳定性。下表汇总不同的测试调配物和观察结果。

[0149]

组成	目标	结果
偏亚硫酸氢钠 + pH 调节 (MPH-2-PH-NonA)	-测试亚硫酸盐的抗氧化性质	-pH 降低 -API 降低 -杂质水平增加到高于规格
偏亚硫酸氢钠 +柠檬酸钠/柠檬酸缓冲液 (MPH-2-TAM-NonA)	-测试抗亚硫酸盐的氧化性质 -测试柠檬酸/柠檬酸钠的缓冲和抗氧化性质	-API 降低 -杂质水平增加到高于规格
偏亚硫酸氢钠 +柠檬酸钠/柠檬酸 +螯合剂/互补剂 (MPH-2-CHE-NonA)	-测试亚硫酸盐的抗氧化性质 -测试柠檬酸/柠檬酸钠的缓冲和抗氧化性质 -测试螯合剂对氧化反应的作用	-API 降低 -杂质水平增加到高于规格
螯合剂/互补剂 + pH 调节 (MPH-2-PH-SS-NonA)	-测试螯合剂对氧化反应的作用	-pH 增加(在 80℃下)
柠檬酸钠/柠檬酸 +螯合剂/互补剂	-测试柠檬酸/柠檬酸钠的缓冲和抗氧化性质	-pH 和 API 稳定 -较低杂质水平

[0150]

(MPH-2-TAM-SS-NonA)	-测试螯合剂对氧化反应的作用	
---------------------	----------------	--

[0151] 图 7 绘示在 80℃ 下 14 天后上述 5 种调配物呈现含量低于首次研发的吗啡 /NaCl 调配物 (MPH pre-stabl 号) 的假吗啡杂质。具有偏亚硫酸氢盐的调配物具有低于无偏亚硫酸氢盐的调配物的假吗啡杂质。然而,对于这些后期调配物来说,在 80℃ 下 14 天后,假吗啡杂质水平仅达到 0.05%。相比之下,在 80℃ 储存条件下 14 天后,具有偏亚硫酸氢盐的三种调配物的总杂质含量远高于规格极限 (1.5%),而无偏亚硫酸氢盐的两种调配物呈现低总杂质水平 (图 8)。此外,尽管含有偏亚硫酸氢盐 (一种已知抗氧化剂) 的调配物具有降低的假吗啡降解物水平,但结果显示许多其它降解物上升,从而使得此偏亚硫酸氢盐不适合改进吗啡调配物的稳定性。

[0152] 在 80℃ 下检查两种非亚硫酸盐调配物的 pH 性质。如由图 9 所示,具有螯合剂 / 互补剂和 pH 调节的调配物的 pH 趋势在 14 天储存期内有规律地增加 (+0.3%)。添加缓冲液系统的非亚硫酸盐调配物 (MPH-2-TAM-SS-NonA) 具有更稳定的 pH 趋势。结果显示在 80℃ 下 14 天后以及在 40℃ /75%RH 下 1 个月后,具有缓冲液系统 (例如,柠檬酸 / 柠檬酸钠) 和螯合剂 / 互补剂 (EDTA 和氯化钙) 的调配物为最稳定调配物。

[0153] 还对蒸气灭菌的作用进行了测试。在 80℃ 下 14 天后在具有缓冲液系统和螯合剂 / 互补剂的非亚硫酸盐调配物 (MPH-2-TAM-SS-NonA) 中观察到,高压灭菌形式与未经高压灭菌形式相比,在 RRT0.16 下的未知杂质以更大速率增加。因此,此实例中的结果表明,对吗啡调配物进行高压灭菌并不有益于稳定性。

[0154] 实例 4:实例性吗啡调配物和其制备

[0155] 根据下表制备包含缓冲液系统和螯合剂 / 互补剂的各种吗啡调配物。

[0156]

	吗啡调配物浓度-组成/mL				
材料	2 mg/mL	4 mg/mL	5 mg/mL	8 mg/mL	10 mg/mL
硫酸吗啡五水合物	2.00 mg	4.00 mg	5.00 mg	8 mg/mL	10.00 mg
氯化钠	8.40 mg	8.40 mg	7.50 mg	7.50 mg	7.50 mg
柠檬酸钠二水合物	2.30 mg	2.30 mg	3.45 mg	3.45 mg	3.45 mg
柠檬酸单水合物	0.74 mg	0.74 mg	1.11 mg	1.11 mg	1.11 mg

[0157]

依地酸二钠 二水合物	0.111 mg	0.111 mg	0.111 mg	0.111 mg	0.111 mg
氯化钙二水 合物	0.053 mg	0.053 mg	0.053 mg	0.053 mg	0.053 mg
注射用水	s.q.f 1 mL	s.q.f 1 mL	s.q.f 1 mL	s.q.f 1 mL	s.q.f 1 mL

[0158] 在氮中执行制造过程。对于上述实例性吗啡调配物中一者的批料的制造来说,以按比例放大量称量吗啡、柠檬酸、EDTA、氯化钙、柠檬酸钠和氯化钠。调配槽容纳并搅动用于复合药物和各种赋形剂的注射用水。在槽中,在添加下一组份之前,个别地添加每一组份并且使其溶解完全(例如,至少5到10分钟)。最后添加吗啡。在最后添加后,用于指定吗啡浓度足量(s. q. f)的注射用水填充槽并搅动一段时间以达到均一性。

[0159] 在最后搅动期间的不同时间点于调配物槽的顶部、中部和底部区段评价调配物的含量均匀性。然后在制造过程中通过0.22 μm过滤器将吗啡调配物过滤两次。在第二次过滤后,将调配物填充到一级包装容器中。

[0160] 实例5:利用一级和标准二级包装进行加速稳定性研究

[0161] 在1.25mL带有塞子的玻璃注射器(Hypak™)中在40°C/75%RH的ICH加速条件下持续6个月来评估实例4的2mg/mL和10mg/mL吗啡调配物。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。

[0162] 在40°C/75%RH下储存6个月后的稳定性分析结果显示吗啡含量保持在两种浓度的规格参数内(NMT±10%变化)。2mg/mL调配物的分析值保持稳定,而10mg/mL调配物中的吗啡分析值略有降低,但保持在规格内。类似地,总杂质水平随时间而有规律地增加,但保持低于两种浓度的规格(NMT1.5%)。pH值也在6个月储存期内保持稳定。

[0163] 关于个别杂质,在2mg/mL和10mg/mL吗啡调配物二者中,假吗啡均在1个月储存期后出现并且在储存期内有规律地增加。在6个月储存结束时,此杂质超过规格极限(NMT0.2%)。图10绘示假吗啡随时间在三种不同批料的2mg/mL调配物中的存在。10mg/mL调配物中的假吗啡增加速率较快并且较早达到规格极限。

[0164] 实例6:利用一级和氧屏障二级包装进行加速稳定性研究

[0165] 为了改进实例4的吗啡调配物的稳定性和存架寿命,研发氧屏障二级包装。

[0166] 替代泡罩包装包括由多层塑料膜(包括PET和EVOH(乙烯乙烯醇))制成的热形成的透明壳(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)。底部网状物的EVOH层呈现极低的氧分子渗透性并且铝箔不可透过任何气体。因此,此泡罩包装限制大气氧再进入二级包装中。此外,将氧吸收剂置于泡罩内部。此吸收剂包括填充于由HDPE塑料制成的罐中的铁粉末配方并且发挥吸收存在于二级包装中的任何氧的功能。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。

[0167] 以类似于前一实例的方式评价40°C/75%RH下持续6个月的加速条件。对于两种浓度来说,吗啡含量随时间保持稳定并且结果符合规格(90-110%)。然而,对于氧屏障二级包装配置来说,杂质轮廓且更具体来说假吗啡杂质显著地改进。对于两种强度的所有批料来说,总杂质含量的最高结果极低并且保持远低于规格极限(NMT1.5%)。假吗啡含量极低

并且甚至低于定量极限。在加速条件下在 6 个月储存时期内假吗啡含量的结果呈现于下表中：

[0168]

	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

	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

[0169] 如上文所示,假吗啡含量也保持远低于规格极限 (NMT0.2%)。实例中的数据显示,对用氧屏障包装系统包装的批料获得的稳定性结果显示调配物与缓冲液和螯合系统的组合、在氮下的制造过程和氧屏障包装确保良好保护吗啡调配物对抗氧化反应。

[0170] 实例 7 :氧屏障包装中的来自实例 5 的吗啡调配物与等浓度的市售吗啡调配物产品的稳定性比较

[0171] 根据实例 4 制备 2mg/mL、5mg/mL 和 10mg/mL 吗啡调配物且将其填充到 1.25mL 带有塞子的玻璃注射器 (Hypak™) 中并且置于氧屏障二级包装中,如实例 6 中所述。与等浓度的市售吗啡调配物产品比较稳定性。测试条件和结果汇总于下表中：

[0172]

分析测试	产品名称	市售吗啡产品 2	具有 O ₂ 屏障包装的实	市售吗啡产品 5 mg/mL	具有 O ₂ 屏障包装的实	市售吗啡产品 10	具有 O ₂ 屏障包装的实
------	------	----------	--------------------------	----------------	--------------------------	-----------	--------------------------

[0173]

		mg/mL	例 5 吗啡 调配物 2 mg/mL		例 5 吗啡 调配物 5 mg/mL	mg/mL	例 5 吗啡 调配物 10 mg/mL
	测试时 间点和 条件	在 17 个 月时于 环境条 件下测 试	在 6 个月 时于 40 °C/ 75% RH 下测 试	在到期 后 2 个月 时于环 境条件 下测试	在 6 个月 时于 40 °C/ 75% RH 下测 试	在 13 个 月时于 环境条 件下测 试	在 6 个月 时于 40 °C/ 75% RH 下测 试
	到期日 期	于 20°C -25°C 下 24 个月	于 20°C -25°C 下 24 个月 (提议)	于 20°C -25°C 下 24 个月	于 20°C -25°C 下 24 个月 (提议)	于 20°C -25°C 下 24 个月	于 20°C -25°C 下 24 个月 (提议)
吗啡的分析(%)	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
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
阿朴吗啡	NMT	ND	-	ND	-	ND	ND

[0174]

(Apomorphine) 杂质	0.2 %						
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%)

[0175] 如上文所示,即使当市售吗啡产品在环境条件下储存而实例 5 的吗啡调配物在加速 (40°C /75%RH) 条件下储存 6 个月 (已知指示在室温下 2 年) 时,氧屏障二级包装中的实例 5 的吗啡调配物也比相当浓度的市售吗啡产品具有好得多的稳定性。杂质分析显示所有市售吗啡产品均超出总杂质和 / 或特定杂质的规格极限,而实例 5 的吗啡调配物完全在规格内,具有极低的假吗啡水平 (远低于 0.1%) 且只有一种未知杂质 RRT0.16 为 0.02-0.03%。2mg/mL 市售吗啡产物呈现高的总杂质水平 (1.7%) 并且超出两种未知杂质的规格 (根据 ICH Q3B 指南);发现其它未知杂质显著大于 0.1%。5mg/mL 市售吗啡产品显示不可接受的假吗啡和未知杂质水平。最后,大约在一半存架寿命时分析的 10mg/mL 市售吗啡产品具有高总杂质水平和多达 6 种未知杂质,其中 4 种非常接近或可舍入到 0.2%;这表明这种产品在两年后不可能满足稳定性接受准则。此实例中的结果证明本文所述的实例性吗啡调配物的纯度和稳定性增加。

[0176] 实例 8:具有一级和氧屏障二级包装的 10mg/mL 吗啡调配物的额外长期稳定性研究

[0177] 在环境条件、中间条件和加速条件下观察 10mg/mL 吗啡调配物的长期稳定性。根据实例 4 制备 10mg/mL 吗啡调配物且将其填充到 1.25mL 带有塞子的玻璃注射器 (Hypak™) 中并且置于氧屏障二级包装中,如实例 6 中所述。将含有 10mg/mL 吗啡调配物的经包装注射器在环境条件 (25°C /60%RH) 下储存 24 个月的持续时间或在中间条件 (35°C /65%RH,保

持 12 个月)和加速条件(40℃ /75%RH,保持 6 个月)下储存 24 个月的等效持续时间。在存储期间的各个点,以与先前实例类似的方式评价吗啡调配物。

[0178] 24 个月环境条件稳定性结果

[0179] 在储存 24 个月后,吗啡调配物在规范内。储存的调配物保持透明且无色,没有检测到可见粒子。每个注射器中显微可见粒子的数量随时间而增加,但保持远低于规范极限。pH 值也在储存期内稳定。

[0180] 在储存期间通过 UPLC 分析的吗啡含量在 98.6%-101.0% 范围内并且在规范极限内。检测任何个别杂质(例如,可待因、假吗啡、东罂粟碱、诺弗啉(norphonine)和吗啡酮以及未知杂质)的含量,但低于极限定量。所以这些杂质以及杂质的总和符合杂质规范。

[0181] 在环境条件下储存 24 个月后,溶液保持无菌,从而确认一级和氧屏障包装在储存期后保持没有改变。储存 24 个月后的内毒素含量也符合规范。

[0182] 从排出测试开始 24 个月后,注射器也保持功能。

[0183] 12 个月中间和 6 个月加速稳定性结果

[0184] 在 12 个月中间和 6 个月加速稳定性研究中,储存稳定性研究结果类似。对于这两种条件来说,所有参数都在规范内。质量上,吗啡调配物保持透明且无色,没有观察到可见粒子。已知和未知的杂质在规定极限以下。在这两种条件下都没有发生显著变化。

[0185] 尽管已在本文中显示并描述了本发明的优选实施例,但所属领域技术人员将清楚所述实施例只是以实例方式来提供。所属领域技术人员现将在不脱离本发明的情况下构想出许多变更、改变和替代。应理解,可在实践本发明时采用本文所述的本发明实施例的各种替代实施例。以上权利要求打算界定本发明范围并由此涵盖这些权利要求和其等效内容范围内的方法和结构。

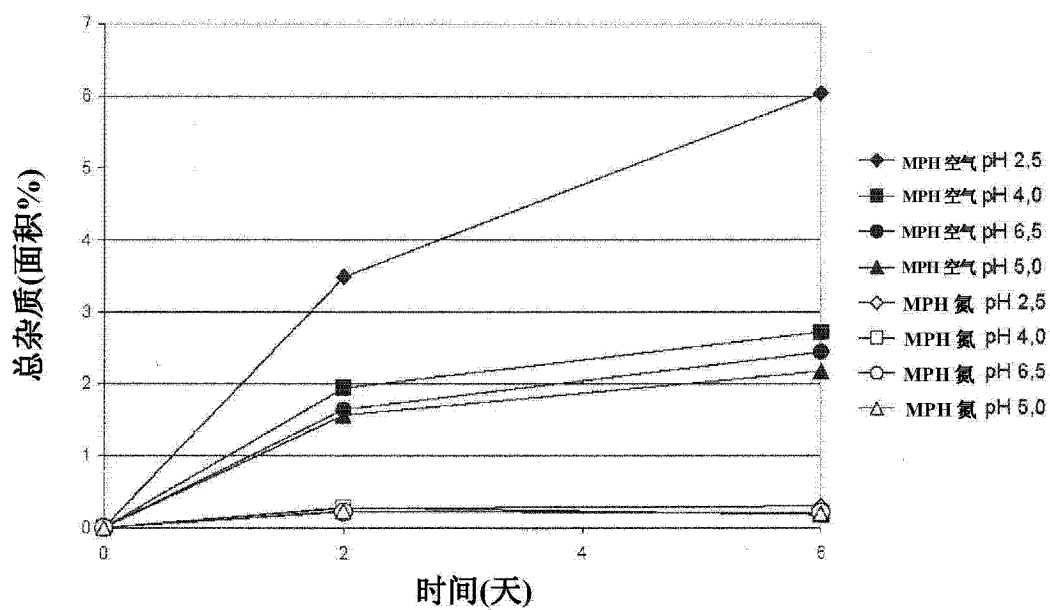


图 1

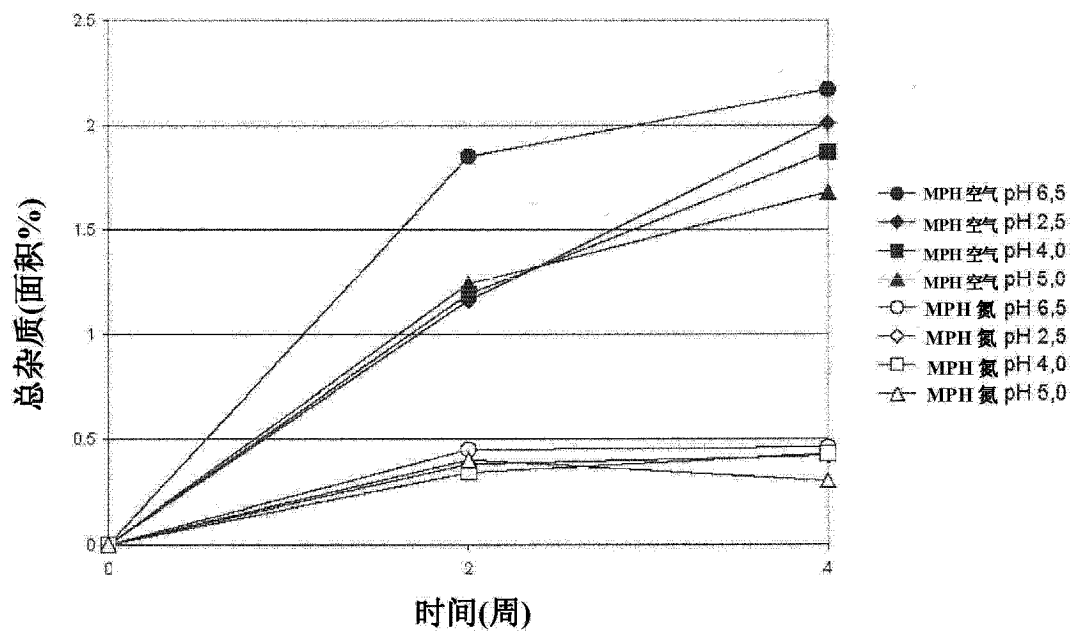


图 2

80℃下的 UPLC API 分析

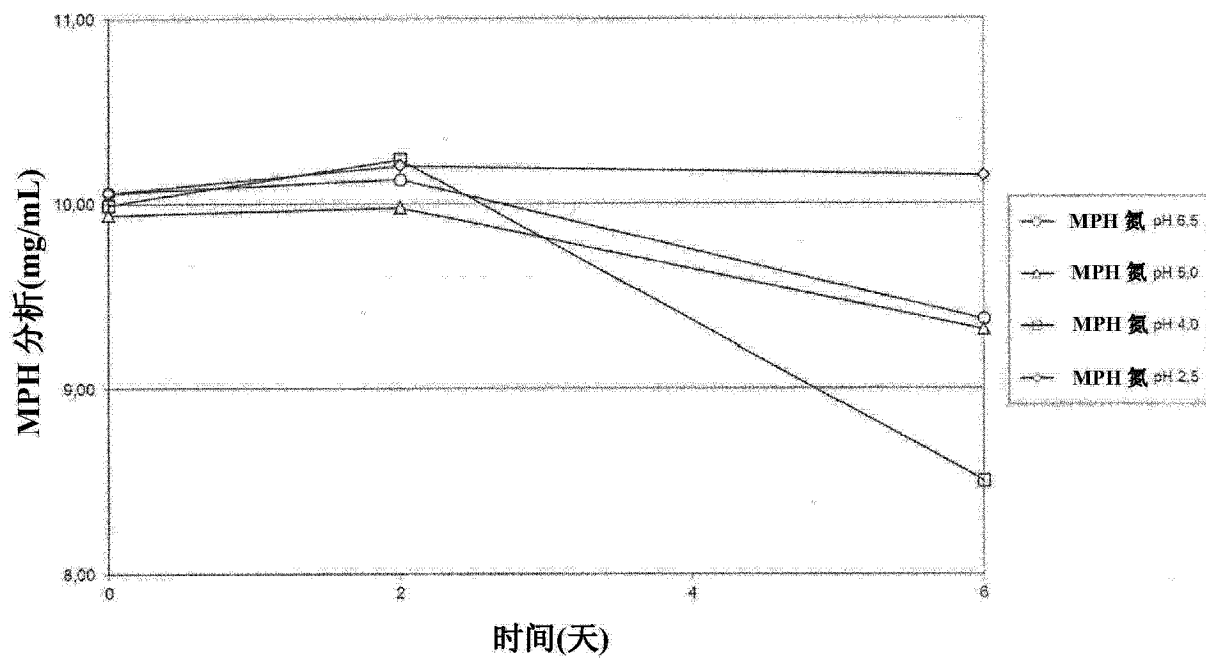


图 3

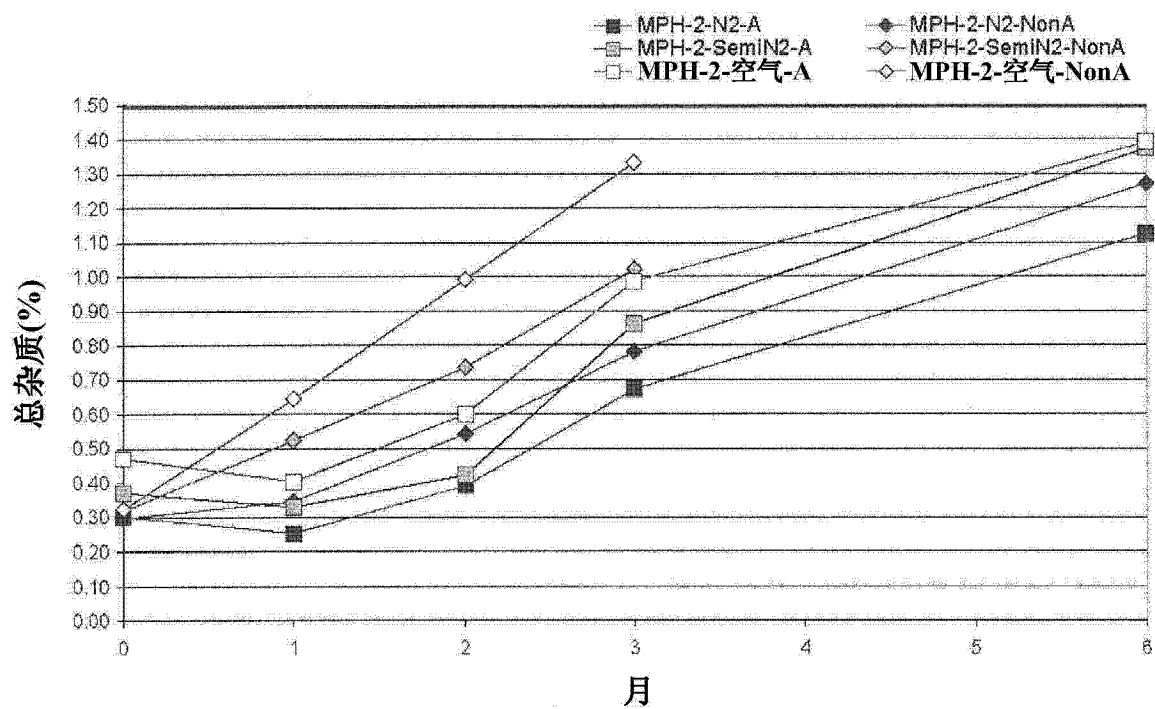


图 4

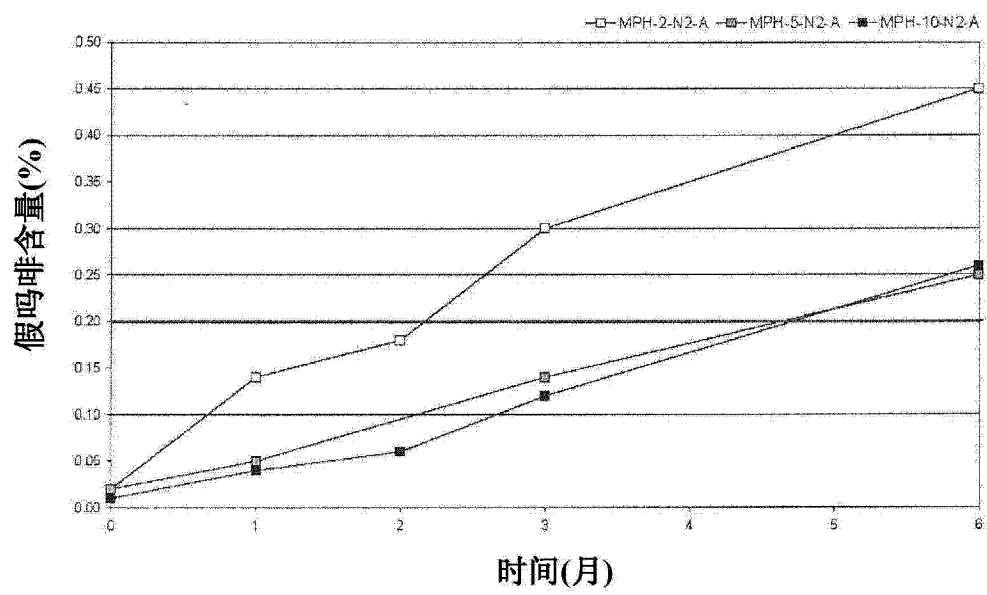


图 5

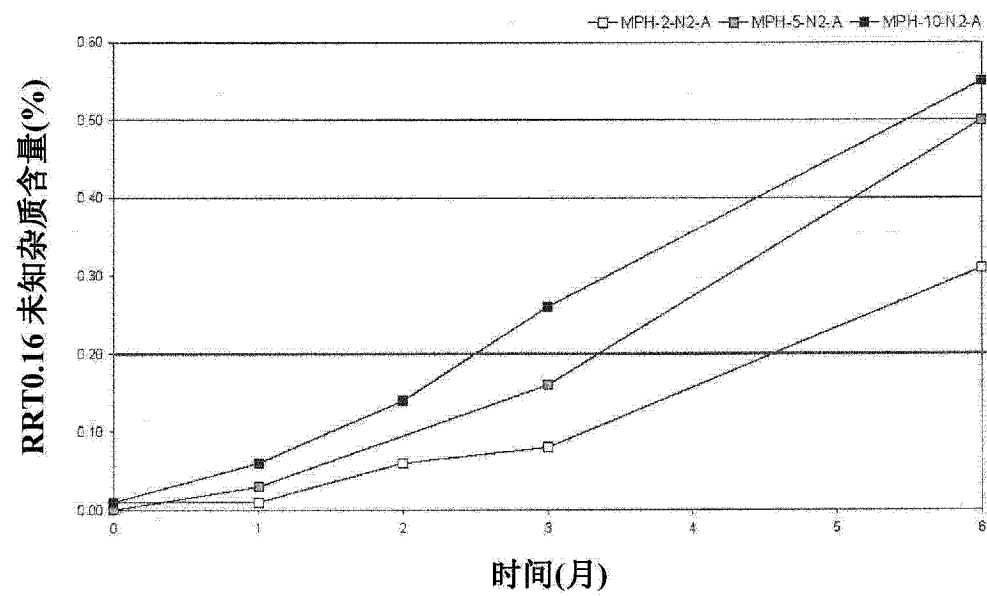


图 6

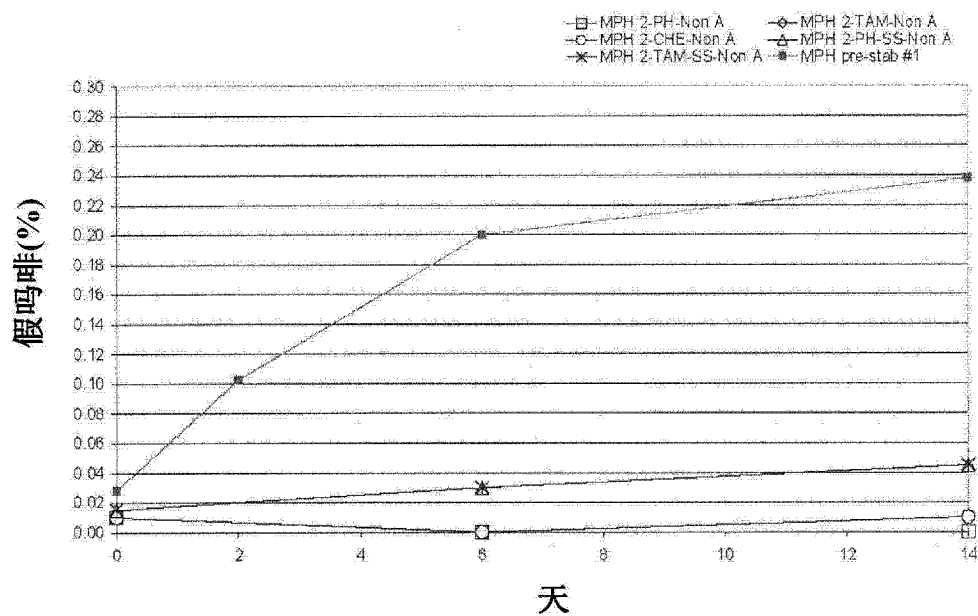


图 7

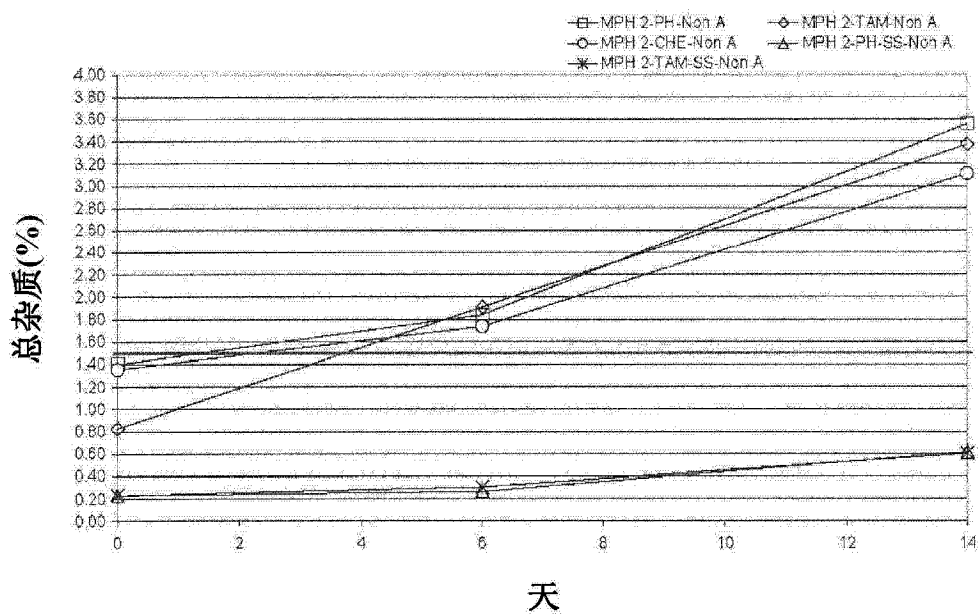


图 8

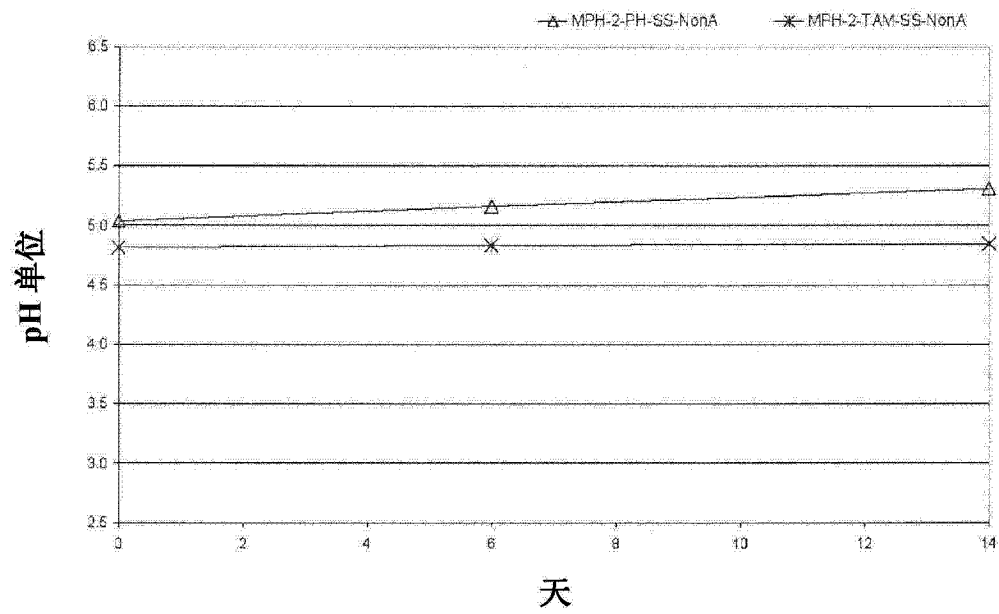


图 9

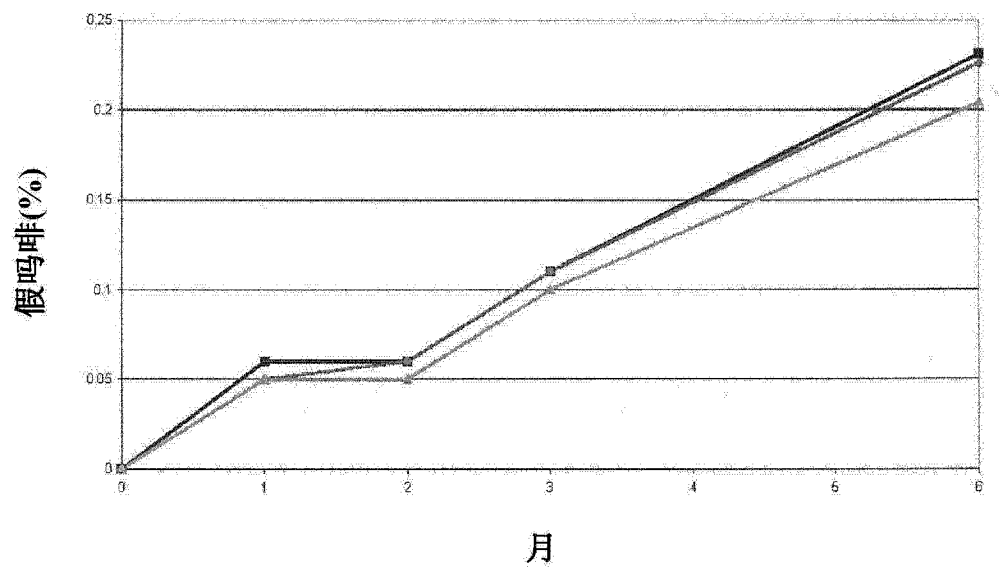


图 10

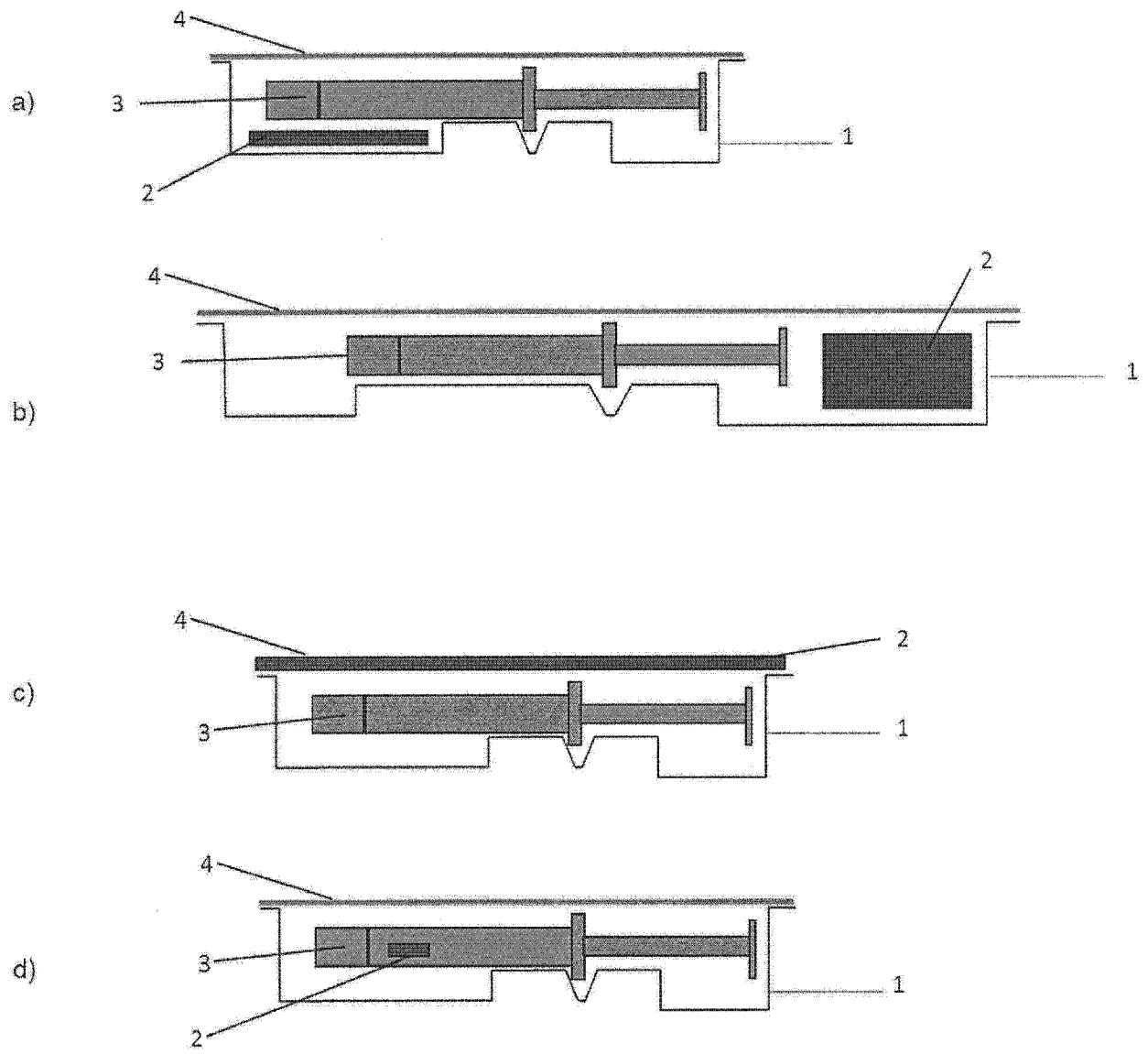


图 11

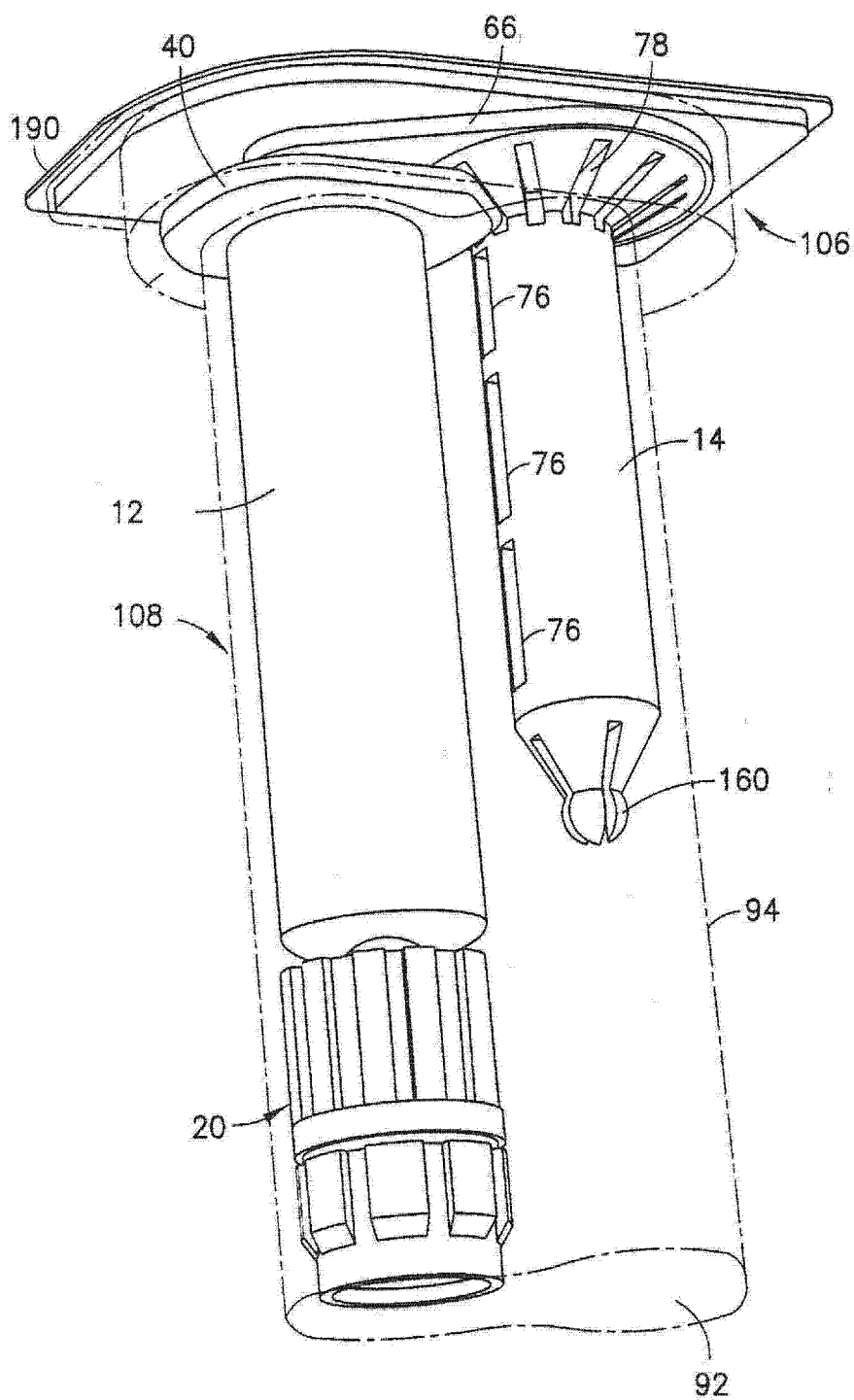


图 12