



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201630603 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：105101909

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 04 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/4174(2006.01)*

A61K9/08 (2006.01)

A61J1/06 (2006.01)

(30)優先權：2012/01/04 美國

13/343,672

(71)申請人：護益仁公司(美國) HOSPIRA, INC. (US)

美國

(72)發明人：羅喬得胡瑞 普萊亞卡 ROYCHOWDHURY, PRIYANKA (IN)；西德葛萊恩 羅伯特 A CEDERGREN, ROBERT A. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 40 頁

(54)名稱

迪美得托咪汀 (DEXMEDETOMIDINE) 預混配方

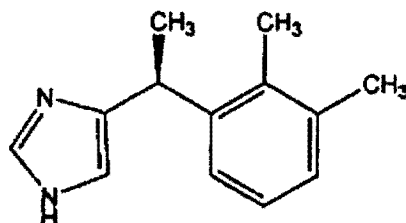
DEXMEDETOMIDINE PREMIX FORMULATION

(57)摘要

本發明所揭示之標的物係關於包含迪美得托咪汀(dexmedetomidine)或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物，其中該組合物係調配成用於非經腸投與個體之液體，且其中該組合物係呈預混合物置於密封容器中。該等醫藥組合物可用於例如患者之圍手術期護理或用於鎮靜。

The presently disclosed subject matter relates to pharmaceutical compositions comprising dexmedetomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein the composition is formulated as a liquid for parenteral administration to a subject, and wherein the composition is disposed within a sealed container as a premixture. The pharmaceutical compositions can be used, for example, in perioperative care of a patient or for sedation.

特徵化學式：



201630603

發明摘要

※ 申請案號：105101909(由104100340分案)

※ 申請日：102.1.4

※IPC 分類：A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61J 1/06 (2006.01)

【發明名稱】

迪美得托咪汀(DEXMEDETOMIDINE)預混配方

DEXMEDETOMIDINE PREMIX FORMULATION

【中文】

本發明所揭示之標的物係關於包含迪美得托咪汀(dexmedetomidine)或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物，其中該組合物係調配成用於非經腸投與個體之液體，且其中該組合物係呈預混合物置於密封容器中。該等醫藥組合物可用於例如患者之圍手術期護理或用於鎮靜。

【英文】

The presently disclosed subject matter relates to pharmaceutical compositions comprising dexmedetomidine or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein the composition is formulated as a liquid for parenteral administration to a subject, and wherein the composition is disposed within a sealed container as a premixture. The pharmaceutical compositions can be used, for example, in perioperative care of a patient or for sedation.

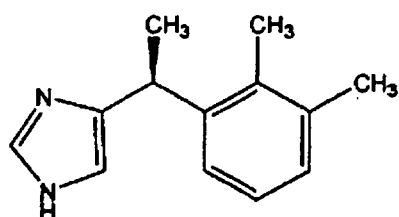
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

迪美得托咪汀(DEXMEDETOMIDINE)預混配方

DEXMEDETOMIDINE PREMIX FORMULATION

【技術領域】

本發明係關於可在(例如)患者之圍手術期護理中使用或用於鎮靜之迪美得托咪汀(dexmedetomidine)或其醫藥上可接受之鹽之患者易用型預混配方。

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2012年1月4日申請之美國專利申請案第13/343,672號之優先權，該案之全部內容以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

命名為美得托咪汀(medetomidine)之外消旋4-[1-(2,3-二甲基苯基)乙基]-1H-咪唑為一種選擇性有效 α_2 -腎上腺受體激動劑。已將美得托咪汀作為抗高血壓藥劑及作為鎮靜止痛劑使用。已進一步發現此化合物亦具有抗焦慮作用，且因此可用於治療泛焦慮症、恐慌症及各種類型之戒斷症狀。

美得托咪汀之d-對映異構體(其通用名為迪美得托咪汀(dexmedetomidine))係作為用於一般鎮靜/止痛及治療高血壓或焦慮症之 α_2 -腎上腺受體激動劑描述於美國專利案第4,910,214號中。美國專利案第5,344,840號及5,091,402號分別論述迪美得托咪汀之圍手術期及硬膜外用途。例如，當用於圍手術期護理時，迪美得托咪汀可降低使患者麻醉所需之麻醉劑用量。此外，美國專利案第5,304,569號論述迪美得托咪汀於治療青光眼之用途，且美國專利案第5,712,301號論述

迪美得托咪汀於預防由食用酒精所導致之神經退化之用途。另外，美國專利案第6,716,867號揭示藉由將迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽投與至患者使加護病房中之患者鎮靜之方法。

迪美得托咪汀可以各種方式投與至患者。例如，美國專利案第4,544,664號及4,910,214號揭示經由非經腸、靜脈內及口服途徑投與迪美得托咪汀。美國專利案第4,670,455號描述肌肉內及靜脈內投與，而美國專利案第5,124,157號及5,217,718號描述一種經由皮膚投與迪美得托咪汀之方法及裝置。此外，美國專利案第5,712,301號描述可經黏膜投與迪美得托咪汀。

到目前為止，迪美得托咪汀已作為必須在投與至患者前經稀釋之濃縮物來提供。在迪美得托咪汀調配物之製備中，稀釋步驟之要求係與額外成本及不便性及由於人為錯誤所引起之可能污染或用藥過量之風險有關。因此，避免支出、不便性、延遲及污染或用藥過量風險之迪美得托咪汀調配物將提供優於目前可用濃縮調配物之顯著優點。

【發明內容】

本發明係關於經調配以投與至患者而無需在投與前復水或稀釋之迪美得托咪汀(dexmedetomidine)或其醫藥上可接受之鹽之預混醫藥組合物。因此，本發明組合物係調配成包含迪美得托咪汀之預混組合物。

在某些非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物係包含濃度為約0.05 µg/ml至約15 µg/ml之迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽之液體。

在其他非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物係包含濃度為約4 µg/ml之迪美得托咪汀之液體。

在其他非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物包含混合於或溶解於氯化鈉鹽溶液中之迪美得托咪汀。

在某些實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物係置於密封容器中。

在某些實施例中，該迪美得托咪汀組合物係置於容器中並調配成預混合物。

在某些實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物係以約20 ml、50 ml或100 ml之總體積置於密封容器中。

在某些非限制性實施例中，本發明之預混迪美得托咪汀組合物包含濃度為約0.05 µg/ml至約15 µg/ml之迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽及濃度為約0.01與約2.0重量%之氯化鈉。

在其他非限制性實施例中，本發明之預混迪美得托咪汀組合物包含濃度為約4 µg/ml之迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽及濃度為約0.90重量%之氯化鈉。

在某些實施例中，本發明組合物係調配成投與至個體以用於鎮靜、止痛或治療焦慮或高血壓之醫藥組合物。

本發明亦係關於藉由投與本發明之迪美得托咪汀組合物對患者進行圍手術期治療，以降低手術期間自主神經系統對刺激之反應。

在其他非限制性實施例中，本發明之迪美得托咪汀組合物可作為抗焦慮止痛劑投與至患者。在某些實施例中，該組合物可在投與或不投與一定量麻醉劑以有效實現所需之局部或全身麻醉水平之手術前作為前驅藥物投與。

在其他非限制性實施例中，本發明之迪美得托咪汀組合物可作為鎮靜劑投與。在某些實施例中，術前投與該組合物以增強麻醉效果，其中投與該組合物減少實現所需麻醉水平所需要之麻醉劑用量。

在本發明之某些實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物係作為液體非經腸、經口、經皮、靜脈內、肌肉內、皮下或經由可植入泵投與。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明係部分基於以下發現：以在投與至患者前無需復水或稀釋之預混調配物形式製備之迪美得托咪汀在長期儲存後仍保持安定及活性。因此，該等預混調配物可避免可與在投與至患者前對濃縮迪美得托咪汀調配物進行復水或稀釋相關之成本、不便性及污染或用藥過量之風險。

出於明瞭而非限制之目的，將此實施方式劃分為以下子部分：

(4.1)定義；

(4.2)醫藥組合物；及

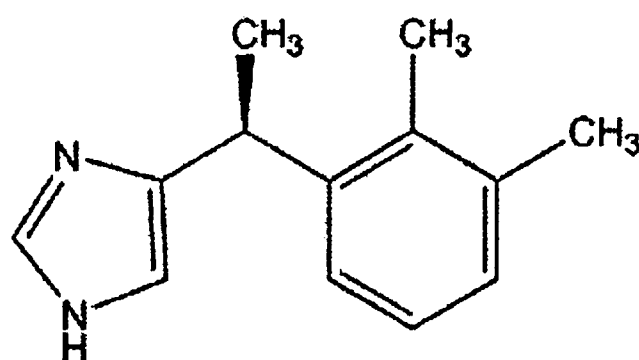
(4.3)使用預混迪美得托咪汀(dexmedetomidine)組合物之方法。

(4.1)定義

在本文及使用各術語之特定語境中，本說明書中所使用之術語通常具有其在此項技術中之一般定義。下文及本說明書之其他地方所論述之特定術語旨在為實踐者描述本發明之組合物及方法及如何製備及使用其等提供指導。

根據本發明，如本文所用之術語「迪美得托咪汀」係指呈游離鹼或醫藥上可接受之鹽之美得托咪汀之實質上純的光學活性右旋立體異構體。在一非限制性實施例中，迪美得托咪汀具有式(S)-4-[1-(2,3-二甲基苯基)乙基]-3H-咪唑。迪美得托咪汀之醫藥上可接受之鹽可包括無機酸(諸如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等)及有機酸(諸如，乙酸、丙酸、羥乙酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸)。較佳地，該迪美得托咪汀鹽為迪美得托咪汀鹽酸鹽。在其他非限制性實施例中，迪美得托咪汀

包括下式I中所示之結構：



式I

如本文所用之術語「預混物」或「預混合物」係指無需在投與至患者前復水或稀釋之醫藥調配物。例如，與迪美得托咪汀之非預混調配物相反，本文所提供之預混組合物係適於在無需由(例如)臨床醫師、醫院工作人員、護理者、患者或任何其他個體稀釋之情況下投與至患者。

在某些實施例中，可將本發明組合物調配成「即用型」組合物，其係指適於在不經稀釋下投與至患者之預混組合物。例如，在某些實施例中，本發明組合物係在自密封容器移出組合物後「立即使用」。

在某些實施例中，可將本發明組合物調配成「單次使用劑量」，其係指以每容器調配物為一次劑量之形式置於密封容器中之預混組合物。

根據本發明，「個體」或「患者」係人類、非人類哺乳動物或非人類動物。雖然動物個體較佳為人類，但本發明化合物及組合物亦可應用於獸用藥品中，以用於(例如)治療馴養物種，諸如犬類、貓科及各種其他寵物；農場動物物種，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬等；野生動物，例如野外或動物園中之動物；及鳥類，諸如雞、火雞、鵝、鴨、鳴禽等。

如本文所用之術語「純化」係指已在減少或消除無關材料(即污染物，包括用於獲得材料之原材料)之存在之條件下經單離之材料。如本文所用，術語「實質上不含」係在材料分析測試之情況下操作性使用。較佳地，實質上不含污染物之純化材料之純度為至少95%，更佳至少97%，及更佳至少99%。可藉由(例如)層析法或此項技術中已知之任何其他方法評估純度。在一特定實施例中，純化意指污染物水平係低於監管機構為對人類或非人類動物安全投藥所可接受之水平。

當連同本發明醫藥組合物一起使用時，術語「醫藥上可接受」係指當投與至人類時在生理上可耐受且通常不產生不良反應之分子實體及組合物。較佳地，如本文所用，術語「醫藥上可接受」意指經聯邦或州政府監管機構批准或列於美國藥典(U.S. Pharmacopeia)或其他公認藥典中以用於動物及更特定言之人類。術語「載劑」係指伴隨化合物投與之稀釋劑、佐劑、賦形劑、分散劑或媒劑。該等醫藥載劑可為無菌液體，諸如水及油。例如，可將水、水溶液、鹽溶液、右旋糖水溶液或丙三醇溶液用作尤其用於注射溶液之載劑。適宜醫藥載劑係描述於(例如)Philip P.Gerbino之「Remington's Pharmaceutical Sciences」，第21版(或早期版本)中。

根據本發明所用之術語「醫藥組合物」係指可利用一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑以任何習知方式調配之組合物。如本文所用之「醫藥上可接受的」載劑或賦形劑意指經聯邦或州政府監管機構批准或列於美國藥典或其他公認藥典中以用於哺乳動物及更特定言之人類。

術語「劑量」意欲涵蓋以 $\mu\text{g/kg/天}$ 、 $\mu\text{g/kg/小時}$ 、 mg/kg/天 或 mg/kg/小時 表示之調配物。劑量係根據特定給藥方案所投與之分量。「一劑」係以一單位體積或質量投與至哺乳動物之藥劑量，例如以 mg 或 μg 藥劑表示之絕對單位劑量。該劑量係取決於調配物中藥劑

之濃度，例如以莫耳/公升(M)、質量/體積(m/v)或質量/質量(m/m)表示。該兩個術語係密切相關，因為特定劑量係由投與一劑或多劑調配物之方案獲得。由上下文將明瞭在任何情況下之特定意義。

術語「治療上有效劑量」、「有效量」及「治療上有效量」係指足以產生所需效果之量。

在一些非限制性實施例中，「治療上有效劑量」意指足以使宿主之活動、功能及反應之臨床顯著缺陷減少至少約15%，較佳至少50%，更佳至少90%，及最佳防止該缺陷之量。或者，治療上有效量係足以改良宿主之臨床顯著病症。此等參數將取決於所治療病症之嚴重性、所實施之其他操作(諸如飲食調節)、個體之體重、年齡及性別，及可由熟習此項技術者根據標準良好醫療實踐輕易判斷之其他標準。

在其他非限制性實施例中，治療反應可為使用者(例如臨床醫師)將視作對治療之有效反應之任何反應。因此，治療反應通常將誘導所需效果(諸如(例如)鎮靜或止痛)。

如本文所用之術語「約」或「大約」意指處於由熟習此項技術者所確定之特定數值之可接受誤差範圍(其將部分取決於該數值係如何測量或確定，即測量系統之限制)內。例如，根據此項技術中之實踐，「約」可意指在3個或更多個標準偏差之範圍內。或者，「約」可意指特定值之至多20%，較佳至多10%，更佳至多5%，及還更佳至多1%之範圍。或者，尤其就生物系統或方法而言，該術語可意指在某一數值之數量級，較佳5倍，及更佳2倍之內。

4.2醫藥組合物

本發明化合物及組合物可藉由與醫藥上可接受之載劑或賦形劑混合調配成醫藥組合物。在某些非限制性實施例中，該等化合物或組合物係以治療上有效量提供至有此治療需求之動物(諸如哺乳動物，

較佳人類)，以誘導鎮靜、抗焦慮、止痛或麻醉效果。

在某些非限制性實施例中，將迪美得托咪汀調配成組合物，其中迪美得托咪汀係存在於該組合物中之唯一治療活性成分。在另一非限制性實施例中，將迪美得托咪汀調配成組合物，其中迪美得托咪汀係與至少一或多種其他治療活性成分一起調配。該調配物較佳係適於非經腸投與，其包括(但不限於)靜脈內、皮下、肌肉內及腹膜內投與；然而，同樣涵蓋適於其他投與途徑(諸如口服、鼻內、黏膜或經皮)之調配物。

適於注射使用(諸如(例如)靜脈內、皮下、肌肉內及腹膜內投與)之醫藥調配物包括無菌水溶液或分散液及用於臨時製備無菌注射溶液或分散液之無菌粉末。在所用情況下，形式可為無菌且可為流體(程度為易於注射)。其在製造及儲存條件下可係安定且可經保存以對抗微生物(諸如細菌及真菌)之污染活動。載劑可係含有(例如)水、鹽水、乙醇、多元醇(例如丙三醇、丙二醇及聚乙二醇等)、其適宜混合物及油之溶劑或分散介質。可藉由(例如)使用塗劑(諸如卵磷脂)、維持所需粒度(就分散液而言)及使用界面活性劑來保持適宜的流動性。可藉由各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、苯甲醇、山梨酸等)防止微生物之活動。

在許多情況下，較佳包括等滲劑，例如糖或氯化鈉。可藉由在組合物中使用延遲吸收之作用劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)來延長注射組合物之吸收。可藉由將所需量之迪美得托咪汀併入視需要具有各種上文所列舉之其他成分之適宜溶劑中及接著過濾或最終滅菌來製備無菌注射溶液。一般而言，分散液係藉由將各種滅菌活性成分併入含鹼性分散介質及來自上文所列舉者之所需其他成分之無菌媒劑中來製備。就用於製備無菌注射溶液之無菌粉末而言，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其產生由活性成分及來自其事先經無菌過濾的

溶液之任何其他所需成分組成之粉末。

較佳地，該調配物可包含賦形劑。可包含在該調配物中之醫藥上可接受之賦形劑為緩衝劑，諸如檸檬酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑及碳酸氫鹽緩衝劑；胺基酸；尿素；醇類；抗壞血酸；磷脂，蛋白質，諸如血清白蛋白、膠原蛋白及明膠；鹽，諸如EDTA或EGTA及氯化鈉；脂質體；聚乙烯吡咯啶酮；糖類，諸如葡聚糖、甘露糖醇、山梨糖醇及丙三醇；丙二醇及聚乙二醇(例如PEG-4000、PEG-6000)；丙三醇；甘胺酸；脂質；防腐劑；懸浮劑；安定劑；及染料。如本文所使用，術語「安定劑」係指視情況用於本發明醫藥組合物中以避免對亞硫酸鹽之需求並增加儲存壽命之化合物。安定劑之非限制性實例包括抗氧化劑。用於該等調配物之緩衝劑系統包括檸檬酸鹽、乙酸鹽、碳酸氫鹽及磷酸鹽緩衝劑。

該調配物亦可包含非離子性洗滌劑。較佳之非離子性洗滌劑包括聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、Triton X-100、Triton X-114、Nonidet P-40、辛基 α -葡糖苷、辛基 β -葡糖苷、Brij 35、泊洛尼克(Pluronic)及Tween 20。

可對本發明之非經腸調配物進行滅菌。滅菌技術之非限制性實例包括濾過阻菌過濾器、最終滅菌、併入滅菌劑、輻照及加熱。

投與途徑可為口服或非經腸(包括靜脈內、皮下、動脈內、腹膜內、經眼、肌肉內、經面頰、經直腸、經陰道、眼窩內、大腦內、皮內、顱骨內、脊柱內、心室內、鞘內、腦池內、莢膜內、肺內、鼻內、經黏膜、經皮或經由吸入)。

上述非經腸調配物之投與可係藉由定期注射大量製劑，或者可藉由自外部(例如靜脈輸液袋)或內置(例如生物可蝕性植入物、生物人工器官)儲液器靜脈內或腹膜內投與來進行。參見(例如)美國專利案第4,407,957及5,798,113號，各案之全文以引用的方式併入本文中。美國

專利案第5,654,007、5,780,014及5,814,607號中描述肺內遞送方法及裝置，各案之全文以引用的方式併入本文中。其他有用非經腸遞送系統包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物顆粒、等滲泵、可植入輸注系統、泵送、封裝單元遞送、脂質體遞送、針頭遞送注射、無針注射、噴霧器、霧化器、電穿孔及透皮貼片。美國專利案第5,879,327、5,520,639、5,846,233及5,704,911(其說明書之全文以引用的方式併入本文中)中描述無針注射器裝置。本文所述之任何調配物皆可以此等方法投與。

在另一非限制性實施例中，該治療化合物可於控制或持續釋放系統中遞送。例如，可利用靜脈輸注、可植入等滲泵、透皮貼片、脂質體或其他投與模式投與化合物或組合物。在一實施例中，可使用泵(參見Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald等人，1980, Surgery 88:507; Saudek等人，1989, N. Engl. J. Med. 321:574)。在另一實施例中，可使用聚合材料(參見Langer and Wise eds., 1974, Medical Applications of Controlled Release, CRC Press: Boca Raton, Fla; Smolen and Ball eds., 1984, Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Wiley, N.Y; Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 23:61; Levy等人，1985, Science 228:190; During等人，1989, Ann. Neurol., 25:351; Howard等人，1989, J. Neurosurg. 71:105)。在另一實施例中，可將控制釋放系統鄰近地置於治療目標(即大腦)中，因此僅需要全身劑量之部分(參見(例如)Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, pp. 115-138)。

在某些非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物包含迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽，其濃度在約0.005 µg/ml與約100 µg/ml之間，或在約0.005 µg/ml與約50 µg/ml之間，或在約0.005 µg/ml

與約25 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約0.005 $\mu\text{g/ml}$ 與約15 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約0.005 $\mu\text{g/ml}$ 與約10 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約0.005 $\mu\text{g/ml}$ 與約7 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約0.005 $\mu\text{g/ml}$ 與約5 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約0.005 $\mu\text{g/ml}$ 與約4 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約0.005 $\mu\text{g/ml}$ 與約3 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約0.005 $\mu\text{g/ml}$ 與約2 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約0.005 $\mu\text{g/ml}$ 與約1 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約0.005 $\mu\text{g/ml}$ 與約0.5 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約0.005 $\mu\text{g/ml}$ 與約0.05 $\mu\text{g/ml}$ 之間。

在某些非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物包含迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽，其濃度在約3.5 $\mu\text{g/ml}$ 與約4.5 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約3 $\mu\text{g/ml}$ 與約5 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約2.5 $\mu\text{g/ml}$ 與約5.5 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約2 $\mu\text{g/ml}$ 與約6 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約1.5 $\mu\text{g/ml}$ 與約6.5 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約1 $\mu\text{g/ml}$ 與約7 $\mu\text{g/ml}$ 之間，或在約0.5 $\mu\text{g/ml}$ 與約10 $\mu\text{g/ml}$ 之間。

在某些非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物包含迪美得托咪汀，其濃度約0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約1 $\mu\text{g/ml}$ 、或約1.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約2 $\mu\text{g/ml}$ 、或約2.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約3 $\mu\text{g/ml}$ 、或約3.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約4 $\mu\text{g/ml}$ 、或約4.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約5.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約6 $\mu\text{g/ml}$ 、或約6.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約7 $\mu\text{g/ml}$ 、或約7.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約8 $\mu\text{g/ml}$ 、或約8.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約9 $\mu\text{g/ml}$ 、或約9.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約10 $\mu\text{g/ml}$ 、或約10.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約11 $\mu\text{g/ml}$ 、或約11.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約12 $\mu\text{g/ml}$ 、或約12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約13 $\mu\text{g/ml}$ 、或約13.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約14 $\mu\text{g/ml}$ 、或約14.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約15 $\mu\text{g/ml}$ 、或約15.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約16 $\mu\text{g/ml}$ 、或約16.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約17 $\mu\text{g/ml}$ 、或約17.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約18 $\mu\text{g/ml}$ 、或約18.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約19 $\mu\text{g/ml}$ 、或約19.5 $\mu\text{g/ml}$ 、或約20 $\mu\text{g/ml}$ 。

在某些非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物包含濃度約4 $\mu\text{g/ml}$ 之迪美得托咪汀。

在某些非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物係調配

成液體。

在某些非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物係在約1與約10之間、或約1與約8之間、或約1與約6之間、或約1與約4之間、或約1與約2之間之pH下調配。在其他非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物係在約2與約10之間、或約4與約8之間、或約4與約7之間之pH下調配。在其他非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物係在約4.7與約6.2之間之pH下調配。在一較佳非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物係在約4.5與約7.0之間之pH下調配。

在其他非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物包含混合或溶解於氯化鈉鹽溶液中之迪美得托咪汀。該鹽溶液可包含以約0.05重量%與約10重量%之間、或約0.05重量%與約5重量%之間、或約0.05重量%與約3重量%之間、或約0.05重量%與約2重量%之間、或約0.05重量%與約1重量%之間之濃度存在之氯化鈉。在一較佳非限制性實施例中，該氯化鈉係以約0.9重量%之濃度存在。

在某些實施例中，該鹽溶液之重量%係重量/預混組合物重量%。在某些實施例中，該鹽溶液之重量%係重量/預混組合物體積%。

在某些非限制性實施例中，本發明之預混迪美得托咪汀組合物包含濃度在約0.05 $\mu\text{g/ml}$ 與約15 $\mu\text{g/ml}$ 之間之迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽及濃度在約0.01與約2.0重量%之間之氯化鈉。

在其他非限制性實施例中，本發明之預混迪美得托咪汀組合物包含濃度為約4 $\mu\text{g/ml}$ 之迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽及濃度為約0.90重量%之間之氯化鈉。

在一非限制性實施例中，0.9% NaCl溶液係藉由混合9.0 g NaCl/1000 ml水來調配。在某些實施例中，本發明之預混組合物係藉由將0.118 g迪美得托咪汀鹽酸鹽及9.0 g NaCl添加至該相同1000 ml水

中來調配。接著可藉由添加0.9% NaCl溶液混合該溶液，以實現所需的迪美得托咪汀濃度(例如4 µg/ml)。

在某些非限制性實施例中，本發明預混迪美得托咪汀組合物係置於可保持經純化或實質上不含任何污染物之預混迪美得托咪汀組合物之無菌性或防止其受污染之容器中。在某些非限制性實施例中，該容器為密封容器。

在某些非限制性實施例中，本發明之迪美得托咪汀組合物係置於容器中且調配成預混合物。

在某些非限制性實施例中，本發明預混迪美得托咪汀組合物係置於容器中且調配成單次使用劑量。在某些非限制性實施例中，本發明預混迪美得托咪汀組合物係置於容器中且調配成供多次使用之劑量。

在某些非限制性實施例中，該容器包括(但不限於)玻璃小瓶(例如(但不限於)火石玻璃小瓶)、安瓿、塑料可撓性容器(例如(但不限於)PVC(聚氯乙烯)容器、VisIV™塑料容器(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)及CR3彈性體共聚酯醚容器(Hospira, Inc., Lake Forest, IL))、CZ樹脂容器、聚丙烯容器及注射器。

在某些非限制性實施例中，本發明預混迪美得托咪汀組合物可作為液體以分液形式儲存，該分液具有約1與500 ml之間、或約1與250 ml之間、或約1與200 ml之間、或約1與150 ml之間、或約1與125 ml之間、或約1與120 ml之間、或約1與110 ml之間、或約1與100 ml之間、或約1與90 ml之間、或約1與80 ml之間、或約1與70 ml之間、或約1與60 ml之間、或約1與50 ml之間、或約1與40 ml之間、或約1與30 ml之間、或約1與20 ml之間、或約1與10 ml之間、或約1與5 ml之間之總體積。

在某些非限制性實施例中，本發明預混迪美得托咪汀組合物可

作為液體以分液形式儲存，該分液具有約5 ml、或約10 ml、或約15 ml、或約20 ml、或約25 ml、或約30 ml、或約35 ml、或約40 ml、或約45 ml、或約50 ml、或約55 ml、或約60 ml、或約65 ml、或約70 ml、或約75 ml、或約80 ml、或約85 ml、或約90 ml、或約95 ml、或約100 ml、或約105 ml、或約110 ml、或約115 ml、或約120 ml、或約125 ml、或約130 ml、或約135 ml、或約140 ml、或約145 ml、或約150 ml、或約200 ml、或約250 ml、或約500 ml之總體積。

在某些非限制性實施例中，本發明預混迪美得托咪汀組合物可作為液體以具有約20 ml總體積之分液形式儲存。

在某些非限制性實施例中，本發明預混迪美得托咪汀組合物可作為液體以具有約50 ml總體積之分液形式儲存。

在某些非限制性實施例中，本發明預混迪美得托咪汀組合物可作為液體以具有約100 ml總體積之分液形式儲存。

4.3 使用預混迪美得托咪汀組合物之方法

根據本發明，提供使用預混迪美得托咪汀組合物之方法。在某些非限制性實施例中，本發明係藉由投與本發明迪美得托咪汀組合物為患者提供術前治療以減少手術期間自主神經系統對刺激之反應(如美國專利案第5,344,840號中所述)。在其他非限制性實施例中，本發明迪美得托咪汀組合物可作為鎮靜劑投與。在某些實施例中，該組合物係術前投與，以增強麻醉劑之效果，其中投與該組合物可減少實現所需麻醉水平所需之麻醉劑用量。在某些實施例中，本發明迪美得托咪汀組合物可在投與或未投與可有效實現所需之局部或全身麻醉水平之一定量麻醉劑之手術前作為術前抗焦慮止痛劑投與。在某些實施例中，本發明迪美得托咪汀組合物係調配成在鎮靜、止痛或治療焦慮或高血壓之方法中使用之醫藥組合物。

在某些非限制性實施例中，經本發明預混迪美得托咪汀組合物

治療之患者係經插入管。該患者可在投與該預混迪美得托咪汀組合物之前、期間或之後經插管。如(例如)美國專利案第6,716,867號中所述，患者可在於加護病房(ICU)(如本文所用，其係指提供加護照顧之任何環境)中進行治療時藉由(例如)鼻支氣管、氣管內、直接經口喉鏡或藉由光纖途徑或經由氣管切開術來插管。例如，本發明組合物可用於使加護病房中之患者鎮靜，其意指使患者在提供加護照顧之任何環境中平靜並治療影響患者舒適之病症(諸如疼痛及焦慮)。

在其他非限制性實施例中，本發明預混迪美得托咪汀組合物可作為圍手術期治療投與至患者。在某些實施例中，該組合物可在手術前作為前驅藥物投與。在某些實施例中，如(例如)美國專利案第5,344,840號中所述，本發明預混迪美得托咪汀組合物可用於製備用於哺乳動物之圍手術期治療之藥劑，以減少手術期間自主神經系統對壓力刺激之反應。

在其他非限制性實施例中，本發明預混迪美得托咪汀組合物可作為輔助麻醉投與至患者。例如，如(例如)美國專利案第5,344,840號中所述，該組合物可在使用或不使用可有效實現所需局部或全身麻醉水平之一定量麻醉劑的情況下投與。在某些實施例中，投與本發明組合物可減少實現所需麻醉水平所需之麻醉劑用量。

在其他非限制性實施例中，經預混迪美得托咪汀組合物治療之患者係患有危重病。在一實施例中，該患者罹患一或多種醫療病症。在某些實施例中，該醫療病症為肺問題、大腦問題、心臟問題、肝問題、腎問題、眼睛或耳朵問題、胃腸道問題或皮膚問題。肺問題之非限制性實例包括呼吸窘迫症候群、肺炎、肺支氣管發育不良、早產兒呼吸暫停及氣胸。大腦問題之非限制性實例包括腦室內出血及腦性麻痺。肝問題之非限制性實例包括黃疸。心臟問題之非限制性實例包括開放性動脈導管。眼睛問題之非限制性實例包括早產兒視網膜病變、

近視及斜視。其他醫療病症之非限制性實例包括海洛因戒斷、可卡因戒斷、胎兒酒精症候群、HIV-陽性狀態及泰薩克斯病(Tay Sachs disease)。

在一實施例中，患者已經歷外科手術。該患者可在投與該預混迪美得托咪汀組合物之前、期間或之後經歷外科手術。外科手術之非限制性實例包括心肺繞道手術。

在其他非限制性實施例中，如(例如)美國專利案第5,344,840及6,716,867號中所述，本發明預混迪美得托咪汀組合物可作為抗焦慮或止痛劑投與至患者。在一非限制性實例中，該方法包括局部硬膜外或脊柱內投與本發明預混迪美得托咪汀組合物。

在其他非限制性實施例中，本發明預混迪美得托咪汀組合物可在(例如)青光眼治療中投與至患者，以降低眼內壓(如美國專利案第5,304,569號中所述)。

在某些實施例中，本發明預混迪美得托咪汀組合物不包含除迪美得托咪汀以外之任何其他活性成分或治療劑。

在本發明之某些非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物可在一段時間內以單一連續劑量投與。例如，可靜脈內投與該預混迪美得托咪汀組合物達約1至約10分鐘、或約1至約20分鐘、或約1至約30分鐘、或約1至約2小時、或約1至約3小時、或約1至約4小時、或約1至約5小時、或約1至約6小時、或約1至約7小時、或約1至約8小時、或約1至約9小時、或約1至約10小時、或約1至約11小時、或約1至約12小時、或約1至約13小時、或約1至約14小時、或約1至約15小時、或約1至約16小時、或約1至約17小時、或約1至約18小時、或約1至約19小時、或約1至約20小時、或約1至約21小時、或約1至約22小時、或約1至約23小時、或約1至約24小時之時間，且投與劑量係在約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約4.5

$\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約3 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約2.5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約2 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約1.5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約1 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約0.5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約0.25 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間。

在本發明之其他非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物可在一段時間內先後以負荷劑量及維持劑量投與。例如，該負荷劑量可包括以第一劑量投與該預混迪美得托咪汀組合物達第一時間，接著以第二劑量投與該維持劑量達第二時間。可投與該負荷劑量達約1至約5分鐘、或約1至約10分鐘、或約1至約15分鐘、或約1至約20分鐘、或約1至約25分鐘、或約1至約30分鐘、或約1至約45分鐘、或約1至約60分鐘之時間。在該負荷劑量後，可以單一連續劑量形式投與該維持劑量達如上所述之時間。

在某些非限制性實施例中，當以單一連續、負荷或維持劑量投與時，該預混迪美得托咪汀組合物係投與約1小時至約7天、或1小時至約4天、或1小時至約48小時、或1小時至約36小時、或1小時至約24小時、或1小時至約12小時之時間。

在某些非限制性實施例中，當以單一連續、負荷或維持劑量投與時，該預混迪美得托咪汀組合物係投與約24小時至約120小時、或約24小時至約108小時、或約24小時至約96小時、或約24小時至約72小時、或約24小時至約48小時、或約24小時至約36小時之時間。

當先後以負荷劑量及維持劑量投與時，該負荷劑量及/或維持劑量可為在約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約4.5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約3 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約2.5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約2 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約1.5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005

$\mu\text{g/kg/hr}$ 與約1 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約0.5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間、或約0.005 $\mu\text{g/kg/hr}$ 與約0.25 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間之劑量。

在一較佳非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物係先後以負荷劑量及維持劑量投與，其中該負荷劑量為約1 $\mu\text{g/kg/hr}$ 且持續約10分鐘之時間，繼之以約0.2 $\mu\text{g/kg/hr}$ 至約1 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間(更佳地，在約0.2 $\mu\text{g/kg/hr}$ 至約0.7 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間)之維持劑量。

在其他較佳非限制性實施例中，該預混迪美得托咪汀組合物係先後以負荷劑量及維持劑量投與，其中該負荷劑量為約0.5 $\mu\text{g/kg/hr}$ 且持續約10分鐘之時間，繼之以約0.2 $\mu\text{g/kg/hr}$ 至約1 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間(更佳地，在約0.2 $\mu\text{g/kg/hr}$ 至約0.7 $\mu\text{g/kg/hr}$ 之間)之維持劑量。

在某些非限制性實施例中，以單一連續、負荷或維持劑量投與之預混迪美得托咪汀組合物之劑量係藉由滴定法測量，直至實現所需效果。

在一些患者中，藉由投與本發明之預混迪美得托咪汀組合物所實現之鎮靜品質可係獨特。在一非限制性實例中，藉由該預混迪美得托咪汀組合物鎮靜之患者係可喚醒且經定向。該患者可係清醒且能對問題作出回應。該患者係有意識且可忍受氣管內插管。若需要或希望較深之鎮靜程度，則可增加本發明組合物之投與劑量，以使該患者轉入較深程度的鎮靜中。

在某些非限制性實施例中，可將一定量本發明組合物投與至需要鎮靜、抗焦慮、止痛或血液動力穩定之非機械通氣患者，以使患者獲得鎮靜、抗焦慮、止痛或血液動力穩定的效果。

5. 實例

以下實例係僅說明本發明所揭示之標的物，且不應將其視為以任何方式限制本發明範圍。

實例1：選擇用於預混迪美得托咪汀醫藥組合物之包裝組件

為確定含於0.9% NaCl中之4 µg/ml預混迪美得托咪汀組合物之適宜主要包裝組件，在各種組態中進行安定性研究，其包括玻璃小瓶、安瓿、塑料可撓性容器(CR3彈性體共聚酯醚容器(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)、PVC(聚氯乙烯)容器及VisIV™塑料容器(Hospira, Inc., Lake Forest, IL))及Ansyr®注射器(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)。製備一批含於0.9% NaCl中之預混濃度為4 µg/ml之預混迪美得托咪汀組合物。將溶液裝入20 ml安瓿、50 ml玻璃小瓶、100 ml PVC可撓性容器、100 ml CR3彈性體共聚酯醚可撓性容器(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)、50 ml VisIV™塑料(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)可撓性容器及10 ml Ansyr®注射器(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)中，且對所有組態進行高壓蒸汽處理。測定無菌樣品之pH及效力(利用HPLC法)。亦在5個月之時間內評估經高壓蒸汽處理之樣品在加速條件(40°C/75%RH)下之安定性(表1)。

利用HPLC法評估效力。滅菌後效力值係在73-88%之範圍內。在6.0之處理中結果後，溶液pH係在4.7-6.2之間變化。檢測儲存在環境條件下之兩週樣品之pH、效力及相關物質。將兩週效力結果視為時間零點結果，因為該4 µg/ml調配物在室溫下超過兩週後仍保持安定。不同組態在時間零點下之效力結果之比較顯示：在滅菌後，填充於CR3彈性體共聚酯醚袋(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)及VisIV™塑料袋(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)中之預混迪美得托咪汀組合物之效力係下降(表1)。

亦在5個月之時間內評估經高壓蒸汽處理的樣品在加速條件(40°C/75%RH)下之安定性(表1)。在加速條件下五個月後，玻璃安瓿及小瓶中之預混迪美得托咪汀組合物之效力係維持在約98%，而在注射器中之實測值為約90%。在PVC及CR3彈性體共聚酯醚袋(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)中，在最初效力損失後，在五個月期間未發現進

一步的效力損失。

表1：呈生理鹽水調配物之 4 µg/ml預混迪美得托咪汀組合物之安定性

	2週/25℃		1個月 /40℃		2個月 /40℃	3個月 /40℃	5個月 /40℃
	平均效力 (%)	pH	平均效力 (%)	pH	平均效力 (%)	平均效力 (%)	平均效力 (%)
安瓿	99.0	5.0	99.0	5.6	97.7	98.3	98.7
小瓶	98.2	6.7	99.4	6.3	98.0	98.3	98.6
注射器	95.0	5.5	94.6	5.7	92.2	89.5	90.8
CR3	80.2	4.7	79.5	4.8	NT	75.3	79.2
PVC	79.9	4.8	81.4	4.6	NT	79.0	76.7
Vis-IV™	95.8	5.9	92.8	5.8	NT	94.0	NT

NT—未檢測

研究高壓蒸汽處理期間PVC袋及CR3彈性體共聚酯醚袋(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)中之效力損失之原因。對填充於PVC及CR3彈性體共聚酯醚袋(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)中之高壓蒸汽處理型預混迪美得托咪汀組合物之相關物質測試顯示：發生效力下降之原因並不在於降解，因為雜質總百分比遠小於20%(表2)。效力損失可能係由於藥物因吸附作用(限於可撓性袋之表面)及/或吸收作用(不限於表面)而進入可撓性袋中。為證實該吸收/吸附現象，排空顯示20%效力損失之CR3彈性體共聚酯醚袋(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)及PVC袋並以MeOH進行沖洗。檢測該沖洗溶劑中之迪美得托咪汀。自CR3彈性體共聚酯醚袋(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)回收到幾乎所有藥物(此指示吸附作用)，且自PVC袋回收到僅1%的藥物(此指示吸收作用)，因為藥物溶解於DEHP中。

相關物質結果顯示VisIV™塑料袋(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)中之預混迪美得托咪汀組合物具有高雜質濃度(表2)，其高於在安瓿、小瓶、注射器、PVC袋及CR3彈性體共聚酯醚袋(Hospira, Inc.,

Lake Forest, IL)中所觀察到之濃度。

表2：4 µg/ml預混迪美得托咪汀組合物之雜質結果

	2週/25℃ 總雜質(%)	1個月/40℃ 總雜質(%)
安瓿	0.66%	0.54%
小瓶	0.02%	NT
注射器	0.49%	1.48%
CR3	2.61%	5.88%
PVC	2.26%	NT
VisIV™	19.08%	7.02%

實例2：ADDVantage®PVC(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)混合系統之開發

在此研究中，向三個250 ml ADDVantage®PVC袋(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)中加入10 ml迪美得托咪汀濃縮物(100 µg/ml)，以獲得4 µg/ml之最終濃度。作為對照，以相同方式對玻璃瓶進行加料。在完全混合該等樣品後，獲取分液以供後續效力分析使用。接著使該袋子靜置於試驗臺上，以用於各種間隔測試。結果顯示在最初混合階段後出現效力下降並在此後略微下降(表3)。

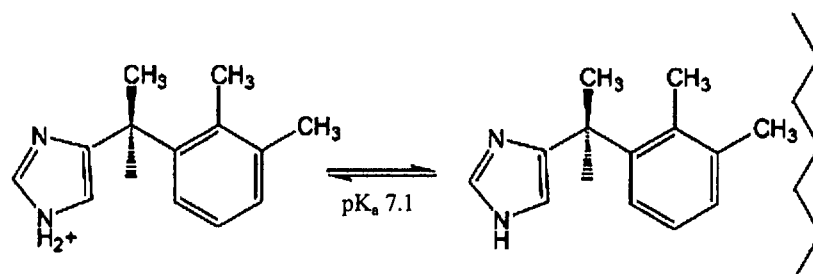
表3：4 µg/ml預混迪美得托咪汀組合物ADDVantage®PVC袋(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)混合物研究

混合後時間	與對照相比之損失%*
立即	5.3
4小時	5.6
8小時	6.0
24小時	5.5
48小時	5.8
72小時	6.0
7天	6.1

*與玻璃瓶相比之三個加料袋之平均值。

實例3：預混迪美得托咪汀組合物調配物之改良

預混迪美得托咪汀組合物調配物之pH可影響迪美得托咪汀分子之吸附。迪美得托咪汀之游離鹼形式之吸附作用更強。在較低pH~4.0下，大多數迪美得托咪汀係呈離子化形式，其使吸附作用最小化且由此使效力損失降至最低。測試緩衝調配物，以確定是否可最大限度地減少可撓性袋中之效力損失。



利用乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽及抗壞血酸鹽緩衝劑製備不同pH(3.0、3.4、4.0及4.5)之緩衝調配物。因為迪美得托咪汀之pKa為約7.1，所以在此pH下該分子可能充分質子化以延遲吸附。在所有情況下，高壓蒸汽滅菌後之效力值下降約10%；就實例1之未緩衝調配物所觀察之20%降低而言，此為改良。

在第二研究中，將添加劑與預混迪美得托咪汀組合物調配在一起，以防止迪美得托咪汀吸附至CR3彈性體共聚酯醚(Hospira, Inc., Lake Forest, IL)。測試以下添加劑：乙醇、苯甲醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、PEG 1000、聚山梨醇酯20及80、丙二醇。所製備之調配物包含添加劑於經緩衝及未經緩衝的預混迪美得托咪汀組合物中。此等再調配策略皆減少效力損失。

進行4 µg/ml預混迪美得托咪汀組合物(未經緩衝的鹽水調配物)於玻璃小瓶及安瓿中在25°C儲存9個月後之安定性測試。與最初測量值相比，效力保持相對不變。此外，樣品中所檢測到之最大單一雜質係以0.06%之濃度存在。

實例4：預混迪美得托咪汀組合物之安定性

檢測迪美得托咪汀鹽酸鹽對酸性、鹼性、氧化及光解壓力之安

定性。為證實迪美得托咪汀(甚至在以極低濃度(ppm或µg/ml濃度)存在時)之彈性，使迪美得托咪汀之稀釋溶液(約13.3 µg/ml)分別經受酸性、鹼性、氧化及光解壓力，且接著以0.9%氯化鈉稀釋至4 µg/ml之最終標稱濃度，並藉由具有用於光譜峰純度分析之光電二極體陣列(PDA)檢測器之HPLC分析。一式兩份地注射各樣品。表4中列出壓力條件。

表4：壓力條件

壓力條件	描述
酸	將5.0 ml 40 µg/ml迪美得托咪汀鹽酸鹽原液*及10 ml 5 N鹽酸添加至20 ml閃爍瓶中。將該小瓶置於60℃烘箱中8小時。接著以0.9% NaCl將該溶液稀釋至4 µg/ml。
鹼	將5.0 ml 40 µg/ml迪美得托咪汀鹽酸鹽原液*及5 ml 2 N氫氧化鈉添加至20 ml閃爍瓶中。將該小瓶置於60℃烘箱中4小時。接著以0.9% NaCl將該溶液稀釋至4 µg/ml。
熱	將5.0 ml 40 µg/ml迪美得托咪汀鹽酸鹽原液*添加至20 ml閃爍瓶中。將該小瓶置於60℃烘箱中8小時。接著以0.9% NaCl將該溶液稀釋至4 µg/ml。
H ₂ O ₂	將5.0 ml 40 µg/ml迪美得托咪汀鹽酸鹽原液*及5 ml 0.3%過氧化氫添加至20 ml閃爍瓶中。將該小瓶置於60℃烘箱中8小時。接著以0.9% NaCl將該溶液稀釋至4 µg/ml。
光	將5.0 ml 40 µg/ml迪美得托咪汀鹽酸鹽原液*添加至20 ml閃爍瓶中並置於光化學反應裝置中24小時。接著以0.9% NaCl將該溶液稀釋至4 µg/ml。
對照	將5.0 ml 40 µg/ml迪美得托咪汀鹽酸鹽原液*添加至20 ml閃爍瓶中。該小瓶不接受任何壓力條件。接著以0.9% NaCl將該溶液稀釋至4 µg/ml。

*在0.9% NaCl溶液中製備迪美得托咪汀鹽酸鹽之原液。

峰純度分析顯示：在所有壓力條件下，母峰係光譜純型，此證實了在特定條件下所進行之分析。參見表5中之效力結果。

在氧化條件下，與對照樣品相比，樣品顯示最高降解量(12.7%)。在製造及包裝期間應採取適當預防措施，以防止氧化壓力。

熱壓力研究顯示該預混迪美得托咪汀組合物在高溫下係安定。藉由加速安定性研究同樣證實此結果，其中效力值歷時6個月時間仍在存放期限規格內。另外，該預混迪美得托咪汀組合物為最終滅菌產物。因此，預期若該預混迪美得托咪汀組合物在運輸或儲存期間曝露於溫度漂移，其將保持安定。

表5：強降解結果

樣品ID	分析
對照樣品	98.4%
酸性樣品	95.2%
鹼性樣品	93.8%
熱樣品	98.4%
氧化樣品	85.7%
光樣品	92.0%

實例5：預混迪美得托咪汀組合物調配物之製法

可根據以下方法製備4 µg/ml預混迪美得托咪汀組合物：將注射用水添加至混合槽中至最終體積之約110%，並加熱至80℃。在該槽中開始噴射氮氣並在整個製造過程中持續。接著使注射用水冷卻並自該槽回收足量水，以在該混合槽中留下最終體積之90%。接著將迪美得托咪汀鹽酸鹽添加至該槽中，並混合不少於15分鐘。接著添加氯化鈉並混合。接著將該溶液分成批量大小。然後，評估製程中樣品之pH及效力。持續進行氮氣保護。

過濾迪美得托咪汀組合物

過濾該迪美得托咪汀溶液，然後將其裝入臨床醫師用容器中。就20 ml批料而言，使溶液濾過Pall Nylon 66(具有預過濾器之0.45 µm過濾膜)。就50及100 ml批料而言，使溶液濾過Nylon 66(具有預過濾器之0.22 µm過濾膜)。利用Pall Nylon 66 0.45 µm過濾器進行過濾器相容性研究。確定在52小時再循環後，過濾器對該預混迪美得托咪汀組

合物產物具有極少乃至無影響。長期接觸此等過濾材料未使該藥品產生任何顯著的效力或pH變化(參見表6)。此外，該等過濾器在接觸前後之起泡點並無變化。

表6：過濾器相容性測試

測試時間樣品	Pall Nylon 66過濾器(Pall corp., Port Washington, NY)	
	效力(%)	pH
預過濾槽(0小時)	99.8	6.30
5分鐘靜態過濾器保持樣品	97.3	6.01
1小時槽	99.4	6.17
6小時槽	99.1	6.18
8小時槽	99.2	6.23
25小時槽	98.9	6.24
52小時槽	99.3	6.17

填充期間之氮氣保護

在填充前，視情況用過濾氮氣沖洗自溶液製造至填充之傳送線。在開始填充產物前，用氮氣清洗填充設備(包括所有傳送線)。使過濾氮氣氣氛保持在緩衝瓶之頂部空間中。填充後，用氮氣填充該容器之頂部空間，以使該頂部空間具有不超過5%的氧氣。

保持時間

- 以下時間限制將應用於製造標的藥品：
- 過濾及填充總時間：NMT(不超過)16小時
- 製造總時間(自混合至填充結束)：NMT24小時

滅菌

對該預混迪美得托咪汀組合物進行最終滅菌。採用在121-124℃下曝露15-30分鐘對裝有該組合物之小瓶進行高壓蒸汽處理。

容器封閉系統

可以三種組態製造4 µg/ml預混迪美得托咪汀組合物：20 ml填充於20 ml小瓶中、50 ml填充於50 ml小瓶中及100 ml填充於100 ml小瓶

中。下表7、8及9中列出供該等20 ml、50 ml及100 ml組態使用之包裝組件之實例。

表7：用於4 µg/ml預混迪美得托咪汀組合物之容器封閉系統，20 ml

主要包裝材料
Kimble USP I型透明管玻璃小瓶，經硫處理，20 mm，20 ml(Kimble Chase, Vineland, NJ)
West 4432/50 Teflon 2塗層灰色橡膠封蓋(瓶塞)，20 mm(West Pharmaceutical Services, Inc.)
密封，Flip-Off ®(藍色或灰色)彈性體瓶塞，20 mm(West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA)

表8：用於4 µg/ml預混迪美得托咪汀組合物之容器封閉系統，50 ml

主要包裝材料
Gerresheimer USP I型玻璃小瓶(瓶子)，經硫處理，28 mm，50 ml(Gerresheimer Glass Inc., Vineland, NJ)
具有OmniflexPlus®氟聚合物塗層之Helvolet FM 259/0灰色橡膠封蓋(瓶塞)，28 ml(Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)
鋁密封件，頂封組件，3片式，28 ml

表9：用於4 µg/ml預混迪美得托咪汀組合物之容器封閉系統，100 ml

主要包裝材料
Gerresheimer USP I型玻璃瓶，經硫處理，100 ml(Gerresheimer Glass Inc., Vineland, NJ)
具有OmniflexPlus®氟聚合物塗層之Helvolet FM 259/0灰色橡膠封蓋(瓶塞)，28 ml(Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)
鋁密封件，頂封組件，3片式，28 ml

批量配方

下表10及11顯示用於4 µg/ml預混迪美得托咪汀(迪美得托咪汀鹽酸鹽)組合物(20、50及100 ml規格)之登記批次及商業批次之定性及定量批量配方之實例。

表10：用於4 µg/ml預混迪美得托咪汀鹽酸鹽組合物之批量配方，20 ml

組分	登記安定批次大小	最大商業批次大小
迪美得托咪汀鹽酸鹽	2.832 mg	25.96 mg
氯化鈉	5.4 g	49.5 g

USP注射用水	補足至600公升	補足至5500公升
氮NF ³	A.R.	A.R.

q.s.=足量

A.R.=視需要

調整至100%基準。

藥品成品之最終pH為4.5-7.0。

在製造期間使用氮氣置換空氣(即，覆蓋調配物及填充小瓶頂部空間)。

表11：用於4 µg/ml預混迪美得托咪汀鹽酸鹽組合物之批量配方，50及100 ml

組分	登記安定批次大小	最大商業批次大小
迪美得托咪汀鹽酸鹽	4.72 mg	33.04 mg
氯化鈉	9 g	63 g
USP注射用水	補足至1000公升	補足至7000公升
氮NF ³	A.R.	A.R.

q.s.=足量

A.R.=視需要

調整至100%基準。

藥品成品之最終pH為4.5-7.0。

在製造期間使用氮氣置換空氣(即，覆蓋調配物及填充小瓶頂部空間)。

製程中規格

表12中顯示在4 µg/ml預混迪美得托咪汀組合物之製造過程期間之製程中控制之實例

表12：製程中規格

單元操作	製程中控制/測試	步驟或方法	製程中限制
溶液製備 (混合)	pH	USP<791>	4.5-7.0
	分析	HPLC	94-106%

填充過程	重量/體積控制	根據SOP進行填充 重量/體積檢查	滿足要求
------	---------	----------------------	------

表13中列出對4 µg/ml預混迪美得托咪汀組合物進行物理、化學及生物測試之最終產物限制之一實例。

表13：預混迪美得托咪汀組合物規格

測試	接受標準	
澄清度	溶液澄清。在細心檢查時，溶液不含一或多種可見顆粒	
分析	90.0%-110.0%(9.00 mg/ml-1.10 mg/ml)	
顏色	無色	
pH	4.5-7.0	
體積	標稱值	可接受範圍
	20 ml	20.5-22.5 ml
	50 ml	50.0-54.5 ml
	100 ml	102.0-108.0 ml
光學純度	NMT 1.0%	
相關物質：		
A.個別	A. NMT 0.5%	
B.總計	B. NMT 1.0%	
氯化鈉	90.0%-110.0%(8.1 mg/ml-9.9 mg/ml)	
顆粒物質	NMT 25/ml ³ 10 mm	
	NMT 3/ml ³ 25 mm	
無菌性	滿足USP要求	
細菌內毒素	NMT 0.08 EU/ml	

實例6：玻璃小瓶之瓶塞選擇

目的係獲得三種規格之Precedex®(迪美得托咪汀鹽酸鹽， Hospira, Inc., Lake Forest, IL)預混注射液(4 µg/ml)：20 ml、50 ml及 100 ml。Precedex®濃縮物注射液(100 µg/ml)當前係以具有West 4416 Tefton塗層彈性體瓶塞(West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA)之2 ml玻璃小瓶出售。

評估未經塗佈的輸液瓶塞。對28 mm Helvoet 5330橡膠瓶塞 (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)、EDPM橡膠瓶塞 (EPSI, Franksville, WI)及West 4432彈性體瓶塞(West Pharmaceutical

Services, Inc.)進行探究。在進行可行性測試期間，觀察效力損失及瓶塞可萃取物。藉由對 West 4588/40 FluroTec®彈性體瓶塞 (West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA)進行可行性研究，比較塗層瓶塞與無塗層瓶塞 (West 4432及 Helvoet 5330)之性能。結果顯示：使用塗層瓶塞比使用無塗層瓶塞具有顯著效益。使用塗層瓶塞時之效力係保持安定。因此，就 Precedex®注射液而言，計畫採用塗層瓶塞，以模仿當前產品並防止任何藥品吸附。

評估 Helvoet FM259/0 OmniflexPlus®氯聚合物塗層橡膠瓶塞 (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)。化學相容性測試係有利；經高壓蒸汽處理後，未觀察到效力或pH發生變化，且未檢測到顯著量之雜質。檢測 Helvoet 之 OmniflexPlus®塗層瓶塞，以確定在以皮下注射針刺穿數次時該瓶塞之自密封性。此係一種染料進入測試。該新型瓶塞/小瓶/3片式頂封件組合通過該測試。Helvoet OmniflexPlus®塗層瓶塞以所需之80 psi標準通過落基山(Rocky Mount)壓力測試。此外，藉由用於功能測試之 Tech Ops評估此等瓶塞、小瓶及頂封件，以確認該等瓶塞可在不被推入小瓶中之情況下經刺穿。所有測試均顯示該等瓶塞係可用。

藉由製備一批4 µg/ml Precedex®注射液並將其裝入具有 Helvoet OmniflexPlus®瓶塞之50 ml小瓶中，接著進行高壓蒸汽處理，進行可行性安定性研究。將樣品儲存在加速(40°C/75%相對濕度，倒置)及長期(25°C/60%相對濕度)條件下。最初測試顯示：無效力損失，無pH變化，且實質上無可測雜質。倒置儲存於40°C下之樣品之1個月安定性測試顯示效力略有下降(2%)。此效力下降趨勢在加速條件下持續2個月，且效力又下降2%。在加速條件下3個月後，效力值與第2個月相比保持不變，此顯示效力值已趨於平穩。就長期安定性條件(25°C/60%相對濕度)而言，在最初3個月儲存期間觀察到類似的效力

下降趨勢，但下降百分比更小。在長期條件下儲存三個月後，總效力下降百分比為1.1%。儲存於加速及長期條件下之樣品之4及5個月安定性測試證實：效力值已幾乎趨於平穩，且效力值小幅下降。在1個月雜質測試期間，觀察到總量超過藥品峰之0.5%之諸多小雜質峰。製備安慰劑批料，以確認該等峰是否與瓶塞或藥物有關。結果顯示雜質係與瓶塞有關。

亦評估用於4 mcg/ml Precedex®預混注射液之塑料小瓶。採用兩種類型之塑料小瓶：CZ樹脂及聚丙烯小瓶。對該兩種塑料小瓶使用West 4432 Teflon塗層20 mm彈性體瓶塞(West Pharmaceutical Services, Inc.)。測定裝於塑料小瓶中並在加速條件下儲存3個月時間之4 mcg/ml Precedex®注射液之pH、效力及雜質。觀察到類似的效力下降趨勢。發現CZ樹脂小瓶及聚丙烯小瓶之總雜質%在3個月時間內皆增加，但CZ樹脂小瓶之總雜質%係低於聚丙烯小瓶。就效力下降及總雜質而言，發現CZ樹脂小瓶與聚丙烯小瓶相比係更佳。

由於該藥物係以如此低濃度(4 µg/ml)存在，故甚至ppb濃度之雜質亦將對雜質極限具有顯著貢獻。另外，已開發Precedex®相關物質方法以檢測ppb濃度之有機雜質。此方法需要在210 nm之非識別性低波長及500 µl之高注射體積下進行檢測，其使得可高度敏感地檢測任何有機雜質(包括瓶塞可萃取物)。

可萃取物

West 4432/50 Teflon 2塗層彈性體瓶塞(West Pharmaceutical Services, Inc.)

將West 4432/50 Teflon 2塗層彈性體瓶塞(20 mm)用於4 µg/ml Precedex®注射液(20 ml規格)。基於藥典生物、生理化學及其他特性測試，該等瓶塞已符合使用條件。Precedex®注射液之相關物質測試尚未顯示超過NMT 0.2%規格之任何未識別峰，此表明就此容器封閉

系統中之Precedex®注射液而言，可萃取物係不成問題。

Helvoet FM 259/0 Omniflex®氟聚合物塗層橡膠瓶塞(Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)

將Helvoet Omniflex®氟聚合物塗層FM 259/0灰色溴化丁基28 mm橡膠瓶塞(Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)(即用型)用於4 µg/ml Precedex®注射液(50及100 ml規格)。基於所進行之藥典生物、生理化學及其他特性測試，該等瓶塞已符合使用條件。

在申報批次的Precedex® 4 µg/ml注射液之相關物質分析期間，在50及100 ml規格樣品之層析圖中觀測到未識別雜質峰。在研究造成「未識別雜質峰」之化學成分源期間，發現此等峰同樣出現在填充於具有Helvoet FM 259/O橡膠瓶塞(Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)之50 ml小瓶中之0.9% NaCl安慰劑調配物之層析圖中，但未出現在裝在玻璃安瓿中之0.9% NaCl安慰劑調配物之層析圖中。此外，在藉由Precedex®相關物質方法分析之Helvoet FM 259/O橡膠瓶塞(Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)萃取物溶液之層析圖中觀察到相同峰。該萃取物係藉由在300 ml純水中對30個瓶塞進行高壓蒸汽處理(121°C，持續60分鐘)來製備，此獲得2 cm²瓶塞面積萃取物/ml水。此等調查研究之結果證實在特定相對滯留時間下所觀察到之「未識別雜質峰」係與迪美得托咪汀鹽酸鹽無關，而係來自用於容器/封閉系統之Helvoet橡膠瓶塞之可萃取物。預期當使用高敏性LC-UV 210 nm相關物質方法檢測高效極低濃度(4 µg/ml)產物時，將檢測到如此低檢測極限之瓶塞萃取物(即ppb濃度)。

經測定，造成特定相對滯留時間下之峰之化學成分係來自28 mm Helvoet FM 259/O橡膠瓶塞(Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)(用於50及100 ml Precedex®注射液之容器封閉系統之部分)之可萃取物。另外，在裝於安瓿中之迪美得托咪汀鹽酸鹽或

Precedex®注射液之強降解樣品之層析圖中，於此等特定相對滯留時間下未發現峰。因此，在計算單一最大相關物質及總相關物質時，可排除在以下相對滯留時間範圍內之峰：0.71-0.80、1.10-1.30、1.50-1.80。

在試圖確定所觀察到的個別可萃取物及總可萃取物之最高濃度之數量時，使用迪美得托咪汀鹽酸鹽作為所有瓶塞可萃取物之擬似標準。因為，無法識別造成Precedex®相關物質分佈中之該等峰之Helvoet FM 259/O 橡膠瓶塞 (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)可萃取物。在6個月安定性測試期間，在於30°C /65%相對濕度下儲存3個月之Precedex®安定性樣品中觀察到最高%之可萃取物。測得最大個別可萃取物峰面積%係0.95%或38 ppb，而藉由將0.71-0.80、1.10-1.30、1.55-1.80之RRT下之所有峰之峰面積%相加算得總可萃取物峰面積%為2.7%或108 ppb。

Helvoet FM 259/O 橡膠瓶塞 (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)通過「注射用彈性體封閉」測試。根據Helvoet技術文件，就100 cm²之總表面積而言，測得可萃取物之總量為0.8 mg/100 ml或8 ppm。28 mm Helvoet瓶塞之表面積為約6.45 cm²，因此，各28 mm Helvoet FM 259/O 橡膠瓶塞 (Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)之可萃取物之總可接受量的平均值將為0.05 mg/100 ml或500 ppb。此外，根據USP，純水中之總有機含量不應超過0.5 mg/L或500 ppb。在Precedex®注射液中所觀察到之可萃取物之最高濃度係比純水中可萃取物之可接受濃度及合格Helvoet瓶塞中可萃取物之可接受濃度低至少5倍。

對Helvoet瓶塞萃取物進行USP「活體外細胞毒性測試」及USP「皮內測試及全身注射測試」。結果顯示瓶塞滿足此等測試之要求，此證實該等瓶塞及任何瓶塞相關可萃取物之安全性。再對用於申報批

次之Helvoet 28 mm瓶塞進行「活體外細胞毒性測試」，以證實該等瓶塞之安全性。該瓶塞萃取物係藉由在0.9% NaCl中對瓶塞進行高壓蒸汽處理(在121℃下持續1小時)以獲得2 cm²瓶塞表面積萃取物/ml水而製備。此萃取條件模擬Precedex®注射液製造條件，且同時滿足USP「活體外細胞毒性測試」之萃取要求。在0.9% NaCl中調配Precedex®注射液且在121℃下對封閉容器中之Precedex®注射液進行高壓蒸汽處理20-40分鐘。此外，在研究「未識別雜質峰」之來源時，Helvoet FM 259/O橡膠瓶塞(Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)水性萃取物係藉由在121℃下高壓蒸汽處理該等瓶塞1小時來製備，且然後藉由Precedex®相關物質方法來測試。結果顯示：造成該等峰之化學成分係同樣存在於Helvoet FM 259/O橡膠瓶塞(Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)水性萃取物中。該等瓶塞通過USP 87測試，此顯示該等瓶塞可萃取物係無細胞毒性。

根據Helvoet Pharma，已將Helvoet FM 259/O Omniflex®氟聚合物塗層橡膠瓶塞(Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)用於其他市售產品，且尚未報導因瓶塞可萃取物所引起之毒性問題之案例。

可萃取物之識別

為分析可萃取物之特徵並識別其等，已作出很大努力。Helvoet可萃取物報告列出數種可能的可萃取化合物。已自Helvoet列表中選出最有可能造成Precedex®層析圖中所觀察到之峰之化合物：

BHT

Irganox-1076

Irganox-1010

硬脂酸

棕櫚酸

硫

獲得此等化合物之樣品，且利用Precedex®相關物質方法製備溶液並注入HPLC中。此等化合物與Precedex®樣品層析圖中瓶塞可萃取物峰之相對滯留時間均不匹配。一般而言，上述物質均過於疏水(在具有用於該方法之等濃度移動相(40%水性磷酸鹽緩衝劑pH 7.0/60%甲醇)之C18管柱上滯留過久)。

由於在Helvoet FM 259/O橡膠瓶塞(Helvoet Pharma, Datwyler USA, Pennsauken, NJ)萃取物溶液之層析圖中同樣觀察到此等峰，故如下製備濃縮瓶塞萃取物溶液：首先在純水中高壓蒸汽處理大量瓶塞，接著藉由液-液萃取將萃取物濃縮於二氯甲烷中，且隨後進行旋轉蒸發並將殘餘物再懸浮於少量體積的甲醇/水中。此濃縮瓶塞萃取物之LC-UV分析顯示如Precedex®層析圖中所觀察到之相同受關注峰，但其濃度係高得多(峰大小大約100倍)。接著，利用具有陽離子模式電噴霧源之Waters Q-TOF儀器藉由LC-MS分析此濃縮萃取物溶液，並在質譜TIC層析圖中觀察到所關注峰之至少一者；已獲得該峰之質譜，且其在 m/z 158下顯示具有可能為分子離子峰之峰；該峰之精確質量分析及其同位素峰之圖案預測一些實驗式。已對具有此等實驗式及在橡膠工業中之已知用途之化合物進行測試，但未獲得成功。

製備該等瓶塞之溶劑萃取物並藉由氣相層析質譜法進行分析。分析顯示存在兩種Helvoet先前所指出之低分子量橡膠寡聚物。無法購得此等寡聚物以進行識別確認；然而，其疏水特性使其不可能在相關物質HPLC方法中於迪美得托咪汀附近洗脫。

藉由組合自瓶塞萃取物之重複HPLC分離收集之多種溶離份單離純可萃取物樣品。藉由直接探針質譜分析法及氣相層析質譜分析法來獲得EI+質譜之嘗試係不成功，此顯示該瓶塞可萃取物係非揮發性且可能係熱不安定。

藉由IR及元素分析法分析該純可萃取物樣品。此等技術皆顯示該可萃取物僅包含碳、氧及氫。未觀察到氮、硫或任何其他雜原子之指示信息。

發揮各種功能之化學添加劑(包括塑化劑、填充劑等)係作為可萃取物觀察到之化學實體之最顯著來源。存在若干原因使得識別該等可萃取物具有挑戰性且有時係不可能。各功能添加劑類別包含來自若干分子結構之代表。例如，以抗降解劑種類、亞類抗氧化劑為例，其包括芳香胺、空間受阻苯酚、亞磷酸鹽、亞膦酸鹽及硫醚。使情況進一步複雜的是，化學添加劑通常並非純化合物，而係相關結構之混合物。例如，「松香酸」(一種用於特定類型橡膠之有機化學填充劑)實際上係化學實體之複合混合物，所有化學實體皆可作為可萃取物/可浸出物出現。化學添加劑亦可在混合過程期間或之後在橡膠/聚合物基質中發生反應並降解。就此而言，一實例係三價磷或磷酸鹽抗氧化劑(其常見商標名為Irgafos 168)。此化合物與氧化劑(諸如氫過氧化物)發生反應且由此將其破壞，從而形成相應的五價磷物質或磷酸鹽。

除前述物質之外，在分析可萃取物/可浸出物時，亦必須考慮以下各者：

- 源自不完全聚合反應之單體及高分子量寡聚物。
- 表面殘留物，諸如金屬罐及容器表面上之重油及脫脂劑。
- 容器封閉組件製造機械表面上之化學添加劑，諸如脫模劑、抗靜電劑及防滑劑等。

本發明並不限於由本文所述之特定實施例所界定之範圍內。事實上，除彼等文中所述者以外，熟習此項技術者將自以上描述明瞭本發明之各種改良。該等改良係意欲涵蓋於隨附申請專利範圍之範圍內。

專利、專利申請案、公開案、產品描述及方案係在本申請案之

全文中引用，其揭示內容全部以引用的方式併入本文中以用於所有目的。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

1. 一種用於非經腸投與個體之即用型液體醫藥組合物，其包含約0.005至約50 $\mu\text{g/ml}$ 濃度之迪美得托咪汀(dexmedetomidine)或其醫藥上可接受之鹽及氯化鈉，置於密封玻璃容器中，其中該即用型液體醫藥組合物係不經稀釋投與至該個體。
2. 一種用於非經腸投與個體之即用型液體醫藥組合物，其包含迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽及氯化鈉，置於密封玻璃容器中，其中該液體醫藥組合物當儲存在該玻璃容器中至少五個月時，迪美得托咪汀的濃度中展現出不大於約2%的降低，且其中該即用型液體醫藥組合物係不經稀釋投與至該個體。
3. 如請求項2之即用型液體醫藥組合物，其中該迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽之濃度為約0.005至約50 $\mu\text{g/ml}$ 。
4. 如請求項1或2之即用型液體醫藥組合物，其中該迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽之濃度為約0.05至約15 $\mu\text{g/ml}$ 。
5. 如請求項1或2之即用型液體醫藥組合物，其中該迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽之濃度為約0.5至約10 $\mu\text{g/ml}$ 。
6. 如請求項1或2之即用型液體醫藥組合物，其中該迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽之濃度為約1至約7 $\mu\text{g/ml}$ 。
7. 如請求項1或2之即用型液體醫藥組合物，其中該迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽之濃度為約4 $\mu\text{g/ml}$ 。
8. 如請求項1或2之即用型液體醫藥組合物，其中該氯化鈉係在約0.01與約2.0重量%之間之濃度。
9. 如請求項8之即用型液體醫藥組合物，其中該氯化鈉係以約0.9重量%之濃度存在。
10. 如請求項1或2之即用型液體醫藥組合物，其中該組合物係調配

成選自由20 ml、50 ml及100 ml組成之群之總體積。

11. 一種如請求項1至10中任一項組合物之用途，其係用於製造提供給有需要患者鎮靜或止痛之藥劑。
12. 如請求項11之用途，其中該組合物可在圍手術期投與。
13. 如請求項12之用途，其中該組合物可在術前或術後投與。
14. 如請求項11之用途，其中該組合物可投與至在加護病房中的患者。
15. 如請求項11之用途，其中該組合物可投與至非機械通氣或經插管的患者。
16. 如請求項11之用途，其中該病患係患有危重病。
17. 如請求項11之用途，其中該組合物係靜脈投與地輸注。
18. 如請求項11之用途，其中該組合物係作為抗焦慮、抗高血壓劑或輔助麻醉投與。
19. 如請求項11之用途，其中該組合物係作為止痛劑投與。
20. 如請求項11之用途，其中該組合物係作為鎮靜劑投與。

申請專利範圍

1. 一種用於非經腸投與個體之即用型液體醫藥組合物，其包含約 0.005 至約 50 $\mu\text{g/ml}$ 濃度之迪美得托咪汀(dexmedetomidine)或其醫藥上可接受之鹽及氯化鈉，置於密封玻璃容器中，其中該即用型液體醫藥組合物係不經稀釋投與至該個體。
2. 一種用於非經腸投與個體之即用型液體醫藥組合物，其包含迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽及氯化鈉，置於密封玻璃容器中，其中該液體醫藥組合物當儲存在該玻璃容器中至少五個月時，迪美得托咪汀的濃度中展現出不大於約 2% 的降低，且其中該即用型液體醫藥組合物係不經稀釋投與至該個體。
3. 如請求項 2 之即用型液體醫藥組合物，其中該迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽之濃度為約 0.005 至約 50 $\mu\text{g/ml}$ 。
4. 如請求項 1 或 2 之即用型液體醫藥組合物，其中該迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽之濃度為約 0.05 至約 15 $\mu\text{g/ml}$ 。
5. 如請求項 1 或 2 之即用型液體醫藥組合物，其中該迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽之濃度為約 0.5 至約 10 $\mu\text{g/ml}$ 。
6. 如請求項 1 或 2 之即用型液體醫藥組合物，其中該迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽之濃度為約 1 至約 7 $\mu\text{g/ml}$ 。
7. 如請求項 1 或 2 之即用型液體醫藥組合物，其中該迪美得托咪汀或其醫藥上可接受之鹽之濃度為約 4 $\mu\text{g/ml}$ 。
8. 如請求項 1 或 2 之即用型液體醫藥組合物，其中該氯化鈉係在約 0.01 與約 2.0 重量%之間之濃度。
9. 如請求項 8 之即用型液體醫藥組合物，其中該氯化鈉係以約 0.9 重量%之濃度存在。
10. 如請求項 1 或 2 之即用型液體醫藥組合物，其中該組合物係調配

成選自由20 ml、50 ml及100 ml組成之群之總體積。

11. 如請求項1或2之即用型液體醫藥組合物，其中該液體醫藥組合物具有約2至約10之pH。
12. 如請求項1或2之即用型液體醫藥組合物，其中該液體醫藥組合物具有約4至約8之pH。
13. 如請求項1或2之即用型液體醫藥組合物，其中該液體醫藥組合物具有約4.5至約8之pH。
14. 如請求項1或2之即用型液體醫藥組合物，其中該液體醫藥組合物具有約4.5至約7之pH。
15. 如請求項1或2之即用型液體醫藥組合物，其中該迪美得托咪汀係調配成鹽酸鹽。
16. 如請求項1或2之即用型液體醫藥組合物，其中該液體醫藥組合物係最終滅菌。
17. 如請求項16之即用型液體醫藥組合物，其中該液體醫藥組合物係藉由高壓蒸汽而最終滅菌。
18. 一種如請求項1至17中任一項組合物之用途，其係用於製造提供給有需要患者鎮靜或止痛之藥劑。
19. 如請求項18之用途，其中該組合物可在圍手術期投與。
20. 如請求項19之用途，其中該組合物可在術前或術後投與。
21. 如請求項18之用途，其中該組合物可投與至在加護病房中的患者。
22. 如請求項18之用途，其中該組合物可投與至非機械通氣或經插管的患者。
23. 如請求項18之用途，其中該病患係患有危重病。
24. 如請求項18之用途，其中該組合物係靜脈投與地輸注。
25. 如請求項18之用途，其中該組合物係作為抗焦慮、抗高血壓劑

或輔助麻醉投與。

26. 如請求項18之用途，其中該組合物係作為止痛劑投與。
27. 如請求項18之用途，其中該組合物係作為鎮靜劑投與。
28. 如請求項18至27中任一項之用途，其中該迪美得托咪汀係調配成鹽酸鹽。
29. 如請求項18至27中任一項之用途，其中該液體醫藥組合物係最終滅菌。
30. 如請求項29之用途，其中該液體醫藥組合物係藉由高壓蒸汽而最終滅菌。