(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107261152 B
(45)授权公告日 2022.03.04

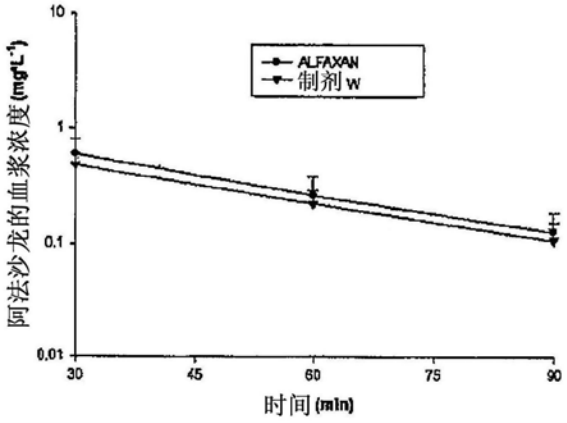
(21)申请号 201710259261.9
(22)申请日 2012.11.27
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107261152 A
(43)申请公布日 2017.10.20
(30)优先权数据
2011904970 2011.11.29 AU
2012904962 2012.11.09 AU
(62)分案原申请数据
201280058592.1 2012.11.27
(73)专利权人 优奥斯私人有限公司
地址 澳大利亚新南威尔士
(72)发明人 柯比·肖恩·帕斯洛斯克 劳·凯萨拉·简·理查森 阿曼达·艾琳·威利斯
(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司 11240
代理人 张英 宫传芝
(51)Int.Cl.
A61K 47/69(2017.01)
A61K 31/05(2006.01)
A61K 31/403(2006.01)
A61K 31/5415(2006.01)
A61K 31/57(2006.01)
B82Y 5/00(2011.01)
C08B 37/00(2006.01)
C08L 5/16(2006.01)
(56)对比文件
CN 101090735 A,2007.12.19
WO 9632135 A1,1996.10.17
CN 101360503 A,2009.02.04
CN 102215690 A,2011.10.12
审查员 卢少楠
权利要求书5页 说明书26页 附图1页

(54)发明名称

包含环糊精和疏水性药物的可注射药物组合物的防腐方法

(57)摘要

本发明涉及包含环糊精和疏水性药物的可注射药物组合物的防腐方法。本发明还涉及可注射药物组合物、使用方法和制剂，其中所述组合物包含：一种或多种水溶性复合物，每种复合物包含环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物；至少一种防腐剂；和至少一种共溶剂。根据欧洲药典2011抗菌防腐效力测试当应用于肠胃外时满足至少标准B且根据美国药典2011抗菌有效性测试指南满足1类(可注射)产品标准，所述组合物有效防腐。



CN 107261152 B

1.一种可注射药物组合物,遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类可注射产品的抗菌有效性测试指南,所述可注射药物组合物包含:

-水,

-水溶性复合物,每种所述复合物包含2-羟丙基-β-环糊精和阿法多龙,

-至少一种防腐剂,其中所述至少一种防腐剂选自由以下各项组成的组的防腐剂:酚类防腐剂,选自苯酚、间甲酚、氯甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯;或季铵盐防腐剂,任选地选自苄索氯铵、苯扎氯铵、氯化十六烷基吡啶、西曲溴铵;以及它们的混合物,

-至少一种共溶剂,其中所述至少一种共溶剂选自包括以下各项的组:乙醇、甘油以及它们的混合物,以及

-可选地,在所述可注射药物组合物中有效提供4.0至9.0范围内的pH的缓冲液。

2.根据权利要求1所述的可注射药物组合物,其中所述至少一种共溶剂是乙醇。

3.根据权利要求1所述的可注射药物组合物,其中所述至少一种共溶剂是乙醇和甘油的混合物。

4.根据权利要求1所述的可注射药物组合物,其中所述至少一种防腐剂是氯甲酚。

5.根据权利要求1所述的组合物,其中所述缓冲液有效稳定所述疏水性药物并在所述可注射药物组合物中提供4.0至9.0范围内的pH,所述缓冲液选自包括以下各项的缓冲液的组:磷酸盐类、酸性磷酸盐类和柠檬酸盐类缓冲液。

6.根据权利要求1所述的可注射药物组合物,其中所述可注射药物组合物包括0.1%w/v至1%w/v的氯甲酚。

7.根据权利要求5所述的可注射药物组合物,其中所述磷酸盐类缓冲液包括磷酸氢二钠和磷酸二氢钾。

8.根据权利要求5所述的可注射药物组合物,其中所述磷酸盐类缓冲液是酸性磷酸盐类缓冲液。

9.根据权利要求1所述的可注射药物组合物,其中所述可注射药物组合物包含0.005%w/v至0.05%w/v的苄索氯铵。

10.根据权利要求1所述的可注射药物组合物,其中所述可注射药物组合物包含1%w/v至30%w/v的甘油。

11.根据权利要求1所述的可注射药物组合物,其中所述可注射药物组合物具有7天的最小敞口小瓶抗微生物有效性。

12.根据权利要求1所述的可注射药物组合物,其中所述阿法沙龙以1%w/v的量存在。

13.根据权利要求1所述的可注射药物组合物,其中所述可注射药物组合物包括10%w/v至20%w/v的乙醇。

14.一种生产可注射药物组合物的方法,所述可注射药物组合物遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类可注射产品的抗菌有效性测试指南,其中所述方法包括:

-通过以下步骤制备第一组合物:

a)在水中溶解2-羟丙基-β-环糊精以形成溶液;

b)将阿法沙龙加入至所述溶液；

c)可选地引入另外的水以充分溶解所述2-羟丙基-β-环糊精和所述阿法沙龙；

d)可选地加入缓冲盐；

e)可选地调节pH；

-通过以下步骤制备第二组合物：

在一种或多种共溶剂中溶解至少一种防腐剂，其中所述至少一种防腐剂选自由以下各项组成的组的防腐剂：酚类防腐剂，选自苯酚、间甲酚、氯甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯；或季铵盐防腐剂，任选地选自苄索氯铵、苯扎氯铵、氯化十六烷基吡啶、西曲溴铵；以及它们的混合物；并且其中所述一种或多种共溶剂选自包括以下各项的组：乙醇、甘油以及它们的混合；

-通过以下步骤形成所述可注射药物组合物：

a)合并所述第一组合物和第二组合物；

b)可选地加入另外的水从而将所合并的组合物增加至所需的体积；以及

c)将所述合并的组合物灭菌。

15.根据权利要求14所述的方法，其中所述缓冲液有效稳定所述疏水性药物并在所述第一组合物中提供4.0至9.0范围内的pH，所述缓冲液选自包括以下各项的缓冲液的组：磷酸盐类、酸性磷酸盐类和柠檬酸盐类缓冲液。

16.根据权利要求14所述的方法，其中所述可注射药物组合物是通过高压灭菌法灭菌的。

17.一种使可注射药物组合物防腐的方法，所述方法是通过在所述可注射药物组合物中包含有效量的至少一种防腐剂和至少一种共溶剂，所述可注射药物组合物包含：

-水；

-水溶性复合物，每种所述复合物包含2-羟丙基-β-环糊精和阿法多龙；以及

-可选地，在所述可注射药物组合物中有效提供4.0至9.0范围内的pH的缓冲液，

其中所述至少一种防腐剂选自由以下各项组成的组的防腐剂：酚类防腐剂，选自苯酚、间甲酚、氯甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯；或季铵盐防腐剂，任选地选自苄索氯铵、苯扎氯铵、氯化十六烷基吡啶、西曲溴铵；以及它们的混合物；并且其中所述一种或多种共溶剂选自包括以下各项的组：乙醇、甘油以及它们的混合。

18.根据权利要求17所述的方法，其中所述至少一种防腐剂选自包括以下各项的组：氯甲酚、苄索氯铵、以及它们的混合物。

19.根据权利要求17所述的方法，其中所述缓冲液有效稳定所述疏水性药物并在所述可注射药物组合物中提供4.0至9.0范围内的pH，所述缓冲液选自包括以下各项的缓冲液的组：磷酸盐类、酸性磷酸盐类和柠檬酸盐类缓冲液。

20.根据权利要求17所述的方法，其中所述可注射药物组合物遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类可注射产品的抗菌有效性测试指南。

21.至少一种共溶剂和至少一种防腐剂使可注射药物组合物防腐的应用，所述应用是通过向所述可注射药物组合物中引入所述至少一种共溶剂和所述至少一种防腐剂，所述可注射药物组合物包含：

-水，

-水溶性复合物，每种所述复合物包含2-羟丙基-β-环糊精和阿法沙龙；以及

-可选地，在所述可注射药物组合物中有效提供4.0至9.0范围内的pH的缓冲液，

其中所述可注射药物组合物遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类可注射产品的抗菌有效性测试指南，其中所述至少一种防腐剂选自由以下各项组成的组的防腐剂：酚类防腐剂，选自苯酚、间甲酚、氯甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯；或季铵盐防腐剂，任选地选自苄索氯铵、苯扎氯铵、氯化十六烷基吡啶、西曲溴铵；以及它们的混合物；并且其中所述一种或多种共溶剂选自包括以下各项的组：乙醇、甘油以及它们的混合。

22.根据权利要求21所述的应用，其中所述至少一种防腐剂选自包括以下各项的组：氯甲酚、苄索氯铵、以及它们的混合物。

23.根据权利要求21所述的应用，其中所述缓冲液有效稳定所述疏水性药物并在所述可注射药物组合物中提供4.0至9.0范围内的pH的所述缓冲液选自包括以下各项的缓冲液的组：磷酸盐类、酸性磷酸盐类和柠檬酸盐类缓冲液。

24.根据权利要求21所述的应用，其中所述可注射药物组合物包括10％w/v至20％w/v的乙醇。

25.根据权利要求23所述的应用，其中所述磷酸盐类缓冲液包括磷酸氢二钠和磷酸二氢钾。

26.根据权利要求23所述的应用，其中所述磷酸盐类缓冲液是酸性磷酸盐类缓冲液。

27.根据权利要求21所述的应用，其中所述可注射药物组合物包含0.005％w/v至0.05％w/v的苄索氯铵。

28.根据权利要求21所述的应用，其中所述可注射药物组合物包含1％w/v至30％w/v的甘油。

29.根据权利要求21所述的应用，其中所述可注射药物组合物具有7天的最小敞口小瓶抗微生物有效性。

30.根据权利要求21所述的应用，其中所述阿法沙龙以1％w/v的量存在。

31.根据权利要求21所述的应用，其中所述可注射药物组合物包括0.1％w/v至1％w/v的氯甲酚。

32.一种可注射药物组合物在制备用于治疗动物的药剂中的应用，所述可注射药物组合物遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类可注射产品的抗菌有效性测试指南，包含：

-水；

-水溶性复合物，每种所述复合物包含2-羟丙基-β-环糊精和阿法沙龙；

-至少一种防腐剂，其中所述至少一种防腐剂选自由以下各项组成的组的防腐剂：酚类防腐剂，选自苯酚、间甲酚、氯甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯；或季铵盐防腐剂，任选地选自苄索氯铵、苯扎氯铵、氯化十六烷基吡啶、西曲溴铵；以及它们的混合物；

-至少一种共溶剂，其中所述至少一种共溶剂选自包括以下各项的组：乙醇、甘油以及它们的混合物；以及

-可选地，在所述可注射药物组合物中有效提供4.0至9.0范围内的pH的缓冲液。

33.根据权利要求32所述的应用，其中所述治疗动物是出于以下各项中的至少一个目的：使所述动物麻醉、缓解疼痛或减轻炎症。

34.根据权利要求32所述的应用，其中所述缓冲液有效稳定所述疏水性药物并在所述可注射药物组合物中提供4.0至9.0范围内的pH，所述缓冲液选自包括以下各项的缓冲液的组：磷酸盐类、酸性磷酸盐类和柠檬酸盐类缓冲液。

35.根据权利要求32所述的应用，其中所述可注射药物组合物包括10％w/v至20％w/v的乙醇。

36.根据权利要求34所述的应用，其中所述磷酸盐类缓冲液包括磷酸氢二钠和磷酸二氢钾。

37.根据权利要求34所述的应用，其中所述磷酸盐类缓冲液是酸性磷酸盐类缓冲液。

38.根据权利要求32所述的应用，其中所述可注射药物组合物还包含0.005％w/v至0.05％w/v的苄索氯铵。

39.根据权利要求32所述的应用，其中所述可注射药物组合物还包含1％w/v至30％w/v的甘油。

40.根据权利要求32所述的应用，其中所述可注射药物组合物具有7天的最小敞口小瓶抗微生物有效性。

41.根据权利要求32所述的应用，其中所述阿法沙龙以1％w/v的量存在。

42.根据权利要求32所述的应用，其中所述可注射药物组合物包括0.1％w/v至1％w/v的氯甲酚。

43.一种可注射药物组合物在制备用于治疗人的药剂中的应用，所述可注射药物组合物遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类可注射产品的抗菌有效性测试指南，包含：

-水；

-水溶性复合物，每种所述复合物包含2-羟丙基-β-环糊精和阿法沙龙；

-至少一种防腐剂，其中所述至少一种防腐剂选自由以下各项组成的组的防腐剂：酚类防腐剂，选自苯酚、间甲酚、氯甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯；或季铵盐防腐剂，任选地选自苄索氯铵、苯扎氯铵、氯化十六烷基吡啶、西曲溴铵；以及它们的混合物；

-至少一种共溶剂，其中所述至少一种共溶剂选自包括以下各项的组：乙醇、甘油以及它们的混合物；以及

-可选地，在所述可注射药物组合物中有效提供4.0至9.0范围内的pH的缓冲液。

44.根据权利要求43所述的应用，其中所述治疗人是出于使所述人麻醉的目的。

45.根据权利要求43所述的应用，其中所述缓冲液有效稳定所述疏水性药物并在所述可注射药物组合物中提供4.0至9.0范围内的pH，所述缓冲液选自包括以下各项的缓冲液的组：磷酸盐类、酸性磷酸盐类和柠檬酸盐类缓冲液。

46.根据权利要求43所述的应用，其中所述可注射药物组合物包括10％w/v至20％w/v的乙醇。

47.根据权利要求45所述的应用，其中所述磷酸盐类缓冲液包括磷酸氢二钠和磷酸二

氢钾。

48.根据权利要求45所述的应用,其中所述磷酸盐类缓冲液是酸性磷酸盐类缓冲液。

49.根据权利要求43所述的应用,其中所述可注射药物组合物包含0.005%w/v至0.05%w/v的苄索氯铵。

50.根据权利要求43所述的应用,其中所述可注射药物组合物包含1%w/v至30%w/v的甘油。

51.根据权利要求43所述的应用,其中所述可注射药物组合物具有7天的最小敞口小瓶抗微生物有效性。

52.根据权利要求43所述的应用,其中所述阿法沙龙以1%w/v的量存在。

53.根据权利要求43所述的应用,其中所述可注射药物组合物包括0.1%w/v至1%w/v的氯甲酚。

包含环糊精和疏水性药物的可注射药物组合物的防腐方法

[0001] 本申请为申请日为2012年11月27日，申请号为201280058592.1，发明名称为“包含环糊精和疏水性药物的可注射药物组合物的防腐方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本发明申请要求于2011年11月29日提交的澳大利亚临时专利申请号2011904970和于2012年11月9日提交的澳大利亚临时专利申请号2012904962的优先权，以上临时专利申请的内容作为参考并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及有效防腐的可注射药物组合物，根据欧洲药典2011抗菌防腐效力测试(European Pharmacopoeia 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial Preservation)，当应用于肠胃外时满足至少标准B，和根据美国药典2011抗菌有效性测试指南(the United States Pharmacopeia 2011Guidelines for Antimicrobial Effectiveness Testing)，满足1类(可注射)产品标准。所述组合物可以储存在允许给予单剂量或多剂量的适当大小的容器中。另外，本发明提供了制备和使用本文所定义的组合物的方法。

背景技术

[0005] 环糊精是具有环状结构并且拥有疏水性/亲脂性中心腔和亲水性外表面的环状寡糖。自然界中存在一些不同的环糊精结构，最主要的是α-环糊精、β-环糊精和γ-环糊精，其分别由6、7和8个吡喃葡萄糖单元组成。

[0006] 已知环糊精提高本身在水中不溶或表现出较差溶解性的药剂或药物的溶解度。通过水溶性复合物的可逆形成，环糊精及其衍生物的使用有助于使药物稳定。这些复合物的形成可以防止或减少药物与溶液中存在的其它物质之间可能发生的副反应。药物分子全部或部分存在于环糊精或环糊精衍生物的中心腔内，从而产生包合复合物。因此，多种环糊精及其衍生物已被认为作为药物赋形剂使用是安全的，例如，在Alfaxan® (WO01/70234)。

[0007] 通常，在药剂的生产中使用β-环糊精和β-环糊精的衍生物。除了其它有利的性质外，这是由于以下原因，其包括：亲脂性腔的大小、商业可得性以及这些分子较低的成本。

[0008] 一种重要的衍生物是2-羟丙基-β-环糊精，它已显示出当与α-、β-、γ-环糊精相比时，更好的水溶性和更好的毒理学良性。此外，在多项研究中，该衍生物在一定范围的动物中显示出耐受性，包括大鼠、小鼠和狗(S.Gould等人，Food and Chemical Technology，43，1451-1459，2005)。

[0009] 当环糊精及其衍生物用于在含水介质中溶解材料时，在该溶液中存在的多种物质之间可以发生竞争以占据环糊精分子的中心腔。这表示相对于可能存在的任何其它化合物，一种化合物可能溶解的程度更大。要点是考虑当用环糊精溶解药物化合物时，理想地是活性成分(例如，药物分子)引入到环糊精中，而不是组合物中可能存在的任何其它赋形剂。例如，可以将防腐物质引入到液体药物组合物中以杀死可能偶然引入到该组合物中的任何

细菌、酵母或霉菌。这些防腐物质可能会从环糊精或环糊精衍生物的疏水性腔中替换出药物分子，其中所述药物不能在液体介质中保持溶解并且会从溶液中沉淀出来。药物分子的替换可能会导致形成颗粒物质，当通过注射输送药物组合物时，这具有安全隐患。

[0010] 药物的替换表示活性药物化合物，例如，疏水性药物，未充分溶解。那么，这会导致效力降低，其中药物不能发挥其所要求的功能并且不能引起预期的药理学和生理反应。另外，为了使防腐剂有效抵抗细菌、酵母和霉菌，在溶液中防腐剂应优选地保持未结合并且在环糊精主体中不复合。如果防腐剂在溶液中与环糊精形成复合物，那么所述药物组合物可能不能满足防腐标准或者符合对药剂所规定的条例。

[0011] Loftsson等人(Drug Development and Industrial Pharmacy,18(13),1477-1484,1992)，针对2-羟丙基-β-环糊精及其与多剂量药物产品中常用的一系列防腐剂，包括氯代丁醇、对羟基苯甲酸甲酯(methylparaben)和对羟基苯甲酸丙酯(propylparaben)的相互作用进行了多项研究。相互作用显示是两方面的。首先，氯代丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯分子能够从环糊精腔中替换出药物分子，进而，妨碍环糊精溶解疏水性药物的有效性。第二，在存在2-羟丙基-3-环糊精的情况下，由于防腐剂的掩蔽(隔离，sequestration)，防腐剂氯代丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯的抗微生物活性降低或完全抑制。

[0012] 一些专利使用环糊精来提高药物的溶解度以改善它们的递送，尽管程度有限。

[0013] WO 01/70234公开了包含水溶性环糊精或环糊精衍生物和阿法沙龙(alfaxalone)的药物组合物。所述组合物是稳定的并且可以以麻醉有效量给予于恒温动物，包括鸟类和哺乳动物、爬行动物、鱼和两栖动物。尽管该发明可以用作有效的麻醉剂，但是该专利未公开、教导或表明包含共溶剂和防腐剂两者的组合物。

[0014] US 6358935和US 6723353公开了包含液体介质、环糊精组分、以有效防腐量存在的亚氯酸盐和药物活性成分的药用组合物。该制剂不包含共溶剂。

[0015] WO 2005/082416公开了包含β-环糊精、药用防腐剂和作为活性药物成分的神经激肽受体拮抗剂的制剂，其中所述防腐剂限于间甲酚、苯酚或硫柳汞(thimerosal)或它们的组合。该发明依赖于活性药物成分与β-环糊精的结合值要大于防腐剂与等量β-环糊精分子的结合值。为了使组合物符合防腐标准和达到可接受的注射-位点-耐受性，需要环糊精和抗菌防腐剂浓度之间最佳的平衡。该专利未公开包含至少一种防腐剂和至少一种共溶剂的水性制剂。

[0016] 已包括在本发明说明书中的文档、方案、材料、装置、制品等的任何讨论不应认为许可这些事件的任何或全部构成现有技术基础的一部分或者好像它们是在本申请的每项权利要求的优先日之前存在的与本发明有关的领域中的常识。

[0017] 在整个说明书中，词语“包含”或者变化形式“包括”或“含有”将理解为表示包括所指明的要素、整体或步骤或者要素、整体或步骤的组，但是不排除任何其它要素、整体或步骤或者要素、整体或步骤的组。

发明内容

[0018] 尽管药物组合物可以在惰性环境(例如，在小瓶中的氮气覆盖层下)中储存和密封延长的一段时间，但是一旦密封破坏并且组合物暴露于外界环境，那么可能会引入微生物

及其它病原体，这使得组合物不适合进一步用作药剂。

[0019] 药物组合物可以在不存在防腐剂的情况下储存在无菌环境中，但是一旦保存组合物的容器敞口，那么微生物的任何偶然引入可以认为内容物不适合进一步使用。因此，药物内容物的有效防腐是重要的，特别是当大体积保存药物时。如果保存大体积的无防腐剂的药物组合物的容器敞口，那么防腐剂的缺乏可以意味着大部分内容物成为废料。

[0020] 可以将防腐剂引入到药物溶液中以杀死细菌、酵母和霉菌。当从保持多剂量药剂的容器中取出多个等份时，可能偶然会引入细菌、酵母和霉菌。不幸地，当所加入的防腐剂有害地与该组合物内的其它组分相互作用时，可能会出现问题，从而就药物组分而言获得降低的或完全缺失的效力和/或该组合物显示出降低的防腐效果。这可以在含有防腐剂和环糊精或环糊精衍生物的药物组合物中观察到。

[0021] 为了设法提供遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少用于肠胃外的标准B且遵循美国药典2011抗菌有效性测试指南，满足1类(可注射)产品标准的可注射药物组合物，本发明人已建立了允许生产和使用可注射组合物的新技术，其中在存在至少一种防腐剂和至少一种共溶剂的情况下，疏水性药物通过与环糊精或环糊精衍生物分子形成包合复合物而在水中溶解，而不会损失药物效力或防腐效果。

[0022] 本发明涉及当使用防腐剂结合环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物时所遇到的问题，即防腐剂和疏水性药物之间竞争占据环糊精或环糊精衍生物中央腔。

[0023] 当多于一种疏水性药物存在于本发明的药物组合物中时，当加入至少一种共溶剂时，每种疏水性药物能够与存在于该组合物中的环糊精或环糊精衍生物形成水溶性复合物，即使是在存在至少一种防腐剂的情况下。

[0024] 在一个方面，本发明提供了遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的可注射药物组合物，其包含：

[0025] -水，

[0026] -一种或多种水溶性复合物，各自包含环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物，

[0027] -至少一种防腐剂，

[0028] -至少一种共溶剂，以及

[0029] -可选地，在该组合物中有效提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液。

[0030] 在整个说明书中，短语“一种或多种水溶性复合物，各自包含环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物”表示所述药物组合物可以包含一种或多于一种疏水性药物，其中每种疏水性药物能够与存在于所述组合物中的环糊精或环糊精衍生物形成水溶性复合物。因此，当本发明的组合物中仅包含一种疏水性药物时，本发明允许所述药物组合物包含一种类型的水溶性复合物，或者当本发明的组合物中包含多于一种疏水性药物时，允许包含多于一种类型的水溶性复合物。

[0031] 在优选的实施方式中，所述可注射药物组合物具有7天的最小敞口小瓶抗微生物有效性，并且优选地具有28天或更多的敞口小瓶抗微生物有效性。

[0032] 在一个实施方式中，在遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的可注射药物组合物中存在一种疏水性药物，其中所述疏水性药物能够与存在于所述组合物中的环糊精

或环糊精衍生物形成水溶性复合物。

[0033] 在一个实施方式中，在遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的可注射药物组合物中存在多于一种疏水性药物，其中每种所述疏水性药物能够与存在于所述组合物中的环糊精或环糊精衍生物形成水溶性复合物。

[0034] 在一个实施方式中，遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的可注射药物组合物包含至少一种疏水性药物，其中每种疏水性药物能够与存在于所述组合物中的环糊精或环糊精衍生物形成水溶性复合物，并且还包含至少一种亲水性药物。

[0035] 本发明产生了可注射药物组合物，其中所述组合物保存在适当的密封容器中，并且一旦所述容器敞口并且所述容器保存在室温下，则在至少7天、优选地28天或更多的延长时间段内对于通过注射递送仍保持可用(viable)并且对疏水性药物未观察到不利影响。

[0036] 当以单剂量或多剂量体积保存在适当的容器中时，一旦容器敞口，则本发明允许所述药物组合物有效保存至少7天、优选地28天或更多的一段时间。另外，即使在敞口后，所述药物组合物仍可以在室温下保存并且不需要冷藏环境，尽管本发明不局限于排除它。

[0037] 在室温下保存药物组合物的能力是有利的。通常，给予已在低温下保存的可注射组合物的个体(例如，兽医)在给予所述药物前将等待可注射组合物温热至室温以避免一旦注射后患者可能的不适并且使得易于注射(即粘度)。在室温下保存敞口小瓶的能力对于该个体是更方便的，这是因为在可以使用前，无需等待组合物升温。

[0038] 本发明涉及通过向药物组合物引入至少一种共溶剂，防腐剂从由环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物组成的水溶性复合物中替换疏水性药物的问题。共溶剂的使用允许存在至少一种防腐剂而对于存在于所述水溶性复合物中的疏水性药物和防腐剂两者来说不会发生任何不利影响，即所述药物组合物保留所需的治疗效果并且所述组合物遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少用于肠胃外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南。

[0039] 疏水性药物和环糊精或环糊精衍生物之间的结合是可逆的。因此，本发明提供了一旦通过注射递送允许疏水性药物从环糊精或环糊精衍生物分子中被替换出来以递送所需的治疗和/或引起所需的药理学反应和/或生理学结果的药物组合物。

[0040] 7天的限制是在敞口后所述组合物必须保持可用的最小时间段，即所述药物组合物有效防腐，并且当存在多于一种疏水性药物时，一旦通过注射递送，复合的疏水性药物能够引起所需的药理学和生理反应。优选地，所述时间段为28天或更多。

[0041] 本发明允许可注射药物组合物在保持足够用于单剂量药剂的组合物的适当大小的容器中保存，其中当所述容器敞口时，所述组合物有效保存至少7天、优选地28天或更多的一段时间。另外，本发明还允许可注射药物组合物在保持足够用于多剂量药剂的组合物的适当大小的容器中保存，其中当所述容器敞口时，所述组合物有效保存至少7天、优选地28天或更多的一段时间。在至少7天、优选地28天或更多的一段时间内，可以从所述容器中取出多剂量或等份的组合物而不会对防腐剂或疏水性药物有任何不利的影响，即所述组合物有效保存至少7天、优选地28天或更多。

[0042] 在另一个方面，本发明提供了生产遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少

针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的可注射药物组合物的方法,其中所述方法包括:

[0043] -通过以下步骤制备第一组合物:

[0044] a)在水中溶解环糊精或环糊精衍生物或它们的混合物;

[0045] b)将一种或多种疏水性药物加入至所述溶液;

[0046] c)可选地引入另外的水以充分溶解环糊精或环糊精衍生物和一种或多种疏水性药物;

[0047] d)可选地加入缓冲盐;

[0048] e)可选地调节pH;

[0049] -通过以下步骤制备第二组合物:

[0050] 在一种或多种共溶剂中溶解至少一种防腐剂;

[0051] -以及通过以下步骤形成可注射药物组合物:

[0052] a)合并所述第一和第二组合物;

[0053] b)可选地加入另外的水从而将合并的组合物增加至所需的体积;以及

[0054] c)将所述合并的组合物灭菌。

[0055] 在优选的实施方式中,生产可注射药物组合物的方法提供最小敞口小瓶抗微生物有效性为7天、优选地敞口小瓶抗微生物有效性为28天或更多的可注射药物组合物。

[0056] 在另一个实施方式中,产生药物组合物的方法还包括至少一种亲水性药物,其中加入所述至少一种亲水性药物来制备所述第一组合物、第二组合物,或者形成可注射药物组合物。

[0057] 在一个实施方式中,当制备所述第一组合物时,通过加入酸性水溶液调节pH。在另一个实施方式中,所述酸性水溶液是盐酸。

[0058] 在另一个实施方式中,在制备所述第一组合物时,通过加入碱性水溶液调节pH。在另一个实施方式中,所述碱性水溶液是氢氧化钠。

[0059] 在另一个实施方式中,将一种或多种另外的防腐剂引入到所述可注射药物组合物中。可以将任何另外的防腐剂与可选的缓冲盐一起加入到所述第一组合物中。

[0060] 在另一个实施方式中,所述可注射药物组合物可以包含一种或多种另外的共溶剂。可以在所述第一组合物中可选的pH调节后并且在混合所述第一和第二组合物以形成可注射药物组合物之前加入任何另外的共溶剂。

[0061] 在一个实施方式中,可以通过包括高压灭菌的湿热灭菌,或者通过滤过的无菌灭菌,或者通过辐射灭菌来对所述可注射药物组合物灭菌。

[0062] 在另一个方面,通过在所述组合物中包含有效量的至少一种防腐剂和至少一种共溶剂,本发明提供了使可注射药物组合物防腐的方法,可注射药物组合物包括:

[0063] -水,

[0064] -一种或多种水溶性复合物,各自包含环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物,以及

[0065] -可选地,在该组合物中有效提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液。

[0066] 在优选的实施方式中,使可注射药物组合物防腐的方法提供最小敞口小瓶抗微生物有效性为7天、优选地28天或更多的可注射药物组合物。

[0067] 所述可注射药物组合物中有效量的至少一种防腐剂和至少一种共溶剂表示对于

所述可注射药物组合物，所述至少一种防腐剂的浓度和所述至少一种共溶剂的浓度足以具有7天、优选地28天或更多的最小敞口小瓶抗微生物有效性。

[0068] 在另一个实施方式中，使可注射药物组合物防腐的方法提供了遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的可注射药物组合物。

[0069] 在另一个实施方式中，对于药物组合物防腐的方法，所述可注射药物组合物包含一种疏水性药物。

[0070] 在另一个实施方式中，对于药物组合物防腐的方法，所述可注射药物组合物包含多于一种疏水性药物。

[0071] 在又一个实施方式中，对于使药物组合物防腐的方法，所述可注射药物组合物包含至少一种疏水性药物并且还包含至少一种亲水性药物。

[0072] 在另一个方面，通过向所述组合物引入至少一种共溶剂和至少一种防腐剂，本发明提供了至少一种共溶剂和至少一种防腐剂使可注射药物组合物防腐的应用，可注射药物组合物包括：

[0073] -水，

[0074] -一种或多种水溶性复合物，各自包含环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物，以及

[0075] -可选地，在该组合物中有效提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液。

[0076] 在优选的实施方式中，至少一种共溶剂和至少一种防腐剂使可注射药物组合物防腐的应用提供了最小敞口小瓶抗微生物有效性为7天、优选地敞口小瓶抗微生物有效性为28天或更多的可注射药物组合物。

[0077] 在另一个实施方式中，至少一种共溶剂和至少一种防腐剂使可注射药物组合物防腐的应用提供了遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的可注射药物组合物。

[0078] 在另一个实施方式中，本发明提供了至少一种共溶剂和至少一种防腐剂使如本文所述的可注射药物组合物防腐的应用，其中所述可注射药物组合物包含一种疏水性药物。

[0079] 在另一个实施方式中，本发明提供了至少一种共溶剂和至少一种防腐剂使如本文所述的可注射药物组合物防腐的应用，其中所述可注射药物组合物包含多于一种疏水性药物。

[0080] 在另一个实施方式中，本发明提供了至少一种共溶剂和至少一种防腐剂使如本文所述的可注射药物组合物防腐的应用，其中所述可注射药物组合物包含至少一种疏水性药物并且还包含至少一种亲水性药物。

[0081] 在另一个方面，本发明提供了用于治疗动物的本发明的可注射药物组合物。在一个实施方式中，所述治疗是出于至少一个目的：使动物麻醉、缓解疼痛或减轻炎症。

[0082] 本文中的术语“动物”包括：恒温动物，其包括哺乳动物(包括但不限于狗、猫、牛、猪、绵羊和马)、爬行动物、鱼和两栖动物。

[0083] 在另一个方面，本发明提供了用于治疗人的本发明的可注射药物组合物。在一个实施方式中，治疗出于使人麻醉的目的。

[0084] 在另一个方面，本发明提供了治疗动物的方法，其包括向动物给予本发明的可注射药物组合物。在一个实施方式中，所述治疗是出于至少一个目的：使动物麻醉、缓解疼痛

或减轻炎症。

[0085] 在另一个方面，本发明提供了治疗人的方法，其包括向人给予本发明的可注射药物组合物。在一个实施方式中，治疗出于使人麻醉的目的。

[0086] 在另一个方面，本发明提供了本发明的可注射药物组合物在制备用于治疗动物的药剂中的应用。在一个实施方式中，所述治疗是出于至少一个目的：使动物麻醉、缓解疼痛或减轻炎症。

[0087] 本发明还提供了本发明的可注射药物组合物在制备用于治疗人的药剂中的应用。在一个实施方式中，治疗出于使人麻醉的目的。

附图说明

[0088] 图1-公开了向狗IV给予Alfaxan®或制剂W(表1)后相对于时间的血浆中阿法沙龙的浓度(mg/L)(每个时间点n＝12)。

[0089] 图2-公开了向猫IV给予Alfaxan®或制剂W(表1)后相对于时间的血浆中阿法沙龙的浓度(mg/L)(每个时间点n＝12)。

具体实施方式

[0090] 缓冲液

[0091] 在优选的实施方式中，本发明可选地包含有效稳定可注射药物组合物中疏水性药物的缓冲液，并且提供了约4.0至约9.0范围内的pH。

[0092] 在另一个实施方式中，所述缓冲液(如果存在)可以选自包括以下各项的组：磷酸盐类、酸性磷酸盐类(酸式磷酸盐类)和柠檬酸盐类缓冲液。

[0093] 在另一个实施方式中，所述缓冲液(如果存在)为磷酸盐类缓冲液。

[0094] 在另一个实施方式中，所述缓冲液(如果存在)为酸性磷酸盐类缓冲液。

[0095] 在另一个实施方式中，所述缓冲液(如果存在)为柠檬酸盐类缓冲液。

[0096] 在又一个实施方式中，所述缓冲液(如果存在)为磷酸盐和柠檬酸盐类缓冲液的组合。

[0097] 防腐剂

[0098] 在本发明中，所述可注射药物组合物中存在至少一种防腐剂。

[0099] 可以杀死或防止常见污染物生长的一些防腐剂是可用的；这些污染物包括，但不限于：细菌铜绿假单胞菌(P.aeruginosa)、大肠杆菌(E.coli)和金黄色葡萄球菌(S.aureus)；酵母白假丝酵母(C.albicans)；和霉菌巴西放线菌(A.brasiliensis)。

[0100] 一旦保持所述组合物的容器敞口，则至少一种防腐剂的存在使得所述可注射药物组合物能够在至少7天、优选地28天或更多的一段时间内应用。所述可注射药物组合物具有7天的最小敞口小瓶抗微生物有效性，并且优选地具有28天或更多的敞口小瓶抗微生物有效性。在敞口之后，对于所存在的有效的防腐剂来说，7天是最短的持续时间，并且它可以使所述药物组合物在超过该时间段对于使用和/或治疗仍是可用的。优选地，该时间段为28天或更多。

[0101] 药物组合物中防腐剂的并入不会妨碍疏水性药物的溶解度，并且当所述组合物由至少一种共溶剂和一种或多种水溶性复合物(每种复合物由环糊精或环糊精衍生物和疏水

性药物组成)组成时,最终的组合物仍能够通过遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的测试方法。有效稳定疏水性药物并在所述组合物中提供约4.0至约9.0范围内的pH的可选的缓冲液的存在也不会妨碍所述防腐剂通过适用于所述组合物的必要的防腐剂测试。

[0102] 在优选的实施方式中,至少一种防腐剂存在于所述药物组合物中并且可以选自包括但不限于以下各项的组:间甲酚,氯甲酚,对羟基苯甲酸酯类(包括但不限于对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯)、它们的衍生物和盐;氯代丁醇,季铵化合物、它们的衍生物和盐(包括苄索氯铵和苯扎氯铵),硼酸,苯甲醇,氯化十六烷基吡啶,西曲溴铵(cetrimide),苯酚,苯基乙醇,苯氧乙醇以及它们的混合物。

[0103] 所述防腐剂以有效赋予所需防腐特性并且使最终组合物遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的量存在。

[0104] 在一个实施方式中,所述可注射药物组合物包含间甲酚,其中,间甲酚以约0.1至约1%w/v范围内、优选地以约0.1至约0.5%w/v范围内、最优选地以约0.1至约0.2%w/v范围内的量存在。

[0105] 在一个实施方式中,所述可注射药物组合物包含氯甲酚,其中氯甲酚以约0.1至约1%w/v范围内,优选地以约0.1至约0.5%w/v范围,最优选地以约0.1至约0.2%w/v范围内的量存在。

[0106] 在一个实施方式中,所述可注射药物组合物包含对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯或对羟基苯甲酸丁酯,其中对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯或对羟基苯甲酸丁酯以约0.005至约1%w/v范围内,优选地以约0.01至约0.5%w/v的范围,最优选地以约0.01至约0.2%w/v的范围内的量存在。

[0107] 在另一个实施方式中,所述可注射药物组合物包含氯代丁醇,其中氯代丁醇以约0.05至约1%w/v的范围内,优选地以约0.05至约0.5%w/v的范围,最优选地以约0.1至约0.5%w/v的范围内的量存在。

[0108] 在另一个实施方式中,所述可注射药物组合物包含苄索氯铵,其中苄索氯铵以约0.005至约1%w/v的范围内,优选地以约0.005至约0.1%w/v的范围,最优选地以约0.005至约0.05%w/v的范围内的量存在。

[0109] 在另一个实施方式中,所述可注射药物组合物包含苯扎氯铵,其中苯扎氯铵以约0.001至约1%w/v的范围内,优选地以约0.001至约0.5%w/v的范围,最优选地以约0.001至约0.05%w/v的范围内的量存在。

[0110] 在另一个实施方式中,所述可注射药物组合物包含硼酸,其中硼酸以约0.25至约5%w/v的范围内,优选地以约0.25至约2%w/v的范围,最优选地以约0.25至约1%w/v的范围内的量存在。

[0111] 在另一个实施方式中,所述可注射药物组合物包含苯甲醇,其中苯甲醇以约0.1至约5%w/v的范围内,优选地以约0.1至约2%w/v的范围,最优选地以约0.1至约1%w/v的范围内的量存在。

[0112] 在另一个实施方式中,所述可注射药物组合物包含氯化十六烷基吡啶,其中氯化十六烷基吡啶以约0.0001至约0.5%w/v的范围内,优选地以约0.0001至约0.01%w/v的范

围，最优选地以约0.0001至约0.001％w/v的范围内的量存在。

[0113] 在另一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含西曲溴铵，其中西曲溴铵以约0.001至约1.0％w/v的范围内，优选地以约0.001至约0.5％w/v的范围，最优选地以约0.001至约0.01％w/v的范围内的量存在。

[0114] 在另一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含苯酚，其中苯酚以约0.05至约1％w/v的范围内，优选地以约0.05至约0.5％w/v的范围，最优选地以约0.05至约0.1％w/v的范围内的量存在。

[0115] 在另一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含苯基乙醇，其中苯基乙醇以约0.1至约2％w/v的范围内，优选地以约0.1至约1.5％w/v的范围，最优选地以约0.1至约1.0％w/v的范围内的量存在。

[0116] 在另一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含苯氧乙醇，其中苯氧乙醇以约0.1至约2％w/v的范围内，优选地以约0.1至约1.5％w/v的范围，最优选地以约0.1至约1.0％w/v的范围内的量存在。

[0117] 在另一个实施方式中，可注射药物组合物由任何所列举的本文所公开的防腐剂的混合物组成，其中每种防腐剂以如本文所公开的范围中所指定的量存在。

[0118] 溶剂

[0119] 在本发明中，所述溶剂是水。在优选的实施方式中，水是药物质量级纯水。在另一个优选的实施方式中，所述药物组合物含有足够的水以产生所需剂量的本发明的组合物。

[0120] 共溶剂

[0121] 本发明将至少一种共溶剂并入到可注射药物组合物中。

[0122] 在优选的实施方式中，所述共溶剂或与水可混溶。

[0123] 本发明提供了在可注射药物组合物中存在的至少一种共溶剂，其在存在至少一种防腐剂的情况下允许疏水性药物保持在环糊精或环糊精衍生物的疏水性腔中。

[0124] 当在可注射药物组合物中存在多于一种疏水性药物时，至少一种共溶剂的存在是指在存在至少一种防腐剂的情况下每种疏水性药物能够保持在环糊精或环糊精衍生物的疏水性腔中。

[0125] 在优选的实施方式中，所述共溶剂可以选自包括但不限于以下各项的组：乙醇、甘油、丙二醇、异丙醇、甘油缩甲醛、四甘醇、聚乙二醇以及它们的混合物。

[0126] 所述共溶剂以不妨碍同时存在的防腐剂符合遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B，和美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的测试方法的药用量存在于所述组合物中。

[0127] 在一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含乙醇，其中乙醇以约1至约30％w/v的范围内，优选地以约1至约25％w/v的范围，最优选地以约1至约20％w/v的范围内的量存在。

[0128] 在另一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含甘油，其中甘油以约1至约30％w/v的范围内，优选地以约1至约25％w/v的范围，最优选地以约1至约20％w/v的范围内的量存在。

[0129] 在另一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含丙二醇，其中丙二醇以约1至约30％w/v的范围内，优选地以约1至约25％w/v的范围，最优选地以约1至约20％w/v的范围内

的量存在。

[0130] 在另一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含异丙醇，其中异丙醇以约1至约30％w/v的范围内，优选地以约1至约25％w/v的范围，最优选地以约1至约20％w/v的范围内的量存在。

[0131] 在另一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含甘油缩甲醛，其中甘油缩甲醛以约1至约30％w/v的范围内，优选地以约1至约25％w/v的范围，最优选地以约1至约20％w/v的范围内的量存在。

[0132] 在另一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含四甘醇，其中四甘醇以约1至约30％w/v的范围内，优选地以约1至约25％w/v的范围，最优选地以约1至约20％w/v的范围内的量存在。

[0133] 在另一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含聚乙二醇，其中聚乙二醇以约1至约30％w/v的范围内，优选地以约1至约25％w/v的范围，最优选地以约1至约20％w/v的范围内的量存在。

[0134] 在另一个实施方式中，可注射药物组合物由任何所列举的本文所公开的共溶剂的混合物组成，其中每种共溶剂以上述范围中所指定的量存在。

[0135] 环糊精和环糊精衍生物

[0136] 本发明提供了包含一种或多种水溶性复合物的可注射药物组合物，每种复合物包含环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物。

[0137] 选择环糊精或环糊精衍生物以通过形成水溶性复合物来提高疏水性药物在水中的溶解度。

[0138] 疏水性药物和环糊精或环糊精衍生物形成主客体复合物(host guest complex)，其中所述疏水性药物是客体，而环糊精或环糊精衍生物是主体。

[0139] 本发明允许一种或多于一种疏水性药物存在于药物组合物中。每种疏水性药物能够与存在于药物组合物中的环糊精或环糊精衍生物形成水溶性复合物。

[0140] 在优选的实施方式中，所述环糊精或环糊精衍生物可以选自由以下各项组成，但不限于以下各项的组：α-环糊精、β-环糊精、γ-环糊精、甲基取代的环糊精、乙基取代的环糊精、羟基烷基取代的环糊精包括2-羟丙基-β-环糊精、烷基醚环糊精、支链环糊精、阳离子环糊精、季铵环糊精、阴离子环糊精、两性环糊精、磺烷基醚β-环糊精或其改性形式以及它们的混合物。

[0141] 选择特定环糊精或环糊精衍生物从而与疏水性药物形成可以在遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的可注射药物组合物中使用的水溶性复合物。所述组合物还包含水、至少一种共溶剂、至少一种防腐剂和可选地有效稳定所述疏水性药物并在所述组合物中提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液。

[0142] 当存在多于一种疏水性药物时，选择环糊精或环糊精衍生物从而与疏水性药物形成水溶性复合物，其中所述复合物在水中是稳定的并且其中一旦通过注射递送所述药物组合物，则从环糊精或环糊精衍生物分子中替换出疏水性药物以递送所需的药理学和生理反应。

[0143] 在优选的实施方式中，水溶性复合物中疏水性药物与环糊精或环糊精衍生物的腔

的结合是可逆的，从而一旦注射并入所述水溶性复合物的组合物，则允许从环糊精或环糊精衍生物中替换出所述疏水性药物。

[0144] 本发明中存在的环糊精或环糊精衍生物的量足以溶解所述疏水性药物，如果存在多于一种疏水性药物，则选择以形成稳定的水溶性复合物。

[0145] 在一个实施方式中，所述环糊精衍生物优选地为2-羟丙基-β环糊精。

[0146] 在一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含环糊精或环糊精衍生物，其中所述环糊精或环糊精衍生物以约1至约50％w/v的范围内，优选地以约1至约40％w/v的范围，最优选地以约5至约25％w/v的范围内的量存在。

[0147] 在又一个优选的实施方式中，所述可注射药物组合物包含2-羟丙基-β-环糊精，其中所述2-羟丙基-β-环糊精衍生物以约1至约50％w/v的范围内，优选地以约1至约40％w/v的范围，最优选地以约5至约25％w/v的范围内的量存在。

[0148] 疏水性药物

[0149] 本发明提供了疏水性药物溶解和保存至少7天、优选地28天或更多的一段时间，每种疏水性药物包含在复合物内，每种复合物包含环糊精或环糊精衍生物，借此一旦小瓶敞口，在存在至少一种防腐剂和至少一种共溶剂的情况下，药物保持活性并且对患者中预期的治疗保持可用至少7天，优选地28天或更多。

[0150] 本发明允许一种或多于一种疏水性药物存在于药物组合物中。每种疏水性药物能够与存在于药物组合物中的环糊精或环糊精衍生物形成水溶性复合物。

[0151] 本发明还可以包含至少一种亲水性药物。

[0152] 在优选的实施方式中，选择通过注射可以递送的疏水性药物。

[0153] 疏水性药物与适当选择的环糊精或环糊精衍生物合并以形成包含在药物组合物中的水溶性复合物，所述药物组合物还包含：水、至少一种防腐剂、至少一种共溶剂和可选地有效稳定疏水性药物并在所述组合物中提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液，其中所述组合物可以通过注射递送并且其中所述药物组合物遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B，和美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南。

[0154] 所述疏水性药物在敞口之后在可注射药物组合物中保存至少7天，优选地28天或更多，并且以适合于单剂量或多剂量的体积作为药剂储存。

[0155] 疏水性药物与适当选择的环糊精或环糊精衍生物合并以形成一旦通过注射递送，则从环糊精或环糊精衍生物的中央腔替换出疏水性药物并引起所需的生理和药理学反应的水溶性复合物。

[0156] 在通过注射递送之前，在存在至少一种共溶剂和至少一种防腐剂的情况下，一旦与适当的环糊精或环糊精衍生物形成水溶性复合物，则疏水性药物是稳定的，其中共溶剂和防腐剂是适当选择的。

[0157] 在一个优选的实施方式中，疏水性药物可以选自由以下各项组成，但不限于以下各项的组：

[0158] • 类固醇类，它们的衍生物和盐，其包括阿法沙龙、泼尼松龙、氢化可的松、阿法多龙、别孕烷醇酮(allopregnanolone)、阿法多龙乙酸盐及其前药。

[0159] • 昔康(oxicam)NSAID类，它们的衍生物和盐，其包括美洛昔康、吡罗昔康及其前

药。

[0160] • 丙酸类，它们的衍生物和盐，其包括卡洛芬、布洛芬、萘普生及其前药。

[0161] • 苯酚类，它们的衍生物和盐，其包括丙泊酚及其前药。

[0162] • 苯并咪唑类，它们的衍生物和盐，其包括阿苯达唑、三氯苯达唑及其前药。

[0163] • 六氢吡嗪类，它们的衍生物和盐，其包括吡喹酮及其前药。

[0164] • β-内酰胺类，它们的衍生物和盐，其包括氨苄西林、青霉素、头孢克肟及其前药。

[0165] • 磺酰胺类，它们的衍生物和盐及其前药。

[0166] • 吡啶类和嘧啶类，它们的衍生物和盐及其前药。

[0167] • 噁唑烷酮类，它们的衍生物和盐及其前药。

[0168] • 安沙霉素类，它们的衍生物和盐及其前药。

[0169] • 糖肽类，它们的衍生物和盐及其前药。

[0170] • 苯并二氮类，它们的衍生物和盐，其包括地西泮及其前药。

[0171] • 激素类，它们的衍生物和盐，其包括雌二醇及其前药。

[0172] • 氨基酰胺类，它们的衍生物和盐，其包括利多卡因及其前药。

[0173] • 巴比妥酸盐类，它们的衍生物和盐，其包括硫喷妥(thiopental)及其前药。

[0174] • 水杨酸盐类，它们的衍生物和盐，其包括阿司匹林及其前药。

[0175] • 水杨酰苯胺类，它们的衍生物和盐，其包括氯生太尔及其前药。

[0176] 所述疏水性药物以当通过注射递送时，足以在患者中引起所需的治疗效果的量存在。

[0177] 在一个实施方式中，本领域技术人员适当选择所述疏水性药物使其在治疗动物时是有效的，所述动物选自包括以下各项的组：恒温动物包括鸟类和哺乳动物、爬行动物、鱼和两栖动物。

[0178] 在另一个实施方式中，本领域技术人员适当选择所述疏水性药物使其在治疗动物时是有效的，所述动物选自包括以下各项的组：狗、猫、牛、猪、绵羊和马。

[0179] 在一个实施方式中，本领域技术人员适当选择所述疏水性药物使其在治疗人时是有效的。

[0180] 在一个实施方式中，所述疏水性药物是麻醉剂。

[0181] 在另一个实施方式中，所述疏水性药物是用于动物的麻醉剂，所述动物包括：恒温动物包括鸟和哺乳动物、爬行动物、鱼和两栖动物。

[0182] 在另一个实施方式中，所述疏水性药物是用于人的麻醉剂。

[0183] 在另一个实施方式中，一种疏水性药物存在于所述可注射药物组合物中，其中所述一种疏水性药物选自阿法沙龙、美洛昔康、丙泊酚或卡洛芬。

[0184] 在另一个实施方式中，多于一种疏水性药物存在于所述可注射药物组合物中，其中所述至少一种疏水性药物选自阿法沙龙、美洛昔康、丙泊酚或卡洛芬。

[0185] 在又一个实施方式中，所述疏水性药物为阿法沙龙，其中所述阿法沙龙以约1至约100mg/mL的范围，更优选约1至约75mg/mL的范围，最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在。

[0186] 在其它实施方式中，所述疏水性药物为丙泊酚，其中所述丙泊酚以约1至约100mg/mL的范围，更优选约1至约75mg/mL的范围，最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在。

[0187] 在另一个实施方式中，所述疏水性药物为美洛昔康，其中所述美洛昔康以约1至约100mg/mL的范围，更优选约1至约75mg/mL的范围，最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在。

[0188] 在另一个实施方式中，所述疏水性药物为卡洛芬，其中所述卡洛芬以约1至约100mg/mL的范围，更优选约1至约75mg/mL的范围，最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在。

[0189] 在另一个实施方式中，本发明的组合物还可以包含提高如本文所述的疏水性药物的溶解度的化合物。提高本发明的组合物中美洛昔康的溶解度的化合物的实例可以选自包括但不限于以下的组：N-乙烯基吡咯烷酮聚合物类。

[0190] 在另一个实施方式中，N-乙烯基吡咯烷酮聚合物如分子式$(C_6H_9NO)_n$所示，其中n在约20至约27000的范围内，从而提供约2220g mol^{-1}至约3108000g mol^{-1}的分子量。

[0191] 在其它实施方式中，所述N-乙烯基吡咯烷酮聚合物如果存在于本发明的组合物中，则它以约1％w/v至约20％w/v，优选地约1％w/v至约10％w/v，最优选地约1％w/v至约5％w/v的浓度包含其中。

[0192] 在另一个实施方式中，提高本发明的组合物中如本文所述的疏水性药物的溶解度的化合物还可以改变所述组合物的粘度。

[0193] 亲水性药物

[0194] 本发明提供了可注射药物组合物，其可选地还包含至少一种亲水性药物。

[0195] 在一个实施方式中，所述亲水性药物可以选自由以下各项组成，但不限于以下各项的组：阿片类包括但不限于曲马多及其M1代谢产物、丁丙诺啡、阿片样物质和α_2-肾上腺素激动剂包括但不限于美托咪定。

[0196] 在一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含曲马多及其M1代谢产物，其中曲马多及其M1代谢产物以约1至约200mg/mL的范围，优选地约10至约100mg/mL的范围，最优选地约25至约75mg/mL的范围的量存在。

[0197] 在一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含丁丙诺啡，其中丁丙诺啡以约0.01至约5mg/mL的范围内，优选地以约0.1至约1mg/mL的范围，最优选地以约0.1至约0.5mg/mL的范围内的量存在。

[0198] 在一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含美托咪定，其中美托咪定以约0.01至约10mg/mL的范围内，优选地以约0.05至约5mg/mL的范围，最优选地以约0.1至约2mg/mL的范围内的量存在。

[0199] 在一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含如本文所述的一种或多种疏水性药物，并且还包含至少一种亲水性药物，其中所述一种或多种疏水性药物中的每一种与适当选择的环糊精或环糊精衍生物形成水溶性复合物。如本文所述的至少一种亲水性药物以足以引起所需的药理学和生理反应的量存在。

[0200] 在另一个实施方式中，所述可注射药物组合物包含一种或多种疏水性药物，其中至少一种疏水性药物选自阿法沙龙、美洛昔康、丙泊酚或卡洛芬，并且如本文所述还包含至少一种亲水性药物，其中所述一种或多种疏水性药物中的每一种与适当选择的环糊精或环糊精衍生物形成水溶性复合物。所述至少一种亲水性药物以足以引起所需的药理学和生理反应的量存在。

[0201] 在另一个实施方式中，所述可注射药物组合物允许包含如本文所述的昔康NSAID和阿片类和/或阿片样物质的组合止痛注射剂。

[0202] 在一个实施方式中，本领域技术人员适当选择所述亲水性药物使其在治疗动物时是有效的，所述动物选自包括以下各项的组：恒温动物包括鸟类和哺乳动物、爬行动物、鱼和两栖动物。

[0203] 在另一个实施方式中，本领域技术人员适当选择所述亲水性药物使其在治疗动物时是有效的，所述动物选自包括以下各项的组：狗、猫、牛、猪、绵羊和马。

[0204] 在另一个实施方式中，本领域技术人员适当选择所述亲水性药物使其在治疗人时是有效的。

[0205] 等张剂

[0206] 如本文所公开的本发明的可注射药物组合物还可以包含等张剂。等张剂的实例包括但不限于氯化钠和葡萄糖。

[0207] 在一个实施方式中，所述等张剂是氯化钠或葡萄糖，其中所述氯化钠或葡萄糖以使所述组合物与待治疗的受试者的血液等张的量存在于本发明的组合物中。

[0208] 在另一个实施方式中，所述等张剂是氯化钠，其中所述氯化钠以约0.9％w/v的量存在。

[0209] 在另一个实施方式中，所述等张剂是葡萄糖，其中所述葡萄糖以约5％w/v的量存在。

[0210] 稳定性

[0211] 可注射组合物的稳定性是极其重要的。一般地，当在低于30℃储存时，本文所述的组合物将在至少3个月，优选地当在低于30℃储存时，将在至少6个月，更优选地当在低于30℃储存时，将在至少1年，最优选地当在低于30℃储存时，将在至少3年是物理和化学稳定的。

[0212] 实例实施方式

[0213] A.遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的可注射药物组合物，其包含：

[0214] -水，

[0215] -一种或多种水溶性复合物，各自包含环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物，

[0216] -至少一种防腐剂，

[0217] -至少一种共溶剂，以及

[0218] -可选地，在该组合物中有效提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液。

[0219] B.根据实例实施方式A所述的可注射药物组合物，其中至少一种疏水性药物选自包括以下各项的组：阿法沙龙、丙泊酚、美洛昔康和卡洛芬。

[0220] C.根据实例实施方式B所述的可注射药物组合物，其中：

[0221] -阿法沙龙以约1至约100mg/mL的范围，更优选约1至约75mg/mL的范围，最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在；和/或

[0222] -丙泊酚以约1至约100mg/mL的范围，更优选约1至约75mg/mL的范围，最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在；和/或

[0223] -美洛昔康以约1至约100mg/mL的范围，更优选约1至约75mg/mL的范围，最优选地

约1至约50mg/mL的范围的量存在;和/或

[0224] -卡洛芬以约1至约100mg/mL的范围,更优选约1至约75mg/mL的范围,最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在。

[0225] D.根据实例实施方式A至C中任一项所述的可注射药物组合物,其中所述环糊精或环糊精衍生物选自包括以下各项的组:α-环糊精、β-环糊精、γ-环糊精、甲基取代的环糊精、乙基取代的环糊精、羟基烷基取代的环糊精包括2-羟丙基-β-环糊精、烷基醚环糊精、支链环糊精、阳离子环糊精、季铵环糊精、阴离子环糊精、两性环糊精、磺烷基醚β-环糊精或其改性形式以及它们的混合物。

[0226] E.根据实例实施方式A至D中任一项所述的可注射药物组合物,其中所述环糊精或环糊精衍生物为2-羟丙基-β-环糊精。

[0227] F.根据实例实施方式A至E中任一项所述的可注射药物组合物,其中至少一种防腐剂选自包括以下各项的组:间甲酚,氯甲酚,对羟基苯甲酸酯类(包括但不限于对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯或对羟基苯甲酸丁酯)、它们的衍生物和盐,氯代丁醇,苄索氯铵和苯扎氯铵,硼酸,苯甲醇,氯化十六烷基吡啶,西曲溴铵,苯酚,苯基乙醇,苯氧乙醇以及它们的混合物。

[0228] G.根据实例实施方式A至F中任一项所述的可注射药物组合物,其中至少一种共溶剂选自包括以下各项的组:乙醇、甘油、丙二醇、异丙醇、甘油缩甲醛、四甘醇以及它们的混合物。

[0229] H.根据实例实施方式A至G中任一项所述的可注射药物组合物,其中有效稳定所述疏水性药物并在所述组合物中提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液选自包括以下各项的缓冲液的组,其包含:磷酸盐类、酸性磷酸盐类和柠檬酸盐类缓冲液。

[0230] I.根据实例实施方式A至H中任一项所述的可注射药物组合物,其中所述组合物还包含至少一种亲水性药物。

[0231] J.生产遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的可注射药物组合物的方法,其中所述方法包括:

[0232] -通过以下步骤制备第一组合物:

[0233] a)在水中溶解环糊精或环糊精衍生物或其混合物;

[0234] b)将一种或多种疏水性药物加入至所述溶液;

[0235] c)可选地引入另外的水以充分溶解环糊精或环糊精衍生物和一种或多种疏水性药物;

[0236] d)可选地加入缓冲盐;

[0237] e)可选地调节pH;

[0238] -通过以下步骤制备第二组合物:

[0239] 在一种或多种共溶剂中溶解至少一种防腐剂;

[0240] -以及通过以下步骤形成可注射药物组合物:

[0241] a)合并所述第一和第二组合物;

[0242] b)可选地加入另外的水从而将合并的组合物增加至所需的体积;和

[0243] c)将所述合并的组合物灭菌。

[0244] K.根据实例实施方式J所述的方法，其中所述环糊精或环糊精衍生物选自包括以下各项的组：α-环糊精、β-环糊精、γ-环糊精、甲基取代的环糊精、乙基取代的环糊精、羟基烷基取代的环糊精包括2-羟丙基-β-环糊精、烷基醚环糊精、支链环糊精、阳离子环糊精、季铵环糊精、阴离子环糊精、两性环糊精、磺烷基醚β-环糊精或其改性形式以及它们的混合物。

[0245] L.根据实例实施方式J或K所述的方法，其中至少一种疏水性药物选自包括以下各项的组：阿法沙龙、丙泊酚、美洛昔康和卡洛芬。

[0246] M.根据实例实施方式J至L中任一项所述的方法，其中：

[0247] -阿法沙龙以约1至约100mg/mL的范围，更优选约1至约75mg/mL的范围，最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在；和/或

[0248] -丙泊酚以约1至约100mg/mL的范围，更优选约1至约75mg/mL的范围，最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在；和/或

[0249] -美洛昔康以约1至约100mg/mL的范围，更优选约1至约75mg/mL的范围，最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在；和/或

[0250] -卡洛芬以约1至约100mg/mL的范围，更优选约1至约75mg/mL的范围，最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在。

[0251] N.根据实例实施方式J至M中任一项所述的方法，其中至少一种防腐剂选自包括以下各项的组：间甲酚、氯甲酚、对羟基苯甲酸酯类(包括但不限于对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯)及它们的衍生物和盐、氯代丁醇、季铵化合物及它们的衍生物和盐(包括苄索氯铵和苯扎氯铵)、硼酸、苯甲醇、氯化十六烷基吡啶、西曲溴铵、苯酚、苯基乙醇、苯氧乙醇以及它们的混合物。

[0252] O.根据实例实施方式J至N中任一项所述的方法，其中所述一种或多种共溶剂选自包括以下各项的组：乙醇、甘油、丙二醇、异丙醇、甘油缩甲醛、四甘醇以及它们的混合物。

[0253] P.根据实例实施方式J至O中任一项所述的方法，其中有效稳定所述疏水性药物并在所述第一组合物中提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液选自包括以下各项的缓冲液的组：磷酸盐类、酸性磷酸盐类和柠檬酸盐类缓冲液。

[0254] Q.根据实例实施方式J至P中任一项所述的方法，其中所述可注射药物组合物是通过高压灭菌法灭菌的。

[0255] R.根据实例实施方式J至Q中任一项所述的方法，其中所述药物组合物还包含至少一种亲水性药物，其中加入所述至少一种亲水性药物以制备所述第一、第二或形成可注射药物组合物。

[0256] S.一种使可注射药物组合物防腐的方法，通过在所述组合物中包含有效量的至少一种防腐剂和至少一种共溶剂，所述可注射药物组合物包括：

[0257] -水，

[0258] -一种或多种水溶性复合物，各自包含环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物，以及

[0259] -可选地，在该组合物中有效提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液。

[0260] T.根据实例实施方式S所述的方法，其中所述环糊精或环糊精衍生物选自包括以下各项的组：α-环糊精、β-环糊精、γ-环糊精、甲基取代的环糊精、乙基取代的环糊精、羟基烷基取代的环糊精包括2-羟丙基-β-环糊精、烷基醚环糊精、支链环糊精、阳离子环糊精、季

铵环糊精、阴离子环糊精、两性环糊精、磺烷基醚β-环糊精或其改性形式以及它们的混合物。

[0261] U.根据实例实施方式S或T所述的方法，其中至少一种疏水性药物选自包括以下各项的组：阿法沙龙、丙泊酚、美洛昔康和卡洛芬。

[0262] V.根据实例实施方式S至U中任一项所述的方法，其中：

[0263] -阿法沙龙以约1至约100mg/mL的范围，更优选约1至约75mg/mL的范围，最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在；和/或

[0264] -丙泊酚以约1至约100mg/mL的范围，更优选约1至约75mg/mL的范围，最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在；和/或

[0265] -美洛昔康以约1至约100mg/mL的范围，更优选约1至约75mg/mL的范围，最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在；和/或

[0266] -卡洛芬以约1至约100mg/mL的范围，更优选约1至约75mg/mL的范围，最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在。

[0267] W.根据实例实施方式S至V中任一项所述的方法，其中至少一种防腐剂选自包括以下各项的组：间甲酚、氯甲酚、对羟基苯甲酸酯类(包括但不限于对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯或对羟基苯甲酸丁酯)及它们的衍生物和盐、氯代丁醇、季铵化合物及它们的衍生物和盐(包括苄索氯铵和苯扎氯铵)、硼酸、苯甲醇、氯化十六烷基吡啶、西曲溴铵、苯酚、苯基乙醇、苯氧乙醇以及它们的混合物。

[0268] X.根据实例实施方式S至W中任一项所述的方法，其中至少一种共溶剂选自：乙醇、甘油、丙二醇、异丙醇、甘油缩甲醛、四甘醇以及它们的混合物。

[0269] Y.根据实例实施方式S至X中任一项所述的方法，其中有效稳定所述疏水性药物并在所述第一组合物中提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液选自包括以下各项的缓冲液组：磷酸盐类、酸性磷酸盐类和柠檬酸盐类缓冲液。

[0270] Z.根据实例实施方式S至Y中任一项所述的方法，其中所述可注射药物组合物遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南。

[0271] AA.根据实例实施方式S至Z中任一项所述的方法，其中所述药物组合物还包含至少一种亲水性药物。

[0272] AB.至少一种共溶剂和至少一种防腐剂使可注射药物组合物防腐的应用，通过向所述组合物引入至少一种共溶剂和至少一种防腐剂，可注射药物组合物包括：

[0273] -水，

[0274] -一种或多种水溶性复合物，各自包含环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物，以及

[0275] -可选地，在该组合物中有效提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液。

[0276] AC.根据实例实施方式AB所述的应用，其中所述环糊精或环糊精衍生物选自包括以下各项的组：α-环糊精、β-环糊精、γ-环糊精、甲基取代的环糊精、乙基取代的环糊精、羟基烷基取代的环糊精包括2-羟丙基-β-环糊精、烷基醚环糊精、支链环糊精、阳离子环糊精、季铵环糊精、阴离子环糊精、两性环糊精、磺烷基醚β-环糊精或其改性形式以及它们的混合物。

[0277] AD.根据实例实施方式AB或AC所述的应用，其中至少一种疏水性药物选自包括以

下各项的组:阿法沙龙、丙泊酚、美洛昔康和卡洛芬。

[0278] AE.根据实例实施方式AB至AD中任一项所述的应用,其中:

[0279] -阿法沙龙以约1至约100mg/mL的范围,更优选约1至约75mg/mL的范围,最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在;和/或

[0280] -丙泊酚以约1至约100mg/mL的范围,更优选约1至约75mg/mL的范围,最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在;和/或

[0281] -美洛昔康以约1至约100mg/mL的范围,更优选约1至约75mg/mL的范围,最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在;和/或

[0282] -卡洛芬以约1至约100mg/mL的范围,更优选约1至约75mg/mL的范围,最优选地约1至约50mg/mL的范围的量存在。

[0283] AF.根据实例实施方式AB至AE中任一项所述的应用,其中至少一种防腐剂选自包括以下各项的组:间甲酚、氯甲酚、对羟基苯甲酸酯类(包括但不限于对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯或对羟基苯甲酸丁酯)及它们的衍生物和盐、氯代丁醇、季铵化合物及它们的衍生物和盐(包括苄索氯铵和苯扎氯铵)、硼酸、苯甲醇、氯化十六烷基吡啶、西曲溴铵、苯酚、苯基乙醇、苯氧乙醇以及它们的混合物。

[0284] AG.根据实例实施方式AB至AF中任一项所述的应用,其中至少一种共溶剂选自包括以下各项的组:乙醇、甘油、丙二醇、异丙醇、甘油缩甲醛、四甘醇以及它们的混合物。

[0285] AH.根据实例实施方式AB至AG中任一项所述的应用,其中有效稳定所述疏水性药物并在所述第一组合物中提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液选自包括以下各项的缓冲液的组:磷酸盐类、酸性磷酸盐类和柠檬酸盐类缓冲液。

[0286] AI.根据实例实施方式AB至AH中任一项所述的应用,其中所述可注射药物组合物遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南。

[0287] AJ.根据实例实施方式AB至AI中任一项所述的应用,其中所述药物组合物还包含至少一种亲水性药物。

[0288] AK.一种可注射药物组合物,遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南,用于治疗动物,其包含:

[0289] -水,

[0290] -一种或多种水溶性复合物,各自包含环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物,

[0291] -至少一种防腐剂,

[0292] -至少一种共溶剂,以及

[0293] -可选地,在该组合物中有效提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液。

[0294] AL.根据实例实施方式AK所述的组合物,其中所述治疗动物是出于以下至少一个目的:使动物麻醉、缓解疼痛或减轻炎症。

[0295] AM.一种可注射药物组合物,遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南,用于治疗人,其包含:

[0296] -水,

[0297] -一种或多种水溶性复合物,各自包含环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物,

[0298] -至少一种防腐剂,

[0299] -至少一种共溶剂,以及

[0300] -可选地,在该组合物中有效提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液。

[0301] AN.根据实例实施方式AM所述的组合物,其中所述治疗人是出于使人麻醉的目的。

[0302] AO.一种治疗动物的方法,其包括向动物给予遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的可注射药物组合物,所述组合物包含:

[0303] -水,

[0304] -一种或多种水溶性复合物,各自包含环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物,

[0305] -至少一种防腐剂,

[0306] -至少一种共溶剂,以及

[0307] -可选地,在该组合物中有效提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液。

[0308] AP.根据实例实施方式AO所述的方法,其中所述治疗动物的方法是出于以下至少一个目的:使动物麻醉、缓解疼痛或减轻炎症。

[0309] AQ.一种治疗人的方法,其包括向人给予遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的可注射药物组合物,所述组合物包含:

[0310] -水,

[0311] -一种或多种水溶性复合物,各自包含环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物,

[0312] -至少一种防腐剂,

[0313] -至少一种共溶剂,以及

[0314] -可选地,在该组合物中有效提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液。

[0315] AR.根据实例实施方式AQ所述的方法,其中所述治疗人的方法是出于使人麻醉的目的。

[0316] AS.遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的可注射药物组合物在制备用于治疗动物的药剂中的应用,其包括:

[0317] -水,

[0318] -一种或多种水溶性复合物,各自包含环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物,

[0319] -至少一种防腐剂,

[0320] -至少一种共溶剂,以及

[0321] -可选地,在该组合物中有效提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液。

[0322] AT.根据实例实施方式AS所述的应用,其中所述治疗动物是出于以下至少一个目的:使动物麻醉、缓解疼痛或减轻炎症。

[0323] AU.遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试满足至少针对胃肠外的标准B且遵循美国药典2011针对1类(可注射)产品的抗菌有效性测试指南的可注射药物组合物在制备用于治疗人的药剂中的应用,其包括:

[0324] -水,

[0325] -一种或多种水溶性复合物,各自包含环糊精或环糊精衍生物和疏水性药物,

[0326] -至少一种防腐剂,

[0327] -至少一种共溶剂,以及

[0328] -可选地,在该组合物中有效提供约4.0至约9.0范围内的pH的缓冲液。

[0329] AV.根据实例实施方式AU所述的应用,其中所述治疗人是出于使人麻醉的目的。

[0330] 实施例

[0331] 为了更好地理解本发明的本质,现将描述一些说明性实施例。

[0332] 本发明的范围不限于以下所提供的实施例。实施例仅证明本发明的有效性。

[0333] 实施例1:包含阿法沙龙的本发明的组合物

[0334] 包含阿法沙龙的药物组合物的合成

[0335] 表1中显示了6种不同的制剂:S、V、W、X、Y和Z。所有6种制剂均包含阿法沙龙,但是它们是由不同的量的多种溶剂和防腐剂组成的。

[0336] 表1.举例说明本发明的6种制剂的实例,包含阿法沙龙作为疏水性药物。

[0337]

成分	制剂 S	制剂 V	制剂 W	制剂 X	制剂 Y	制剂 Z
阿法沙龙	10g	10g	10g	10g	10g	10g
2-羟丙基-β-环糊精	80g	80g	80g	80g	80g	80g
氯化钠（NaCl）	8g	8g	8g	8g	8g	8g
无水磷酸氢二钠（Na_2HPO_4）	940mg	940mg	940mg	940mg	940mg	940mg
无水磷酸二氢钾（KH_2PO_4）	450mg	450mg	450mg	450mg	450mg	450mg
甘油	-	-	-	-	-	100g
乙醇（未变性）	150g	150g	150g	100g	100g	100g
氯甲酚	1.2g	1g	1.5g	1g	1g	1g
苄索氯铵	-	200mg	200mg	-	200mg	200mg
注射用水（WFI）	适量至1L	适量至1L	适量至1L	适量至1L	适量至1L	适量至1L

[0338] 根据以下基于制剂X的标准程序,制备表1的制剂:

[0339] 1.将200mL WFI加热至45℃-50℃。边混合,边缓慢加入2-羟丙基-β-环糊精。将溶液混合直至所有固体完全溶解。

[0340] 2.将阿法沙龙加入步骤1的溶液中。将溶液混合直至变澄清。

[0341] 3.使用WFI将溶液补偿至400mL。

[0342] 4.边搅拌,边加入NaCl、Na_2HPO_4和KH_2PO_4。将溶液混合直至所有盐完全溶解。

[0343] 5.检查溶液的pH,并根据需要,使用10%HCl和10%NaOH调节至规格(6.0-7.5)。

[0344] 6.将乙醇转移到单独的容器中。边搅拌,边缓慢加入氯甲酚。将其混合直至所有固体完全溶解。

[0345] 7.将步骤6的溶液转移到主体溶液中。

[0346] 8.使用WFI将溶液补偿至一定体积(1L)并良好混合。

[0347] 当将苄索氯铵并入制剂中时,它在步骤4与缓冲盐一起加入。

[0348] 当在制剂中包含甘油时,它在pH调节(步骤5)之后并且在将氯甲酚加入乙醇之前加入。

[0349] 制剂X、Y和Z的稳定性测试

[0350] 将所述制剂在121℃高压灭菌20分钟显示阿法沙龙浓度未显著减少，并且降解产物的增加与WO 01/70234中无防腐剂的情况下高压灭菌后的相当。

[0351] 在-20℃和0℃将制剂存储3个月显示对活性剂或防腐剂含量无不利影响。制剂中无明显沉淀。

[0352] 将制剂在25℃/60％相对湿度(RH)，30℃/65％RH和40℃/75％RH储存12个月对活性剂或防腐剂含量无不利影响。

[0353] 本发明人发现在没有共溶剂的情况下加入氯甲酚导致阿法沙龙从阿法沙龙和2-羟丙基-β-环糊精的水溶性复合物溶液中沉淀出来。对苯甲醇、对羟基苯甲酸酯类、苯酚和苯基乙醇观察到了类似的效果。用苯甲醇进行的滴定显示0.2％w/v直至1％w/v(典型含量)的苯甲醇含量发生了显著的沉淀。

[0354] 制剂X、Y、Z、V和S的防腐研究

[0355] 对三种微生物检验制剂X、Y和Z：铜绿假单胞菌(P.aeruginosa)(细菌，革兰氏阴性)、大肠杆菌(E.coli)(细菌，革兰氏阴性)和白假丝酵母(C.albicans)(酵母)。对五种微生物检验制剂S和V：铜绿假单胞菌(P.aeruginosa)(细菌，革兰氏阴性)、大肠杆菌(E.coli)(细菌，革兰氏阴性)、金黄色葡萄球菌(S.aureus)(细菌，革兰氏阳性)、白假丝酵母(C.albicans)(酵母)和巴西放线菌(A.brasiliensis)(霉菌)。表2中显示了欧洲药典2011抗菌防腐效力测试用于胃肠外的标准A和B和美国药典2011 1类(可注射)产品的抗菌有效性测试标准指南。表3显示了根据这些标准的制剂X、Y和Z的抗菌测试。表4显示了根据这些标准的制剂S和V的抗菌测试。

[0356] 表2.为了遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试用于胃肠外的标准A和B和美国药典2011 1类(可注射)产品的抗菌有效性测试标准指南，可注射组合物所需的标准。

[0357]

细菌	Log 减小 a)				
指南	6 小时	24 小时	7 天	14 天	28 天
标准 A	2	3			NR b)
标准 B		1	3		NI c)
USP d)			1	3	NI c)
霉菌 f)/酵母和霉菌 f)	Log 减小 a)				
指南	6 小时	24 小时	7 天	14 天	28 天
标准 A			2		NR b)
标准 B				1	NI c)
USP d)			NI d)	NI d)	NI d)

[0358] a)数值与相对于初始读数/计数所需的最小log减小有关；b)NR＝无回收；c)NI＝与前一次读数相比，活的微生物的个数未增加；d)NI＝与初始读数相比，活的微生物的个数未增加；e)适用于注射剂的1类标准；f)术语“真菌”在欧洲药典2011抗菌防腐效力测试中使用；短语“酵母和霉菌”在美国药典2011抗菌有效性试验指南中使用。

[0359] 表3.评价制剂X、Y和Z对铜绿假单胞菌(P.aeruginosa)、大肠杆菌(E.coli)和白假丝酵母(C.albicans)的抗菌效果。当测试符合根据欧洲药典2011抗菌防腐效力测试用于胃肠外的标准A和根据美国药典2011抗菌有效性测试指南的1类(可注射)标准时，显示“(通过)”。

[0360]

制剂	防腐剂	共溶剂	攻击微生物	接受标准结果 从接种开始的[log]减小	
				24 小时	7 天
X	0.1%氯甲酚	10%乙醇	铜绿假单胞菌 (*P. aeruginosa*)	6.0 (通过)	N/A
			大肠杆菌 (*E. coli*)	6.1 (通过)	N/A
			白假丝酵母 (*C. albicans*)	N/A	4.2 (通过)
Y	0.1%氯甲酚+ 0.02%苄索氯铵	10%乙醇	铜绿假单胞菌 (*P. aeruginosa*)	6.0 (通过)	N/A
			大肠杆菌 (*E. coli*)	6.1 (通过)	N/A
			白假丝酵母 (*C. albicans*)	N/A	5.2 (通过)

[0361]

Z	0.1% 氯甲酚+ 0.02%苄索氯铵	10%甘油+ 10%乙醇	铜绿假单胞菌 (*P. aeruginosa*)	6.0 (通过)	N/A

[0362] 表3的结果显示制剂X、Y和Z遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试用于胃肠外的标准A,和美国药典2011 1类(可注射)产品的抗菌有效性测试标准指南,并且附带地遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试用于胃肠外产品的标准B。与在产品初始敞口后使用所有必需的微生物,从接种后6小时至28天的28天货架期内所评价的制剂S和V不同,仅对5种微生物中的3种,在24小时(铜绿假单胞菌(P.aeruginosa)和大肠杆菌(E.coli))和7天(白假丝酵母(C.albicans))评价了制剂X、Y和Z的依从性(compliance)。

[0363] 表4.评价制剂S和V对铜绿假单胞菌(P.aeruginosa)、大肠杆菌(E.coli)、金黄色葡萄球菌(S.aureus)、白假丝酵母(C.albicans)和巴西放线菌(A.brasiliensis)的抗菌效果。当测试符合根据欧洲药典2011抗菌防腐效力测试用于胃肠外的标准A和根据美国药典2011抗菌有效性测试指南的1类(可注射)标准时,显示“(通过)”。

[0364]

制剂	防腐剂	共溶剂	攻击微生物	接受标准结果 从接种开始的[log]减小				
				6 小时	24 小时	7 天	14 天	28 天
S	0.12%氯甲酚	15%乙醇	铜绿假单胞菌（*P. aeruginosa*）	5.3（通过）	5.3（通过）	N/A	N/A	5.3（*通过）
			大肠杆菌（*E. coli*）	5.2（通过）	5.2（通过）	N/A	N/A	5.2（*通过）
			金黄色葡萄球菌（*S. aureus*）	3.2（通过）	5.8（通过）	5.8（通过）	N/A	5.8（*通过）
			白假丝酵母（*C. albicans*）	N/A	N/A	5.8（通过）	5.8（通过）	5.8（†通过）
			巴西放线菌（*A. brasiliensis*）	N/A	N/A	3.4（通过）	5.1（通过）	5.1（†通过）
V	0.1%氯甲酚+0.02%苄索氯铵	15%乙醇	铜绿假单胞菌（*P. aeruginosa*）	5.9（通过）	5.9（通过）	N/A	N/A	5.9（*通过）
			大肠杆菌（*E. coli*）	5.8（通过）	5.8（通过）	N/A	N/A	5.8（*通过）
			金黄色葡萄球菌（*S. aureus*）	3.0（通过）	6.0（通过）	6.0（通过）	N/A	6.0（*通过）
			白假丝酵母（*C. albicans*）	N/A	N/A	5.8（通过）	5.8（通过）	5.8（†通过）
			巴西放线菌（*A. brasiliensis*）	N/A	N/A	3.9（通过）	4.7（通过）	4.7（†通过）

[0365] *在接种后28天(EP-A)，无微生物的回收(NR)。

[0366] †接种后7至28天(EP-A)，微生物浓度未提高(NI)。

[0367] 表4制剂S和V的防腐效力测试的结果显示在接种后的6和24小时、7、14和28天，这两种制剂均满足欧洲药典2011抗菌防腐效力测试用于胃肠外或眼科产品对抗以下微生物的标准A的要求：铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)、大肠杆菌(Escherichia coli)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、白假丝酵母(Candida albicans)和巴西放线菌(Aspergillus brasiliensis)。因此，制剂S和V还满足美国药典2011 1类(可注射)产品的抗菌有效性测试标准指南和欧洲药典2011抗菌防腐效力测试用于胃肠外的标准B。

[0368] 实施例2：包含美洛昔康的本发明的组合物

[0369] 包含美洛昔康的药物组合物的合成

[0370] 表5.举例说明的包含美洛昔康的本发明的组合物，制剂U。

[0371]

成分	量（g/L）
美洛昔康	5.0
2-羟丙基-β-环糊精	21.0
Plasdone® K25	5.0
乙醇	150.0
氯甲酚	1.0
氯化钠	9.0
注射用水（WFI）	适量至 1L

[0372] 根据以下程序制备制剂U：

[0373] 1.将600mL WFI转移到烧杯中。边搅拌,边加入氯化钠并将溶液混合直至所有固体完全溶解。

[0374] 2.边混合,边缓慢加入2-羟丙基-β-环糊精和Plasdone® K25(可得自International Specialty Products Inc.(ISP))。将溶液混合直至所有固体完全溶解。

[0375] 3.将美洛昔康加入步骤1的溶液。将溶液混合直至所有固体完全悬浮。

[0376] 4.根据需要,使用氢氧化钠溶液将溶液pH调节至12.0-12.5。将溶液搅拌直至澄清。

[0377] 5.使用盐酸溶液将透明溶液的pH调节至8-9。

[0378] 6.将乙醇转移到单独的容器中。边搅拌,边缓慢加入氯甲酚。将其混合直至所有固体完全溶解。

[0379] 7.将步骤6的溶液转移到主体溶液中。

[0380] 8.使用WFI将溶液补偿至一定体积(1L)并良好混合。

[0381] 稳定性测试

[0382] 当在30℃/65%RH储存6个月时,制剂U未显示出活性剂或防腐剂含量的显著变化。

[0383] 防腐研究

[0384] 制剂U的防腐效力测试显示,在接种后7、14和28天,满足USP 2011用于肠胃外或眼科产品对抗以下微生物的效力的要求:铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)、大肠杆菌(Escherichia coli)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、白假丝酵母(Candida albicans)和巴西放线菌(Aspergillus brasiliensis)。

[0385] 表6.防腐效力测试—美国药典2011肠胃外和眼科—制剂U[a)]

[0386]

时间点	金黄色葡萄球菌(*S. aureus*) AMS 027 (ATCC6538)	铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*) AMS 095 (ATCC9027)	大肠杆菌(*E. coli*) AMS 006 (ATCC8739)	白假丝酵母(*C. albicans*) AMS 003 (ATCC10231)	黑曲霉(A. niger) AMS 032 (ATCC16404)
接种量 cfu/ml	9.1×10^5	4.0×10^5	7.4×10^5	8.9×10^5	1.6×10^5
0天	8.5×10^5	2.8×10^5	6.4×10^5	6.7×10^5	1.7×10^5
7天	<10	<10	<10	<10	<10
14天	<10	<10	<10	<10	<10
28天	<10	<10	<10	<10	<10

[0387] [a)]所有结果表示为cfu(集落形成单位)/ml。

[0388] 实施例3:包含卡洛芬的本发明的组合物

[0389] 包含卡洛芬的药物组合物的合成

[0390] 表7列出了制备1L制剂T所需的组分。

[0391] 表7.举例说明的包含卡洛芬的本发明的组合物,制剂T。

[0392]

成分	制剂T
卡洛芬	50g
2-羟丙基-β-环糊精	200g
氢氧化钠(NaOH)	12g

[0393]

盐酸（10M）	11g
乙醇（未变性）	100g
氯甲酚	1g
注射用水（WFI）	适量至 1L

[0394] 根据以下程序制备制剂T：

[0395] 1.将400mL WFI转移到烧杯中。边搅拌，边缓慢加入2-羟丙基-β-环糊精，并将溶液加热至50℃直至所有固体完全溶解。

[0396] 2.将氢氧化钠加入所述溶液。将溶液混合直至所有固体完全溶解。

[0397] 3.将卡洛芬加入步骤2的溶液。将溶液混合直至所有固体完全溶解。

[0398] 4.使用盐酸溶液将所述溶液的pH调节至7.5-8.0。

[0399] 5.将乙醇转移到单独的容器中。边搅拌，边缓慢加入氯甲酚。将其混合直至所有固体完全溶解。

[0400] 6.在冷却至室温后，将步骤5的溶液转移到主体溶液中。

[0401] 7.使用WFI将溶液补偿至一定体积(1L)并良好混合。

[0402] 制剂T的稳定性测试

[0403] 当在40℃/75％RH储存6个月时，制剂T显示活性剂或防腐剂含量无显著变化。

[0404] 制剂T的防腐研究

[0405] 制剂T的防腐效力测试显示，在0、6和24小时、7和14天的采样时间点，它遵循欧洲药典2011抗菌防腐效力测试标准A和美国药典2011指南对抗5种参考微生物(铜绿假单胞菌(P.aeruginosa)、大肠杆菌(E.coli)、金黄色葡萄球菌(S.aureus)、白假丝酵母(C.albicans)和巴西放线菌(A.brasiliensis))的用于肠胃外或眼科产品的抗菌防腐效力的要求。

[0406] 实施例4:动物研究

[0407] 制剂Y在小鼠中的效力和安全性：

[0408] JX9604.08-K012“研究临床剂量率的Jurox制剂RD0304和Alfaxan®的比较麻醉效力和安全性的小鼠研究(A study in mice investigating the comparative anaesthetic efficacy and safety of Jurox formulations RD0304 and Alfaxan® at a clinical dose rate)”。该研究的动物阶段于2012年2月21日完成。研究人员对处理组是盲态的。

[0409] 研究表明以下：

[0410] 1.用Alfaxan®和制剂Y(RD0304)处理小鼠不会导致任何病态或死亡。

[0411] 2.在该研究的测试条件下，测试制品制剂Y的麻醉效力与参考制品Alfaxan®的相当。

[0412] 3.两种制剂耐受良好并且产生了相当的麻醉持续时间和质量。

[0413] 制剂W在狗中的安全性和效力

[0414] JX9604.08-K013“作为静脉内麻醉诱导剂，以2mg阿法沙龙/kg体重的剂量率，Alfaxan®加防腐剂相对于Alfaxan®在狗中的比较安全性和效力(The comparative

safety and efficacy of Alfaxan® plus preservatives versus Alfaxan® at a dose rate of 2 mg alfaxalone/kg body weight as an intravenous anaesthetic induction agent in dogs)”。该研究的动物阶段于2012年5月10日完成。研究人员对处理组是盲态的。

[0415] 这是两阶段、交叉研究，包括12只杂种狗。结果测量由以下各项组成：清除期间阿法沙龙浓度随时间的测量，麻醉的质量和持续时间，以及生理学变量，如脉搏率、呼吸率、血红蛋白浓度的氧饱和度、潮气末CO_2(end-tidal CO_2)和无创血压。

[0416] 研究结果表明：

[0417] 1.用Alfaxan®和制剂W(RD0307)处理狗不会导致任何病态或死亡。

[0418] 2.由血浆阿法沙龙浓度随时间的数据所产生的次级药物动力学显示生物等价物的两个关键参数(即曲线下面积[AUC]和最大血液浓度[Cmax])是类似的。

[0419] 3.Alfaxan®和制剂W之间的麻醉质量是类似的。

[0420] 4.使用Alfaxan®和制剂W，麻醉期间测量的生理学变量保持在临床可接受限值内。两制剂间的麻醉诱导、麻醉和恢复时间也是相当的。

[0421] 图1公开了向狗IV给予Alfaxan或制剂W后相对于时间的血浆中阿法沙龙的浓度(mg/L)(每个时间点n＝12)。

[0422] 制剂W在猫中的安全性和效力：

[0423] JX9604.08-K014“作为静脉内麻醉诱导剂，以5mg阿法沙龙/kg体重的剂量率，Alfaxan®加防腐剂相对于Alfaxan®在猫中的比较安全性和效力”。该研究的动物阶段于2012年6月27日完成。研究人员对处理组是盲态的。

[0424] 这是两阶段、交叉研究，包括12只家养短毛猫。结果测量由以下各项组成：清除期间阿法沙龙浓度随时间的测量，麻醉的质量和持续时间，以及生理学变量，如脉搏率、呼吸率、血红蛋白浓度的氧饱和度、潮气末CO_2和无创血压。

[0425] 研究结果表明：

[0426] 1.用Alfaxan®和制剂W(RD0307)处理猫不会导致任何病态或死亡。

[0427] 2.由血浆阿法沙龙浓度随时间的数据(图2)所产生的次级药物动力学显示生物等价物的两个关键参数(即曲线下面积[AUC]和最大血液浓度[Cmax])是类似的。

[0428] 3.Alfaxan®和制剂W之间的麻醉质量是类似的。

[0429] 4.使用Alfaxan®和制剂W，麻醉期间测量的生理学变量保持在临床可接受限值内。两制剂间的麻醉诱导、麻醉和恢复时间也是相当的。

[0430] 图2公开了向猫IV给予Alfaxan或制剂W后相对于时间的血浆中阿法沙龙的浓度(mg/L)(每个时间点n＝12)。

[0431] 本领域技术人员将理解在不背离广泛描述的本发明的范围的情况下，如具体实施方式中所示，可以对本发明做出多种改变和/或变化。因此，从所有方面来看，认为本实施方式是说明性的而不是限制性的。

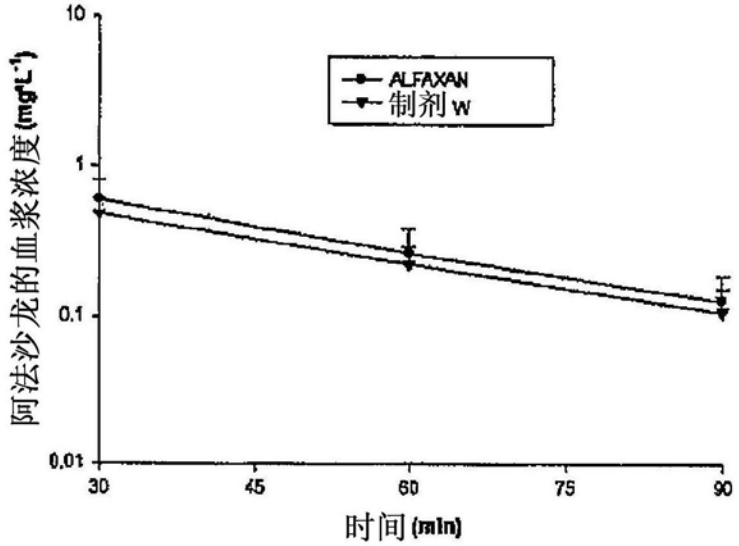

ALFAXAN
制剂W
阿法沙龙的血浆浓度(mg·L⁻¹)
10
1
0.1
0.01
30
45
60
75
90
时间(min)

图1

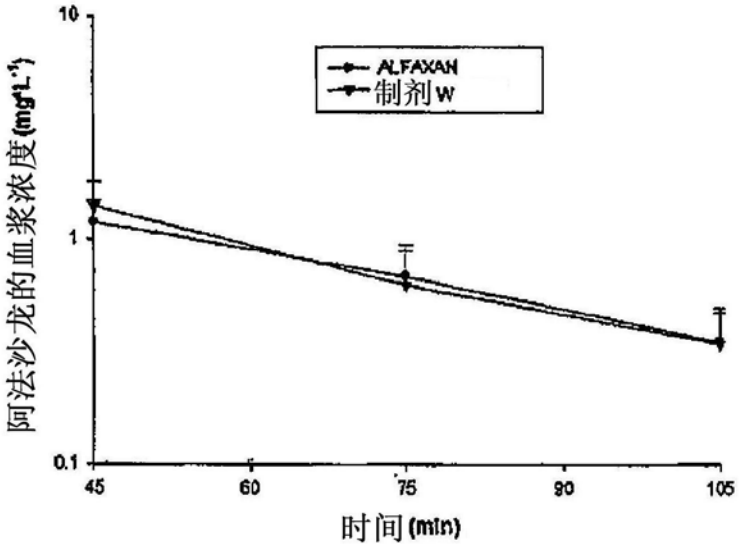

ALFAXAN
制剂W
阿法沙龙的血浆浓度(mg·L⁻¹)
10
1
0.1
45
60
75
90
105
时间(min)

图2