



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118319852 A

(43) 申请公布日 2024.07.12

(21) 申请号 202410504521.4

(22) 申请日 2020.01.30

(30) 优先权数据

62/799,215 2019.01.31 US

(62) 分案原申请数据

202080019588.9 2020.01.30

(71) 申请人 SC医药品有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 A·格罗西 B·科斯特拉巴

O·O·L·欧格利耶 S·特里

F·科彭哈根

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

专利代理师 王建秀 刘小立

(51) Int.Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/635 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

A61K 47/18 (2017.01)

A61P 7/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

权利要求书2页 说明书49页

(54) 发明名称

呋塞米的浓缩液体药物制剂及其给药方法

(57) 摘要

本申请涉及呋塞米的浓缩液体药物制剂及其给药方法。具体地,本申请公开了包含呋塞米或其药学上可接受的盐、一种或多种药学上可接受的赋形剂和药学上可接受的缓冲液的液体药物制剂。还提供了治疗有需要的患者中的充血、水肿、体液超负荷或高血压的方法。

1. 一种液体药物制剂,其包含:
 - (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
 - (ii) 包含苯甲醇的一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中所述液体药物制剂中的所述一种或多种药学上可接受的赋形剂的量为0.1% (w/w) 至30% (w/w);和
 - (iii) 包含氨丁三醇或其药学上可接受的盐的药学上可接受的缓冲液,其中所述液体药物制剂中的氨丁三醇的浓度为25mM至100mM,
其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为40mg/mL至100mg/mL,所述液体药物制剂中的苯甲醇的量为0.5% (w/w) 至5% (w/w),并且所述液体药物制剂的pH为7至8。
2. 如权利要求1所述的液体药物制剂,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂选自自由以下组成的组:乙醇、甘油、氯化钠、聚乙二醇(PEG)、丙二醇、聚山梨醇酯、环糊精、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)及其任意组合。
3. 如权利要求1所述的液体药物制剂,其包含:
50mM至100mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐。
4. 如权利要求1-3中任一项所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中苯甲醇的量为1% (w/w) 至3.5% (w/w)。
5. 如权利要求1所述的液体药物制剂,其包含:
 - (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
 - (ii) 1% (w/w) 至3.5% (w/w) 的苯甲醇;和
 - (iii) 50mM至100mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐。
6. 一种单位液体药物制剂,其包含:
 - (i) 10mg至200mg呋塞米或其药学上可接受的盐;
 - (ii) 0.1% (w/w) 至30% (w/w) 的包含苯甲醇的一种或多种药学上可接受的赋形剂;和
 - (iii) 25mM至100mM的药学上可接受的缓冲液,其包含氨丁三醇或其药学上可接受的盐,
其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为40mg/mL至100mg/mL,所述液体药物制剂中的苯甲醇的量为0.5% (w/w) 至5% (w/w)。
7. 如权利要求6所述的单位液体药物制剂,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂选自自由以下组成的组:乙醇、甘油、氯化钠、聚乙二醇(PEG)、丙二醇、聚山梨醇酯、环糊精、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)及其任意组合。
8. 如权利要求6所述的单位液体药物制剂,其包含:
 - (i) 40mg至120mg呋塞米或其药学上可接受的盐;
 - (ii) 0.5% (w/w) 至5% (w/w) 的苯甲醇;和
 - (iii) 25mM至100mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,
其中所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为40mg/mL至100mg/mL,并且所述液体药物制剂的pH为7至8。
9. 如权利要求6-8中任一项所述的单位液体药物制剂,其中所述单位液体药物制剂中苯甲醇的量为1% (w/w) 至3.5% (w/w)。
10. 如权利要求6-8中任一项所述的单位液体药物制剂,进一步包含水;pH调节剂;和容量渗透摩尔浓度调节剂中的一种或多种。

11. 如权利要求10所述的液体药物制剂或单位液体药物制剂,其中所述pH调节剂选自由氢氧化钾、氢氧化钠、盐酸及其组合组成的组;并且所述容量渗透摩尔浓度调节剂选自由氯化钠、氯化钾及其组合组成的组。

12. 如权利要求10所述的单位液体药物制剂,其中所述单位液体药物制剂的体积为0.5mL、1mL、1.5mL、2mL、2.5mL、3mL或3.5mL。

13. 如权利要求10所述的单位液体药物制剂,其中所述单位液体药物制剂的体积为0.5mL或1mL。

14. 如权利要求10所述的单位液体药物制剂,其中所述单位液体药物制剂具有1mL的体积。

15. 如权利要求12所述的单位液体药物制剂,其中所述单位液体药物制剂或所述体积的单位液体药物制剂被预装载在医疗装置的储器中。

16. 如权利要求15所述的单位液体药物制剂,其中所述医疗装置选自由以下组成的组:针和注射器组、自动注射器、单次使用固定剂量注射笔、多次使用固定剂量注射笔、单次使用可变剂量注射笔和多次使用可变剂量注射笔。

17. 如权利要求1-3和5中任一项所述的液体药物制剂,或如权利要求6-8中任一项所述的单位液体药物制剂在制备用于治疗有需要的患者中的充血、水肿、体液超负荷或高血压的药物中的用途。

18. 如权利要求17所述的用途,其中所述药物被制备为通过皮下注射或皮下输注向所述患者施用所述液体药物制剂或所述单位液体药物制剂。

19. 如权利要求18所述的用途,其中所述药物被制备为使用在体皮下递送系统通过皮下输注向所述患者施用所述液体药物制剂。

20. 一种用于治疗充血、水肿、体液超负荷或高血压的试剂盒,其包括如权利要求1-3和5中任一项所述的液体药物制剂,或如权利要求6-8中任一项所述的单位液体药物制剂;以及用于治疗充血、水肿、体液超负荷或高血压的说明书。

21. 如权利要求20所述的试剂盒,其包含一个、两个、三个或更多个单位的所述液体药物制剂。

呋塞米的浓缩液体药物制剂及其给药方法

[0001] 本申请是申请日为2020年1月30日的PCT国际专利申请PCT/US2020/015799进入中国国家阶段的中国专利申请号202080019588.9、发明名称为“呋塞米的浓缩液体药物制剂及其给药方法”的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2019年1月31日提交的美国临时申请第62/799,215号的权益和优先权,将其内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0004] 本申请涉及药物制剂领域,更具体地,本申请涉及一种包含呋塞米的药物制剂。

背景技术

[0005] 呋塞米是一种典型的袢利尿剂,可以用于治疗高血压、水肿和相关病症,包括失代偿性心力衰竭。呋塞米通常用于与心脏、肾和肝功能不全或衰竭,例如充血性心力衰竭相关的水肿的治疗和/或管理。H.Bundgaard,T.Norgaard,N.M.Nielsen,“水溶液中呋塞米和呋塞米酯的光降解和水解(Photodegradation and hydrolysis of furosemide and furosemide esters in aqueous solutions)”International Journal of Pharmaceutics 42,217(1988)。

[0006] 呋塞米的口服生物利用度受到限制,因此口服疗效受到限制。呋塞米通常通过肠胃外和口服给药,但是由于溶解度有限以及在酸性pH下的稳定性降低的综合影响而观察到高度可变的口服吸收。B.Devarakonda,D.P.Otto,A.Judefeind,R.A.Hill,M.M.de Villiers,“pH对呋塞米从聚酰胺胺(PAMAM)树状物复合物中溶解和释放的影响(Effect of pH on the solubility and release of furosemide from polyamidoamine(PAMAM) dendrimer complexes)”International Journal of Pharmaceutics 345,142(2007年12月10日)。因此,对于大多数具有失代偿性心力衰竭或其他形式的更晚期水肿的患者,呋塞米通常通过静脉内或肌肉内给药。

[0007] 药物,例如呋塞米的静脉内给药,需要受过培训的医疗保健专业人员来放置导管和施用药物溶液。相比之下,药物的皮下给药可以借助于自动注射装置和/或微型泵或皮下注射或输注来完成,这可以允许由患者或护理人员例如在家中给药。通过患者或护理人员皮下施用呋塞米还可以允许更优的治疗给药和总剂量,以提供更合适的药代动力学和药效动力学特征和患者效果。

[0008] 对于皮下给药,应最小化给药期间的不适和疼痛,以避免患者对治疗方案的差的依从性。可以导致患者在皮下给药时、给药期间或给药后感到疼痛和不适的因素包括注射体积、制剂的pH和制剂的渗透性或张力。此外,这样的制剂应该在溶液中稳定,以使其易于使用和/或可以预先装入各种分配装置中。

[0009] 因此,需要一种改进的包含呋塞米的药物制剂,其包含足够浓度的呋塞米,并且处于适宜的pH和重量渗透摩尔浓度(osmolality),例如,以允许呋塞米的皮下给药。

发明内容

- [0010] 一方面,本发明提供了呋塞米或其药学上可接受的盐的液体药物制剂。
- [0011] 在本发明的各种实施方案中,所述液体药物制剂包含:
- [0012] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0013] (ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂;和
- [0014] (iii) 药学上可接受的缓冲液,
- [0015] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。在某些实施方案中,液体药物制剂的pH为约6.5至约8.5。
- [0016] 在本发明的某些实施方案中,所述液体药物制剂包含:
- [0017] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0018] (ii) 约0.1% (w/w) 至约30% (w/w) 的一种或多种药学上可接受的赋形剂,其选自自由乙醇、苯甲醇、甘油、N-甲基-吡咯烷酮(NMP)、氯化钠、聚乙二醇(PEG)、丙二醇、聚山梨醇酯、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、环糊精及其任意组合组成的组;和
- [0019] (iii) 约25mM至约500mM的药学上可接受的缓冲液,其选自自由组氨酸、柠檬酸盐、磷酸钠、磷酸钾、氨丁三醇或其药学上可接受的盐,及其任意组合组成的组,
- [0020] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL且所述液体药物制剂的pH为约6.5至约8.5。
- [0021] 在本发明的某些实施方案中,所述液体药物制剂包含:
- [0022] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0023] (ii) 苯甲醇;和
- [0024] (iii) 药学上可接受的缓冲液,
- [0025] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。
- [0026] 在本发明的某些实施方案中,所述液体药物制剂包含:
- [0027] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0028] (ii) N-甲基-吡咯烷酮(NMP);和
- [0029] (iii) 药学上可接受的缓冲液,
- [0030] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。
- [0031] 在本发明的某些实施方案中,所述液体药物制剂包含:
- [0032] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0033] (ii) 苯甲醇;
- [0034] (iii) N-甲基-吡咯烷酮(NMP);和
- [0035] (iv) 药学上可接受的缓冲液,
- [0036] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。
- [0037] 在本发明的某些实施方案中,所述液体药物制剂包含:
- [0038] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0039] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇;和
- [0040] (iii) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,
- [0041] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。
- [0042] 在本发明的某些实施方案中,所述液体药物制剂包含:

- [0043] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐；
- [0044] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的N-甲基-吡咯烷酮；
- [0045] (iii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇；和
- [0046] (iv) 约25mM至约250mM的氨丁三醇或其药学上可接受的盐，
- [0047] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。
- [0048] 另一方面，本发明提供了呋塞米或其药学上可接受的盐的单位液体药物制剂。
- [0049] 在本发明的某些实施方案中，所述单位液体药物制剂包含：
- [0050] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐；
- [0051] (ii) 约0.1% (w/w) 至约30% (w/w) 的一种或多种药学上可接受的赋形剂，其选自自由乙醇、苯甲醇、甘油、N-甲基-吡咯烷酮(NMP)、氯化钠、聚乙二醇(PEG)、丙二醇、聚山梨醇酯、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、环糊精及其任意组合组成的组；和
- [0052] (iii) 约25mM至约500mM的药学上可接受的缓冲液，其选自自由组氨酸、柠檬酸盐、磷酸钠、磷酸钾、氨丁三醇或其药学上可接受的盐及其任意组合组成的组，
- [0053] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL且其中所述液体药物制剂的pH为约6.5至约8.5。
- [0054] 在本发明的某些实施方案中，所述单位液体药物制剂包含：
- [0055] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐；
- [0056] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇；和
- [0057] (iii) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐，
- [0058] 其中所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约200mg/mL。
- [0059] 在本发明的某些实施方案中，所述单位液体药物制剂包含：
- [0060] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐；
- [0061] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的N-甲基-吡咯烷酮；
- [0062] (iii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇；和
- [0063] (iv) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐，
- [0064] 其中所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约200mg/mL。
- [0065] 在某些实施方案中，所述液体药物制剂或所述单位液体药物制剂包含水、pH调节剂和容量渗透摩尔浓度(osmolarity)调节剂中的一种或多种。
- [0066] 本发明的另一方面提供了一种治疗有需要的患者的充血、水肿、体液超负荷或高血压的方法，所述方法包括向患者施用本文所述的液体药物制剂或单位液体药物制剂。
- [0067] 本发明的另一方面提供了用于治疗充血、水肿、体液超负荷或高血压的试剂盒，其包含本文所述的液体药物制剂或单位液体药物制剂。

具体实施方式

[0068] 本发明提供了包含呋塞米的液体药物制剂和单位液体药物制剂，包含其的医药试剂盒，以及使用所述液体药物制剂和单位液体药物制剂治疗有需要的患者的医学障碍，例如充血、水肿、体液超负荷或高血压的方法。特别地，本发明可以提供包含浓度增加的呋塞米或其药学上可接受的盐的药物制剂，所述药物制剂使用一种或多种药学上可接受的赋形剂以及药学上可接受的缓冲液，可以维持适当的pH以用于向患者给药。

[0069] 定义

[0070] 为了便于理解本发明,以下定义了许多术语和短语。

[0071] 除非另有定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。本文使用的缩写具有化学和生物学领域的常规含义。根据化学领域中已知的化学价的标准规则构建本文阐述的化学结构和化学式。

[0072] 本文所用的术语“一(a)”和“一(an)”是指“一种或多种”,并且包括复数,除非上下文不合适。

[0073] 在本申请中,当要素或组分被阐述为包括在和/或选自所列举的要素或组分列表中时,应该理解的是,所述要素或组分可以是所列举的要素或组分中的任一种,或者所述要素或组分可以选自由两种或多种所列举的要素或组分组成的组。

[0074] 此外,应该理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以以各种方式组合本文所述的组合物或方法的要素和/或特征,无论在本文中是明确的还是或隐含的。例如,除非上下文中另有理解,否则在提到特定化合物时,该化合物可以在本发明的组合物的各种实施方案中和/或在本发明的方法中使用。换句话说,在本申请中,已经以能够书写和绘制清晰简洁的申请文件的方式描述和描绘实施方案,但期望并且将理解的是,在不脱离本教导和发明的情况下,实施方案可以不同地组合或分开。例如,将理解的是,本文描述和描绘的所有特征可以适用于本文描述和描绘的本发明的所有方面。

[0075] 应该理解的是,除非从上下文和用途中另有理解,否则表述“至少一种”包括在该表述之后所列举的对象中的单独的每一个和所列举的对象中的两个或多个的各种组合。除非从上下文中另有理解,否则与三个或更多的所列举的对象相关的表述“和/或”应理解为具有相同的含义。

[0076] 除非另有特别说明或从上下文中理解,术语“包括(include)”、“包括(includes)”、“包括(including)”、“具有(have)”、“具有(has)”、“具有(having)”、“包含(contain)”、“包含(contains)”或“包含(containing)”包括其语法等同物的使用,通常应理解为开放式和非限制性,例如,不排除另外的未列举的要素或步骤。

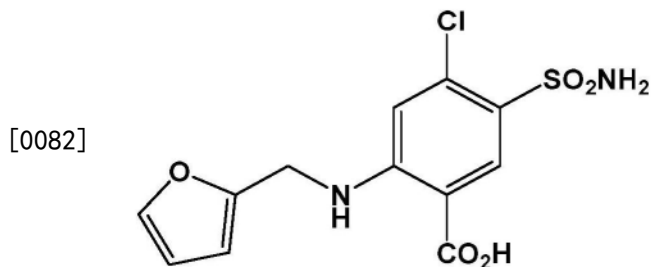
[0077] 当术语“约”在数值之前使用时,除非另有特别说明,本发明还包括具体的数值本身。如本文所用,除非另有指示或从上下文推断,否则术语“约”是指称值的 $\pm 10\%$ 变化。

[0078] 在本说明书中的不同位置,值是以组或范围公开的。该描述特别旨在包括这样的组和范围内的成员中的每个和每个单独的子组合。例如,0至40范围内的整数特别旨在单独公开0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39和40,并且1至20的范围内的整数特别旨在单独公开1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20。

[0079] 本文的任何和所有实施例或本文的示例性语言的使用,例如,“例如”或“包括(including)”,仅旨在更好地阐明本发明,并且除非要求保护,否则不会对本发明的范围构成限制。本说明书中没有语言应被解释为表示任何未要求保护的要素对于本发明的实践是必不可少的。

[0080] 如本文所用,“化合物”(包括具体命名的化合物,例如呋塞米)是指化合物本身及其药学上可接受的盐,除非从说明书的上下文中另有理解或明确限制为化合物的一种特定形式,例如,化合物本身或其药学上可接受的盐。

[0081] 如本文所用,“呋塞米”是指具有下式的化合物:



[0083] 和其药学上可接受的盐。这样的盐可以包括但不限于呋塞米钠盐和呋塞米季铵盐。呋塞米可以通过其他名称指代,例如速尿灵,5-(氨基磺酰基)-4-氯-2-[(2-呋喃基-甲基)氨基]苯甲酸,或其IUPAC名称4-氯-2-(呋喃-2-基甲基氨基)-5-氨基磺酰基-苯甲酸,或其通用商品名Lasix®。

[0084] 如本文所用,术语“受试者”和“患者”是指通过本文所述的方法和/或组合物治疗的生物。这样的生物优选为哺乳动物(例如鼠、猿、马、牛、猪、犬、猫等),更优选为人类。

[0085] 如本文所用,“缓冲液”是指抗pH的变化的水溶液。缓冲液可以包含“缓冲剂(buffering agent)”,例如弱酸及其盐,或弱碱及其盐,其有助于保持pH的稳定性。药物制剂中使用的缓冲液的实例包括碳酸氢盐缓冲液、碳酸盐缓冲液、柠檬酸盐缓冲液、组氨酸缓冲液、磷酸盐缓冲液、酒石酸盐缓冲液、三(羟甲基)氨基甲烷(或2-氨基-2-羟甲基-丙-1,3-二醇[(HOCH₂)₃CNH₂])缓冲液及其组合。这些缓冲液中的某些适用于皮下给药的药物制剂。

[0086] 三(羟甲基)氨基甲烷或三(羟甲基)氨基甲烷缓冲剂可以被称为“TRIS”、“Tris”、“Tris缓冲液”、“三甲醇氨基甲烷”、“THAM”、“氨基丁三醇”和其他名称。另外,许多缓冲剂和/或缓冲系统可以包括Tris或其药学上可接受的盐,并且可以在本教导中使用。例如,Tris-缓冲盐水(“TBS”)、Tris-盐酸缓冲液(“Tris-HCl”)、Tris碱(pH 10.6)、Tris/硼酸盐/乙二胺四乙酸盐(“EDTA”)缓冲液(“TBE”)和Tris/醋酸盐/EDTA缓冲液(“TAE”)。Tris碱通常与Tris-HCl一起使用,以制备在期望的pH下的Tris缓冲液。另外,本教导可以包括Tris相关的化合物,例如,衍生自Tris或与Tris的结构相关的化合物,其可以充当缓冲液。

[0087] 如本文所用,“张力”是指在例如药物制剂的溶液中的离子强度或离子浓度。张力通常以摩尔浓度(“M”)衡量。如本文所用,“等张溶液”、“等张制剂”、“等张药物制剂”和“等张的”药物制剂是指具有与在体液中发现的离子浓度的相同或相似的离子浓度的液体或制剂。

[0088] 如本文所用,“生理pH”是指约7.4的pH。

[0089] 如本文所用,“渗透性(osmoticity)”和“重量渗透摩尔浓度”是指例如药物制剂的溶液的渗透压。通常以容量渗透摩尔浓度(“Osm/L”或“Osm”)或重量渗透摩尔浓度(“Osm/kg”)测量渗透性,其在本文中可以互换使用。在测量冰点降低时,观察到的值是溶液的重量渗透摩尔浓度。与张力相反,渗透性解释溶液中未电离的溶质,使得当存在时,溶液的容量渗透摩尔浓度或重量渗透摩尔浓度将高于其张力。例如,可以使用蒸汽压法测量本文所述的液体药物制剂的容量渗透摩尔浓度。

[0090] 如本文所用,“等渗溶液”、“等渗制剂”、“等渗药物制剂”和“等渗的”药物制剂是指具有与在体液中发现的相同或相似的溶质浓度的液体或制剂。在某些实施方案中,“等渗的”液体药物制剂可以具有在约275mOsm至约350mOsm的范围内的容量渗透摩尔浓度,或

当制剂的重量渗透摩尔浓度在约275mOsm/kg至约350mOsm/kg的范围内时,液体药物制剂是“等渗的”。

[0091] 如本文所用,“容量渗透摩尔浓度调节剂”和“渗透剂”是指药学上可接受的化合物,其可以添加到本文所述的液体药物制剂中以调节液体药物制剂的容量渗透摩尔浓度。

[0092] 如本文所用,“药学上可接受的”是指从毒理学角度可接受用于药物应用,并且不会与活性成分不利地相互作用的物质。因此,药学上可接受的载体是与制剂中的其他成分相容的那些,并且是生物学可接受的。在某些实施方案中,补充活性成分也可以掺入药物组合物中。

[0093] 如本文所用,“药学上可接受的赋形剂”是指有助于向受试者施用活性剂和有助于受试者吸收,并且可以包含在本发明的组合物中而不会对患者产生显著的不利的毒理作用的物质。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括:水,NaCl,生理盐水溶液,磷酸盐缓冲盐水溶液,乳液(例如油/水或水/油乳液),乳酸盐林格氏溶液,常规蔗糖,常规葡萄糖,粘合剂,填充剂,崩解剂,润滑剂,包衣剂,甜味剂,香料,盐溶液(例如林格氏溶液),醇,油,明胶,碳水化合物例如乳糖、直链淀粉或淀粉,脂肪酸酯,羟甲纤维素,聚乙烯吡咯烷和着色剂,等等。这样的制剂可以被灭菌,并且如果需要,与诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲液、着色剂和/或芳族物质等的不与本发明的化合物发生有害反应的辅助剂混合。对于赋形剂和载体的实例,请参阅Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences,第15版, Mack Publ.Co., Easton, PA(1975)。

[0094] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指任何标准药物载体,例如磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳液(例如油/水或水/油乳液)以及各种类型的润湿剂。所述组合物还可以包含稳定剂和防腐剂。对于载体、稳定剂和佐剂的实例,请参阅Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences,第15版, Mack Publ.Co., Easton, PA[1975]。

[0095] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的任何药学上可接受的盐(例如,酸或碱),其在施用给受试者时能够提供本发明的化合物或其活性代谢物或残余物。如本领域技术人员已知的,本发明的化合物的“盐”可以衍生自无机或有机酸和碱。酸的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等。其他酸,例如草酸,虽然本身不是药学上可接受的,但是可以在获得本发明的化合物及其药学上可接受的酸加成盐中用于制备用作中间体的盐。

[0096] 碱的实例包括但不限于,碱金属(例如钠)氢氧化物、碱土金属(例如镁)氢氧化物、氨和式 NW_4^+ 的化合物,其中W是 C_{1-4} 烷基,等等。

[0097] 盐的实例包括但不限于:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡糖庚酸盐(glucoheptanoate)、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、棕榈酸盐(palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、苯丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐等。盐的其他实例包括本发明化合物的阴离子与诸如 Na^+ 、 NH_4^+ 和 NW_4^+ (其中W是 C_{1-4} 烷基)的合适的阳离子复合。

[0098] 如本文所用,术语“有效量”是指足以实现有益或期望结果的组合物(例如,本发明的液体药物制剂)的量。可以在一次或多次给药、施用或剂量中施用有效量,并且不旨在限于特定的制剂或给药途径。

[0099] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”包括改善病症、疾病、障碍等的任何效果,例如减轻、减少、调节、缓解或消除,或缓解其症状。

[0100] 如本文所用的短语“有效治疗量”是指在受试者中有效地产生某些期望的治疗效果的组合物(例如,本发明的液体药物制剂)的量。

[0101] 如本文所用,术语“充血”(在心力衰竭中)是细胞外液积聚的体征和症状的存在,其导致心脏充盈压力增加,从而导致心输出量减少。这种减少的心输出量因神经激素激活而进一步恶化,导致增加的肾钠和水亲和力,从而导致血浆容量增加。

[0102] 如本文所用,“体液超负荷”、“容量超负荷”和“血容量过多”可以描述血液中存在过多液体的医学病症。过多的液体,主要是盐和水,可以在全身积聚,导致体重增加。

[0103] 在整个说明书中,当组合物和试剂盒被描述为具有、包括或包含特定组分,或者当工艺和方法被描述为具有、包括或包含特定步骤时,考虑另外存在基本上由所列举的组分组成或由所列举的组分组成的本发明的组合物和试剂盒,并且存在基本上由所列举的工艺步骤组成或由所列举的工艺步骤组成的根据本发明的工艺和方法。

[0104] 一般而言,除非另有说明,否则指定百分比的组合物是按重量计的。此外,如果变量没有随附定义,则以变量的先前定义为准。

[0105] 呋塞米的液体药物制剂

[0106] 如本文所述,一方面,本发明提供了呋塞米或其药学上可接受的盐的液体药物制剂。

[0107] 在各种实施方案中,液体药物制剂通常包含:

[0108] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0109] (ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂;和

[0110] (iii) 药学上可接受的缓冲液,

[0111] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。

[0112] 在各种实施方案中,所述一种或多种药学上可接受的赋形剂选自由乙醇、苯甲醇、甘油、N-甲基-吡咯烷酮(NMP)、氯化钠、聚乙二醇(PEG)、丙二醇、聚山梨醇酯、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、环糊精及其任意组合组成的组。在某些实施方案中,PEG具有约3000g/mol至约3700g/mol的重均分子量。在某些实施方案中,聚山梨醇酯为聚山梨醇酯80。在某些实施方案中,PVP具有约4000g/mol至约6000g/mol的重均分子量。在某些实施方案中,环糊精为 β -环糊精。

[0113] 在某些实施方案中,本文所述的液体药物制剂中的所述一种或多种药学上可接受的赋形剂的量可以为约0.1% (w/w) 至约30% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约30% (w/w), 约1% (w/w) 至约30% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约30% (w/w), (w/w), 约2% (w/w) 至约30% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约30% (w/w), 约3% (w/w) 至约30% (w/w), 约3.5% (w/w) 至约30% (w/w), 约4% (w/w) 至约30% (w/w), 约4.5% (w/w) 至约30% (w/w), 约5% (w/w) 至约30% (w/w), 约10% (w/w) 至约30% (w/w), 约15% (w/w) 至约30% (w/w), 约20% (w/w) 至约30% (w/w), 约25% (w/w) 至约30% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约25% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约20% (w/w), 约

0.1% (w/w) 至约15% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约5% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约4.5% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约4% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约3.5% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约3% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约2.5% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约2% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约1.5% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约1% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约0.5% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约25% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约20% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约15% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约5% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约4.5% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约4% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约3.5% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约3% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约2.5% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约2% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约1.5% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约1% (w/w), 约1% (w/w) 至约25% (w/w), 约1% (w/w) 至约20% (w/w), 约1% (w/w) 至约15% (w/w), 约1% (w/w) 至约10% (w/w), 约1% (w/w) 至约5% (w/w), 约1% (w/w) 至约4.5% (w/w), 约1% (w/w) 至约4% (w/w), 约1% (w/w) 至约3.5% (w/w), 约1% (w/w) 至约2.5% (w/w), 约1% (w/w) 至约2% (w/w), 约1% (w/w) 至约1.5% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约25% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约20% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约15% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约5% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约4.5% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约4% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约3.5% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约3% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约2.5% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约2% (w/w), 约2% (w/w) 至约25% (w/w), 约2% (w/w) 至约20% (w/w), 约2% (w/w) 至约15% (w/w), 约2% (w/w) 至约10% (w/w), 约2% (w/w) 至约5% (w/w), 约2% (w/w) 至约4.5% (w/w), 约2% (w/w) 至约4% (w/w), 约2% (w/w) 至约3.5% (w/w), 约2% (w/w) 至约3% (w/w), 约2% (w/w) 至约2.5% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约25% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约20% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约15% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约5% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约4.5% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约4% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约3.5% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约3% (w/w), 约3% (w/w) 至约25% (w/w), 约3% (w/w) 至约20% (w/w), 约3% (w/w) 至约15% (w/w), 约3% (w/w) 至约10% (w/w), 约3% (w/w) 至约5% (w/w), 约3% (w/w) 至约4.5% (w/w), 约3% (w/w) 至约4% (w/w), 约3% (w/w) 至约3.5% (w/w), 约3.5% (w/w) 至约25% (w/w), 约3.5% (w/w) 至约20% (w/w), 约3.5% (w/w) 至约15% (w/w), 约3.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约3.5% (w/w) 至约5% (w/w), 约3.5% (w/w) 至约4.5% (w/w), 约3.5% (w/w) 至约4% (w/w), 约4% (w/w) 至约25% (w/w), 约4% (w/w) 至约20% (w/w), 约4% (w/w) 至约15% (w/w), 约4% (w/w) 至约10% (w/w), 约4% (w/w) 至约5% (w/w), 约4% (w/w) 至约4.5% (w/w), 约4.5% (w/w) 至约25% (w/w), 约4.5% (w/w) 至约20% (w/w), 约4.5% (w/w) 至约15% (w/w), 约4.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约4.5% (w/w) 至约5% (w/w), 约5% (w/w) 至约25% (w/w), 约5% (w/w) 至约20% (w/w), 约5% (w/w) 至约15% (w/w), 约5% (w/w) 至约10% (w/w), 约10% (w/w) 至约25% (w/w), 约10% (w/w) 至约20% (w/w), 约10% (w/w) 至约15% (w/w), 约15% (w/w) 至约25% (w/w), 约15% (w/w) 至约20% (w/w), 或约20% (w/w) 至约25% (w/w)。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的所述一种或多种药学上可接受的赋形剂的量为约1.5% (w/w) 至约30% (w/w)。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的所述一种或多种药学上可接受的赋形剂的量为约5% (w/w) 至约15% (w/w)。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的所述一种或多种药学上可接受的赋形剂的量为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w)。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的所述一种或多种药学上可接受的赋形剂的量为约0.5% (w/w) 至

约5% (w/w)。

[0114] 在各种实施方案中,本文所述的所述液体药物制剂中的所述一种或多种药学上可接受的赋形剂的量可以为约0.1% (w/w),约0.25% (w/w),约0.5% (w/w),约1% (w/w),约1.5% (w/w),约2% (w/w),约2.5% (w/w),约3% (w/w),约3.5% (w/w),约4% (w/w),约4.5% (w/w),约5% (w/w),约6% (w/w),约7% (w/w),约8% (w/w),约9% (w/w),约10% (w/w),约11% (w/w),约12% (w/w),约13% (w/w),约14% (w/w),约15% (w/w),约16% (w/w),约17% (w/w),约18% (w/w),约19% (w/w),约20% (w/w),约21% (w/w),约22% (w/w),约23% (w/w),约24% (w/w),约25% (w/w),约26% (w/w),约27% (w/w),约28% (w/w),约29% (w/w),或约30% (w/w)。

[0115] 在某些实施方案中,所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含苯甲醇。在某些实施方案中,所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含NMP。在某些实施方案中,所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含NMP和苯甲醇。

[0116] 在各种实施方案中,液体药物制剂包含:

[0117] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0118] (ii) 苯甲醇;和

[0119] (iii) 药学上可接受的缓冲液,

[0120] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。

[0121] 在某些实施方案中,所述液体药物制剂进一步包含N-甲基-吡咯烷酮(NMP)。

[0122] 在各种实施方案中,液体药物制剂包含:

[0123] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0124] (ii) 苯甲醇;

[0125] (iii) N-甲基-吡咯烷酮(NMP);和

[0126] (iv) 药学上可接受的缓冲液,

[0127] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。

[0128] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂中的苯甲醇的量可以为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w),约0.5% (w/w) 至约10% (w/w),约1% (w/w) 至约10% (w/w),约2% (w/w) 至约10% (w/w),约3% (w/w) 至约10% (w/w),约4% (w/w) 至约10% (w/w),约5% (w/w) 至约10% (w/w),约0.1% (w/w) 至约5% (w/w),约0.1% (w/w) 至约4% (w/w),约0.1% (w/w) 至约3% (w/w),约0.1% (w/w) 至约2% (w/w),约0.1% (w/w) 至约1% (w/w),约0.1% (w/w) 至约0.5% (w/w),约0.5% (w/w) 至约5% (w/w),约0.5% (w/w) 至约4% (w/w),约0.5% (w/w) 至约3% (w/w),约0.5% (w/w) 至约2% (w/w),约0.5% (w/w) 至约1% (w/w),约1% (w/w) 至约5% (w/w),约1% (w/w) 至约4% (w/w),约1% (w/w) 至约3% (w/w),约1% (w/w) 至约2% (w/w),约2% (w/w) 至约5% (w/w),约2% (w/w) 至约4% (w/w),约2% (w/w) 至约3% (w/w),约3% (w/w) 至约5% (w/w),约3% (w/w) 至约4% (w/w),或约4% (w/w) 至约5% (w/w)。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的苯甲醇的量为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w)。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的苯甲醇的量为约0.5% (w/w) 至约5% (w/w)。

[0129] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂中的苯甲醇的量可以为约0.1% (w/w),约0.5% (w/w),约1% (w/w),约1.5% (w/w),约2% (w/w),约2.5% (w/w),约3% (w/w),约3.5% (w/w),约4% (w/w),约4.5% (w/w),约5% (w/w),约6% (w/w),约7% (w/w),约8% (w/w)

w), 约9% (w/w), 或约10% (w/w)。在某些实施方案中, 所述液体药物制剂中的苯甲醇的量为约4% (w/w)。

[0130] 在各种实施方案中, 本文所述的液体药物制剂中的NMP的量可以为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约1% (w/w) 至约10% (w/w), 约2% (w/w) 至约10% (w/w), 约3% (w/w) 至约10% (w/w), 约4% (w/w) 至约10% (w/w), 约5% (w/w) 至约10% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约5% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约4% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约3% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约2% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约1% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约0.5% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约5% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约4% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约3% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约2% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约1% (w/w), 约1% (w/w) 至约5% (w/w), 约1% (w/w) 至约4% (w/w), 约1% (w/w) 至约3% (w/w), 约1% (w/w) 至约2% (w/w), 约2% (w/w) 至约5% (w/w), 约2% (w/w) 至约4% (w/w), 约2% (w/w) 至约3% (w/w), 约3% (w/w) 至约5% (w/w), 约3% (w/w) 至约4% (w/w), 或约4% (w/w) 至约5% (w/w)。在某些实施方案中, 所述液体药物制剂中的NMP的量为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w)。在某些实施方案中, 所述液体药物制剂中的NMP的量为约0.1% (w/w) 至约1% (w/w)。

[0131] 在各种实施方案中, 本文所述的液体药物制剂中的NMP的量可以为约0.1% (w/w), 约0.5% (w/w), 约1% (w/w), 约1.5% (w/w), 约2% (w/w), 约2.5% (w/w), 约3% (w/w), 约3.5% (w/w), 约4% (w/w), 约4.5% (w/w), 约5% (w/w), 约5.5% (w/w), 约6% (w/w), 约6.5% (w/w), 约7% (w/w), 约7.5% (w/w), 约8% (w/w), 约8.5% (w/w), 约9% (w/w), 约9.5% (w/w), 或约10% (w/w)。在一些实施方案中, 所述液体药物制剂中的NMP的量为约0.5% (w/w)。

[0132] 在各种实施方案中, 液体药物制剂包含:

[0133] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0134] (ii) N-甲基-吡咯烷酮(NMP); 和

[0135] (iii) 药学上可接受的缓冲液,

[0136] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为40mg/mL至约250mg/mL。

[0137] 在各种实施方案中, 本文所述的液体药物制剂中的NMP的量可以为约1% (w/w) 至约25% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约25% (w/w), 约5% (w/w) 至约25% (w/w), 约7.5% (w/w) 至约25% (w/w), 约10% (w/w) 至约25% (w/w), 约12.5% (w/w) 至约25% (w/w), 约15% (w/w) 至约25% (w/w), 约20% (w/w) 至约25% (w/w), 约1% (w/w) 至约20% (w/w), 约1% (w/w) 至约15% (w/w), 约1% (w/w) 至约12.5% (w/w), 约1% (w/w) 至约10% (w/w), 约1% (w/w) 至约7.5% (w/w), 约1% (w/w) 至约5% (w/w), 约1% (w/w) 至约2.5% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约20% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约15% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约12.5% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约7.5% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约5% (w/w), 约5% (w/w) 至约20% (w/w), 约5% (w/w) 至约15% (w/w), 约5% (w/w) 至约12.5% (w/w), 约5% (w/w) 至约10% (w/w), 约5% (w/w) 至约7.5% (w/w), 约7.5% (w/w) 至约20% (w/w), 约7.5% (w/w) 至约15% (w/w), 约7.5% (w/w) 至约12.5% (w/w), 约7.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约10% (w/w) 至约20% (w/w), 约10% (w/w) 至约15% (w/w), 约10% (w/w) 至约12.5% (w/w), 约12.5% (w/w) 至约20% (w/w), 约12.5% (w/w) 至约15% (w/w), 约12.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约12.5% (w/w) 至约7.5% (w/w), 或约15% (w/w) 至约20% (w/w)。在某些实施方案中, 所述液体药物制剂中的NMP的量为约1% (w/w) 至约25% (w/w)。在某些实施方案中, 液体药物制剂中

的NMP的量为约5% (w/w) 至约10% (w/w)。

[0138] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂中的NMP的量可以为约1% (w/w),约1.5% (w/w),约2% (w/w),约2.5% (w/w),约3% (w/w),约3.5% (w/w),约4% (w/w),约4.5% (w/w),约5% (w/w),约5.5% (w/w),约6% (w/w),约6.5% (w/w),约7% (w/w),约7.5% (w/w),约8% (w/w),约8.5% (w/w),约9% (w/w),约9.5% (w/w),约10% (w/w),约12.5% (w/w),约15% (w/w),约20% (w/w),或约25% (w/w)。

[0139] 在某些实施方案中,所述液体药物制剂进一步包含苯甲醇。

[0140] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂中的苯甲醇的量可以为约0.5% (w/w) 至约5% (w/w),约1% (w/w) 至约5% (w/w),约2% (w/w) 至约5% (w/w),约3% (w/w) 至约5% (w/w),约4% (w/w) 至约5% (w/w),约0.5% (w/w) 至约4% (w/w),约0.5% (w/w) 至约3% (w/w),约0.5% (w/w) 至约2% (w/w),约0.5% (w/w) 至约1% (w/w),约1% (w/w) 至约4% (w/w),约1% (w/w) 至约3% (w/w),约1% (w/w) 至约2% (w/w),约2% (w/w) 至约4% (w/w),约2% (w/w) 至约3% (w/w),或约3% (w/w) 至约4% (w/w)。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的苯甲醇的量为约0.5% (w/w) 至约5% (w/w)。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的苯甲醇的量为约1% (w/w) 至约3% (w/w)。

[0141] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂中的苯甲醇的量可以为约0.5% (w/w),约1% (w/w),约1.5% (w/w),约2% (w/w),约2.5% (w/w),约3% (w/w),约3.5% (w/w),约4% (w/w),约4.5% (w/w),或约5% (w/w)。

[0142] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂中的药学上可接受的缓冲液的浓度可以为约25mM至约500mM,约30mM至约500mM,约40mM至约500mM,约50mM至约500mM,约75mM至约500mM,约100mM至约500mM,约150mM至约500mM,约200mM至约500mM,约200mM至约500mM,约250mM至约500mM,约300mM至约500mM,约350mM至约500mM,约400mM至约500mM,约450mM至约500mM,约25mM至约450mM,约25mM至约400mM,约25mM至约350mM,约25mM至约300mM,约25mM至约250mM,约25mM至约200mM,约25mM至约150mM,约25mM至约100mM,约25mM至约75mM,约25mM至约50mM,约25mM至约40mM,约25mM至约30mM,约30mM至约450mM,约30mM至约400mM,约30mM至约350mM,约30mM至约300mM,约30mM至约250mM,约30mM至约200mM,约30mM至约150mM,约30mM至约100mM,约30mM至约75mM,约30mM至约50mM,约30mM至约40mM,约40mM至约450mM,约40mM至约400mM,约40mM至约350mM,约40mM至约300mM,约40mM至约250mM,约40mM至约200mM,约40mM至约150mM,约40mM至约100mM,约40mM至约75mM,约40mM至约50mM,约50mM至约450mM,约50mM至约400mM,约50mM至约350mM,约50mM至约300mM,约50mM至约250mM,约50mM至约200mM,约50mM至约150mM,约50mM至约100mM,约50mM至约75mM,约75mM至约450mM,约75mM至约400mM,约75mM至约350mM,约75mM至约300mM,约75mM至约250mM,约75mM至约200mM,约75mM至约150mM,约75mM至约100mM,约100mM至约450mM,约100mM至约400mM,约100mM至约350mM,约100mM至约300mM,约100mM至约250mM,约100mM至约200mM,约100mM至约150mM,约150mM至约450mM,约150mM至约400mM,约150mM至约350mM,约150mM至约300mM,约150mM至约250mM,约150mM至约200mM,约200mM至约450mM,约200mM至约400mM,约200mM至约350mM,约200mM至约300mM,约200mM至约250mM,约250mM至约450mM,约250mM至约400mM,约250mM至约350mM,约250mM至约300mM,约300mM至约450mM,约300mM至约400mM,约300mM至约350mM,约350mM至约450mM,约350mM至约400mM,或约400mM至约450mM。

在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的药学上可接受的缓冲液的浓度为约25mM至约250mM。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的药学上可接受的缓冲液的浓度为约25mM至约100mM。

[0143] 在各种实施方案中,药学上可接受的缓冲液包含选自由组氨酸、柠檬酸盐、磷酸钠、磷酸钾、氨丁三醇或其药学上可接受的盐及其任意组合组成的组的缓冲剂。

[0144] 在某些实施方案中,缓冲剂为氨丁三醇或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,氨丁三醇的药学上可接受的盐为氨丁三醇盐酸盐。

[0145] 在各种实施方案中,液体药物制剂包含:

[0146] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0147] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇;

[0148] (iii) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,

[0149] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。

[0150] 在各种实施方案中,液体药物制剂包含:

[0151] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0152] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇;

[0153] (iii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的N-甲基-吡咯烷酮 (NMP);

[0154] (iv) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,

[0155] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。

[0156] 在各种实施方案中,液体药物制剂包含:

[0157] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0158] (ii) 约1% (w/w) 至约25% (w/w) 的N-甲基-吡咯烷酮 (NMP);

[0159] (iii) 约0.5% (w/w) 至约5% (w/w) 的苯甲醇;和

[0160] (iv) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,

[0161] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。

[0162] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂中的氨丁三醇或其药学上可接受的盐的浓度可以为约25mM至约250mM,约50mM至约250mM,约75mM至约250mM,约100mM至约250mM,约125mM至约250mM,约150mM至约250mM,约175mM至约250mM,约200mM至约250mM,约225mM至约250mM,约25mM至约225mM,约25mM至约200mM,约25mM至约175mM,约25mM至约150mM,约25mM至约125mM,约25mM至约100mM,约25mM至约75mM,约25mM至约50mM,约50mM至约225mM,约50mM至约200mM,约50mM至约175mM,约50mM至约150mM,约50mM至约125mM,约50mM至约100mM,约50mM至约75mM,约75mM至约225mM,约75mM至约200mM,约75mM至约175mM,约75mM至约150mM,约75mM至约125mM,约75mM至约100mM,约100mM至约225mM,约100mM至约200mM,约100mM至约175mM,约100mM至约150mM,约100mM至约125mM,约125mM至约225mM,约125mM至约200mM,约125mM至约175mM,约125mM至约150mM,约150mM至约225mM,约150mM至约200mM,约150mM至约175mM,约150mM至约250mM,约175mM至约225mM,约175mM至约200mM,或约200mM至约225mM。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的氨丁三醇或其药学上可接受的盐的浓度为约25mM至约250mM。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的氨丁三醇或其药学上可接受的盐的浓度为约25mM至约100mM。

[0163] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂中的氨丁三醇或其药学上可接受的

盐的浓度可以为约25mM,约50mM,约75mM,约100mM,约125mM,约150mM,约175mM,约200mM,约225mM,或约250mM。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的氨丁三醇或其药学上可接受的盐的浓度为约50mM。

[0164] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂中的呋塞米的浓度可以为约50mg/mL至约250mg/mL,约60mg/mL至约250mg/mL,约70mg/mL至约250mg/mL,约80mg/mL至约250mg/mL,约90mg/mL至约250mg/mL,约100mg/mL至约250mg/mL,约120mg/mL至约250mg/mL,约140mg/mL至约250mg/mL,约160mg/mL至约250mg/mL,约180mg/mL至约250mg/mL,约200mg/mL至约250mg/mL,约50mg/mL至约200mg/mL,约50mg/mL至约180mg/mL,约50mg/mL至约160mg/mL,约50mg/mL至约140mg/mL,约50mg/mL至约120mg/mL,约50mg/mL至约100mg/mL,约50mg/mL至约90mg/mL,约50mg/mL至约80mg/mL,约50mg/mL至约70mg/mL,约50mg/mL至约60mg/mL,约60mg/mL至约200mg/mL,约60mg/mL至约180mg/mL,约60mg/mL至约160mg/mL,约60mg/mL至约140mg/mL,约60mg/mL至约120mg/mL,约60mg/mL至约100mg/mL,约60mg/mL至约90mg/mL,约60mg/mL至约80mg/mL,约60mg/mL至约70mg/mL,约70mg/mL至约200mg/mL,约70mg/mL至约180mg/mL,约70mg/mL至约160mg/mL,约70mg/mL至约140mg/mL,约70mg/mL至约120mg/mL,约70mg/mL至约100mg/mL,约70mg/mL至约90mg/mL,约70mg/mL至约80mg/mL,约80mg/mL至约200mg/mL,约80mg/mL至约180mg/mL,约80mg/mL至约160mg/mL,约80mg/mL至约140mg/mL,约80mg/mL至约120mg/mL,约80mg/mL至约100mg/mL,约80mg/mL至约90mg/mL,约90mg/mL至约200mg/mL,约90mg/mL至约180mg/mL,约90mg/mL至约160mg/mL,约90mg/mL至约140mg/mL,约90mg/mL至约120mg/mL,约90mg/mL至约100mg/mL,约100mg/mL至约200mg/mL,约100mg/mL至约180mg/mL,约100mg/mL至约160mg/mL,约100mg/mL至约140mg/mL,约100mg/mL至约120mg/mL,约120mg/mL至约200mg/mL,约120mg/mL至约180mg/mL,约120mg/mL至约160mg/mL,约120mg/mL至约140mg/mL,约140mg/mL至约200mg/mL,约140mg/mL至约180mg/mL,约140mg/mL至约160mg/mL,约160mg/mL至约200mg/mL,约160mg/mL至约180mg/mL,或约180mg/mL至约200mg/mL。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约50mg/mL至约250mg/mL,约60mg/mL至约250mg/mL,约70mg/mL至约250mg/mL,或约80mg/mL至约250mg/mL。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约80mg/mL至约250mg/mL。

[0165] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂中的呋塞米的浓度可以大于约40mg/mL,大于约50mg/mL,大于约60mg/mL,大于约70mg/mL,大于约80mg/mL,大于约90mg/mL,大于约100mg/mL,大于约120mg/mL,大于约140mg/mL,大于约160mg/mL,大于约180mg/mL,大于约200mg/mL,大于约220mg/mL,或大于约250mg/mL。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度大于约40mg/mL。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度大于约50mg/mL。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度大于约60mg/mL。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度大于约70mg/mL。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度大于约80mg/mL。

[0166] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂中的呋塞米的浓度可以为约40mg/mL,约50mg/mL,约60mg/mL,约70mg/mL,约80mg/mL,约90mg/mL,约100mg/mL,约120mg/mL,约140mg/mL,约160mg/mL,约180mg/mL,约200mg/mL,约220mg/mL,或约250mg/mL。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约100mg/mL。

- [0167] 在各种实施方案中,液体药物制剂包含:
- [0168] (i) 100mg/mL的呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0169] (ii) 约4% (w/w)的苯甲醇;和
- [0170] (iii) 约50mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐。
- [0171] 在各种实施方案中,液体药物制剂包含:
- [0172] (i) 100mg/mL的呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0173] (ii) 约4% (w/w)的苯甲醇;
- [0174] (iii) 约0.5(w/w)的N-甲基-吡咯烷酮;和
- [0175] (iv) 约50mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐。
- [0176] 在各种实施方案中,液体药物制剂包含:
- [0177] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0178] (ii) 约0.1% (w/w) 至约30% (w/w)的一种或多种药学上可接受的赋形剂,其选自由乙醇、苯甲醇、甘油、N-甲基-吡咯烷酮(NMP)、氯化钠、聚乙二醇(PEG)、丙二醇、聚山梨醇酯、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、环糊精及其任意组合组成的组;和
- [0179] (iii) 约25mM至约500mM的药学上可接受的缓冲液,其选自由组氨酸、柠檬酸盐、磷酸钠、磷酸钾、氨丁三醇或其药学上可接受的盐及其任意组合组成的组,
- [0180] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL,并且所述液体药物制剂的pH为约6.5至约8.5。
- [0181] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂的pH可以为约5.5至约8.5,约6至约8.5,约6.5至约8.5,约7至约8.5,约7.5至约8.5,约8至约8.5,约5.5至约8,约5.5至约7.5,约5.5至约7,约5.5至约6.5,约5.5至约6,约6至约8,约6至约7.5,约6至约7,约6至约6.5,约6.5至约8,约6.5至约7.5,约6.5至约7,约7至约8,约7至约7.5,或约7.5至约8。在某些实施方案中,所述液体药物制剂的pH为约6.5至约8.5。在某些实施方案中,所述液体药物制剂的pH为约7至约8。在某些实施方案中,所述液体药物制剂的pH为约5.5至约6.5。
- [0182] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂的pH可以为约5.5,约6,约6.5,约7,约7.5,约8,或约8.5。在某些实施方案中,所述液体药物制剂的pH为约7.4。
- [0183] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂的pH可以为 5.5 ± 0.1 , 6 ± 0.1 , 6.5 ± 0.1 , 7 ± 0.1 , 7.5 ± 0.1 , 8 ± 0.1 , 或 8.5 ± 0.1 。在某些实施方案中,所述液体药物制剂的pH为约 7.4 ± 0.1 。
- [0184] 在各种实施方案中,液体药物制剂包含:
- [0185] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0186] (ii) 苯甲醇;和
- [0187] (iii) 药学上可接受的缓冲液,
- [0188] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约5mg/mL至约100mg/mL,并且所述液体药物制剂的pH为约5.5至约6.5。
- [0189] 在各种实施方案中,液体药物制剂包含:
- [0190] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0191] (ii) N-甲基-吡咯烷酮(NMP);和
- [0192] (iii) 药学上可接受的缓冲液,

[0193] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约5mg/mL至约100mg/mL,并且所述液体药物制剂的pH为约5.5至约6.5。

[0194] 在各种实施方案中,液体药物制剂包含:

[0195] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0196] (ii) 苯甲醇;

[0197] (iii) N-甲基-吡咯烷酮(NMP);和

[0198] (iv) 药学上可接受的缓冲液,

[0199] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约5mg/mL至约100mg/mL,并且所述液体药物制剂的pH为约5.5至约6.5。

[0200] 在各种实施方案中,液体药物制剂包含:

[0201] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0202] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇;和

[0203] (iii) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,

[0204] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约5mg/mL至约100mg/mL,并且所述液体药物制剂的pH为约5.5至约6.5。

[0205] 在各种实施方案中,液体药物制剂包含:

[0206] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0207] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的N-甲基-吡咯烷酮;

[0208] (iii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇;和

[0209] (iv) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,

[0210] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约5mg/mL至约100mg/mL,并且所述液体药物制剂的pH为约5.5至约6.5。

[0211] 在各种实施方案中,液体药物制剂包含:

[0212] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0213] (ii) 约1% (w/w) 至约25% (w/w) 的N-甲基-吡咯烷酮;

[0214] (iii) 约0.5% (w/w) 至约5% (w/w) 的苯甲醇;和

[0215] (iv) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,

[0216] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约5mg/mL至约100mg/mL,并且所述液体药物制剂的pH为约5.5至约6.5。

[0217] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂中的呋塞米的浓度可以为约5mg/mL至约100mg/mL,约10mg/mL至约100mg/mL,约5mg/mL至约50mg/mL,约5mg/mL至约40mg/mL,约5mg/mL至约30mg/mL,约5mg/mL至约20mg/mL,约5mg/mL至约10mg/mL,约10mg/mL至约50mg/mL,约10mg/mL至约40mg/mL,约10mg/mL至约30mg/mL,约10mg/mL至约20mg/mL,约20mg/mL至约100mg/mL,约30mg/mL至约100mg/mL,约40mg/mL至约100mg/mL,约50mg/mL至约100mg/mL,约20mg/mL至约50mg/mL,约20mg/mL至约40mg/mL,约20mg/mL至约30mg/mL,约30mg/mL至约50mg/mL,约30mg/mL至约40mg/mL,或约40mg/mL至约50mg/mL。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约20mg/mL至约100mg/mL。在某些实施方案中,所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约5mg/mL至约20mg/mL。

[0218] 在各种实施方案中,本文所述的液体药物制剂中的呋塞米的浓度可以大于约5mg/

mL, 大于约10mg/mL, 大于约20mg/mL, 大于约30mg/mL, 大于约40mg/mL, 大于约50mg/mL, 大于约60mg/mL, 大于约70mg/mL, 大于约80mg/mL, 大于约90mg/mL, 或大于约100mg/mL。在某些实施方案中, 所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度大于约5mg/mL。在某些实施方案中, 所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度大于约20mg/mL。

[0219] 在各种实施方案中, 本文所述的液体药物制剂中的呋塞米的浓度可以为约5mg/mL, 约10mg/mL, 约20mg/mL, 约30mg/mL, 约40mg/mL, 约50mg/mL, 约60mg/mL, 约70mg/mL, 约80mg/mL, 约90mg/mL, 或约100mg/mL。

[0220] 在各种实施方案中, 本文所述的液体药物制剂进一步包含药学上可接受的pH调节剂。在某些实施方案中, 药学上可接受的pH调节剂选自自由以下组成的组: 乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、苹果酸、硝酸、磷酸、丙酸、硫酸、酒石酸、氨溶液、碳酸铵、二乙醇胺、氢氧化钾、碳酸氢钠、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺或其任意组合。在某些实施方案中, 药学上可接受的pH调节剂为氢氧化钠或盐酸。

[0221] 在各种实施方案中, 本文所述的液体药物制剂进一步包含容量渗透摩尔浓度调节剂。在一些实施方案中, 所述容量渗透摩尔浓度调节剂选自自由氯化钠、氯化钾、异山梨醇、甘露醇、木糖醇或其任意组合组成的组。在某些实施方案中, 容量渗透摩尔浓度调节剂为氯化钠。

[0222] 在各种实施方案中, 本文所述的液体药物制剂可以进一步包含一种或多种另外的药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。用于肠胃外给药的液体载体的实例包括水、醇(包括一元醇和多元醇, 例如, 二醇)及其衍生物, 以及油(例如, 分馏椰子油和花生油)。在一些实施方案中, 载体是油酯, 例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。这样的载体的实例是本领域技术人员公知的, 并且可以根据可接受的制药程序制备, 例如, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, 编辑为Alfonso R. Gennaro (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2000)) 中描述的那些。例如, 液体介质或液体载体(其在本文中可互换使用)可以用于制备本文所述的液体药物制剂, 例如溶液剂、混悬剂和乳剂。在某些实施方案中, 药学上可接受的载体为无菌载体。

[0223] 在某些实施方案中, 所述液体药物制剂包含水; pH调节剂和容量渗透摩尔浓度调节剂中的一种或多种。在具体实施方案中, pH调节剂选自自由氢氧化钾、氢氧化钠、盐酸及其组合组成的组。在一些实施方案中, 容量渗透摩尔浓度调节剂选自自由氯化钠、氯化钾及其组合组成的组。

[0224] 在各种实施方案中, 本文所述的液体药物制剂可以进一步包含其他合适的药学上可接受的添加剂, 例如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、助悬剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂和渗透调节剂。

[0225] 在各种实施方案中, 本文所述的液体药物制剂进一步包含第二治疗剂。在某些实施方案中, 呋塞米是本文所述的液体药物制剂中存在的唯一治疗剂。

[0226] 在各种实施方案中, 本文所述的液体药物制剂具有在约100mOsm/kg至约1600mOsm/kg, 约200mOsm/kg至约1600mOsm/kg, 约400mOsm/kg至约1600mOsm/kg, 约800mOsm/kg至约1600mOsm/kg, 约1200mOsm/kg至约1600mOsm/kg, 约100mOsm/kg至约1200mOsm/kg, 约100mOsm/kg至约800mOsm/kg, 约100mOsm/kg至约400mOsm/kg, 约100mOsm/kg至约200mOsm/kg, 约200mOsm/kg至约1200mOsm/kg, 约200mOsm/kg至约800mOsm/kg, 约

200mOsm/kg至约400mOsm/kg,约400mOsm/kg至约1200mOsm/kg,约400mOsm/kg至约800mOsm/kg,或约800mOsm/kg至约1200mOsm/kg的范围的容量渗透摩尔浓度。在一些实施方案中,本文所述的液体药物制剂具有在约200mOsm/kg至约400mOsm/kg的范围的容量渗透摩尔浓度。

[0227] 在某些实施方案中,本文所述的液体药物制剂具有在约275mOsm/kg至约350mOsm/kg的范围的容量渗透摩尔浓度。在某些实施方案中,本文所述的液体药物制剂是等渗的。

[0228] 呋塞米的单位液体药物制剂

[0229] 如本文所述,一方面,本发明提供了呋塞米或其药学上可接受的盐的单位液体药物制剂。

[0230] 在各种实施方案中,单位液体药物制剂通常包含:

[0231] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0232] (ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂;和

[0233] (iii) 药学上可接受的缓冲液。

[0234] 在各种实施方案中,所述一种或多种药学上可接受的赋形剂选自由以下组成的组:乙醇、苯甲醇、甘油、N-甲基-吡咯烷酮(NMP)、氯化钠、聚乙二醇(PEG)、丙二醇、聚山梨醇酯、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、环糊精及其任意组合。在某些实施方案中,PEG具有约3000g/mol至约3700g/mol的重均分子量。在某些实施方案中,聚山梨醇酯为聚山梨醇酯80。在某些实施方案中,PVP具有约4000g/mol至约6000g/mol的重均分子量。在某些实施方案中,环糊精为 β -环糊精。

[0235] 在某些实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂中的一种或多种药学上可接受的赋形剂的量可以为约0.1% (w/w) 至约30% (w/w),约0.5% (w/w) 至约30% (w/w),约1% (w/w) 至约30% (w/w),约1.5% (w/w) 至约30% (w/w), (w/w),约2% (w/w) 至约30% (w/w),约2.5% (w/w) 至约30% (w/w),约3% (w/w) 至约30% (w/w),约3.5% (w/w) 至约30% (w/w),约4% (w/w) 至约30% (w/w),约4.5% (w/w) 至约30% (w/w),约5% (w/w) 至约30% (w/w),约10% (w/w) 至约30% (w/w),约15% (w/w) 至约30% (w/w),约20% (w/w) 至约30% (w/w),约25% (w/w) 至约30% (w/w),约0.1% (w/w) 至约25% (w/w),约0.1% (w/w) 至约20% (w/w),约0.1% (w/w) 至约15% (w/w),约0.1% (w/w) 至约10% (w/w),约0.1% (w/w) 至约5% (w/w),约0.1% (w/w) 至约4.5% (w/w),约0.1% (w/w) 至约4% (w/w),约0.1% (w/w) 至约3.5% (w/w),约0.1% (w/w) 至约3% (w/w),约0.1% (w/w) 至约2.5% (w/w),约0.1% (w/w) 至约2% (w/w),约0.1% (w/w) 至约1.5% (w/w),约0.1% (w/w) 至约1% (w/w),约0.1% (w/w) 至约0.5% (w/w),约0.5% (w/w) 至约25% (w/w),约0.5% (w/w) 至约20% (w/w),约0.5% (w/w) 至约15% (w/w),约0.5% (w/w) 至约10% (w/w),约0.5% (w/w) 至约5% (w/w),约0.5% (w/w) 至约4.5% (w/w),约0.5% (w/w) 至约4% (w/w),约0.5% (w/w) 至约3.5% (w/w),约0.5% (w/w) 至约3% (w/w),约0.5% (w/w) 至约2.5% (w/w),约0.5% (w/w) 至约2% (w/w),约0.5% (w/w) 至约1.5% (w/w),约0.5% (w/w) 至约1% (w/w),约1% (w/w) 至约25% (w/w),约1% (w/w) 至约20% (w/w),约1% (w/w) 至约15% (w/w),约1% (w/w) 至约10% (w/w),约1% (w/w) 至约5% (w/w),约1% (w/w) 至约4.5% (w/w),约1% (w/w) 至约4% (w/w),约1% (w/w) 至约3.5% (w/w),约1% (w/w) 至约2.5% (w/w),约1% (w/w) 至约2% (w/w),约1% (w/w) 至约1.5% (w/w),约1.5% (w/w) 至约25% (w/w),约1.5% (w/w) 至约20% (w/w),约1.5% (w/w) 至约15% (w/w),约1.5% (w/w) 至约10% (w/w),约1.5% (w/w) 至约5% (w/w),约1.5% (w/w) 至约4.5%

(w/w), 约1.5% (w/w) 至约4% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约3.5% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约3% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约2.5% (w/w), 约1.5% (w/w) 至约2% (w/w), 约2% (w/w) 至约25% (w/w), 约2% (w/w) 至约20% (w/w), 约2% (w/w) 至约15% (w/w), 约2% (w/w) 至约10% (w/w), 约2% (w/w) 至约5% (w/w), 约2% (w/w) 至约4.5% (w/w), 约2% (w/w) 至约4% (w/w), 约2% (w/w) 至约3.5% (w/w), 约2% (w/w) 至约3% (w/w), 约2% (w/w) 至约2.5% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约25% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约20% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约15% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约5% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约4.5% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约4% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约3.5% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约3% (w/w), 约3% (w/w) 至约25% (w/w), 约3% (w/w) 至约20% (w/w), 约3% (w/w) 至约15% (w/w), 约3% (w/w) 至约10% (w/w), 约3% (w/w) 至约5% (w/w), 约3% (w/w) 至约4.5% (w/w), 约3% (w/w) 至约4% (w/w), 约3% (w/w) 至约3.5% (w/w), 约3.5% (w/w) 至约25% (w/w), 约3.5% (w/w) 至约20% (w/w), 约3.5% (w/w) 至约15% (w/w), 约3.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约3.5% (w/w) 至约5% (w/w), 约3.5% (w/w) 至约4.5% (w/w), 约3.5% (w/w) 至约4% (w/w), 约4% (w/w) 至约25% (w/w), 约4% (w/w) 至约20% (w/w), 约4% (w/w) 至约15% (w/w), 约4% (w/w) 至约10% (w/w), 约4% (w/w) 至约5% (w/w), 约4% (w/w) 至约4.5% (w/w), 约4.5% (w/w) 至约25% (w/w), 约4.5% (w/w) 至约20% (w/w), 约4.5% (w/w) 至约15% (w/w), 约4.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约4.5% (w/w) 至约5% (w/w), 约5% (w/w) 至约25% (w/w), 约5% (w/w) 至约20% (w/w), 约5% (w/w) 至约15% (w/w), 约5% (w/w) 至约10% (w/w), 约10% (w/w) 至约25% (w/w), 约10% (w/w) 至约20% (w/w), 约10% (w/w) 至约15% (w/w), 约15% (w/w) 至约25% (w/w), 约15% (w/w) 至约20% (w/w), 或约20% (w/w) 至约25% (w/w)。在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的一种或多种药学上可接受的赋形剂的量为约1.5% (w/w) 至约30% (w/w)。在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的一种或多种药学上可接受的赋形剂的量为约5% (w/w) 至约15% (w/w)。在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的一种或多种药学上可接受的赋形剂的量为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w)。在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的一种或多种药学上可接受的赋形剂的量为约0.5% (w/w) 至约5% (w/w)。

[0236] 在各种实施方案中, 本文所述的单位液体药物制剂中的一种或多种药学上可接受的赋形剂的量可以为约0.1% (w/w), 约0.25% (w/w), 约0.5% (w/w), 约1% (w/w), 约1.5% (w/w), 约2% (w/w), 约2.5% (w/w), 约3% (w/w), 约3.5% (w/w), 约4% (w/w), 约4.5% (w/w), 约5% (w/w), 约6% (w/w), 约7% (w/w), 约8% (w/w), 约9% (w/w), 约10% (w/w), 约11% (w/w), 约12% (w/w), 约13% (w/w), 约14% (w/w), 约15% (w/w), 约16% (w/w), 约17% (w/w), 约18% (w/w), 约19% (w/w), 约20% (w/w), 约21% (w/w), 约22% (w/w), 约23% (w/w), 约24% (w/w), 约25% (w/w), 约26% (w/w), 约27% (w/w), 约28% (w/w), 约29% (w/w), 或约30% (w/w)。

[0237] 在某些实施方案中, 所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含苯甲醇。在某些实施方案中, 所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含NMP。在某些实施方案中, 所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含NMP和苯甲醇。

[0238] 在各种实施方案中, 本文所述的单位液体药物制剂中的药学上可接受的缓冲液的浓度可以为约25mM至约500mM, 约30mM至约500mM, 约40mM至约500mM, 约50mM至约500mM, 约

75mM至约500mM,约100mM至约500mM,约150mM至约500mM,约200mM至约500mM,约200mM至约500mM,约250mM至约500mM,约300mM至约500mM,约350mM至约500mM,约400mM至约500mM,约450mM至约500mM,约25mM至约450mM,约25mM至约400mM,约25mM至约350mM,约25mM至约300mM,约25mM至约250mM,约25mM至约200mM,约25mM至约150mM,约25mM至约100mM,约25mM至约75mM,约25mM至约50mM,约25mM至约40mM,约25mM至约30mM,约30mM至约450mM,约30mM至约400mM,约30mM至约350mM,约30mM至约300mM,约30mM至约250mM,约30mM至约200mM,约30mM至约150mM,约30mM至约100mM,约30mM至约75mM,约30mM至约50mM,约30mM至约40mM,约40mM至约450mM,约40mM至约400mM,约40mM至约350mM,约40mM至约300mM,约40mM至约250mM,约40mM至约200mM,约40mM至约150mM,约40mM至约100mM,约40mM至约75mM,约40mM至约50mM,约50mM至约450mM,约50mM至约400mM,约50mM至约350mM,约50mM至约300mM,约50mM至约250mM,约50mM至约200mM,约50mM至约150mM,约50mM至约100mM,约50mM至约75mM,约75mM至约450mM,约75mM至约400mM,约75mM至约350mM,约75mM至约300mM,约75mM至约250mM,约75mM至约200mM,约75mM至约150mM,约75mM至约100mM,约100mM至约450mM,约100mM至约400mM,约100mM至约350mM,约100mM至约300mM,约100mM至约250mM,约100mM至约200mM,约100mM至约150mM,约150mM至约450mM,约150mM至约400mM,约150mM至约350mM,约150mM至约300mM,约150mM至约250mM,约150mM至约200mM,约200mM至约450mM,约200mM至约400mM,约200mM至约350mM,约200mM至约300mM,约200mM至约250mM,约250mM至约450mM,约250mM至约400mM,约250mM至约350mM,约250mM至约300mM,约300mM至约450mM,约300mM至约400mM,约300mM至约350mM,约350mM至约450mM,约350mM至约400mM,或约400mM至约450mM。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的药学上可接受的缓冲液的浓度为约25mM至约250mM。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的药学上可接受的缓冲液的浓度为约25mM至约100mM。

[0239] 在各种实施方案中,所述药学上可接受的缓冲液包含缓冲剂,其选自由以下组成的组:组氨酸、柠檬酸盐、磷酸钠、磷酸钾、氨丁三醇或其药学上可接受的盐及其任意组合。

[0240] 在某些实施方案中,所述缓冲剂为氨丁三醇或其药学上可接受的盐。

[0241] 在各种实施方案中,单位液体药物制剂包含:

[0242] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0243] (ii) 苯甲醇;和

[0244] (iii) 氨丁三醇或其药学上可接受的盐。

[0245] 在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂进一步包含N-甲基-吡咯烷酮(NMP)。

[0246] 在各种实施方案中,单位液体药物制剂包含:

[0247] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0248] (ii) N-甲基-吡咯烷酮(NMP);

[0249] (iii) 苯甲醇;和

[0250] (iv) 氨丁三醇或其药学上可接受的盐。

[0251] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂中的呋塞米或其药学上可接受的盐的量可以为约20mg至约200mg,约40mg至约200mg,约60mg至约200mg,约80mg至约200mg,约100mg至约200mg,约120mg至约200mg,约140mg至约200mg,约160mg至约200mg,约180mg至约200mg,约20mg至约180mg,约20mg至约160mg,约20mg至约140mg,约20mg至约

120mg, 约20mg至约100mg, 约20mg至约80mg, 约20mg至约60mg, 约20mg至约40mg, 约40mg至约180mg, 约40mg至约160mg, 约40mg至约140mg, 约40mg至约120mg, 约40mg至约100mg, 约40mg至约80mg, 约40mg至约60mg, 约60mg至约180mg, 约60mg至约160mg, 约60mg至约140mg, 约60mg至约120mg, 约60mg至约100mg, 约60mg至约80mg, 约80mg至约180mg, 约80mg至约160mg, 约80mg至约140mg, 约80mg至约120mg, 约80mg至约100mg, 约100mg至约180mg, 约100mg至约160mg, 约100mg至约140mg, 约100mg至约120mg, 约120mg至约180mg, 约120mg至约160mg, 约120mg至约140mg, 约140mg至约180mg, 约140mg至约160mg, 或约160mg至约180mg。在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的呋塞米或其药学上可接受的盐的量为约20mg至约200mg, 约40mg至约200mg, 约60mg至约200mg, 或约80mg至约200mg。在一些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的呋塞米或其药学上可接受的盐的量为约80mg至约200mg。

[0252] 在各种实施方案中, 本文所述的单位液体药物制剂包含约10mg, 约20mg, 约30mg, 约40mg, 约50mg, 约60mg, 约70mg, 约80mg, 约90mg, 约100mg, 约120mg, 约130mg, 约140mg, 约150mg, 约160mg, 约170mg, 约180mg, 约190mg, 或约200mg的呋塞米或其药学上可接受的盐。

[0253] 在各种实施方案中, 本文所述的单位液体药物制剂中的苯甲醇的量可以为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约1% (w/w) 至约10% (w/w), 约2% (w/w) 至约10% (w/w), 约3% (w/w) 至约10% (w/w), 约4% (w/w) 至约10% (w/w), 约5% (w/w) 至约10% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约5% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约4% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约3% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约2% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约1% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约0.5% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约5% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约4% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约3% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约2% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约1% (w/w), 约1% (w/w) 至约5% (w/w), 约1% (w/w) 至约4% (w/w), 约1% (w/w) 至约3% (w/w), 约1% (w/w) 至约2% (w/w), 约2% (w/w) 至约5% (w/w), 约2% (w/w) 至约4% (w/w), 约2% (w/w) 至约3% (w/w), 约3% (w/w) 至约5% (w/w), 约3% (w/w) 至约4% (w/w), 或约4% (w/w) 至约5% (w/w)。在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的苯甲醇的量为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w)。在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的苯甲醇的量为约0.5% (w/w) 至约5% (w/w)。

[0254] 在各种实施方案中, 本文所述的单位液体药物制剂中的苯甲醇的量可以为约0.1% (w/w), 约0.5% (w/w), 约1% (w/w), 约1.5% (w/w), 约2% (w/w), 约2.5% (w/w), 约3% (w/w), 约3.5% (w/w), 约4% (w/w), 约4.5% (w/w), 约5% (w/w), 约6% (w/w), 约7% (w/w), 约8% (w/w), 约9% (w/w), 或约10% (w/w)。在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的苯甲醇的量为约4% (w/w)。

[0255] 在各种实施方案中, 单位液体药物制剂包含:

[0256] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0257] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇; 和

[0258] (iii) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,

[0259] 其中所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。

[0260] 在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂进一步包含N-甲基-吡咯烷酮 (NMP)。

[0261] 在各种实施方案中, 本文所述的单位液体药物制剂中的NMP的量可以为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约1% (w/w) 至约10% (w/w), 约2% (w/w)

w) 至约10% (w/w), 约3% (w/w) 至约10% (w/w), 约4% (w/w) 至约10% (w/w), 约5% (w/w) 至约10% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约5% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约4% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约3% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约2% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约1% (w/w), 约0.1% (w/w) 至约0.5% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约5% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约4% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约3% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约2% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约1% (w/w), 约1% (w/w) 至约5% (w/w), 约1% (w/w) 至约4% (w/w), 约1% (w/w) 至约3% (w/w), 约1% (w/w) 至约2% (w/w), 约2% (w/w) 至约5% (w/w), 约2% (w/w) 至约4% (w/w), 约2% (w/w) 至约3% (w/w), 约3% (w/w) 至约5% (w/w), 约3% (w/w) 至约4% (w/w), 或约4% (w/w) 至约5% (w/w)。在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的NMP的量为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w)。在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的NMP的量为约0.1% (w/w) 至约1% (w/w)。

[0262] 在各种实施方案中, 本文所述的单位液体药物制剂中的NMP的量可以为约0.1% (w/w), 约0.5% (w/w), 约1% (w/w), 约1.5% (w/w), 约2% (w/w), 约2.5% (w/w), 约3% (w/w), 约3.5% (w/w), 约4% (w/w), 约4.5% (w/w), 约5% (w/w), 约5.5% (w/w), 约6% (w/w), 约6.5% (w/w), 约7% (w/w), 约7.5% (w/w), 约8% (w/w), 约8.5% (w/w), 约9% (w/w), 约9.5% (w/w), 或约10% (w/w)。在一些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的NMP的量为约0.5% (w/w)。

[0263] 在各种实施方案中, 单位液体药物制剂包含:

[0264] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0265] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇;

[0266] (iii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的N-甲基-吡咯烷酮 (NMP); 和

[0267] (iv) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,

[0268] 其中所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。

[0269] 在各种实施方案中, 单位液体药物制剂包含:

[0270] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0271] (ii) N-甲基-吡咯烷酮 (NMP); 和

[0272] (iii) 药学上可接受的缓冲液,

[0273] 其中所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。

[0274] 在各种实施方案中, 本文所述的单位液体药物制剂中的NMP的量可以为约1% (w/w) 至约25% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约25% (w/w), 约5% (w/w) 至约25% (w/w), 约7.5% (w/w) 至约25% (w/w), 约10% (w/w) 至约25% (w/w), 约12.5% (w/w) 至约25% (w/w), 约15% (w/w) 至约25% (w/w), 约20% (w/w) 至约25% (w/w), 约1% (w/w) 至约20% (w/w), 约1% (w/w) 至约15% (w/w), 约1% (w/w) 至约12.5% (w/w), 约1% (w/w) 至约10% (w/w), 约1% (w/w) 至约7.5% (w/w), 约1% (w/w) 至约5% (w/w), 约1% (w/w) 至约2.5% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约20% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约15% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约12.5% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约7.5% (w/w), 约2.5% (w/w) 至约5% (w/w), 约5% (w/w) 至约20% (w/w), 约5% (w/w) 至约15% (w/w), 约5% (w/w) 至约12.5% (w/w), 约5% (w/w) 至约10% (w/w), 约5% (w/w) 至约7.5% (w/w), 约7.5% (w/w) 至约20% (w/w), 约7.5% (w/w) 至约15% (w/w), 约7.5% (w/w) 至约12.5% (w/w), 约7.5% (w/w) 至约10% (w/w), 约10% (w/w) 至约20% (w/w), 约10% (w/w) 至约15% (w/w), 约10% (w/w) 至约12.5% (w/w), 约12.5% (w/w)

w) 至约20% (w/w), 约12.5% (w/w) 至约15% (w/w), 约12.5% (w/w) 至约20% (w/w), 约12.5% (w/w) 至约15% (w/w), 或约15% (w/w) 至约20% (w/w)。在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的NMP的量为约1% (w/w) 至约25% (w/w)。在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的NMP的量为约5% (w/w) 至约10% (w/w)。

[0275] 在各种实施方案中, 本文所述的单位液体药物制剂中的NMP的量可以为约1% (w/w), 约1.5% (w/w), 约2% (w/w), 约2.5% (w/w), 约3% (w/w), 约3.5% (w/w), 约4% (w/w), 约4.5% (w/w), 约5% (w/w), 约5.5% (w/w), 约6% (w/w), 约6.5% (w/w), 约7% (w/w), 约7.5% (w/w), 约8% (w/w), 约8.5% (w/w), 约9% (w/w), 约9.5% (w/w), 约10% (w/w), 约12.5% (w/w), 约15% (w/w), 约20% (w/w), 或约25% (w/w)。

[0276] 在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂进一步包含苯甲醇。

[0277] 在各种实施方案中, 本文所述的单位液体药物制剂中的苯甲醇的量可以为约0.5% (w/w) 至约5% (w/w), 约1% (w/w) 至约5% (w/w), 约2% (w/w) 至约5% (w/w), 约3% (w/w) 至约5% (w/w), 约4% (w/w) 至约5% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约4% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约3% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约2% (w/w), 约0.5% (w/w) 至约1% (w/w), 约1% (w/w) 至约4% (w/w), 约1% (w/w) 至约3% (w/w), 约1% (w/w) 至约2% (w/w), 约2% (w/w) 至约4% (w/w), 约2% (w/w) 至约3% (w/w), 或约3% (w/w) 至约4% (w/w)。在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的苯甲醇的量为约0.5% (w/w) 至约5% (w/w)。在某些实施方案中, 所述单位液体药物制剂中的苯甲醇的量为约1% (w/w) 至约3% (w/w)。

[0278] 在各种实施方案中, 本文所述的单位液体药物制剂中的苯甲醇的量可以为约0.5% (w/w), 约1% (w/w), 约1.5% (w/w), 约2% (w/w), 约2.5% (w/w), 约3% (w/w), 约3.5% (w/w), 约4% (w/w), 约4.5% (w/w), 或约5% (w/w)。

[0279] 在一些实施方案中, 氨丁三醇的药学上可接受的盐为氨丁三醇盐酸盐。

[0280] 在各种实施方案中, 单位液体药物制剂包含:

[0281] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0282] (ii) 约0.1% (w/w) 至约30% (w/w) 的一种或多种药学上可接受的赋形剂, 其选自由以下组成的组: 乙醇、苯甲醇、甘油、N-甲基-吡咯烷酮 (NMP)、氯化钠、聚乙二醇 (PEG)、丙二醇、聚山梨醇酯、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、环糊精及其任意组合; 和

[0283] (iii) 约25mM至约500mM的药学上可接受的缓冲液, 其选自由以下组成的组: 组氨酸、柠檬酸盐、磷酸钠、磷酸钾、氨丁三醇或其药学上可接受的盐及其任意组合,

[0284] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL, 并且所述液体药物制剂的pH为约6.5至约8.5。

[0285] 在各种实施方案中, 单位液体药物制剂包含:

[0286] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0287] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇;

[0288] (iii) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,

[0289] 其中所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。

[0290] 在各种实施方案中, 单位液体药物制剂包含:

[0291] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0292] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇;

- [0293] (iii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的N-甲基-吡咯烷酮 (NMP) ;
- [0294] (iv) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,
- [0295] 其中所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。
- [0296] 在各种实施方案中,单位液体药物制剂包含:
- [0297] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0298] (ii) 约1% (w/w) 至约25% (w/w) 的N-甲基-吡咯烷酮 (NMP) ;
- [0299] (iii) 约0.5% (w/w) 至约5% (w/w) 的苯甲醇;和
- [0300] (iv) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,
- [0301] 其中所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。
- [0302] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂中的氨丁三醇或其药学上可接受的盐的浓度可以为约25mM至约250mM,约50mM至约250mM,约75mM至约250mM,约100mM至约250mM,约125mM至约250mM,约150mM至约250mM,约175mM至约250mM,约200mM至约250mM,约225mM至约250mM,约25mM至约225mM,约25mM至约200mM,约25mM至约175mM,约25mM至约150mM,约25mM至约125mM,约25mM至约100mM,约25mM至约75mM,约25mM至约50mM,约50mM至约225mM,约50mM至约200mM,约50mM至约175mM,约50mM至约150mM,约50mM至约125mM,约50mM至约100mM,约50mM至约75mM,约75mM至约225mM,约75mM至约200mM,约75mM至约175mM,约75mM至约150mM,约75mM至约125mM,约75mM至约100mM,约100mM至约225mM,约100mM至约200mM,约100mM至约175mM,约100mM至约150mM,约100mM至约125mM,约125mM至约225mM,约125mM至约200mM,约125mM至约175mM,约125mM至约150mM,约150mM至约225mM,约150mM至约200mM,约150mM至约175mM,约150mM至约250mM,约175mM至约225mM,约175mM至约200mM,或约200mM至约225mM。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的氨丁三醇或其药学上可接受的盐的浓度为约25mM至约250mM。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的氨丁三醇或其药学上可接受的盐的浓度为约25mM至约100mM。
- [0303] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂中的氨丁三醇或其药学上可接受的盐的浓度可以为约25mM,约50mM,约75mM,约100mM,约125mM,约150mM,约175mM,约200mM,约225mM,或约250mM。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的氨丁三醇或其药学上可接受的盐的浓度为约50mM。
- [0304] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度可以为约50mg/mL至约250mg/mL,约60mg/mL至约250mg/mL,约70mg/mL至约250mg/mL,约80mg/mL至约250mg/mL,约90mg/mL至约250mg/mL,约100mg/mL至约250mg/mL,约120mg/mL至约250mg/mL,约140mg/mL至约250mg/mL,约160mg/mL至约250mg/mL,约180mg/mL至约250mg/mL,约200mg/mL至约250mg/mL,约50mg/mL至约200mg/mL,约50mg/mL至约180mg/mL,约50mg/mL至约160mg/mL,约50mg/mL至约140mg/mL,约50mg/mL至约120mg/mL,约50mg/mL至约100mg/mL,约50mg/mL至约90mg/mL,约50mg/mL至约80mg/mL,约50mg/mL至约70mg/mL,约50mg/mL至约60mg/mL,约60mg/mL至约200mg/mL,约60mg/mL至约180mg/mL,约60mg/mL至约160mg/mL,约60mg/mL至约140mg/mL,约60mg/mL至约120mg/mL,约60mg/mL至约100mg/mL,约60mg/mL至约90mg/mL,约60mg/mL至约80mg/mL,约60mg/mL至约70mg/mL,约70mg/mL至约200mg/mL,约70mg/mL至约180mg/mL,约70mg/mL至约160mg/mL,约70mg/mL至约140mg/mL,约70mg/mL至约120mg/mL,约70mg/mL至约100mg/mL,约70mg/mL至约90mg/mL,约70mg/mL至约80mg/mL,约

80mg/mL至约200mg/mL,约80mg/mL至约180mg/mL,约80mg/mL至约160mg/mL,约80mg/mL至约140mg/mL,约80mg/mL至约120mg/mL,约80mg/mL至约100mg/mL,约80mg/mL至约90mg/mL,约90mg/mL至约200mg/mL,约90mg/mL至约180mg/mL,约90mg/mL至约160mg/mL,约90mg/mL至约140mg/mL,约90mg/mL至约120mg/mL,约90mg/mL至约100mg/mL,约100mg/mL至约200mg/mL,约100mg/mL至约180mg/mL,约100mg/mL至约160mg/mL,约100mg/mL至约140mg/mL,约100mg/mL至约120mg/mL,约120mg/mL至约200mg/mL,约120mg/mL至约180mg/mL,约120mg/mL至约160mg/mL,约120mg/mL至约140mg/mL,约140mg/mL至约200mg/mL,约140mg/mL至约180mg/mL,约140mg/mL至约160mg/mL,约160mg/mL至约200mg/mL,约160mg/mL至约180mg/mL,或约180mg/mL至约200mg/mL。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约50mg/mL至约250mg/mL,约60mg/mL至约250mg/mL,约70mg/mL至约250mg/mL,或约80mg/mL至约250mg/mL。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约80mg/mL至约250mg/mL。

[0305] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度可以大于约40mg/mL,大于约50mg/mL,大于约60mg/mL,大于约70mg/mL,大于约80mg/mL,大于约90mg/mL,大于约100mg/mL,大于约120mg/mL,大于约140mg/mL,大于约160mg/mL,大于约180mg/mL,大于约200mg/mL,大于约220mg/mL,或大于约250mg/mL。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度大于约40mg/mL。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度大于约50mg/mL。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度大于约60mg/mL。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度大于约70mg/mL。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度大于约80mg/mL。

[0306] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度可以为约40mg/mL,约50mg/mL,约60mg/mL,约70mg/mL,约80mg/mL,约90mg/mL,约100mg/mL,约120mg/mL,约140mg/mL,约160mg/mL,约180mg/mL,约200mg/mL,约220mg/mL,或约250mg/mL。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约100mg/mL。

[0307] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂的pH可以为约5.5至约8.5,约6至约8.5,约6.5至约8.5,约7至约8.5,约7.5至约8.5,约8至约8.5,约5.5至约8,约5.5至约7.5,约5.5至约7,约5.5至约6.5,约5.5至约6,约6至约8,约6至约7.5,约6至约7,约6至约6.5,约6.5至约8,约6.5至约7.5,约6.5至约7,约7至约8,约7至约7.5,或约7.5至约8。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂的pH为约6.5至约8.5。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂的pH为约7至约8。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂的pH为约5.5至约6.5。

[0308] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂的pH可以为约5.5,约6,约6.5,约7,约7.5,约8,或约8.5。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂的pH为约7.4。

[0309] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂的pH可以为 5.5 ± 0.1 , 6 ± 0.1 , 6.5 ± 0.1 , 7 ± 0.1 , 7.5 ± 0.1 , 8 ± 0.1 ,或 8.5 ± 0.1 。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂的pH为约 7.4 ± 0.1 。

[0310] 在各种实施方案中,单位液体药物制剂包含:

[0311] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0312] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇;和

- [0313] (iii) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,
- [0314] 其中所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约5mg/mL至约100mg/mL,并且所述单位液体药物制剂的pH为约5.5至约6.5。
- [0315] 在各种实施方案中,单位液体药物制剂包含:
- [0316] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0317] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的N-甲基-吡咯烷酮;
- [0318] (iii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇;和
- [0319] (iv) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,
- [0320] 其中所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约5mg/mL至约100mg/mL,并且所述单位液体药物制剂的pH为约5.5至约6.5。
- [0321] 在各种实施方案中,液体药物制剂包含:
- [0322] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0323] (ii) 约1% (w/w) 至约25% (w/w) 的N-甲基-吡咯烷酮;
- [0324] (iii) 约0.5% (w/w) 至约5% (w/w) 的苯甲醇;和
- [0325] (iv) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,
- [0326] 其中所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约5mg/mL至约100mg/mL,并且所述单位液体药物制剂的pH为约5.5至约6.5。
- [0327] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度可以为约5mg/mL至约100mg/mL,约10mg/mL至约100mg/mL,约5mg/mL至约50mg/mL,约5mg/mL至约40mg/mL,约5mg/mL至约30mg/mL,约5mg/mL至约20mg/mL,约5mg/mL至约10mg/mL,约10mg/mL至约50mg/mL,约10mg/mL至约40mg/mL,约10mg/mL至约30mg/mL,约10mg/mL至约20mg/mL,约20mg/mL至约100mg/mL,约30mg/mL至约100mg/mL,约40mg/mL至约100mg/mL,约50mg/mL至约100mg/mL,约20mg/mL至约50mg/mL,约20mg/mL至约40mg/mL,约20mg/mL至约30mg/mL,约30mg/mL至约50mg/mL,约30mg/mL至约40mg/mL,或约40mg/mL至约50mg/mL。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约20mg/mL至约100mg/mL。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约5mg/mL至约20mg/mL。
- [0328] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度可以大于约5mg/mL,大于约10mg/mL,大于约20mg/mL,大于约30mg/mL,大于约40mg/mL,大于约50mg/mL,大于约60mg/mL,大于约70mg/mL,大于约80mg/mL,大于约90mg/mL,或大于约100mg/mL。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度大于约5mg/mL。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度大于约20mg/mL。
- [0329] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度可以为约5mg/mL,约10mg/mL,约20mg/mL,约30mg/mL,约40mg/mL,约50mg/mL,约60mg/mL,约70mg/mL,约80mg/mL,约90mg/mL,或约100mg/mL。
- [0330] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂进一步包含药学上可接受的pH调节剂。在某些实施方案中,所述药学上可接受的pH调节剂选自由乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、苹果酸、硝酸、磷酸、丙酸、硫酸、酒石酸、氨溶液、碳酸铵、二乙醇胺、氢氧化钾、碳酸氢钠、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠或三乙醇胺组成的组。在某些实施方案中,所述药学上可接受的pH调节剂为氢氧化钠或盐酸。

[0331] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂还包含容量渗透摩尔浓度调节剂。在某些实施方案中,所述容量渗透摩尔浓度调节剂选自由氯化钠、氯化钾、异山梨醇、甘露醇、木糖醇或其任意组合组成的组。在某些实施方案中,所述容量渗透摩尔浓度调节剂为氯化钠。

[0332] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂可以进一步包含一种或多种另外的药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。用于肠胃外给药的液体载体的实例包括水、醇(包括一元醇和多元醇,例如,二醇)及其衍生物,以及油(例如,分馏椰子油和花生油)。这样的载体的实例是本领域技术人员熟知的,并且可以根据可接受的制药程序制备,例如, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20th版, Alfonso R. Gennaro (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2000)) 中描述的那些。例如,液体介质或液体载体(其在本文中可互换使用)可以用于制备本文所述的液体药物制剂,例如溶液、混悬剂和乳剂。

[0333] 在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂包含水;pH调节剂和容量渗透摩尔浓度调节剂中的一种或多种。在具体实施方案中,pH调节剂选自由氢氧化钾、氢氧化钠、盐酸及其组合组成的组。在一些实施方案中,所述容量渗透摩尔浓度调节剂选自由氯化钠、氯化钾及其组合组成的组。

[0334] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂可以进一步包含其他合适的药学上可接受的添加剂,例如增溶剂、乳化剂、缓冲液、防腐剂、甜味剂、调味剂、助悬剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂和渗透调节剂。

[0335] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂进一步包含第二治疗剂。在某些实施方案中,呋塞米是本文所述的单位液体药物制剂中存在的唯一治疗剂。

[0336] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂可以具有在约100mOsm/kg至约1600mOsm/kg,约200mOsm/kg至约1600mOsm/kg,约400mOsm/kg至约1600mOsm/kg,约800mOsm/kg至约1600mOsm/kg,约1200mOsm/kg至约1600mOsm/kg,约100mOsm/kg至约1200mOsm/kg,约100mOsm/kg至约800mOsm/kg,约100mOsm/kg至约400mOsm/kg,约100mOsm/kg至约200mOsm/kg,约200mOsm/kg至约1200mOsm/kg,约200mOsm/kg至约800mOsm/kg,约200mOsm/kg至约400mOsm/kg,约400mOsm/kg至约1200mOsm/kg,约400mOsm/kg至约800mOsm/kg,或约800mOsm/kg至约1200mOsm/kg的范围的容量渗透摩尔浓度。在一些实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂具有在约200mOsm/kg至约400mOsm/kg的范围的容量渗透摩尔浓度。

[0337] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂可以具有在约275mOsm/kg至约350mOsm/kg的范围的容量渗透摩尔浓度。在某些实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂是等渗的。

[0338] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂具有约0.05mL至约40mL,约0.1mL至约40mL,约0.5mL至约40mL,约1mL至约40mL,约2mL至约40mL,约5mL至约40mL,约10mL至约40mL,约20mL至约40mL,约0.05mL至约20mL,约0.05mL至约10mL,约0.05mL至约5mL,约0.05mL至约2mL,约0.05mL至约1mL,约0.05mL至约0.5mL,约0.05mL至约0.1mL,约0.1mL至约20mL,约0.1mL至约10mL,约0.1mL至约5mL,约0.1mL至约2mL,约0.1mL至约1mL,约0.1mL至约0.5mL,约0.5mL至约20mL,约0.5mL至约10mL,约0.5mL至约5mL,约0.5mL至约2mL,

约0.5mL至约1mL,约1mL至约20mL,约1mL至约10mL,约1mL至约5mL,约1mL至约2mL,约2mL至约20mL,约2mL至约10mL,约2mL至约5mL,约5mL至约20mL,约5mL至约10mL,或约10mL至约20mL的体积。在某些实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂具有约0.5mL至约20mL的体积。在某些实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂具有约0.5mL至约10mL的体积。

[0339] 在各种实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂具有约0.05mL,约0.1mL,约0.5mL,约1mL,约1.5mL,约2mL,约2.5mL,约3mL,约3.5mL,约4mL,约4.5mL,约5mL,约6mL,约7mL,约8mL,约9mL,约10mL,约20mL,或约40mL的体积。在某些实施方案中,本文所述的单位液体药物制剂具有约3.5mL或约10mL的体积。

[0340] 治疗方法

[0341] 一方面,本文所述的液体药物制剂或单位液体药物制剂可以用于治疗或预防有需要的患者的各种疾病和障碍,例如但不限于充血、水肿、体液超负荷或高血压。

[0342] 在各种实施方案中,所述方法包括向所述患者施用本文所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂通常包含:

[0343] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0344] (ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂;和

[0345] (iii) 药学上可接受的缓冲液,

[0346] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。在某些实施方案中,所述液体药物制剂的pH为约6.5至约8.5。

[0347] 在各种实施方案中,所述方法包括向所述患者施用本文所述的单位液体药物制剂,其中所述单位液体药物制剂通常包含:

[0348] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0349] (ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂;和

[0350] (iii) 药学上可接受的缓冲液。

[0351] 其中单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约200mg/mL。在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂的pH为约6.5至约8.5。

[0352] 在某些实施方案中,所述液体药物制剂进一步包含第二治疗剂。在一些实施方案中,所述液体药物制剂和第二治疗剂作为方案的一部分,同时、一起或分开、或在不同时间分开给药。

[0353] 在某些实施方案中,所述液体药物制剂可以肠胃外给药,包括通过输注、注射或植入给药,其视情况包括皮下给药。例如,可以通过例如皮下注射或递送,或静脉注射或递送施用液体药物制剂。在一些实施方案中,向所述患者静脉内施用所述液体药物制剂。在一些实施方案中,通过皮下注射或皮下输注向所述患者施用所述液体药物制剂。在一些实施方案中,使用在体(on-body)皮下递送系统通过皮下输注向所述患者施用所述液体药物制剂。在一些实施方案中,使用可穿戴皮下递送系统通过皮下输注向所述患者施用所述液体药物制剂。在一些实施方案中,使用泵装置通过皮下输注向所述患者施用所述液体药物制剂。在一些实施方案中,泵装置为微型泵装置或贴片装置。在一些实施方案中,泵装置为贴片装置。

[0354] 在某些实施方案中,在约0.5小时,约1.0小时,约1.5小时,约2.0小时,约4.0小时,或约8.0小时内通过皮下输注向所述患者施用所述液体药物制剂。

[0355] 在某些实施方案中,所述单位液体药物制剂还包含第二治疗剂。在一些实施方案中,所述单位液体药物制剂和第二治疗剂作为方案的一部分同时、一起或分开、或在不同时间分开给药。

[0356] 在某些实施方案中,单位液体药物制剂可以肠胃外给药,包括通过输注、注射或植入给药,其视情况包括皮下给药。例如,可以通过例如皮下注射或递送,或静脉注射或递送施用所述单位液体药物制剂。在一些实施方案中,通过静脉向所述患者施用所述单位液体药物制剂。在一些实施方案中,通过皮下注射或皮下输注向所述患者施用所述单位液体药物制剂。在一些实施方案中,使用在体皮下递送系统通过皮下输注向所述患者施用所述单位液体药物制剂。在一些实施方案中,使用可穿戴皮下递送系统通过皮下输注向所述患者施用所述单位液体药物制剂。在一些实施方案中,使用泵装置通过皮下输注向所述患者施用所述单位液体药物制剂。在一些实施方案中,泵装置为微型泵装置或贴片装置。在一些实施方案中,泵装置为贴片装置。

[0357] 在某些实施方案中,在约0.5小时,约1小时,约1.5小时,约2小时,约4小时,或约8小时内通过皮下输注施用单位液体药物制剂给患者。

[0358] 当给药用于治疗或预防本文所公开的疾病或障碍时,可以理解,有效剂量可以根据许多因素而变化,例如所使用的特定化合物或治疗组合,给药方式和所治疗的病症的严重程度,以及与所治疗的个体有关的各种身体因素。在治疗应用中,本文所述的液体药物制剂或单位液体药物制剂可以以足以治愈或至少部分缓解疾病或障碍及其并发症的症状的量提供给已经患有所述疾病或障碍的患者。用于治疗特定个体的用量通常必须由主治医生主观确定。涉及的变量包括患者的具体病症和状态以及大小、年龄和响应模式。在一些实施方案中,足以治愈或至少部分缓解疾病或障碍及其并发症的症状的量是有效量。在一些实施方案中,足以治愈或至少部分缓解疾病或病症及其并发症的症状的量是治疗有效量。

[0359] 试剂盒

[0360] 一方面,本发明提供了用于治疗或预防有需要的患者的各种疾病和障碍,例如但不限于充血、水肿、体液超负荷或高血压的试剂盒。

[0361] 在各种实施方案中,试剂盒包含本文所述的液体药物制剂。在某些实施方案中,试剂盒包含一个或多个单位剂量的所述液体药物制剂。在某些实施方案中,试剂盒进一步包含医疗装置。在某些实施方案中,试剂盒进一步包含用于治疗本发明的疾病或障碍的说明书。

[0362] 在各种实施方案中,试剂盒包含本文所述的单位液体药物制剂。在某些实施方案中,试剂盒包含一个或多个单位的所述液体药物制剂。在一些实施方案中,试剂盒包含一个、两个、三个或更多个单位的所述液体药物制剂。在某些实施方案中,试剂盒进一步包含医疗装置。在某些实施方案中,试剂盒进一步包含用于治疗本发明的疾病或障碍的说明书。

[0363] 已经提出了许多医疗装置以促进药物制剂的自身给药。该装置可以包括储器,所述储器包含,例如预装载,待给药的本文所述的液体药物制剂。例如,微型泵可以提供少量液体药物制剂的精确的皮下给药。这样的微型泵可以是紧凑且便携的。另一种可用于药物制剂的皮下递送或给药的装置通常被称为贴片装置、在体皮下递送系统或可穿戴皮下递送系统(例如,泵-贴片装置)。贴片装置通常直接附着到患者的皮肤。

[0364] 因此,在各种实施方案中,诸如微型泵或贴片装置的医疗装置可以包括:包含药物

制剂的储器,被配置成可移除地插入患者皮肤的皮下注射针,具有与储器流体连通的入口和与皮下注射针流体连通的出口的微型泵,被配置成控制微型泵以将药物制剂从储器递送到皮下注射针、由此向患者皮下施用所述药物制剂的控制系统,以及用于支撑储器、皮下注射针、微型泵和控制系统的壳体,所述壳体是可便携的并且适于与患者的皮肤接触。储器中包含的液体药物制剂可以是本文所述的任何液体药物制剂或单位液体药物制剂。

[0365] 在某些实施方案中,医疗装置可以具有单体构造。这样的医疗装置可以用于单次或一次性使用。在特定的实施方案中,医疗装置可以具有多件式构造。在这样的医疗装置中,可以存在一次性或可重复使用的部件或组件。例如,限定或包括储器的壳体可以是医疗装置的一次性或可重复使用的组件。在一些实施方案中,限定或包括储器的一次性或可重复使用的壳体可以包含本教导的药物制剂。在各种实施方案中,皮下注射针可以是医疗装置的一次性组件。

[0366] 在某些实施方案中,医疗装置为泵装置。在一些实施方案中,泵装置为微型泵装置或贴片装置。在一些实施方案中,泵装置为贴片装置。在某些实施方案中,医疗装置选自包含以下的组:针和注射器组、自动注射器、单次使用固定剂量注射笔、多次使用固定剂量注射笔、单次使用可变剂量注射笔或多次使用可变剂量注射笔。

[0367] 本申请涉及以下项目实施方案。

[0368] 1. 一种液体药物制剂,其包含:

[0369] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0370] (ii) 一种或多种药学上可接受的赋形剂;和

[0371] (iii) 药学上可接受的缓冲液,

[0372] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。

[0373] 2. 如项目1所述的液体药物制剂,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂选自自由以下组成的组:乙醇、苯甲醇、甘油、N-甲基-吡咯烷酮(NMP)、氯化钠、聚乙二醇(PEG)、丙二醇、聚山梨醇酯、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、环糊精及其任意组合。

[0374] 3. 如项目1或2所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中的所述一种或多种药学上可接受的赋形剂的量为约0.1% (w/w) 至约30% (w/w)。

[0375] 4. 如项目1-3中任一项所述的液体药物制剂,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含苯甲醇。

[0376] 5. 如项目1-4中任一项所述的液体药物制剂,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含NMP。

[0377] 6. 一种液体药物制剂,其包含:

[0378] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0379] (ii) 苯甲醇;和

[0380] (iii) 药学上可接受的缓冲液,

[0381] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。

[0382] 7. 如项目6所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中的苯甲醇的量为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w)。

[0383] 8. 如项目6或7所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中的苯甲醇的量为约0.5% (w/w) 至约5% (w/w)。

- [0384] 9.如项目6-8中任一项所述的液体药物制剂,进一步包含N-甲基-吡咯烷酮(NMP)。
- [0385] 10.如项目9所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中的NMP的量为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w)。
- [0386] 11.一种液体药物制剂,其包含:
- [0387] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0388] (ii) 苯甲醇;
- [0389] (iii) N-甲基-吡咯烷酮(NMP);和
- [0390] (iv) 药学上可接受的缓冲液,
- [0391] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。
- [0392] 12.如项目11所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中的苯甲醇的量为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w)。
- [0393] 13.如项目11或12所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中的苯甲醇的量为约0.5% (w/w) 至约5% (w/w)。
- [0394] 14.如项目11-13中任一项所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中的NMP的量为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w)。
- [0395] 15.如项目1-14中任一项所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中的所述药学上可接受的缓冲液的浓度为约25mM至约500mM。
- [0396] 16.如项目1-15中任一项所述的液体药物制剂,其中所述药学上可接受的缓冲液包含缓冲剂,所述缓冲剂选自由以下组成的组:组氨酸、柠檬酸盐、磷酸钠、磷酸钾、氨丁三醇或其药学上可接受的盐及其任意组合。
- [0397] 17.如项目16所述的液体药物制剂,其中所述缓冲剂为氨丁三醇或其药学上可接受的盐。
- [0398] 18.如项目17所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中的氨丁三醇或其药学上可接受的盐的浓度为约25mM至约250mM。
- [0399] 19.如项目17或18所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中的氨丁三醇或其药学上可接受的盐的浓度为约25mM至约100mM。
- [0400] 20.一种液体药物制剂,其包含:
- [0401] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0402] (ii) 约0.1% (w/w) 至约30% (w/w) 的一种或多种药学上可接受的赋形剂,其选自由以下组成的组:乙醇、苯甲醇、甘油、N-甲基-吡咯烷酮(NMP)、氯化钠、聚乙二醇(PEG)、丙二醇、聚山梨醇酯、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、环糊精及其任意组合;和
- [0403] (iii) 约25mM至约500mM的药学上可接受的缓冲液,其选自由以下组成的组:组氨酸、柠檬酸盐、磷酸钠、磷酸钾、氨丁三醇或其药学上可接受的盐及其任意组合,
- [0404] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL,并且其中所述液体药物制剂的pH为约6.5至约8.5。
- [0405] 21.一种液体药物制剂,其包含:
- [0406] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0407] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇;和
- [0408] (iii) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,

- [0409] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。
- [0410] 22. 一种液体药物制剂,其包含:
- [0411] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0412] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇;
- [0413] (iii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的N-甲基-吡咯烷酮;和
- [0414] (iv) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,
- [0415] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL。
- [0416] 23. 如项目21或22所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中苯甲醇的量为约0.5% (w/w) 至约5% (w/w)。
- [0417] 24. 如项目21-23中任一项所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中的氨丁三醇或其药学上可接受的盐的量为约25mM至约100mM。
- [0418] 25. 如项目1-24中任一项所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂的pH为约6.5至约8.5。
- [0419] 26. 如项目1-25中任一项所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂的pH为约7.0至约8.0。
- [0420] 27. 一种液体药物制剂,其包含:
- [0421] (i) 呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0422] (ii) 苯甲醇;和
- [0423] (iii) 药学上可接受的缓冲液,
- [0424] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约5mg/mL至约100mg/mL,并且所述液体药物制剂的pH为约5.5至约6.5。
- [0425] 28. 如项目27所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中的苯甲醇的量为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w)。
- [0426] 29. 如项目27或28所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中的苯甲醇的量为约0.5% (w/w) 至约5% (w/w)。
- [0427] 30. 如项目27-29中任一项所述的液体药物制剂,进一步包含N-甲基-吡咯烷酮(NMP)。
- [0428] 31. 如项目30所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中的NMP的量为约0.1% (w/w) 至约10% (w/w)。
- [0429] 32. 如项目27-31中任一项所述的液体药物制剂,其中所述药学上可接受的缓冲液包含缓冲剂,所述缓冲剂选自由以下组成的组:组氨酸、柠檬酸盐、磷酸钠、磷酸钾、氨丁三醇或其药学上可接受的盐及其任意组合。
- [0430] 33. 如项目32所述的液体药物制剂,其中所述缓冲剂为氨丁三醇或其药学上可接受的盐。
- [0431] 34. 如项目33所述的液体药物制剂,其中所述液体药物制剂中的氨丁三醇或其药学上可接受的盐的浓度为约25mM至约250mM。
- [0432] 35. 一种单位液体药物制剂,其包含:
- [0433] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐;
- [0434] (ii) 约0.1% (w/w) 至约30% (w/w) 的一种或多种药学上可接受的赋形剂,其选自

由以下组成的组:乙醇、苯甲醇、甘油、N-甲基-吡咯烷酮(NMP)、氯化钠、聚乙二醇(PEG)、丙二醇、聚山梨醇酯、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、环糊精及其任意组合;和

[0435] (iii) 约25mM至约500mM的药学上可接受的缓冲液,其选自由以下组成的组:组氨酸、柠檬酸盐、磷酸钠、磷酸钾、氨丁三醇或其药学上可接受的盐及其任意组合,

[0436] 其中所述液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约250mg/mL,并且其中所述液体药物制剂的pH为约6.5至约8.5。

[0437] 36.一种单位液体药物制剂,其包含:

[0438] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0439] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇;和

[0440] (iii) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,

[0441] 其中所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约40mg/mL至约200mg/mL。

[0442] 37.如项目36所述的单位液体药物制剂,其中所述液体药物制剂的pH为约6.5至约8.5。

[0443] 38.一种单位液体药物制剂,其包含:

[0444] (i) 约10mg至约200mg呋塞米或其药学上可接受的盐;

[0445] (ii) 约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的苯甲醇;和

[0446] (iii) 约25mM至约250mM氨丁三醇或其药学上可接受的盐,

[0447] 其中所述单位液体药物制剂中的呋塞米的浓度为约5mg/mL至约100mg/mL,并且所述液体药物制剂的pH为约5.5至约6.5。

[0448] 39.如项目36-38中任一项所述的单位液体药物制剂,其中所述单位液体药物制剂中的苯甲醇的量为约0.5% (w/w) 至约5% (w/w)。

[0449] 40.如项目36-39中所述的单位液体药物制剂,进一步包含约0.1% (w/w) 至约10% (w/w) 的N-甲基-吡咯烷酮。

[0450] 41.如项目1-34中任一项所述的液体药物制剂,或如项目35-40中任一项所述的单位液体药物制剂,进一步包含水;pH调节剂;和容量渗透摩尔浓度调节剂中的一种或多种。

[0451] 42.如项目41所述的液体药物制剂或单位液体药物制剂,其中所述pH调节剂选自由氢氧化钾、氢氧化钠、盐酸及其组合组成的组;并且所述容量渗透摩尔浓度调节剂选自由氯化钠、氯化钾及其组合组成的组。

[0452] 43.一种治疗有需要的患者中的充血、水肿、体液超负荷或高血压的方法,所述方法包括向所述患者施用如项目1-34、41和42中任一项所述的液体药物制剂,或如项目35-42中任一项所述的单位液体药物制剂。

[0453] 44.如项目43所述的方法,其中通过皮下注射或皮下输注向所述患者施用所述液体药物制剂。

[0454] 45.如项目44所述的方法,其中使用在体皮下递送系统通过皮下输注向所述患者施用所述液体药物制剂。

[0455] 46.如项目45所述的方法,其中所述在体皮下递送系统为泵装置。

[0456] 47.如项目43所述的方法,其中通过皮下注射或皮下输注向所述患者施用所述单位液体药物制剂。

[0457] 48.如项目47所述的方法,其中使用在体皮下递送系统通过皮下输注向所述患者

施用所述单位液体药物制剂。

[0458] 49. 如项目48所述的方法,其中所述在体皮下递送系统为泵装置。

[0459] 50. 一种用于治疗充血、水肿、体液超负荷或高血压的的试剂盒,其包括如项目1-34、41和42中任一项所述的液体药物制剂,或如项目35-42中任一项所述的单位液体药物制剂。

[0460] 51. 如项目50所述的试剂盒,其包括一个、两个、三个或多个单位。

[0461] 52. 如项目50或51所述的试剂盒,进一步包括在体皮下递送系统。

[0462] 53. 如项目52所述的试剂盒,其中所述在体皮下递送系统为泵装置。

[0463] 实施例

[0464] 正在进行一般性描述本发明,通过参考以下实施例将更容易被理解,该实施例仅是为了说明本发明的某些方面和实施方案的目的,而非旨在限制本发明。

[0465] 实施例1. pH对液体药物制剂中呋塞米溶解度的影响

[0466] 在两种缓冲液强度(50和200mM)下,在pH=6.0-8.5的pH值范围内测定呋塞米在六种缓冲液中的溶解度。测试的缓冲液列于表1中。

[0467] 表1. 用于pH溶解度研究的缓冲液组合物

筛选轮数#	缓冲液强度 (mM)	缓冲液类型	目标 pH
1	50	磷酸钠	6.0
			7.4
			8.5
		磷酸钾	6.0
			7.4
			8.5
		氨丁三醇/HCl	6.0
			7.4
			8.5
2	200	组氨酸/HCl	6.0
			7.4
			8.5
		柠檬酸盐*	6.0
			7.4
			8.5
		氨丁三醇/HCl	6.0
			7.4
			8.5
		氨丁三醇	6.0
			7.4
			8.5
		磷酸钠	6.0
			7.4
			8.5
磷酸钾	6.0		
	7.4		
	8.5		

[0469] *可能由于缓冲液pKa较低,无法实现8.5的稳定pH

[0470] 实验设置:

[0471] 将固体呋塞米(约100mg)添加到缓冲溶液(2mL)中,直到混合物变饱和(约50mg/mL)。

[0472] 筛选I:在制备时和在每个时间点使用碱(NaOH,1M)调节pH。

[0473] 筛选II:在初始制备时通过超声处理(20分钟)辅助溶解,然后使用碱(NaOH,1M或12M)调节pH(仅在超声处理之后)。

[0474] 在环境条件下滚动样品48小时并避光。

[0475] 在 $t=2h$ 、 $t=24h$ 和 $t=48h$,通过离心从样品中去除固体,并测试上清液的外观、pH、容量渗透摩尔浓度和回收率(HPLC分析)。

[0476] 结果:

[0477] 实验的结果列在表2和表3中。

[0478] 表2. 溶解度研究(筛选I)的结果

[0479]

缓冲液类型	目标 pH	时间点	平均 RT [min]	平均峰面积 [mAu]	表观 pH	外观	平均 c (咪塞米) [mg/mL]	标准偏差 [mg/mL]	RS D [%]	回收率 [%] ^a	容量渗透摩尔浓度 [mOsm/Kg]
~50 mM磷酸钠	6.0	t2h	9.43	22197	6.10	非常浑浊	0.02	0.00	19.2*	100	212
		t24h	9.62	345032	6.17	浑浊	2.70	0.24	9.0*	11415	118
		t48h	9.57	336909	6.38	浑浊	3.06	0.63	20.5*	12945	141
	7.4	t2h	9.42	1782711	6.90	浑浊	17.17	0.71	4.1	100	232
		t24h	9.40	2676432	6.90	浑浊	25.65	1.02	4.0	149	233
		t48h	9.58	2501189	7.01	浑浊	23.96	1.11	4.6	139	237
	8.5	t2h	9.45	2376815	6.90	轻微浑浊	22.76	0.62	2.7	100	241
		t24h	9.52	3117374	6.90	轻微浑浊	29.53	0.92	3.1	130	242
		t48h	9.47	3342401	7.01	轻微浑浊	32.01	0.83	2.6	141	276
~50 mM磷酸钾	6.0	t2h	9.49	261577	6.10	非常浑浊	2.33	0.02	0.9	100	108
		t24h	9.50	290867	6.11	浑浊	2.77	0.09	3.2	119	105
		t48h	9.52	256901	6.19	浑浊	2.43	0.04	1.5	104	115
	7.4	t2h	9.45	2066328	6.80	浑浊	19.76	0.29	1.5	100	193
		t24h	9.55	2788914	6.95	浑浊	26.73	1.00	3.7	135	190
		t48h	9.60	2558554	7.04	浑浊	24.51	0.56	2.3	124	213
	8.5	t2h	9.52	3380843	6.90	轻微浑浊	32.45	1.26	3.9	100	265
t24h		9.37	4673867	7.05	轻微浑浊	44.94	2.88	6.4	138	255	

[0480]

缓冲液类型	目标 pH	时间点	平均 RT [min]	平均峰面积 [mAu]	表观 pH	外观	平均 c (咪塞米) [mg/mL]	标准偏差 [mg/mL]	RS D [%]	回收率 [%] ^a	容量渗透摩尔浓度 [mOsm/Kg]
		t48h	9.63	3634968	7.06	轻微浑浊	40.76	0.66	1.6	126	283
~50 mM 氨丁三醇 /HCl	6.0	t2h	9.60	73912	6.20	非常浑浊	0.52	0.02	3.0	100	124
		t24h	9.44	219362	5.80	浑浊	1.92	0.04	2.2	371	129
		t48h	9.55	254334	6.07	浑浊	2.37	0.10	4.3	457	133
	7.4	t2h	9.57	1589821	6.80	浑浊	15.16	0.30	2.0	100	165
		t24h	9.44	2201742	6.80	浑浊	21.07	0.28	1.3	139	181
		t48h	9.44	1767996	6.80	浑浊	16.88	1.59	9.4	111	186
	8.5	t2h	9.64	4080795	7.00	轻微浑浊	39.21	0.99	2.5	100	242
		t24h	9.37	5061242	7.13	轻微浑浊	48.68	1.76	3.6	124	239
		t48h	9.55	4359878	6.99	轻微浑浊	44.24	3.78	8.5	113	258

[0481] ^a回收率 [%] = 对于 t_{2h} 设定为 100。* 从一式两份的分析中获得的测量结果。

[0482] 表 3. 溶解度研究 (筛选 II) 的结果

[0483]

缓冲液类型	目标 pH	时间点	平均 RT [min]	平均峰面积 [mAu]	表观 pH	外观	平均 c (咪塞米) [mg/mL]	标准偏差 [mg/mL]	% R SD	回收率 [%] ^a	容量渗透摩尔浓度 [mOsm/kg]
200 mM 组氨酸 /HCl	6.0	t2h	11.82	374540	6.1	非常浑浊	BLQ	NA	NA	NA	441
		t24h	11.39	191961	6.2	非常浑浊	2.81	0.02	0.7	NA	392
		t48h	11.42	173725	6.2	非常浑浊	2.54	0.00	0.1	NA	477
	7.4	t2h	11.61	2284085	7.6	浑浊	25.49	0.61	2.4	100	588
		t24h	11.41	1917826	7.6	浑浊	28.42	0.07	0.2	111	584

[0484]

	8.5	t48h	11.42	9575 86	7.6	浑浊	14.14	0.05	0.4	55	616
		t2h	11.63	1789 646	8.6	轻微浑 浊	18.76	0.15	0.8	100	553
		t24h	11.42	1615 857	8.6	轻微浑 浊	23.94	0.12	0.5	128	558
		t48h	11.42	8717 24	8.6	浑浊	12.87	0.03	0.2	69	678
200 mM 柠檬酸盐	6.0	t2h	11.76	4268 96	6.1	非常浑 浊	0.21	0.01	2.9	100	516
		t24h	11.41	1194 26	6.1	非常浑 浊	1.74	0.01	0.7	829	533
		t48h	11.44	8636 1	6.1	非常浑 浊	1.25	0.00	0.1	595	557
	7.4	t2h	11.67	1063 430	7.6	浑浊	8.89	0.11	1.2	100	488
		t24h	11.38	6910 59	7.4	浑浊	10.22	0.03	0.3	115	484
		t48h	11.42	3885 79	7.4	浑浊	5.73	0.03	0.5	64	549
200 mM 氨 丁三醇 /HCl	6.0	t2h	11.75	6266 38	6.1	非常浑 浊	2.62	0.11	4.4	100	121
		t24h	11.42	1948 23	6.1	非常浑 浊	2.86	0.00	0.2	109	114
		t48h	11.42	2312 07	6.2	非常浑 浊	3.47	0.01	0.2	132	127
	7.4	t2h	11.72	2552 568	7.0	浑浊	29.14	0.27	0.9	100	232
		t24h	11.43	2020 974	7.0	浑浊	29.95	0.11	0.4	103	215
		t48h	11.42	2025 794	7.0	浑浊	29.85	0.10	0.2	102	233
	8.5	t2h	11.71	4020 943	8.8	轻微浑 浊	50.92	2.44	7.3	100	177
		t24h	11.44	3021 911	8.3	轻微浑 浊	44.80	0.07	0.2	88	257
		t48h	11.43	2009 714	8.6	浑浊	29.61	0.54	0.2	58	252
200 mM 氨 丁三醇	6.0	t2h	11.93	1279 330	6.1	非常浑 浊	11.93	0.05	0.4	100	403
		t24h	11.44	2173 01	6.3	非常浑 浊	3.19	0.02	0.5	27	406
		t48h	11.44	2158 22	6.2	非常浑 浊	3.24	0.00	0.1	27	446

[0485]

	7.4	t2h	11.82	3578 860	7.6	轻微浑 浊	43.09	1.99	4.6	100	434
		t24h	11.44	2711 852	7.6	轻微浑 浊	40.20	0.08	0.2	93	481
		t48h	11.43	2717 488	7.6	轻微浑 浊	40.01	0.11	0.3	93	482
	8.5	t2h	11.83	3258 887	8.7	轻微浑 浊	38.89	0.16	0.4	100	403
		t24h	11.43	2736 373	8.7	轻微浑 浊	40.56	0.07	0.2	104	347
		t48h	11.43	2770 650	8.7	轻微浑 浊	40.79	0.66	1.6	105	433
200 mM 磷酸钠	6.0	t2h	11.44	1105 43	5.9	非常浑 浊	1.70	0.02	0.9	100	388
		t24h	11.42	1344 17	5.9	非常浑 浊	2.00	0.04	2.0	118	399
		t48h	11.42	1446 45	6.2	浑 浊	2.15	0.02	1.0	126	393
	7.4	t2h	11.43	6294 28	7.5	浑 浊	9.32	0.13	1.4	100	330
		t24h	11.43	7337 46	7.2	浑 浊	10.79	0.16	1.5	116	310
		t48h	11.42	9579 66	7.3	轻微浑 浊	14.08	0.08	0.5	151	310
	8.5	t2h	11.41	5863 53	8.6	浑 浊	8.69	0.08	1.0	100	282
		t24h	11.43	6945 68	8.4	浑 浊	10.21	0.04	0.4	117	267
		t48h	11.42	9645 11	8.4	轻微浑 浊	14.17	0.25	1.7	163	285
200 mM 磷 酸钾	6.0	t2h	11.42	1102 47	5.8	非常浑 浊	1.69	0.02	1.0	100	384
		t24h	11.42	1200 65	6.2	非常浑 浊	1.79	0.01	0.3	106	383
		t48h	11.41	1360 73*	6.1	浑 浊	2.02*	0.04*	1.86 *	120*	376
	7.4	t2h	11.43	1255 655	7.2	浑 浊	18.53	0.05	0.3	100	462
		t24h	11.42	1749 176	7.4	浑 浊	25.68	0.23	0.9	139	471
		t48h	11.42	2255 569	7.4	轻微浑 浊	33.11	0.23	0.7	179	481
	8.5	t2h	11.41	1082 568	8.4	浑 浊	15.98	0.09	0.6	100	487

[0486]

		t24h	11.42	1492 050	8.6	浑 浊	21.91	0.45	2.0	137	497
		t48h	11.41	2085 497	8.7	轻微浑 浊	30.62	0.45	1.5	192	423

[0487] ^a回收率[%] = 对于 t_{2h} 设定为100。*从一式两份的分析中获得的测量结果。BLQ = 低于定量限。

[0488] 溶解度被确定为依赖于缓冲液类型(在较高缓冲液强度下),并且观察到随pH值的增加而增加。

[0489] pH筛选第I轮

[0490] 首先在浓度为50mM的磷酸钠、磷酸钾和氨丁三醇/HCl缓冲液中确定呋塞米的溶解度。

[0491] 由于API,在48小时的过程中,在 $\text{pH} \geq 7.4$ 下观察到测试样品显著的pH移位(shift)。在每个时间点观察到该移位,表明呋塞米在缓冲介质中的溶解速率缓慢。

[0492] 由于pH移位到约 $\text{pH} = 7$ (API移位),不能确定 $\text{pH} 7.4$ 和 8.5 的最大平衡溶解度。在 $\text{pH} = 6.0$ 下没有观察到pH移位。

[0493] 通常,在较高的pH值下观察到溶解度增加。呋塞米显示出约40mg/mL的最大溶解度。所有缓冲液类型显示产生类似的溶解度。

[0494] 观察到所有样品为低渗的,在较高的pH下,容量渗透摩尔浓度由于呋塞米溶解度的增加而增加。

[0495] pH筛选第II轮

[0496] 在 $\text{pH} = 6.0 - 8.5$ 的pH范围内,在先前的缓冲液以及组氨酸/HCl、柠檬酸盐和氨丁三醇中,在增加的200mM的缓冲液强度下,确定呋塞米的pH-溶解度。另外,在pH调节之前超声处理测试样品,以帮助API溶解,并最小化整个研究中的pH移位。

[0497] 在整个研究中仅观察到小的pH移位(0.4pH单位),这可能由于缓冲液强度增加以及初始超声处理增加溶解速率。

[0498] 对于某些缓冲液,在 $t = 2\text{h}$ 和 $t = 24\text{h}$ 观察到过饱和,这可能是由超声处理引起的。

[0499] 所有测试缓冲液在 $\text{pH} = 6.0$ 时产生低溶解度,并在较高的pH下显示出支持8mg/mL的溶解度。

[0500] 在较高的pH下,磷酸钾显示产生比磷酸钠更高的溶解度(2倍)。

[0501] 在较高的pH下,基于氨丁三醇的缓冲液产生最高的溶解度(约40mg/mL)。

[0502] 通常,API浓度增加与容量渗透摩尔浓度值增加相关。报道了磷酸钠测试溶液与该趋势存在一些偏差。

[0503] 实施例2. 赋形剂对液体药物制剂中的呋塞米溶解度的影响

[0504] 在设计用于覆盖被视为GRAS/安全并与皮下给药相容的赋形剂(单一或混合物)的制剂空间的溶媒中确定呋塞米的溶解度。根据pH溶解度研究,选择氨丁三醇作为主要缓冲液组分。表4中给出了所进行的筛选的总结性概述。

[0505] 表4. 赋形剂溶解度研究的概述

[0506]

研究编号#	目的/目标
1	<p><u>赋形剂溶解度 (48h)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ 目标c (呋塞米) = 100 mg/mL ❖ 测试溶液: 纯的或水溶液中的单一赋形剂 (非缓冲的) ❖ 赋形剂: NMP、苯甲醇、乙醇、甘油、PEG 3350、PG、吐温80、PVP K12、β-环糊精 ❖ pH = 7.4
2	<p><u>赋形剂溶解度 (48 h)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ 目标c (呋塞米) = 100 mg/mL ❖ 测试溶液: 纯的或水溶液中的单一赋形剂 (非缓冲的且无pH调节)

[0507]

研究编号#	目的/目标
	<ul style="list-style-type: none"> ❖ 赋形剂: NMP、苯甲醇、乙醇、甘油、PEG 3350、PG、吐温80、PVP K12、β-环糊精
3	<p><u>赋形剂溶解度 (48 h)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ 目标c (咪塞米) = 100 mg/mL ❖ 测试溶液: 在缓冲液溶液中的单一赋形剂 ❖ 赋形剂: NMP、苯甲醇、乙醇、甘油、PEG 3350、PG、吐温80、PVP K12、β-环糊精 ❖ 缓冲液强度: 100 mM氨丁三醇 ❖ pH: 7.4
4	<p><u>DOE全因子研究 (48 h)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ 目标c (咪塞米) = 150 mg/mL ❖ 测试溶液: 在缓冲溶液中的赋形剂 (单一和混合物) ❖ 赋形剂: NMP和苯甲醇 ❖ 缓冲液强度: 50和100 mM氨丁三醇 ❖ pH: 7.4
5	<p><u>赋形剂溶解度 (48 h)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ 目标c (咪塞米) = 100 mg/mL ❖ 测试溶液: 在缓冲溶液中的单一赋形剂 ❖ 赋形剂: NMP、苯甲醇、甘油和PEG 3350 ❖ 缓冲液强度: 100 mM氨丁三醇 ❖ pH: 6.0
6	<p><u>赋形剂溶解度 (48 h)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ 目标c (咪塞米) = 300 mg/mL ❖ 测试溶液: 在缓冲溶液中的赋形剂混合物 ❖ 赋形剂: NMP和苯甲醇 ❖ 缓冲液强度: 100 mM氨丁三醇

[0508]

研究编号#	目的/目标
	<ul style="list-style-type: none"> ❖ pH: 4.0、5.0、6.0、7.4

[0509] 实验设置:

[0510] 将固体咪塞米添加到缓冲溶液 (2mL) 中,直到混合物变饱和。在初始制备时,通过超声处理 (20分钟) 辅助溶解,然后使用碱 (NaOH, 12M) 调节pH (仅在超声处理之后)。

[0511] 在环境条件下翻滚样品48小时并避光。

[0512] 在 $t=2h$ 、 $t=24h$ 和 $t=48h$,通过离心从样品中除去固体,并测试上清液的外观、pH、容量渗透摩尔浓度和回收率 (HPLC分析)。

[0513] 结果:

[0514] 实验结果列在表5、表6、表7和表8中。

[0515] 由于低pH值和显著的pH移位,无法确定研究I和II的溶解度。

[0516] 表5. 赋形剂溶解度研究 (研究3) 的结果

[0517]

溶媒组成 (pH 7.4)	时间点	平均 RT [min]	平均峰面积 [mAu]	表观 pH	外观	平均c[咪塞米] (mg/mL)	标准偏差 [mg/mL]	RSD [%]	回收率 [%]	重量渗透摩尔浓度 [mOsm/kg]
100 mM 氨丁三醇 (对照)	t2h	11.40	1825515	7.1	浑浊	53.53	0.85	1.59	100	297
	t24h	11.81	1786669	7.8	浑浊	50.43	0.09	0.18	94	272
	t48h	11.82	1749022	7.6	浑浊	48.93	0.29	0.59	91	279
100 mM 氨丁三醇 5%乙醇	t2h	11.41	1877232	7.5	浑浊	55.07	1.15	2.1	100	1163
	t24h	11.81	1831928	7.9	浑浊	51.72	0.43	0.8	94	1173
	t48h	11.81	1818127	7.9	浑浊	50.87	0.45	0.9	92	1159
100 mM 氨	t2h	11.42	2718702	7.7	轻微浑浊	80.13	0.18	0.2	100	454

溶媒组成 (pH 7.4)	时间 点	平均 RT [min]	平均峰 面积 [mAu]	表 观 pH	外观	平均c(咪塞 米) (mg/mL)	标准偏 差 [mg/mL]	RSD [%]	回 收 率 [%]	重量渗透 摩尔浓度 [mOsm/kg]
丁三醇, 2%苯 甲醇	t24h	11.81	2698375	7.7	轻微 浑浊	76.32	0.23	0.3	95	450
	t48h	11.82	2681230	7.7	轻微 浑浊	75.15	0.54	0.7	94	449
100 mM氨 丁三 醇, 20%甘 油	t2h	11.41	2310442	7.1	浑浊	67.97	0.49	0.7	100	超出范围
	t24h	11.82	2266515	7.8	浑浊	64.06	0.13	0.2	94	超出范围
	t48h	11.83	2261250	7.8	浑浊	63.34	0.48	0.8	93	超出范围
100 mM氨 丁三 醇, 20% N-甲 基-吡 咯烷酮	t2h	11.40	3029623	7.4	澄清	89.39	0.50	0.6	100	超出范围
	t24h	11.82	3128866	7.8	澄清	88.54	0.97	1.1	99	超出范围
	t48h	11.83	3108641	7.8	澄清	87.17	0.63	0.7	98	超出范围
100 mM氨 丁三 醇, 4%聚 乙二醇 3350	t2h	11.40	2481519	7.4	轻微 浑浊	73.07	0.22	0.3	100	404
	t24h	11.81	2456383	7.9	轻微 浑浊	69.45	0.09	0.1	95	387
	t48h	11.82	2387681	7.5	轻微 浑浊	66.89	0.78	1.2	92	394
100 mM氨 丁三 醇, 1%丙 二醇	t2h	11.40	2049508	7.6	浑浊	60.20	0.24	0.4	100	433
	t24h	11.82	1962976	7.5	浑浊	55.44	0.38	0.7	92	414
	t48h	11.82	1951402	7.8	浑浊	54.62	0.39	0.7	91	421
100 mM氨 丁三 醇, 0.3% 聚山梨	t2h	11.40	1900447	7.8	浑浊	55.77	1.29	2.3	100	304
	t24h	11.81	1853124	8.1	浑浊	52.32	0.28	0.5	94	334
	t48h	11.82	1836260	7.5	浑浊	51.38	0.98	1.9	92	336

[0518]

[0519]

溶媒组成 (pH 7.4)	时间点	平均 RT [min]	平均峰面积 [mAu]	表观 pH	外观	平均c(咪塞米) (mg/mL)	标准偏差 [mg/mL]	RSD [%]	回收率 [%]	重量渗透摩尔浓度 [mOsm/kg]
醇酯 80										
100 mM 氨基丁三醇, 2% 聚维酮 K12	t2h	11.40	2230107	7.6	浑浊	65.58	0.29	0.4	100	350
	t24h	11.81	2239373	7.9	非常浑浊	63.29	0.55	0.9	97	307
	t48h	11.83	2193443	8.0	非常浑浊	61.43	0.70	1.1	94	284
100 mM 氨基丁三醇, 1% β -环糊精	t2h	11.40	2007575	7.2	浑浊	58.96	0.19	0.3	100	290
	t24h	11.83	1967418	7.8	浑浊	55.56	0.32	0.6	94	274
	t48h	11.82	1934515	7.6	浑浊	54.15	0.38	0.7	92	278

[0520] ^a回收率 [%] = 对于 t_{2h} 设定为 100。

[0521] 表 6. 赋形剂溶解度研究 (研究 4) 的结果

[0522]

溶媒组成 (pH 7.4)	时间点	平均 RT [min]	平均峰面积 [mAu]	表观 pH	外观	平均c (咪塞米) (mg/mL)	标准偏差 [mg/mL]	RSD [%]	回收率 [%] ^a	重量渗透摩尔浓度 [mOsm/kg]
50 mM 氨基丁三醇, 5% NMP	t2h	11.39	3031917	7.4	浑浊	86.72	1.44	1.66	100	706
	t24h	11.40	2888759	7.3	浑浊	82.58	1.10	1.33	95	709
	t48h	11.42	2787244	7.4	浑浊	79.65	1.21	1.52	92	671
50 mM 氨基丁三醇, 20% NMP	t2h	11.39	4182448	7.1	澄清	119.94	0.37	0.3	100	超出范围
	t24h	11.41	4154858	7.1	澄清	119.14	0.41	0.3	99	超出范围
	t48h	11.41	4118507	6.8	澄清	118.09	0.25	0.2	98	超出范围
50 mM 氨基丁三醇, 5% NMP, 2% 苯甲醇	t2h	11.38	3728344	7.3	浑浊	106.83	1.80	1.7	100	760
	t24h	11.41	3696317	7.3	轻微浑浊	105.90	0.29	0.3	99	774
	t48h	11.42	3572812	7.3	轻微浑浊	102.34	0.74	0.7	96	782

[0523]

溶媒组成 (pH 7.4)	时间 点	平均 RT [min]	平均峰面 积 [mAu]	表 观 pH	外观	平均c (味 塞 米) [mg/ mL]	标准偏差 [mg/mL]	RSD [%]	回收 率 [%]a	重量渗透摩 尔浓度 [mOsm/kg]
50 mM氨 丁三醇, 20% NMP, 2%苯甲醇	t2h	11.40	4170808	7.3	澄清	119.6 0	2.49	2.1	100	超出范围
	t24h	11.41	4164340	7.4	澄清	119.4 2	0.85	0.7	100	超出范围
	t48h	11.41	4152066	7.4	澄清	120.9 5	1.77	1.5	101	超出范围
100 mM氨 丁三醇, 5% NMP	t2h	11.40	3128302	7.4	浑浊	89.50	2.01	2.2	100	786
	t24h	11.41	3118246	7.3	轻微 浑浊	89.21	0.26	0.3	100	752
	t48h	11.42	3006231	7.3	轻微 浑浊	87.42	0.58	0.7	98	754
100 mM氨 丁三醇, 20% NMP	t2h	11.39	4130107	7.4	澄清	118.4 3	0.23	0.2	100	超出范围
	t24h	11.40	4116277	7.3	澄清	118.0 3	0.92	0.8	100	超出范围
	t48h	11.41	4112130	7.4	澄清	119.7 9	1.42	1.2	101	超出范围
100 mM氨 丁三醇, 5% NMP, 2%苯甲醇	t2h	11.41	4121812	7.4	澄清	118.1 9	0.32	0.3	100	848
	t24h	11.42	3969948	7.4	澄清	113.8 0	0.58	0.5	96	875
	t48h	11.41	3896373	7.4	轻微 浑浊	113.4 7	0.53	0.5	96	875
100 mM氨 丁三醇, 20% NMP, 2%苯甲醇	t2h	11.40	4094348	7.5	澄清	117.4 0	0.24	0.2	100	超出范围
	t24h	11.41	4096567	7.3	澄清	117.4 6	1.14	1.0	100	超出范围
	t48h	11.41	4071543	7.4	澄清	118.6 0	0.98	0.8	101	超出范围
75 mM氨 丁三醇, 12.5% NMP, 1%苯甲醇	t2h	11.40	4160110	7.4	澄清	119.3 0	0.24	0.2	100	1587
	t24h	11.42	4025902	7.4	澄清	115.4 2	4.32	3.7	97	1576
	t48h	11.41*	4421340*	7.4	澄清	128.8 3*	4.73*	3.7*	108*	1590

[0524] ^a回收率 [%] = 对于 t_{2h} 设定为 100。* 从一式两份的分析中获得的测量结果。

[0525] 表 7. 赋形剂溶解度研究 (研究 5) 的结果

[0526]

溶媒 (pH 6.0)	时 间 点	平均 RT [min]	平均峰 面积 [mAu]	表观 pH	外观	平均c[咪塞 米](mg/mL)	标准偏 差 [mg/mL]	RSD [%]	回收 率 [%]	重量渗透 摩尔浓度 [mOsm/kg]
100 mM氨 丁三 醇, 2% 苯甲醇	t2h	11.41	143472	6.2	非常 浑浊	4.08	0.04	0.98	100	393
	t24h	11.42	141460	5.8	非常 浑浊	4.06	0.03	0.77	99	401
	t48h	11.39	146503	5.8	非常 浑浊	4.15	0.07	1.69	102	394
100 mM氨 丁三 醇, 4% PEG 3350	t2h	11.41	151028	5.9	非常 浑浊	4.32	0.03	0.7	100	270
	t24h	11.42	152347	6.1	非常 浑浊	4.40	0.03	0.6	102	272
	t48h	11.40	154068	5.8	非常 浑浊	4.38	0.01	0.2	102	268
100 mM氨 丁三 醇, 20%甘 油	t2h	11.42	114569	6.1	非常 浑浊	3.17	0.06	1.9	100	超出范围
	t24h	11.41	115134	6.1	非常 浑浊	3.23	0.05	1.6	102	超出范围
	t48h	11.40	115883	5.7	非常 浑浊	3.18	0.05	1.6	100	超出范围
100 mM氨 丁三 醇, 20% NMP	t2h	11.42	346422	6.1	非常 浑浊	10.50	0.06	0.6	100	超出范围
	t24h	11.42	346383	6.1	非常 浑浊	10.53	0.12	1.2	100	超出范围
	t48h	11.39	346516	5.6	非常 浑浊	10.48	0.06	0.6	100	超出范围

[0527] ^a回收率[%] = 对于 t_{2h} 设定为100。

[0528] 表8. 赋形剂溶解度研究(研究6)的结果

[0529]

溶媒	时 间 点	平均 RT [min]	平均峰 面积 [mAu]	表观 pH	外观	平均c (咪塞 米) [mg/m L]	标准 偏差 [mg/ mL]	RSD [%]	回 收 率 [%]	重量渗透 摩尔浓度 [mOsm/k g]
	t2h	11.43	12584	3.9	非常 浑浊	BLQ	NA	NA	NA	超出范围

溶媒	时间点	平均 RT [min]	平均峰面积 [mAu]	表观 pH	外观	平均c (呋塞米) [mg/mL]	标准偏差 [mg/mL]	RSD [%]	回收率 [%]	重量渗透摩尔浓度 [mOsm/kg]
100 mM 氨丁三醇 pH = 4.0, 25% NMP, 2% 苯甲醇	t24 h	11.41*	12008*	3.6	非常浑浊	BLQ*	NA	NA	NA	超出范围
	t48 h	11.42*	39411*	4.7	非常浑浊	0.75*	0.09*	11.8*	NA*	超出范围
100 mM 氨丁三醇 pH 5.0, 25% NMP, 2% 苯甲醇	t2h	11.43	59108	5.0	非常浑浊	1.34	0.05	3.5	100	超出范围
	t24 h	11.42	57529	4.6	非常浑浊	1.35	0.05	3.5	101	超出范围
	t48 h	11.42	92084	5.1	非常浑浊	2.42	0.02	0.9	181	超出范围
100 mM 氨丁三醇 pH 6.0, 25% NMP, 2% 苯甲醇	t2h	11.42	599711	6.0	非常浑浊	18.42	0.09	0.5	100	超出范围
	t24 h	11.42	606643	5.8	非常浑浊	18.74	0.13	0.7	102	超出范围
	t48 h	11.42	614155	6.1	非常浑浊	18.94	0.10	0.5	103	超出范围
100 mM 氨丁三醇 pH 7.4, 25% NMP, 2% 苯甲醇	t2h	11.43	6752752	7.3	浑浊	212.77	1.74	0.8	100	超出范围
	t24 h	11.43	7144685	7.3	浑浊	225.86	4.37	1.9	106	超出范围
	t48 h	11.43	6669530	7.0	浑浊	210.51	1.27	0.6	99	超出范围

[0531] ^a回收率 [%] = 对于 t_{2h} 设定为 100。* 从一式两份的分析中获得的测量结果。

[0532] 赋形剂溶解度研究 (研究1和2)

[0533] 尝试在使用强碱 (NaOH) 调节至 pH 为 7.4 的非缓冲的赋形剂溶液中确定呋塞米的溶解度。由于样品制备时的 pH 不稳定, 因此不能确定溶解度 (研究1)。

[0534] 尝试在没有 pH 调节的情况下, 在赋形剂溶液中确定呋塞米的溶解度。所有测试样品都显示出极低的溶解度 (低于定量限), 这可能由于 API 的 pKa 导致的低 pH。

[0535] 赋形剂溶解度研究 (研究3)

[0536] 在 pH 为 7.4 的赋形剂缓冲溶液 (氨丁三醇) 中确定呋塞米的溶解度。N-甲基-吡咯烷酮 (NMP, 20%) 报告了最高溶解度 (约 87 mg/ml), 其在 48 小时的过程中保持不变。由于永远达不到饱和, 无法确定最大溶解度。

[0537] 在整个研究中, 在某些条件下观察到 pH 可变性 (最多 0.7 个 pH 单位)。

- [0538] 苯甲醇(BA, 2%)、甘油(20%)和聚乙二醇(4%)产生最高的呋塞米溶解度(约60-75mg/ml),其在48小时的过程中保持不变。
- [0539] 由于一些配方中的有机成分,不能正确测量容量渗透摩尔浓度。
- [0540] 赋形剂溶解度研究(研究4)
- [0541] 进行完整因子DOE研究以确定产生最大溶解度所需的NMP、苯甲醇和缓冲液(氨丁三醇)的最佳量。还研究了源自各种赋形剂组合的任何潜在的协同作用。
- [0542] 在整个研究中观察到小的pH可变性(最多0.3个pH单位)。
- [0543] 在较高的NMP浓度(20%)下始终能够实现最大溶解度(>120mg/ml)。
- [0544] 报道5%NMP的最小浓度与2%苯甲醇组合产生>100mg/mL的溶解度。
- [0545] 观察到在高量的NMP和BA下呋塞米溶解度最高,并且相对不受缓冲液强度的影响。
- [0546] 在低NMP水平下,较高的缓冲液浓度显示产生略微更高的溶解度。
- [0547] 在低BA水平下NMP的影响较强,并且在低NMP水平下BA的影响较强。两者都是助溶剂,并且可以通过相同的机制溶解呋塞米。
- [0548] 由于测试溶媒中的有机成分,不能正确测量容量渗透摩尔浓度。
- [0549] 赋形剂溶解度研究(研究5)
- [0550] 在pH 6.0下确定赋形剂缓冲溶液(氨丁三醇)中呋塞米的溶解度。
- [0551] 在整个研究中观察到小的pH可变性(最多0.4个pH单位)。
- [0552] 溶解度范围为约3-10mg/mL。N-甲基-吡咯烷酮(20%)产生最大溶解度(约10mg/mL),其在48h的过程中保持不变。
- [0553] 所有溶液都出现了浑浊,表明每种溶液饱和。
- [0554] 由于测试溶媒中的有机成分,不能正确测量容量渗透摩尔浓度。
- [0555] 赋形剂溶解度研究(研究6)
- [0556] 在pH 4.0、5.0、6.0和7.4下,确定赋形剂缓冲溶液(N-甲基-吡咯烷酮,苯甲醇,氨丁三醇)中呋塞米的溶解度。
- [0557] 对于pH 4.0的测试样品,观察到0.7单位的pH可变性。
- [0558] pH 6-7.4之间的溶解度显著增加。最大的观察到的呋塞米的溶解度约为210mg/mL,在pH7.4下。
- [0559] 所有溶液都出现了浑浊,表明溶液饱和。在较高浓度(约200mg/mL)下,测试样品显示粘度增加。
- [0560] 由于测试溶媒中的有机成分,不能正确测量容量渗透摩尔浓度。
- [0561] 实施例3.呋塞米液体制剂(107mg/mL呋塞米,50mM氨丁三醇,10%(w/v)N-甲基-吡咯烷酮,2%(w/v)苯甲醇)的制备方法
- [0562] 在以下实施例中,描述了用于制备107mg/mL呋塞米液体制剂的制备方法。
- [0563] 称量30.5g氨丁三醇(USP)、500.5g N-甲基-吡咯烷酮(USP)和100.0g苯甲醇(USP),并加入到5L容量瓶中。向其中加入约2.5L的超纯水,然后使用磁力搅拌棒搅拌。一旦固体材料溶解,就加入537.5g呋塞米(USP),产生悬浮液。再搅拌约30分钟后,使用10N氢氧化钠溶液(需要约181.0mL 10N氢氧化钠溶液)将悬浮液/溶液的pH调节至7.4。继续搅拌另外30分钟,然后使用超纯水对溶液的体积定容。最后,核实溶液的pH值并发现其为7.5。
- [0564] 通过引用并入

[0565] 出于所有目的,将本文提到的每篇专利文献和科学论文的全部公开内容通过引用并入。

[0566] 等同方案

[0567] 在不脱离本公开的精神或基本特征的情况下,本公开可以以其他具体形式体现。因此,前述实施方案在所有方面都被认为是说明性而不是限制本文描述的公开内容。因此,本公开的范围由所附权利要求而不是通过前述描述来表示,并且在权利要求的等价方案的含义和范围内的所有变化都旨在被包含在其中。