

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2023年11月2日 (02.11.2023)



(10) 国际公布号  
**WO 2023/207730 A1**

(51) 国际专利分类号:

*A61K 9/08* (2006.01) *A61K 47/18* (2017.01)  
*A61K 31/135* (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)  
*A61K 31/137* (2006.01) *A61P 25/22* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01) *A61K 9/12* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/089329

(22) 国际申请日: 2023年4月19日 (19.04.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202210448842.8 2022年4月26日 (26.04.2022) CN

(71) 申请人: 宜昌人福药业有限责任公司(YICHANG HUMANWELL PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国湖北省宜昌市宜昌开发区大连路19号, Hubei 443005 (CN)。

(72) 发明人: 吴有斌(WU, Youbin); 中国湖北省宜昌市宜昌开发区大连路19号, Hubei 443005 (CN)。黄志勇(HUANG, Zhiyong); 中国湖北省宜昌市宜昌开发区大连路19号, Hubei 443005 (CN)。吴继宏(WU, Jihong); 中国湖北省宜昌市宜昌开发区大连路19号, Hubei 443005 (CN)。邵良玉(SHAO, Liangyu); 中国湖北省宜昌市宜昌开发区大连路19号, Hubei 443005 (CN)。田峦鸾(TIAN, Luanyuan); 中国湖北省宜昌市宜昌开发区大连路19号, Hubei 443005 (CN)。周师孟(ZHOU, Shimeng); 中国湖北省宜昌市宜昌开发区大连路19号, Hubei 443005 (CN)。林霞(LIN, Xia); 中国湖北省宜昌市宜昌开发区大连路19号, Hubei 443005 (CN)。向永曜(XIANG, Yongyao); 中国湖北省宜昌市宜昌开发区大连路19号, Hubei 443005 (CN)。李小妹(LI, Xiaomei); 中国湖北省宜昌市宜昌开发

区大连路19号, Hubei 443005 (CN)。吕金良(LV, Jinliang); 中国湖北省宜昌市宜昌开发区大连路19号, Hubei 443005 (CN)。李莉娥(LI, Lie); 中国湖北省宜昌市宜昌开发区大连路19号, Hubei 443005 (CN)。屈钦(QU, Qin); 中国湖北省宜昌市宜昌开发区大连路19号, Hubei 443005 (CN)。

(74) 代理人: 北京安信方达知识产权代理有限公司(AFD CHINA INTELLECTUAL PROPERTY LAW OFFICE); 中国北京市海淀区学清路38号 (B座)21层2108, Beijing 100083 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

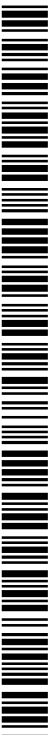
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(54) Title: R-KETAMINE LIQUID PREPARATION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: R-氯胺酮液体制剂及其用途

(57) Abstract: Disclosed in the present application is an R-ketamine liquid preparation. The R-ketamine liquid preparation is an aqueous solution preparation, and comprises R-ketamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable amphiphilic excipient, and water. The liquid preparation has a pH value of 2.5-5.7. The liquid preparation of the present application is administrated through oral mucosa, and features fast absorption, high bioavailability, simple administration, and good compliance. The preparation of the present application can be used for preventing, relieving, or treating major depression, unipolar depression, refractory depression, intractable depression, agitated depression, and bipolar depression.

(57) 摘要: 本申请公开了一种R-氯胺酮液体制剂。所述的R-氯胺酮液体制剂为水性溶液剂, 包含R-氯胺酮或其药学上可接受的盐、两亲型药学上可接受的赋形剂和水, 而且, 所述液体制剂的pH值为2.5-5.7。本申请的液体制剂经口腔黏膜给药, 制剂吸收快、生物利用度高, 施用方式简单、依从性好。本申请的制剂可用于重性抑郁症、单相抑郁症、难治性抑郁症、顽固性抑郁症、焦虑性抑郁症、双相抑郁症的预防、缓解或治疗。



WO 2023/207730 A1

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

## R-氯胺酮液体制剂及其用途

本申请要求于2022年4月26日提交中国专利局、申请号为202210448842.8、发明名称为“R-氯胺酮液体制剂及其用途”的中国专利申请的优先权，其内容应理解为通过引用的方式并入本申请中。

5

### 技术领域

本申请涉及但不限于药物制剂技术领域，特别涉及 R-氯胺酮液体制剂及其作为抗抑郁药物的用途。

### 10 背景技术

抑郁症(Major depression disorder, MDD)是一种常见的精神疾病，以情感低落、思维迟缓、以及言语动作减少，迟缓为典型症状。抑郁症严重困扰患者的生活和工作，给家庭和社会带来沉重的负担。据统计，每年因抑郁症自杀死亡人数估计高达100万人。目前，临床上主要是使用抗抑郁药（例如：三环类抗抑郁药，选择性5-羟色胺再摄取抑制剂，血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂）治疗这种精神疾病，然而，这些药物并不能针对所有的抑郁症患者发挥治疗作用。因此，需要开发新型的抑郁症治疗药物。

15

近年来，研究证明表明：氯胺酮作为 N-甲基-D-天门冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂，能够通过增加单胺的释放或者抑制突触前膜对单胺的再摄取，提高大脑单胺化合物的水平，从而发挥抗抑郁作用。这种特殊的精神科药物也因此颇受关注。

20

为了满足更多抑郁症患者的需求，降低治疗成本，减轻患者家庭负担，亟需开发新型的具有临床应用价值的制剂。

### 发明内容

25

本申请提供了一种 R-氯胺酮液体制剂，其经口腔黏膜给药，本申请的制剂稳定性高、吸收快、生物利用度高，施用方式简单、依从性好。

一方面，本申请提供了一种 R-氯胺酮液体制剂，该液体制剂经口腔黏膜给药，其包括 R-氯胺酮或其药学上可接受的盐、两亲型药学上可接受的赋形剂和水。

30

另一方面，本申请提供了上述 R-氯胺酮液体制剂在制备预防、缓解或治疗抑郁症药物中的用途，所述药物可用于治疗重性抑郁症、单相抑郁症、难治性抑郁症、顽固性抑郁症、焦虑性抑郁症、双相抑郁症。

又一方面，本申请提供了一种使用上述 R-氯胺酮液体制剂预防、缓解或治疗患者抑郁症的方法，包括向患者施用治疗有效量的 R-氯胺酮液体制剂。

35

又一方面，本申请提供了上述 R-氯胺酮液体制剂，用于预防、缓解或治疗患者的抑郁症，所述抑郁症为重性抑郁症、单相抑郁症、难治性抑郁症、顽固性抑郁症、焦虑性抑郁症、双相抑郁症。

又一方面，本申请提供了前述 R-氯胺酮液体制剂的制备方法。

### 附图概述

附图用来提供对本申请技术方案的理解，并且构成说明书的一部分，与本申请的实施例一起用于解释本申请的技术方案，并不构成对本申请技术方案的限制。

图 1 为本申请提出不同 R-氯胺酮制剂在体外的扩散情况。

图 2 为本申请提出不同 R-氯胺酮制剂给药途径与药代的关系图；

5 图 3 为本申请提出不同 R-氯胺酮制剂不同给药途径与 AUC 的关系图。

## 详述

本申请第一方面提供了一种 R-氯胺酮液体制剂，该液体制剂经口腔黏膜给药，其包括 R-氯胺酮或其药学上可接受的盐、两亲型药学上可接受的赋形剂和水。

10 除非另外说明，本文所用的 R-氯胺酮，也被称为(R)-氯胺酮、阿克氯胺酮、左氯胺酮、arketamine、d-ketamine、(2R)-2-(2-氯苯基)-2(甲氨基)环己酮等，其指的是氯胺酮的(R)-对映体。

在本申请的液体制剂中，无论使用的是 R-氯胺酮，还是 R-氯胺酮药学上可接受的盐，在计算活性物质含量时，均以 R-氯胺酮的含量来进行计算。

15 在本申请所述 R-氯胺酮液体制剂的一实施方案中，所述液体制剂中 R-氯胺酮的含量为 0.5% w/v ~8.5% w/v。

本申请所述 R-氯胺酮液体制剂生物利用度高，因此，该液体制剂可以被制备为较低物质浓度的产品，既能满足临床患者的预防或治疗需求，又可以避免因高浓度给药带来的滥用风险。同时，R-氯胺酮液体制剂与唾液相容性良好，减少对粘膜的刺激性，降低药物副作用。

20 在一实施方案中，所述液体制剂中 R-氯胺酮的浓度为 0.7 % w/v ~8.4% w/v；在另一实施方案中，所述液体制剂中 R-氯胺酮的浓度为 1.4% w/v ~ 6.3 % w/v；在又一实施方案中，所述液体制剂中 R-氯胺酮的浓度为 1.4% w/v ~ 5.6 % w/v。还在一实施方案中，所述液体制剂中 R-氯胺酮的浓度为 0.7% w/v、0.8% w/v、0.9% w/v、1.0% w/v、1.1% w/v、1.2% w/v、1.3% w/v、1.4% w/v、1.5% w/v、1.6% w/v、1.7% w/v、1.8% w/v、1.9% w/v、2.0% w/v、2.1% w/v、2.2% w/v、2.3% w/v、2.4% w/v、2.5% w/v、2.6% w/v、2.7% w/v、2.8% w/v、2.9% w/v、3.0% w/v、3.1% w/v、3.2% w/v、3.3% w/v、3.4% w/v、3.5% w/v、3.6% w/v、3.7% w/v、3.8% w/v、3.9% w/v、4.0% w/v、4.1% w/v、4.2% w/v、4.3% w/v、4.4% w/v、4.5% w/v、4.6% w/v、4.7% w/v、4.8% w/v、4.9% w/v、5.0% w/v、5.1% w/v、5.2% w/v、5.3% w/v、5.4% w/v、5.5% w/v、5.6% w/v、5.7% w/v、5.8% w/v、5.9% w/v、6.0% w/v、6.1% w/v、6.2% w/v、6.3% w/v、6.4% w/v、6.5% w/v、6.6% w/v、6.7% w/v、6.8% w/v、6.9% w/v、7.0% w/v、7.1% w/v、7.2% w/v、7.3% w/v、7.4% w/v、7.5% w/v、7.6% w/v、7.7% w/v、7.8% w/v、7.9% w/v、8.0% w/v、8.1% w/v、8.2% w/v、8.3% w/v 或 8.4% w/v。

35 在另一实施方案中，可以与 R-氯胺酮形成药学上可接受盐的酸包括盐酸、硫酸、磷酸、马来酸、乙酸、己二酸、藻酸、枸橼酸、天冬氨酸、苯甲酸、苯磺酸、硫酸氢、丁酸、樟脑酸、樟脑磺酸、双葡萄糖酸、延胡索酸、甘油磷酸、硬脂酸、庚酸、己酸、氢溴酸（即 HBr）、氢碘酸（即 HI）、乳酸、甲磺酸、烟酸、草酸、双羟基苯酸、果胶酸、过硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、新戊酸、丙酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、谷氨酸、对甲苯磺酸、十一酸和扁桃酸。

40 在一实施方案中，R-氯胺酮药学上可接受的盐，包括盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、马来酸盐、乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、枸橼酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸

氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、双葡萄糖酸盐、延胡索酸盐、甘油磷酸盐、硬脂酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸（即 HBr）盐、氢碘酸（即 HI）盐、乳酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、双羟基萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐和扁桃酸盐。

5

在一实施方案中，所述液体制剂中两亲型药学上可接受的赋形剂的浓度为 0.03% w/v ~0.11 % w/v。在另一实施方案中，所述液体制剂中两亲型药学上可接受的赋形剂的浓度为 0.03% w/v ~0.07 % w/v；还在一实施方案中，所述液体制剂中两亲型药学上可接受的赋形剂的浓度为 0.01% w/v、0.013% w/v、0.016% w/v、0.02% w/v、0.023% w/v、0.026% w/v、

10

0.03% w/v、0.033% w/v、0.036% w/v、0.04% w/v、0.043% w/v、0.046% w/v、0.05% w/v、0.053% w/v、0.056% w/v、0.06% w/v、0.063% w/v、0.066% w/v、0.07% w/v、0.073% w/v、0.076% w/v、0.08% w/v、0.083% w/v、0.086% w/v、0.09% w/v、0.093% w/v、0.096% w/v、0.10% w/v、0.103% w/v、0.106% w/v、0.11% w/v。

在一实施方案中，所述两亲型药学上可接受的赋形剂为十二烷基硫酸钠、烷基醇酰胺、

15

烷基琥珀酸酯磺酸盐、醇胺烷基苯磺酸盐、环烷酸盐、磺基琥珀酸盐、烷基酚磺酸酯、聚氧乙烯单月桂酸酯，庚基硫酸钠、脱氧胆酸钠、庚基磺酸钠中的一种，或其组合，优选十二烷基硫酸钠、脱氧胆酸钠。

在一实施方案中，所述液体制剂的 pH 为 2.5~5.7。

在另一实施方案中，所述液体制剂的 pH 范围为 3.0~5.7；在又一实施方案中，所述 R-氯胺酮液体制剂的 pH 范围为 4.0~5.7；在又一实施方案中，所述液体制剂的 pH 为 5.0~5.5；还在一实施方案中，所述液体制剂的 pH 为 2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6 或 5.7。

20

在另一实施方案中，所述液体制剂包括浓度为 0.5 % w/v ~8.5 % w/v 的 R-氯胺酮或其药学上可接受的盐、浓度为 0.01% w/v ~0.11 % w/v 两亲型药学上可接受的赋形剂和水，所述液体制剂的 pH 值范围为 2.5~5.7。

25

在本申请的某一些实施方案中，所述 R-氯胺酮液体制剂还可以包含增粘剂。

在另一实施方案中，所述增粘剂为黄原胶、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙烯醇、卡波姆或聚乙烯吡咯烷酮，或其组合。

30

在另一实施方案中，所述羧甲基纤维素钠选自羧甲基纤维素钠 800、羧甲基纤维素钠 4000、羧甲基纤维素钠 8000、羧甲基纤维素钠 12000 中的一种或多种。

在一实施方案中，所述增粘剂的组合非限制性地包括：羧甲基纤维素钠 4000 与羧甲基纤维素钠 12000、羧甲基纤维素钠 800 与羧甲基纤维素钠 12000、羧甲基纤维素钠 4000 与黄原胶、羧甲基纤维素钠 4000 与羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠 4000 与黄原胶组合物、羧甲基纤维素钠 4000 与羟丙基纤维素组合物，两种增粘剂组合的配比（w/w）范围为 1:5~5:1。

35

在一实施方案中，所述增粘剂的浓度为 0.01 % w/v ~3.5 % w/v；在另一实施方案中，所述增粘剂的浓度为 0.05~3.0 % w/v；在又一实施方案中，所述增粘剂的浓度为 0.05~2.0 % w/v；还在一实施方案中，所述增粘剂的浓度为 0.01 % w/v、0.05 % w/v、0.1 % w/v、0.15 % w/v、0.2 % w/v、0.25 % w/v、0.30 % w/v、0.35 % w/v、0.40 % w/v、0.45 % w/v、0.50 % w/v、0.55 % w/v、0.60 % w/v、0.65 % w/v、0.70 % w/v、0.75 % w/v、0.80 % w/v、0.85 % w/v、0.90 % w/v、0.95 % w/v 或 1.00 % w/v。

40

在另一实施方案中,所述 R-氯胺酮液体制剂还包含下列辅料中一种或多种:缓冲剂、矫味剂、抗氧化剂、渗透压调节剂和防腐剂。在另一实施方案中,所述 R-氯胺酮液体制剂还包含下列辅料中一种或多种:缓冲剂、矫味剂、抗氧化剂、渗透压调节剂、防腐剂和促渗剂。

5 在本申请所述 R-氯胺酮液体制剂的一实施方案中,所述缓冲剂可以为枸橼酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、乙酸、硼酸、硼酸钠、琥珀酸、酒石酸、乳酸、富马酸、磷酸三钠(磷酸三钠十二水合物或 TSP)、苯甲酸钠、苯甲酸、氢氧化钠、氢氧化钾、碱金属碳酸盐、碳酸钠、咪唑、焦磷酸盐、葡萄糖酸钠、乳酸钠、磷酸、硼酸盐、碳酸氢盐、Tris-HCl、枸橼酸盐,或其组合。

10 本申请所述缓冲剂能够维持液体制剂 pH 在一个稳定的范围内,有利于提高溶液制剂的稳定性。所述缓冲剂的浓度为 0.1~0.3 % w/v;在一实施方案中,所述缓冲剂的浓度为 0.1~0.2 % w/v;在另一实施方案中,所述缓冲剂的浓度为 0.1~0.15 % w/v;在另一实施方案中,所述缓冲剂的浓度为 0.1 % w/v、0.11 % w/v、0.12 % w/v、0.13 % w/v、0.14 % w/v、  
15 0.15 % w/v、0.16 % w/v、0.17 % w/v、0.18 % w/v、0.19 % w/v、0.2 % w/v、0.21 % w/v、0.22 % w/v、0.23 % w/v、0.24 % w/v、0.25 % w/v、0.26 % w/v、0.27 % w/v、0.28 % w/v、0.29 % w/v 或 0.3 % w/v。

在另一实施方案中,本申请提供一种 R-氯胺酮液体制剂,该制剂还包括矫味剂。矫味剂能够掩蔽药物组合物可能具有的异味而改善其适口性,有利于提高患者的依从性。在一实施方案中,所述液体制剂的矫味剂为糖精钠、果糖、三氯蔗糖、甜菊素、薄荷脑、麦芽糖醇、木糖醇、阿斯巴甜、甜蜜素、糖精、新橙皮苷,奇异果甜蛋白、甜叶菊或安赛蜜,  
20 或其组合。

在一实施方案中,本申请提供一种 R-氯胺酮液体制剂,所述矫味剂的浓度为 0.01~0.05 % w/v;在另一实施方案中,所述矫味剂的浓度为 0.01~0.03 % w/v;在另一实施方案中,所述矫味剂的浓度为 0.01 % w/v、0.02 % w/v、0.03 % w/v、0.04 % w/v 或 0.05 %  
25 w/v。

在一实施方案中,本申请提供一种 R-氯胺酮液体制剂,该制剂还包括抗氧化剂。抗氧化剂能够有效阻止或延缓制剂的氧化,可以防止药物及其制剂的氧化变质,以及由氧化所导致的变色、产生沉淀等问题,增加药物稳定性。在一实施方案中,所述液体制剂的抗氧化剂为乙二胺四乙酸(EDTA)或其钠盐或钙盐、维生素 E、没食子酸盐、亚硫酸氢钠、  
30 抗坏血酸或其盐、丁羟茴醚或生育酚,或其组合。

在一实施方案中,本申请提供一种 R-氯胺酮液体制剂,所述抗氧化剂的浓度为 0.010~0.020 % w/v;在另一实施方案中,所述抗氧化剂的浓度为 0.010~0.015 % w/v;在另一实施方案中,所述液体制剂的抗氧化剂的浓度为 0.010 % w/v、0.011 % w/v、0.012 % w/v、0.013 % w/v、0.014 % w/v、0.015 % w/v、0.016 % w/v、0.017 % w/v、0.018 % w/v、0.019  
35 % w/v 或 0.02 % w/v。

在一实施方案中,所述 R-氯胺酮液体制剂还包含防腐剂。在一些实施方案中,所述防腐剂选自对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸乙酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠、对羟基苯甲酸丁酯钠、山梨酸、山梨酸钾、山梨酸钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲醇、苯扎溴铵、苯扎氯铵、  
40 三氯叔丁醇、间苯二酚和乙二胺四乙酸钠中的一种或者多种。

在一实施方案中,本申请提供一种 R-氯胺酮液体制剂,所述防腐剂的浓度为 0.010~0.020 % w/v;在另一实施例中,所述防腐剂的浓度为 0.010~0.015 % w/v;在另一实

实施例中,所述液体制剂的防腐剂的浓度为 0.010 % w/v、0.0125 % w/v、0.015 % w/v、0.0175 % w/v 或 0.02% w/v。

在一实施方案中,所述 R-氯胺酮液体制剂还包含渗透压调节剂。在一些实施方案中,所述粘渗透压调节剂选自氯化钠、硝酸钾、硼酸和葡萄糖中的一种或者多种。

5 在一实施方案中,所述 R-氯胺酮液体制剂还包含促渗剂。在一些实施方案中,所述促渗剂为丙二醇、吐温 80、羟丙甲纤维素、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、聚山梨醇酯、十四烷基麦芽糖苷、卵磷脂、羟丙基-β-环糊精、磺丁基-β-环糊基钠或 PEG400 中的一种或多种。

10 本申请第二方面具体提供了一种 R-氯胺酮液体制剂,其包括盐酸 R-氯胺酮,两亲型药学上可接受的赋形剂,增粘剂和水;所述液体制剂的 pH 范围为 4.5~5.5,所述液体制剂中 R-氯胺酮的含量为 0.7 % w/v ~8.4 % w/v。

在一实施方案中,所述增粘剂的种类以及它们与两亲型药学上可接受的赋形剂的含量如前所述。

15 在另一实施方案中,所述增粘剂为羧甲基纤维素钠 4000、羧甲基纤维素钠 8000、羧甲基纤维素钠 12000、黄原胶和羟丙甲纤维素中的一种,或其组合。

在本申请所提供的 R-氯胺酮液体制剂中,同时使用两亲型药学上可接受的赋形剂和增粘剂可以使处方中 API 体外释放更充分,能够更好的促进 R-氯胺酮通过口腔粘膜的渗透性,协同提高 R-氯胺酮溶液制剂的生物利用度。

20 在本申请所述 R-氯胺酮液体制剂的一实施方案中,所述增粘剂为羧甲基纤维素钠 4000、羧甲基纤维素钠 8000、羧甲基纤维素钠 12000、黄原胶和羟丙甲纤维素中的一种,或其组合。在一实施方案中,所述增粘剂为黄原胶;在另一实施方案中,所述增粘剂羟丙甲纤维素;在另一实施方案中,所述增粘剂为羧甲基纤维素钠 4000 和羧甲基纤维素钠 12000;在另一实施方案中,所述增粘剂为羧甲基纤维素钠 4000 及羟丙甲纤维素。

25 本申请第三方面具体提供了一种 R-氯胺酮液体制剂,其包括盐酸 R-氯胺酮,两亲型药学上可接受的赋形剂,增粘剂,缓冲剂和水;所述液体制剂的 pH 范围为 4.5~5.5,所述液体制剂中 R-氯胺酮的含量为 0.7 % w/v ~8.4 % w/v。

在一实施方案中,所述增粘剂和缓冲剂的种类以及它们与两亲型药学上可接受的赋形剂的含量如前所述。

在一实施方案中,本申请提供的一种 R-氯胺酮液体制剂,所述缓冲剂为枸橼酸。

30 本申请第四方面具体提供了一种 R-氯胺酮液体制剂,其包括盐酸 R-氯胺酮、两亲型药学上可接受的赋形剂,增粘剂,抗氧化剂,矫味剂,缓冲剂和水;所述液体制剂的 pH 范围为 4.5~5.5,所述液体制剂中 R-氯胺酮的含量为 0.7 % w/v ~8.4 % w/v。

在一实施方案中,所述增粘剂、抗氧化剂、矫味剂和缓冲剂的种类以及它们与两亲型药学上可接受的赋形剂的含量如前所述。

35 在另一实施方案中,所述增粘剂为羧甲基纤维素钠 4000、羧甲基纤维素钠 8000、羧甲基纤维素钠 12000、黄原胶和羟丙甲纤维素中的一种,或其组合。

40 在本申请所述 R-氯胺酮液体制剂的一实施方案中,所述抗氧化剂为依地酸二钠,所述矫味剂为糖精钠或麦芽糖醇,所述增粘剂为羧甲基纤维素钠 4000、羧甲基纤维素钠 8000、羧甲基纤维素钠 12000、黄原胶和羟丙甲纤维素中的一种,或其组合。在一实施方案中,所述抗氧化剂为依地酸二钠,所述矫味剂为糖精钠或麦芽糖醇,所述增粘剂为黄原胶;在另一实施方案中,所述抗氧化剂为依地酸二钠,所述矫味剂为糖精钠或麦芽糖醇,所述增

粘剂羟丙甲纤维素；在另一实施方案中，所述增粘剂为羧甲基纤维素钠 4000 和羧甲基纤维素钠 12000；在另一实施方案中，所述抗氧化剂为依地酸二钠，所述矫味剂为糖精钠或麦芽糖醇，所述增粘剂为羧甲基纤维素钠 4000 及羟丙甲纤维素。

在一实施方案中，本申请提供一种 R-氯胺酮液体制剂，所述缓冲剂为枸橼酸。

5 本申请第五方面提供了一种 R-氯胺酮液体制剂在制备预防、缓解或治疗抑郁症药物中的用途，所述药物可用于治疗重性抑郁症、单相抑郁症、难治性抑郁症、顽固性抑郁症、焦虑性抑郁症、双相抑郁症。

在一实施方案中，本申请提供一种 R-氯胺酮液体制剂在制备预防、缓解或治疗抑郁症药物中的用途，所述液体制剂被施用于患者的口腔颊膜。

10 本申请第六方面提供了一种使用 R-氯胺酮液体制剂预防、缓解或治疗患者抑郁症的方法，包括向患者施用治疗有效量的 R-氯胺酮液体制剂。

在一实施方案中，本申请提供一种使用 R-氯胺酮液体制剂预防、缓解或治疗患者抑郁症的方法，所述抑郁症为重性抑郁症、单相抑郁症、难治性抑郁症、顽固性抑郁症、焦虑性抑郁症、双相抑郁症。

15 在一实施方案中，本申请提供一种使用 R-氯胺酮液体制剂预防、缓解或治疗患者抑郁症的方法，所述液体制剂被施用于患者的口腔颊膜。

本申请第七方面提供了一种 R-氯胺酮液体制剂用于预防、缓解或治疗患者的抑郁症，所述抑郁症为重性抑郁症、单相抑郁症、难治性抑郁症、顽固性抑郁症、焦虑性抑郁症、双相抑郁症。

20 在一实施方案中，一种 R-氯胺酮液体制剂用于预防、缓解或治疗患者的抑郁症，所述液体制剂被施用于哺乳动物的口腔颊膜。

第八方面，本申请提供了前述 R-氯胺酮液体制剂的制备方法，包括以下制备步骤：

25 a)称取处方量盐酸 R-氯胺酮、加入纯化水，充分搅拌溶解后，再依次加入处方量的任选的抗氧化剂如依地酸二钠、任选的缓冲剂如枸橼酸、任选的矫味剂如糖精钠、任选的防腐剂如苯扎氯铵充分搅拌溶解；

b)加入处方量的任选的两亲型药学上可接受的赋形剂、任选的增粘剂，充分搅拌溶解

c)用氢氧化钠调节 pH 至相应值；

d)将溶液转移至特定的容量瓶中，补水定容至刻度；

e)定容后溶液过 0.45 $\mu$ m 的滤膜，滤液灌装至预灌封注射器内，即得制剂成品。

30 本申请的有益效果如下：

(1) 本申请所提供的 R-氯胺酮液体制剂吸收迅速，在 3~7min 内快速起效，其 AUC<sub>0-240min</sub> 可大于 7000ng/mL。该 R-氯胺酮液体制剂的生物利用度高，同时不会出现析晶现象，稳定性高，既能满足规模化加工生产的需要，又降低了患者的用药风险。

35 (2) 本申请所提供 R-氯胺酮液体制剂通过使用两亲型药学上可接受的赋形剂，可有效提高活性物质的生物利用度；通过进一步加入增粘剂，增加液体制剂在口腔黏膜的滞留时间，可进一步提高 R-氯胺酮吸收量，协同提高 R-氯胺酮液体制剂的生物利用度。

(3) 本申请所提供的 R-氯胺酮液体制剂给药方式简便易行，患者依从性大大增加，由于给药剂量小、体积小，可大大减少对粘膜的刺激，同时降低滥用风险。

除非另有说明，否则所有成分的浓度均以重量/体积% (%w/v)为单位。如通常所理解

的, %w/v 值是指配制品中特定组分或成分的量。众所周知, 能以不同单位表示等效浓度。例如, 0.1%w/v 的浓度也可以表示为 1mg/ml 溶液。

5 本申请公开了经口腔黏膜给药的 R-氯胺酮液体制剂及其用途, 本领域技术人员可以借鉴本文内容, 适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是, 所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的, 它们都被视为包括在本申请。本申请的方法及应用已经通过较佳实施例进行了描述, 相关人员明显能在不脱离本申请内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合, 来实现和应用本申请技术。本申请中所用试剂或仪器均可由市场购得。

仪器:

10 S220-KpH 计、SHJ-6AB 磁力搅拌水浴锅、ME204T/02 电子天平、ME3002T/02 电子天平、DSC-800T 全自动透皮扩散仪、戴安 U300 高效液相色谱仪。

### 实施例 1

处方:

15	盐酸 R-氯胺酮	64.6 mg
	枸橼酸	1.5 mg
	依地酸二钠	0.12 mg
	糖精钠	0.3 mg
	羧甲基纤维素钠 4000	1 mg
20	十二烷基硫酸钠	0.66 mg
	苯扎氯铵	0.125 mg
	水	适量加至 1ml

制备方法, 包括以下制备步骤:

25 a) 称取处方量盐酸 R-氯胺酮、加入总重量 80% 的纯化水, 充分搅拌溶解后, 再依次加入处方量的依地酸二钠、枸橼酸、糖精钠、苯扎氯铵充分搅拌溶解;

b) 加入不同处方中相对应的十二烷基硫酸钠、羧甲基纤维素钠 4000, 充分搅拌溶解;

c) 用氢氧化钠调节 pH 至 4.5~5.5;

d) 将溶液转移至特定的容量瓶中, 补水定容至刻度 10ml;

30 e) 定容后溶液过 0.45 $\mu$ m 的滤膜, 滤液灌装至 1ml 预灌封注射器内 (购于山东淄博民康药业包装有限公司), 1ml/支即得制剂成品。

### 实施例 2

处方:

35	盐酸 R-氯胺酮	64.6 mg
	枸橼酸	1.5 mg
	依地酸二钠	0.12 mg
	糖精钠	0.3 mg

羧甲基纤维素钠 8000	1 mg
十二烷基硫酸钠	0.66 mg
苯扎氯铵	0.125 mg
水	适量加至 1ml

5 制备方法参照实施例 1。

### 实施例 3

处方:

10	盐酸 R-氯胺酮	64.6 mg
	枸橼酸	1.5 mg
	依地酸二钠	0.12 mg
	糖精钠	0.3 mg
	羧甲基纤维素钠 12000	1 mg
	十二烷基硫酸钠	0.66 mg
15	苯扎氯铵	0.125 mg
	水	适量加至 1ml

制备方法参照实施例 1。

### 实施例 4

20 处方:

	盐酸 R-氯胺酮	64.6 mg
	枸橼酸	1.5 mg
	依地酸二钠	0.12 mg
	糖精钠	0.3 mg
25	黄原胶	1 mg
	十二烷基硫酸钠	0.66 mg
	苯扎氯铵	0.125 mg
	水	适量加至 1ml

制备方法参照实施例 1。

30

### 实施例 5

处方:

35	盐酸 R-氯胺酮	64.6 mg
	枸橼酸	1.5 mg
	依地酸二钠	0.12 mg

	糖精钠	0.3 mg
	羧甲基纤维素钠 4000	0.2mg
	羧甲基纤维素钠 12000	0.8 mg
	十二烷基硫酸钠	0.66 mg
5	苯扎氯铵	0.125 mg
	水	适量加至 1ml
	制备方法参照实施例 1。	

#### 实施例 6

10	处方:	
	盐酸 R-氯胺酮	64.6 mg
	枸橼酸	1.5 mg
	依地酸二钠	0.12 mg
	糖精钠	0.3 mg
15	羟丙甲纤维素	1 mg
	十二烷基硫酸钠	0.66 mg
	苯扎氯铵	0.125 mg
	水	适量加至 1ml
	制备方法参照实施例 1。	

20

#### 实施例 7

	处方	
	盐酸 R-氯胺酮	64.6 mg
	枸橼酸	1.5 mg
25	依地酸二钠	0.12 mg
	糖精钠	0.3 mg
	羧甲基纤维素钠 4000	0.2 mg
	羟丙甲纤维素	0.8 mg
	十二烷基硫酸钠	0.66 mg
30	苯扎氯铵	0.125 mg
	水	适量加至 1ml
	制备方法参照实施例 1。	

#### 实施例 8

35 处方

	盐酸 R-氯胺酮	32.3 mg
	枸橼酸	1.5 mg
	依地酸二钠	0.12 mg
	糖精钠	0.3 mg
5	羧甲基纤维素钠 4000	1 mg
	十二烷基硫酸钠	0.66 mg
	苯扎氯铵	0.125 mg
	水	适量加至 1ml
	制备方法参照实施例 1。	

10

## 实施例 9

处方

	盐酸 R-氯胺酮	16.14 mg
	枸橼酸	1.5 mg
15	依地酸二钠	0.12 mg
	糖精钠	0.3 mg
	羧甲基纤维素钠 4000	1 mg
	十二烷基硫酸钠	0.66 mg
	苯扎氯铵	0.125 mg
20	水	适量加至 1ml
	制备方法参照实施例 1。	

## 实施例 10

处方

25	盐酸 R-氯胺酮	64.6mg
	枸橼酸	1.5 mg
	依地酸二钠	0.12 mg
	糖精钠	0.3 mg
	羧甲基纤维素钠 4000	0.2 mg
30	十二烷基硫酸钠	0.66 mg
	苯扎氯铵	0.125 mg
	水	适量加至 1ml
	制备方法参照实施例 1。	

35 实施例 11

处方

	盐酸 R-氯胺酮	32.3 mg
	枸橼酸	1.5 mg
	依地酸二钠	0.12 mg
5	糖精钠	0.3 mg
	羧甲基纤维素钠 4000	0.2 mg
	十二烷基硫酸钠	0.66 mg
	苯扎氯铵	0.125 mg
	水	适量加至 1ml
10	制备方法参照实施例 1。	

实施例 12

处方

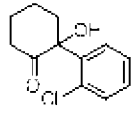
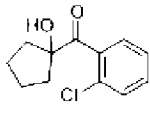
	盐酸 R-氯胺酮	16.14mg
15	枸橼酸	1.5 mg
	依地酸二钠	0.12 mg
	糖精钠	0.3 mg
	羧甲基纤维素钠 4000	0.2 mg
	十二烷基硫酸钠	0.66 mg
20	苯扎氯铵	0.125 mg
	水	适量加至 1ml
	制备方法参照实施例 1。	

实施例 13

25	处方	
	盐酸 R-氯胺酮	64.6mg
	枸橼酸	1.5 mg
	依地酸二钠	0.12 mg
	糖精钠	0.3 mg
30	羧甲基纤维素钠 4000	0.2 mg
	烷基琥珀酸酯磺酸钠	0.66 mg
	苯扎氯铵	0.125 mg
	水	适量加至 1ml
35	制备方法参照实施例 1。	

实施例 14 本申请的盐酸 R-氯胺酮口服液稳定性测试

表 1 盐酸 R-氯胺酮口服液杂质信息:

名称	结构式	分子式与分子量	化学名称
杂质B		C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub>	2-(2-氯苯基)-2-(羟基)环己酮
杂质C		C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClO <sub>2</sub>	1-羟基环戊基-2-氯苯基甲酮

上述 2 个杂质均可通过商业渠道购买获得。

5 本发明人对实施例 1-13, 制备得到的样品在 25°C±2°C 和 RH60%±5% 的环境中进行了长期稳定性实验。

1. 氯胺酮含量检测的方法:

照高效液相色谱法 (通则 0512) 测定

10 色谱条件: 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 取 0.95g 己烷磺酸钠溶于 1L 的乙腈和水的混合溶液 (乙腈: 水=25:75), 再加 4ml 冰醋酸混匀为流动相; 检测波长为 215nm; 流速为每分钟 1.0ml; 柱温为 30°C; 进样体积 20μl。

2. 氯胺酮有关物质检测的方法:

照高效液相色谱法 (通则 0512) 测定。

15 色谱条件: 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 (Agela MP C18 4.6×150mm, 5μm 或柱效相当); 以 25mM 磷酸盐缓冲液 (取磷酸二氢钾 3.4g, 加水 1000ml 使溶解, 用磷酸调 pH 值至 2.5) 为流动相 A, 以乙腈为流动相 B。按下表进行梯度洗脱, 检测波长为 215nm; 柱温为 30°C; 流速为每分钟 1.0ml; 进样体积 20μl。

表 2 原辅料含量检测样品试验条件

时间 (分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0	85	15
35	60	40
37	60	40
65	20	80
70	20	80
71	85	15
75	85	15

表 3: 实施例 1-13 的长期试验结果

处方	时间 (月)	pH	含量 (%)	有关物质 (%)			
				杂质 B	杂质 C	其他单杂	总杂

处方	时间 (月)	pH	含量 (%)	有关物质 (%)			
				杂质 B	杂质 C	其他单杂	总杂
实施例 1	0	5.2	100.21	未检出	未检出	未检出	未检出
	3	5.1	100.68	未检出	未检出	0.011	0.016
	6	5.0	100.94	未检出	未检出	0.018	0.029
实施例 2	0	5.1	100.03	未检出	未检出	未检出	未检出
	3	5.1	100.36	未检出	未检出	0.016	0.025
	6	5.2	101.18	未检出	0.01	0.034	0.049
实施例 3	0	5.1	99.78	未检出	未检出	未检出	未检出
	3	5.0	100.13	未检出	未检出	0.013	0.021
	6	4.9	101.22	0.01	未检出	0.032	0.053
实施例 4	0	5.0	100.17	未检出	未检出	未检出	未检出
	3	5.0	101.09	未检出	未检出	0.01	0.017
	6	5.1	101.86	0.01	0.01	0.019	0.047
实施例 5	0	4.9	99.77	未检出	未检出	未检出	未检出
	3	5.0	100.35	未检出	0.01	0.022	0.041
	6	5.2	101.34	未检出	0.17	0.029	0.052
实施例 6	0	5.3	100.83	未检出	未检出	未检出	未检出
	3	5.2	101.41	未检出	未检出	0.024	0.033
	6	5.1	101.68	0.01	0.01	0.035	0.058
实施例 7	0	5.0	99.69	未检出	未检出	未检出	未检出
	3	5.1	100.12	0.01	未检出	0.016	0.032
	6	5.3	100.56	0.014	未检出	0.029	0.053
实施例 8	0	4.9	99.94	未检出	未检出	未检出	未检出
	3	5.0	101.05	未检出	0.01	0.012	0.025
	6	5.2	102.33	未检出	0.019	0.019	0.042
实施例 9	0	5.1	100.23	未检出	未检出	未检出	未检出
	3	5.3	100.64	未检出	未检出	0.018	0.025
	6	5.3	100.89	未检出	0.01	0.031	0.050
实施例 10	0	5.0	98.76	未检出	未检出	未检出	未检出
	3	5.2	100.39	未检出	未检出	0.011	0.015
	6	5.3	101.03	未检出	未检出	0.022	0.034
实施例 11	0	4.8	99.68	未检出	未检出	未检出	未检出
	3	4.9	100.16	未检出	未检出	0.022	0.032
	6	5.0	100.72	未检出	0.01	0.037	0.055
实施例 12	0	5.1	100.29	未检出	未检出	未检出	未检出
	3	5.1	101.34	未检出	未检出	0.034	0.040
	6	5.0	102.22	0.01	未检出	0.051	0.068

处方	时间 (月)	pH	含量 (%)	有关物质 (%)			
				杂质 B	杂质 C	其他单杂	总杂
实施例 13	0	5.1	99.68	未检出	未检出	未检出	未检出
	3	5.0	100.56	未检出	未检出	0.018	0.025
	6	5.0	101.23	未检出	0.01	0.039	0.057

通过表 4 长期试验的结果可见, 本申请所得的药物制剂在室温下放置长达 6 个月, 盐酸 R-氯胺酮口服液总杂均不超过 0.5%, 最大单杂也均不超过 0.2%, 其质量仍符合质量标准, 质量稳定。

## 5 实施例 15 本申请的盐酸 R-氯胺酮口服液的体外渗透试验

本研究采用 Franz 扩散池法, 选用磷脂仿生屏障 PermeaPad® (仿生膜) 模拟口腔黏膜, 扩散介质采用 PBS 缓冲液; 待扩散池达 37°C 后, 在仿生膜上方先加入 0.5ml 人工唾液, 然后加入 0.2ml 处方溶液, 取样时间点为 10min、20min、30min、45min、60min、180min、240min、300min、360min, 采用 waste 模式, 每个时间点取 1ml 样品, 液相检测含量。

10

表 4: 实施例 1-12 的体外渗透结果

时间 累计释药量 (min) (mg) 实施例	10	20	30	45	60	90	120	180
1	0.20	0.49	0.81	1.31	1.78	2.64	3.42	4.66
2	0.28	0.53	0.77	1.11	1.43	2.06	2.68	3.76
3	0.18	0.36	0.52	0.77	1.03	1.59	2.14	3.20
4	0.13	0.29	0.54	0.97	1.41	2.24	3.03	4.31
5	0.21	0.47	0.69	0.99	1.35	1.74	2.43	3.58
6	0.25	0.51	0.76	1.12	1.46	2.15	2.79	3.90
7	0.28	0.53	0.77	1.11	1.43	2.06	2.68	3.76
8	0.08	0.24	0.49	0.92	1.36	2.19	2.98	4.26
9	0.13	0.29	0.54	0.97	1.41	2.24	3.03	4.31
10	0.18	0.45	0.75	1.22	1.59	2.36	3.14	4.02
11	0.19	0.43	0.68	1.03	1.36	1.94	2.58	3.69
12	0.21	0.47	0.69	0.99	1.35	1.74	2.43	3.58

对比例 1 盐酸 R-氯胺酮经鼻给药制剂 (参照专利 CN 114306218 A 制备)

处方组分

盐酸 R-氯胺酮                      3.228 g

	一水枸橼酸	0.03 g
	依地酸二钠	0.0036 g
	苯扎氯铵	0.0015 g
	氢氧化钠	调节 pH 至 4.50
5	水	适量加至 20.00 ml

制备方法，包括以下制备步骤：

40 a)称取处方量盐酸 R-氯胺酮、一水枸橼酸、依地酸二钠、苯扎氯铵和 14g 纯化水，  
℃条件下充分搅拌溶解后；

b)用 1M 氢氧化钠调节 pH 至 4.5；

10 c)将溶液转移至特定的 20ml 容量瓶中，补水定容至刻度；

d)定容后溶液过 0.45 $\mu$ m 的滤膜，滤液按需求灌装。

对比例 2 盐酸 R-氯胺酮经鼻给药制剂（参照专利 CN 114306218 A 制备）

处方组分

15	盐酸 R-氯胺酮	3.228 g
	一水枸橼酸	0.03 g
	依地酸二钠	0.0036 g
	苯扎氯铵	0.003 g
	氢氧化钠	调节 pH 至 4.50
20	水	适量加至 20.00 ml

制备方法参照对比例 1。

对比例 3 盐酸 R-氯胺酮经鼻给药制剂（参照专利 CN 114306218 A 制备）

处方组分

25	盐酸 R-氯胺酮	3.228 g
	一水枸橼酸	0.03 g
	依地酸二钠	0.0036 g
	苯扎氯铵	0.006 g
	氢氧化钠	调节 pH 至 4.50
30	水	适量加至 20.00 ml

制备方法参照对比例 1。

试验例 1 体外稳定性试验

实验方法参照实施例 14。

35 表 5:实施例 1、对比例 1-3 的稳定性试验结果

检项		组别			
		实施例 1	对比例 1	对比例 2	对比例 3
含量		100.3%	107.6%	111.2%	107.6%
有关物质	最大单杂	0.09%	0.09%	0.09%	0.09%
	总杂	0.11%	0.10%	0.10%	0.11%
pH 值		4.99	4.53	4.52	4.51

通过表 5 稳定性试验的结果可见,本申请所得的药物制剂经稳定性试验后,物质含量、杂质含量、pH 值均符合标准。对比例 1-3 的物质含量异常增加,表明该制剂稳定性不高。

#### 试验例 2 体外透皮扩散实验

- 5 本研究采用 Franz 扩散池法,选用磷脂仿生屏障 PermeaPad® (仿生膜)模拟口腔黏膜,扩散介质采用 PBS 缓冲液;待扩散池达 37℃后,在仿生膜上方先加入 0.5ml 人工唾液,分组,然后分别加入 0.2ml 实施例 1、对比例 1、对比例 2 和对比例 3 溶液,取样时间点为 10min、20min、30min、45min、60min、180min、240min、300min、360min,采用 waste 模式,每个时间点取 1ml 样品,液相检测含量。

10 表 6:实施例 1、对比例 1-3 的体外渗透结果

时间 (min)	实施例 1	对比例 1	对比例 2	对比例 3
10	3.59%	3.77%	3.34%	3.13%
20	6.02%	6.34%	5.71%	5.48%
30	8.35%	8.50%	7.40%	7.27%
45	11.91%	11.45%	9.43%	9.61%
60	15.58%	14.16%	11.15%	11.69%
90	22.63%	19.19%	14.18%	15.76%
120	27.07%	21.81%	15.17%	17.86%
180	40.56%	31.72%	21.13%	26.51%

具体地,四种 R-氯胺酮制剂在体外的扩散数据如图 1 所示,由上表 6 和图 3 可知,与对比例盐酸 R-氯胺酮经鼻吸收的制剂相比,本发明制备的盐酸 R-氯胺酮颊液的单位量经黏膜渗透率高,释放速度明显提高。

15

#### 试验例 3 体内药代实验

##### 1、实验分组

表 7: 动物分组情况

编号	给药途径

实施例 1	单侧口颊膜给药
实施例 10	单侧口颊膜给药
实施例 11	单侧口颊膜给药
实施例 12	双侧口颊膜给药

2、实验方案

本实验采用新西兰白兔，2.5kg~3.0kg，每组 6 只，雌雄各半。四种不同制剂，按照 7mg/只的量给予盐酸 R-氯胺酮口颊液处理，实施例 1、实施例 10 采用单侧口颊液给药，给药量为 0.125ml/只；实施例 11 采用单侧口颊液给药，给药量为 0.250ml/只；实施例 12 采用双侧口颊液给药，给药量为 0.250ml/侧。采血前将家兔置于兔固定盒中，采血方式为耳缘静脉采血，采集血液时间点为：0min（给药前），2min、5min、10min、15min、30min、60min、120min、240min。每个时间点取约 1 mL 全血至含肝素钠的采血管中，4000 rpm 离心 10min，离心得血浆样品，取上清液分装 3 份至 0.5ml EP 管中（前 2 份装 150μl，多余血浆装于第 3 个冻存管中作为备份样），血浆样品分装处理后置于 ≤ -80 °C 保存样本。

5

10

3、实验结果

表 8: 四组样品给药后兔子药代实验结果

平均血药浓度 (ng/ml) 时间 (min) 编号	0	2	5	10	15	30	60	120	240	平均 Tmax (min)	平均 Cmax (min)	平均 AUC <sub>0-240min</sub> (min*ng/ml)
	实施例 1 (单侧口颊膜给药)	0	59.10	135.65	106.75	80.55	50.80	17.40	3.43	1.23	6.33	366.60
实施例 10 (单侧口颊膜给药)	0	250.31	180.94	93.54	56.74	22.06	4.19	1.91	0.73	3.51	420.78	6596.20
实施例 11 (单侧口颊膜给药)	0	46.84	183.38	194.16	48.79	24.63	11.85	1.69	0.54	7.02	320.25	5133.91
实施例 12 (双侧口颊膜给药)	0	185.30	240.25	90.73	68.08	19.00	3.13	1.42	0.44	4.55	374.81	6497.98

由表 8 和图 2、图 3 可知，四种不同的盐酸 R-氯胺酮口颊液，在口颊给药后 3.5~7.1min 内，血药浓度均能达到最高值；最高血药浓度 Cmax 均超过 320 ng/ml；AUC<sub>0-240min</sub> 均高于 5000 min\*ng/ml。说明本申请不同浓度的盐酸 R-氯胺酮口颊液经颊膜给药的吸收速率快，体内血药浓度高，能够在体内快速发挥药效。

15

本申请技术方案也可用于 R-氯胺酮、氯胺酮或药学上可接受的盐的口颊液颊膜给药系统，通过调整或改变活性成分含量、可用于药学上的辅料种类、用量等手段达到本申请目的。

20

虽然本申请所揭露的实施方式如上，但所述的内容仅为便于理解本申请而采用的实施方式，并非用以限定本申请。任何本申请所属领域内的技术人员，在不脱离本申请所揭露的精神和范围的前提下，可以在实施的形式及细节上进行任何的修改与变化，但本申请的保护范围，仍须以所附的权利要求书所界定的范围为准。

25

## 权利要求书

1. 一种 R-氯胺酮液体制剂, 该液体制剂经口腔黏膜给药, 其包括 R-氯胺酮或其药学上可接受的盐、两亲型药学上可接受的赋形剂和水, 所述液体制剂的 pH 值范围为 2.5~5.7。
2. 根据权利要求 1 所述的 R-氯胺酮液体制剂, 其中, 所述液体制剂包括浓度为 0.5 % w/v ~8.5 % w/v 的 R-氯胺酮或其药学上可接受的盐、浓度为 0.01% w/v ~0.11 % w/v 两亲型药学上可接受的赋形剂和水, 所述液体制剂的 pH 值范围为 2.5~5.7。
3. 根据权利要求 2 所述的 R-氯胺酮液体制剂, 其中, 在所述液体制剂中 R-氯胺酮的浓度为 0.7 % w/v ~8.4% w/v ; 优选地, 为 1.4% w/v ~ 6.3 % w/v; 更优选地, 为 1.4% w/v ~ 5.6 % w/v。
4. 根据权利要求 2 所述的 R-氯胺酮液体制剂, 其中, 在所述液体制剂中两亲型药学上可接受的赋形剂为十二烷基硫酸钠、烷基醇酰胺、烷基琥珀酸盐、醇胺烷基苯磺酸盐、环烷酸盐、磺基琥珀酸盐、烷基酚磺酸酯、聚氧乙烯单月桂酸酯、庚基硫酸钠、脱氧胆酸钠、庚基磺酸钠中的一种, 或其组合, 优选十二烷基硫酸钠、脱氧胆酸钠。
5. 根据权利要求 2 所述的 R-氯胺酮液体制剂, 其中, 在所述液体制剂中两亲型药学上可接受的赋形剂的浓度为 0.01% w/v ~0.11 % w/v ; 优选地, 为 0.03% w/v ~ 0.09 % w/v; 更优选地, 为 0.05% w/v ~ 0.07 % w/v。
6. 根据权利要求 2 所述的 R-氯胺酮液体制剂, 其中, 所述液体制剂的 pH 范围为 3.0 ~ 5.7; 优选地, 为 4.0 ~ 5.7; 更优选地, 为 4.5~5.5; 特别优选地, 为 5.0 ~ 5.5。
7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的 R-氯胺酮液体制剂, 所述的液体制剂还包含增粘剂。
8. 根据权利要求 7 所述的 R-氯胺酮液体制剂, 其中, 所述增粘剂为黄原胶、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙烯醇、卡波姆和聚乙烯吡咯烷酮中的一种, 或其组合。
9. 根据权利要求 8 所述的 R-氯胺酮液体制剂, 其中, 所述羧甲基纤维素钠为羧甲基纤维素钠 800、羧甲基纤维素钠 4000、羧甲基纤维素钠 8000 或羧甲基纤维素钠 12000 中的一种, 或其组合。
10. 根据权利要求 7 所述的 R-氯胺酮液体制剂, 其中, 所述增粘剂的浓度为 0.01 % w/v ~3.5 % w/v。
11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的 R-氯胺酮液体制剂, 所述的液体制剂还包含下列辅料中一种或多种: 缓冲剂、矫味剂、抗氧化剂、渗透压调节剂和防腐剂; 或者所述的液体制剂还包含下列辅料中一种或多种: 缓冲剂、矫味剂、抗氧化剂、渗透压调节剂、防腐剂和促渗剂。
12. 根据权利要求 11 所述的 R-氯胺酮液体制剂, 其中, 所述的液体制剂还包含缓冲剂、矫味剂、抗氧化剂和防腐剂。
13. 根据权利要求 11 或 12 所述的 R-氯胺酮液体制剂, 其中, 所述的缓冲剂为枸橼酸、枸橼酸钠、乙酸、乙酸钠、乳酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、琥珀酸、硼酸、硼酸钠、酒石酸和富马酸中的一种, 或其组合。
14. 根据权利要求 11 或 12 所述的 R-氯胺酮液体制剂, 其中, 所述的矫味剂为糖精钠、果糖、三氯蔗糖、甜菊素、薄荷脑、麦芽糖醇、木糖醇、阿斯巴甜、甜蜜素、糖精、新橙皮苷、奇异果甜蛋白、甜叶菊和安赛蜜中的一种, 或其组合。

15. 根据权利要求 11 或 12 所述的 R-氯胺酮液体制剂, 其中, 所述的抗氧化剂为依地酸二钠、维生素 E、没食子酸盐、亚硫酸氢钠、抗坏血酸或其盐、丁羟茴醚和生育酚中的一种, 或其组合物。

5 16. 根据权利要求 11 或 12 所述的 R-氯胺酮液体制剂, 其中, 所述的防腐剂为羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯钠、对羟基苯甲酸乙酯钠、对羟基苯甲酸丙酯钠、对羟基苯甲酸丁酯钠、山梨酸、山梨酸钾、山梨酸钠、苯甲酸、苯甲酸钠、苯甲醇、苯扎溴铵、苯扎氯铵、三氯叔丁醇、间苯二酚和乙二胺四乙酸钠中的一种, 或其组合物。

10 17. 权利要求 1~16 中任一项所述 R-氯胺酮液体制剂在制备预防、缓解或治疗抑郁症药物中的用途。

18. 根据权利要求 17 所述的用途, 其中, 所述抑郁症为重性抑郁症、单相抑郁症、难治性抑郁症、顽固性抑郁症、焦虑性抑郁症、或双相抑郁症。

19. 根据权利要求 17 或 18 所述的用途, 其中, 所述液体制剂被施用于患者的口腔颊膜。

15 20. 一种使用权利要求 1~16 中任一项所述 R-氯胺酮液体制剂预防、缓解或治疗抑郁症患者的方法, 包括向患者口腔颊膜施用治疗有效量的所述 R-氯胺酮液体制剂。

21. 根据权利要求 20 所述的方法, 其中, 所述抑郁症为重性抑郁症、单相抑郁症、难治性抑郁症、顽固性抑郁症、焦虑性抑郁症或双相抑郁症。

20 22. 根据权利要求 1~16 中任一项所述 R-氯胺酮液体制剂用于预防、缓解或治疗患者的抑郁症。

23. 根据权利要求 22 所述 R-氯胺酮液体制剂用于预防、缓解或治疗患者的抑郁症, 其中, 所述抑郁症为重性抑郁症、单相抑郁症、难治性抑郁症、顽固性抑郁症、焦虑性抑郁症或双相抑郁症。

25 24. 根据权利要求 22 或 23 所述 R-氯胺酮液体制剂用于预防、缓解或治疗患者的抑郁症, 其中, 所述液体制剂被施用于患者的口腔颊膜。

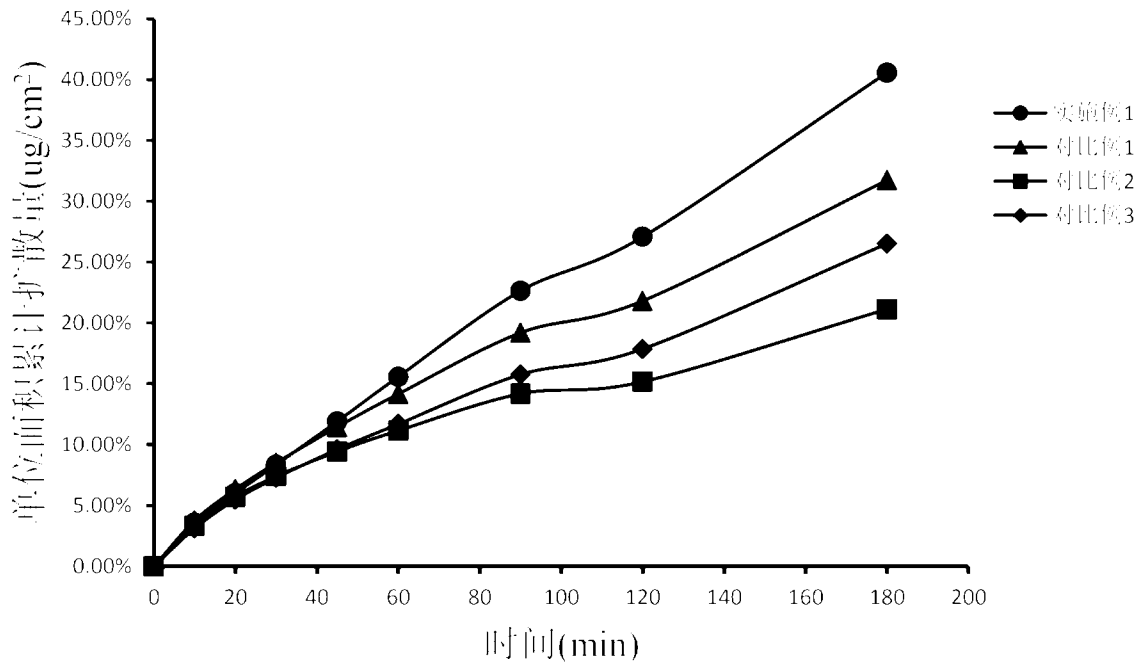


图 1

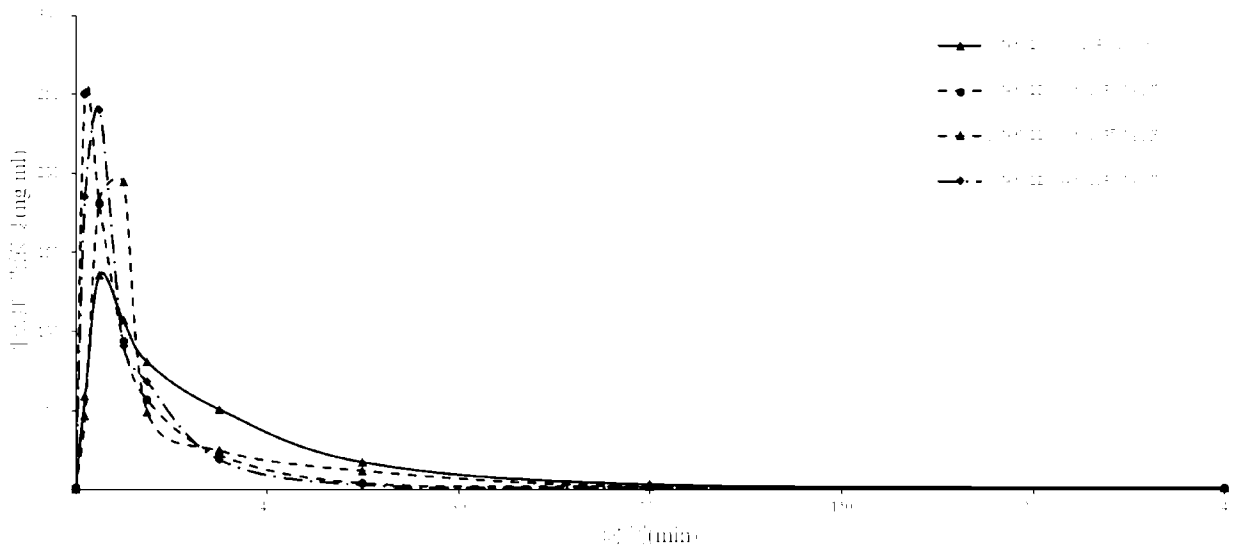


图 2

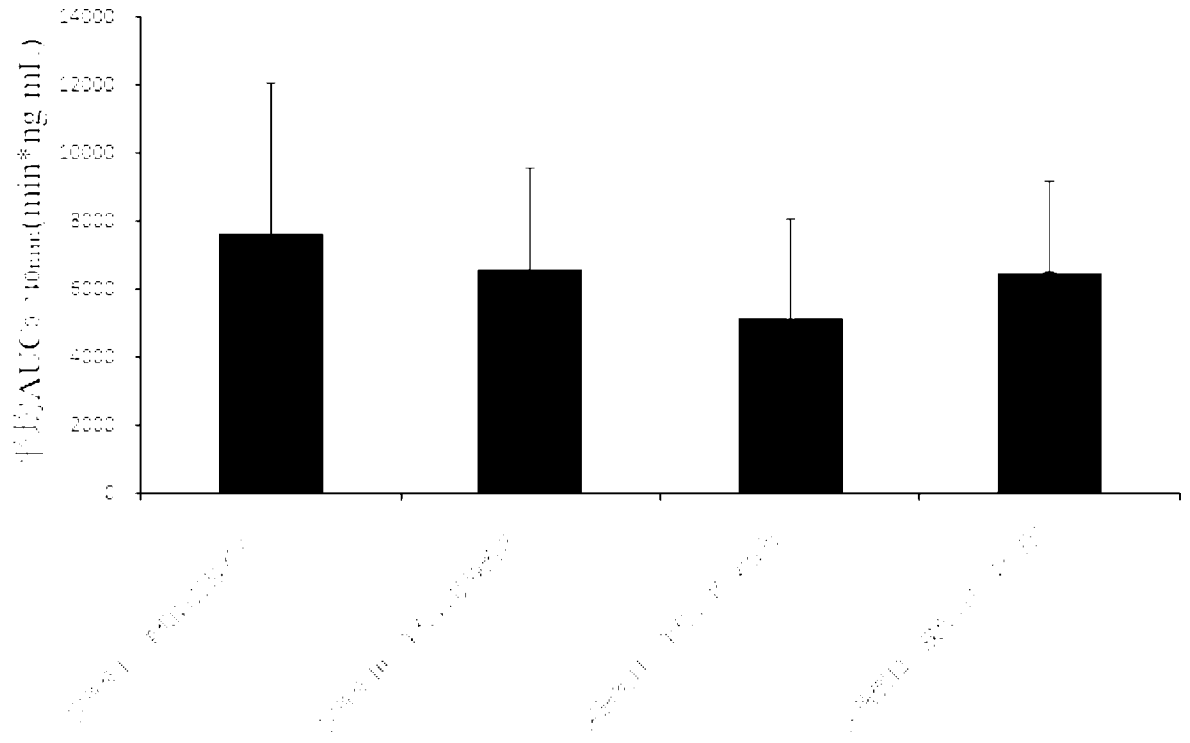


图 3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/089329

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K 9/08(2006.01)i; A61K 31/135(2006.01)i; A61K 31/137 (2006.01)i; A61K 9/00(2006.01)i; A61K 47/18(2017.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 25/22(2006.01)i; A61K 9/12(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; CNTXT; DWPI; VEN; ENTXTC; ENTXT; WPABS; CNKI; VCN; CJFD; 万方, Wanfang; ISI Web of Science; 读秀学术, Duxiu Academic; Springer; STNext: 氯胺酮, 艾司氯胺酮, 艾氯胺酮, 十二烷基硫酸钠, 脱氧胆酸, 琥珀酸, 稳定性, arketamine, Ketamine, sodium dodecyl sulfate, SDS, stability

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 113813250 A (NEWORLD PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 21 December 2021 (2021-12-21) description paragraphs [0031], [0061]-[0063]	1-19
Y	CN 114306218 A (SICHUAN PURCHATT PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 12 April 2022 (2022-04-12) description paragraphs [0005], [0009], [0010], [0019]	1-19
A	CN 101466364 A (SINAI SCHOOL MEDICINE et al.) 24 June 2009 (2009-06-24) description page 15 paragraph 3	1-19
A	CN 113712895 A (CHONGQING LIYANG MEDICAL DEVELOPMENT CO., LTD.) 30 November 2021 (2021-11-30) description, paragraphs [0014]-[0023]	1-19
A	US 2021393544 A1 (GUANGZHOU DAZHOU BIOMEDICINE LTD.) 23 December 2021 (2021-12-23) description paragraph [0252]	1-19

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 “D” document cited by the applicant in the international application  
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date  
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**19 July 2023**

Date of mailing of the international search report

**24 July 2023**

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/  
CN)  
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,  
Beijing 100088**

Authorized officer

Telephone No.

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **20-24**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
The subject matter of claims 20-21 relates to a method for preventing, alleviating or treating a depression patient by using the R-ketamine liquid preparation; and the subject matter of claims 22-24 relates to the use of the R-ketamine liquid preparation for preventing, alleviating or treating depression of a patient. However, the above-mentioned method or use has an ultimate purpose of diagnosis of diseases of a living animal body, which falls within the scope of methods for diagnosis and treatment of diseases (PCT Rule 39.1(4)).
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/089329**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	113813250	A	21 December 2021	CN	113813250	B	05 May 2023
CN	114306218	A	12 April 2022	None			
CN	101466364	A	24 June 2009	EP	2012762	A2	14 January 2009
				EP	2012762	A4	10 March 2010
				KR	20090029690	A	23 March 2009
				US	2015056308	A1	26 February 2015
				US	9592207	B2	14 March 2017
				US	2020253894	A1	13 August 2020
				IL	194198	A0	03 August 2009
				WO	2007111880	A2	04 October 2007
				WO	2007111880	A9	29 November 2007
				WO	2007111880	A3	17 January 2008
				JP	2009530385	A	27 August 2009
				US	2014256821	A1	11 September 2014
				US	9539220	B2	10 January 2017
				US	2017151191	A1	01 June 2017
				US	2017181966	A1	29 June 2017
				AU	2007229866	A1	04 October 2007
				US	2007287753	A1	13 December 2007
				US	8785500	B2	22 July 2014
CN	113712895	A	30 November 2021	None			
US	2021393544	A1	23 December 2021	US	11559497	B2	24 January 2023
				WO	2021255522	A1	23 December 2021
				TW	202214218	A	16 April 2022

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>A61K 9/08(2006.01)i; A61K 31/135(2006.01)i; A61K 31/137 (2006.01)i; A61K 9/00(2006.01)i; A61K 47/18(2017.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 25/22(2006.01)i; A61K 9/12(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: A61K A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS;CNTXT;DWPI;VEN;ENTXTC;ENTXT;WPABS;CNKI;VCN;CJFD;万方; ISI Web of Science;读秀学术;Springer;STNext: 氯胺酮, 艾司氯胺酮, 艾氯胺酮, 十二烷基硫酸钠, 脱氧胆酸, 琥珀酸, 稳定性, arketamine, Ketamine, sodium dodecyl sulfate, SDS, stability</p>																				
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 113813250 A (广州新济药业科技有限公司) 2021年12月21日 (2021 - 12 - 21) 说明书第[0031]、[0061]-[0063]段</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 114306218 A (四川普锐特药业有限公司) 2022年4月12日 (2022 - 04 - 12) 说明书第[0005]、[0009]、[0010]、[0019]段</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101466364 A (纽约大学西奈山医学院 等) 2009年6月24日 (2009 - 06 - 24) 说明书第15页第3段</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113712895 A (重庆市力扬医药开发有限公司) 2021年11月30日 (2021 - 11 - 30) 说明书第[0014]-[0023]段</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2021393544 A1 (GUANGZHOU DAZHOU BIOMEDICINE LTD) 2021年12月23日 (2021 - 12 - 23) 说明书第[0252]段</td> <td>1-19</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型:                  “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件                  “D” 申请人在国际申请中引证的文件                  “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利                  “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)                  “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件                  “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件                  “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件                  “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性                  “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性                  “&amp;” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN 113813250 A (广州新济药业科技有限公司) 2021年12月21日 (2021 - 12 - 21) 说明书第[0031]、[0061]-[0063]段	1-19	Y	CN 114306218 A (四川普锐特药业有限公司) 2022年4月12日 (2022 - 04 - 12) 说明书第[0005]、[0009]、[0010]、[0019]段	1-19	A	CN 101466364 A (纽约大学西奈山医学院 等) 2009年6月24日 (2009 - 06 - 24) 说明书第15页第3段	1-19	A	CN 113712895 A (重庆市力扬医药开发有限公司) 2021年11月30日 (2021 - 11 - 30) 说明书第[0014]-[0023]段	1-19	A	US 2021393544 A1 (GUANGZHOU DAZHOU BIOMEDICINE LTD) 2021年12月23日 (2021 - 12 - 23) 说明书第[0252]段	1-19
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
Y	CN 113813250 A (广州新济药业科技有限公司) 2021年12月21日 (2021 - 12 - 21) 说明书第[0031]、[0061]-[0063]段	1-19																		
Y	CN 114306218 A (四川普锐特药业有限公司) 2022年4月12日 (2022 - 04 - 12) 说明书第[0005]、[0009]、[0010]、[0019]段	1-19																		
A	CN 101466364 A (纽约大学西奈山医学院 等) 2009年6月24日 (2009 - 06 - 24) 说明书第15页第3段	1-19																		
A	CN 113712895 A (重庆市力扬医药开发有限公司) 2021年11月30日 (2021 - 11 - 30) 说明书第[0014]-[0023]段	1-19																		
A	US 2021393544 A1 (GUANGZHOU DAZHOU BIOMEDICINE LTD) 2021年12月23日 (2021 - 12 - 23) 说明书第[0252]段	1-19																		
国际检索实际完成的日期	2023年7月19日	国际检索报告邮寄日期	2023年7月24日																	
ISA/CN的名称和邮寄地址	中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	授权官员	杨凤娇 电话号码 (+86) 0512-88995733																	

## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.  权利要求： 20-24  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：  
权利要求20-21主题涉及使用所述R-氯胺酮液体制剂预防、缓解或治疗抑郁症患者的方法；权利要求22-24主题涉及所述R-氯胺酮液体制剂用于预防、缓解或治疗患者的抑郁症。但上述方法或用途是以诊断有生命的动物体的疾病为最终目的，属于PCT细则39.1(4)条规定的疾病诊断和治疗方法范畴。
2.  权利要求：  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3.  权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/089329

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	113813250	A	2021年12月21日	CN	113813250	B	2023年5月5日
CN	114306218	A	2022年4月12日	无			
CN	101466364	A	2009年6月24日	EP	2012762	A2	2009年1月14日
				EP	2012762	A4	2010年3月10日
				KR	20090029690	A	2009年3月23日
				US	2015056308	A1	2015年2月26日
				US	9592207	B2	2017年3月14日
				US	2020253894	A1	2020年8月13日
				IL	194198	A0	2009年8月3日
				WO	2007111880	A2	2007年10月4日
				WO	2007111880	A9	2007年11月29日
				WO	2007111880	A3	2008年1月17日
				JP	2009530385	A	2009年8月27日
				US	2014256821	A1	2014年9月11日
				US	9539220	B2	2017年1月10日
				US	2017151191	A1	2017年6月1日
				US	2017181966	A1	2017年6月29日
				AU	2007229866	A1	2007年10月4日
				US	2007287753	A1	2007年12月13日
				US	8785500	B2	2014年7月22日
CN	113712895	A	2021年11月30日	无			
US	2021393544	A1	2021年12月23日	US	11559497	B2	2023年1月24日
				WO	2021255522	A1	2021年12月23日
				TW	202214218	A	2022年4月16日