



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119894500 A

(43) 申请公布日 2025. 04. 25

(21) 申请号 202380065197.4

(22) 申请日 2023.09.22

(30) 优先权数据

202221054235 2022.09.22 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.03.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2023/059391 2023.09.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/062443 EN 2024.03.28

(71) 申请人 里娜·帕特尔

地址 印度马哈拉施特拉邦

(72) 发明人 里娜·帕特尔

迪尼什·尚蒂拉尔·帕特尔

萨钦·迪内希·帕特尔

沙希坎特·普拉布达斯·库兰尼

米利德·维纳亚克·萨特

苏尔贾纳拉扬·曼德尔

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

专利代理师 王达佐 何可

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

权利要求书2页 说明书15页 附图1页

(54) 发明名称

药物组合物

(57) 摘要

本发明提供了包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮或其盐(例如盐酸氯胺酮)和稳定剂的皮下药物可注射组合物。本发明还提供了制备所述组合物的方法。本发明的组合物描述了典型的药代动力学特性。本发明的组合物与目前市售的可注射组合物生物等效,但具有较低的C<sub>max</sub>、相似的T<sub>max</sub>和相似的AUC。本发明的组合物可用于治疗难治性抑郁症和管理疼痛。

1. 组合物, 包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮盐、稳定剂和至少一种药学上可接受的赋形剂; 其中所述组合物表现出比常规氯胺酮可注射组合物更低的C<sub>max</sub>、但表现出相似的T<sub>max</sub>和相似的AUC。

2. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述组合物包含比率为12:1至2:1的氯胺酮和稳定剂。

3. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述组合物包含比率为10:1至3:1的氯胺酮和稳定剂。

4. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述组合物包含比率为7:1至3:1的氯胺酮和稳定剂。

5. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述稳定剂选自吡咯烷酮钾 (PVPK)、二甘醇单乙醚或其烷基衍生物、聚乙二醇 (PEG)、羧甲基纤维素钠。

6. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述稳定剂是聚乙烯吡咯烷酮钾 (PVPK), 优选PVPK-12或PVPK-30。

7. 如权利要求1所述的组合物, 其中药学上可接受的赋形剂选自水性和/或非水性的溶剂、共溶剂、增溶剂、抗氧化剂、缓冲剂/pH调节剂、螯合剂、防腐剂、抗微生物剂和张力调节剂。

8. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述赋形剂是选自EDTA二钠、EDTA钠、EDTA二钠钙、维塞胺、卡特利多钙和二乙烯三胺五乙酸的螯合剂, 优选乙二胺四乙酸二钠。

9. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述赋形剂是选自苜蓿素氯铵、苜蓿醇、苯扎氯铵、氯丁醇、间甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和苯酚的防腐剂, 优选苜蓿素氯铵。

10. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述赋形剂是选自氯化钠、无水葡萄糖、甘油、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、氯化钾和氯化钙氯化钠的等渗剂, 优选氯化钠。

11. 如权利要求8所述的组合物, 其中稳定剂与螯合剂的比率为40:1至250:1、优选50:1至160:1、并且更优选50:1至150:1。

12. 如权利要求10所述的组合物, 其中稳定剂与等渗剂的比率为2.5:1至14.29:1、优选2.94:1至9.38:1、并且更优选3.68:1至9.38:1。

13. 如权利要求9所述的组合物, 其中所述防腐剂以0.1mg/ml的量存在。

14. 如任一前述权利要求所述的组合物, 所述组合物是水性皮下可注射组合物。

15. 如任一前述权利要求所述的组合物, 其中所述组合物通过肌肉途径和静脉内途径来施用。

16. 如任一前述权利要求所述的组合物, 其中所述组合物以比目前市售的氯胺酮可注射组合物更慢的速率消除。

17. 组合物, 包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮盐、4-20mg/ml的量的稳定剂、0.05mg/ml-0.2mg/ml的量的螯合剂和1.2-2mg/ml的量的等渗剂。

18. 如权利要求17所述的组合物, 其中所述稳定剂选自聚维酮K12和聚维酮K30, 螯合剂是乙二胺四乙酸二钠, 并且等渗剂是氯化钠。

19. 如权利要求17所述的组合物, 其中所述组合物还包含0.1mg/ml的量的苜蓿素氯铵。

20. 水性可注射组合物, 包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮盐、15mg/ml的量的聚维酮K12、0.10mg/ml的量的乙二胺四乙酸二钠、1.6mg/ml的量的氯化钠和0.10mg/ml的量的苜蓿素氯铵。

索氯铵。

21. 如权利要求20所述的组合物,其中所述组合物表现出的平均C<sub>max</sub>为454.91ng/ml。

22. 如任一前述权利要求所述的组合物,其中所述组合物的C<sub>max</sub>是皮下使用的市售的可注射组合物的C<sub>max</sub>的80-100%,并且AUC<sub>0-t</sub>是市售的可注射组合物的80%-100%,其中T<sub>max</sub>是目前市售的可注射组合物的T<sub>max</sub>的100±10%。

23. 制备如任一前述权利要求所述的组合物的方法,其中所述方法包括获得在具有0.5mg/ml溶解氧含量的水中溶解特定量的螯合剂、稳定剂、等渗剂、任选的防腐剂、以及氯胺酮或其盐的溶液;以及将所述溶液的pH调节到3.0至5.5,优选3至5。

24. 任一前述权利要求所述的组合物用于难治性抑郁症和管理疼痛的用途。

25. 用于治疗难治性抑郁症和管理疼痛的方法,其中所述方法包括施用前述权利要求中任一项所述的组合物。

## 药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮和稳定剂的皮下可注射组合物。所述组合物表现出改变的C<sub>max</sub>,但表现出相似的T<sub>max</sub>和相似的曲线下面积(AUC)。本发明还涉及制备包含氯胺酮和稳定剂的皮下可注射组合物的方法。

### 背景技术

[0002] 注射形式的盐酸氯胺酮用作全身麻醉剂,以预防在医疗检查或操作或小型手术过程中的疼痛和不适。氯胺酮及其盐的多种应用正在尝试多个临床试验。它对患有复杂区域性疼痛综合征(即,人经历持续的严重且使人衰弱的疼痛的知之甚少的病况)和管理疼痛的患者有很大的缓解。疼痛管理专家依靠氯胺酮进行姑息治疗,以治疗肿瘤慢性疼痛和此类其它疼痛。它可用于治疗难治性抑郁症。这种神奇的药物具有一些其它应用。但它也与某些副作用有关。盐酸氯胺酮的常见已知副作用包括视线模糊、复视、梦境般的感觉、眩晕、困倦、肌肉痉挛性运动(jerky muscle movements)、食欲丧失、恶心、呕吐、睡眠问题(例如失眠)。其它副作用包括幻觉、严重意识混乱和极度恐惧异常想法等。

[0003] 住院患者或其它患者通常也被开出一些其它药物。当患者使用这些其它药物时,这些其它药物也影响由氯胺酮或其盐产生的效果。如果施用给患者,氯胺酮会与巴比妥和其它麻醉剂相互作用。注射后血液中氯胺酮的存在或其量在某种程度上是不可预测的。

[0004] 氯胺酮或盐酸氯胺酮是强效分子并且在医师的监督下施用。静脉内施用的氯胺酮的初始剂量从1mg/kg变化至4.5mg/kg。2mg/kg的平均量产生约5分钟至10分钟的手术麻醉。肌肉(IM)施用的氯胺酮的初始剂量从6.5mg/kg变化至13mg/kg。10mg/kg的剂量通常产生约12分钟至25分钟的手术麻醉。氯胺酮注射剂目前可以以10MG碱/ML 50MG碱/ML 100MG碱/ML的强度获得。氯胺酮在水中的溶解度为200mg/ml。

[0005] 氯胺酮是2种异构体的外消旋混合物,并且S(+)-氯胺酮已经显示出比外消旋氯胺酮显著更短的作用,这允许S(+)-氯胺酮作为麻醉剂使用后苏醒更快,并且当用于镇静和/或镇痛时更容易调整剂量。还已知单次全身施用仅具有短期作用。[Pediatric Anesthesia 2005 15:91-97, CHARLES LIN MD AND MARCEL E. DURIEUX MD PhD, Department of Anesthesiology, University of Virginia Health System Charlottesville, Charlottesville, VA, USA]

[0006] 单次亚麻醉剂量的氯胺酮减轻抑郁症状。患者经历短暂性解离、拟精神病性副作用以及血液动力学变化,限制了其临床应用。

[0007] 已知氯胺酮对自由回忆和再认记忆具有直接影响。已知氯胺酮在健康志愿者中产生显著水平的思维障碍和退缩-迟滞。已知氯胺酮引起行为与感知的改变、急性感知与认知障碍。

[0008] 盐酸氯胺酮(Ketalar)注射剂的标签注明,其被配制为弱酸性(pH3.5-5.5)无菌溶液,用于静脉内或肌肉注射,其浓度包含10mg、50mg或100mg氯胺酮碱/毫升的等同物,并且注明其包含不超过0.1mg/mL添加的Phemerol®(苜索氯铵)作为防腐剂。10mg/mL溶液已经

用氯化钠制成是等渗的。

[0009] 存在特别注意,其声明“大约12%的患者发生了特别注意事项反应。心理表现的严重程度在愉悦的梦境般的状态、生动的意象、幻觉和苏醒期谵妄之间有所不同。在一些情况下,这些状态伴随着意识模糊、激越和非理性行为,少数患者回忆为不愉快的经历。持续时间通常不超过几个小时;然而,在少数情况下,在手术后至多24小时发生复发。已知使用盐酸氯胺酮(Ketalar)没有产生残余的心理影响。这些苏醒现象的发生率在老年(年龄在65岁以上)患者中最低。此外,当药物被肌内给药时,它们发生的频率较低,并且随着用药经验累积,发生率降低。在麻醉的诱导和维持过程中,通过使用较低推荐剂量的盐酸氯胺酮(Ketalar)结合静脉内地西洋,可以降低在苏醒过程中,特别是梦境般的观察和苏醒期谵妄的心理表现的发生率。(参见剂量和施用部分(DOSAGE AND ADMINISTRATION Section))。此外,如果在恢复期间使患者的言语、触觉和视觉刺激最小化,则可以减少这些反应。这不排除对生命体征的监测。为了终止严重的苏醒反应,可能需要使用小催眠剂量的短效或超短效的巴比妥酸盐。当基于门诊患者使用盐酸氯胺酮(Ketalar)时,患者不应该被释放,直到从麻醉中恢复完成,然后应该由负责的成人伴随。

[0010] W02020232274公开了用于皮下注射的氯胺酮制剂,描述了与 $\beta$ -环糊精的络合。W0/2022/109050也描述了氯胺酮与环糊精的络合。

[0011] EP3932393要求保护液体药物制剂,包含i).选自氯胺酮和艾司氯胺酮或其药学上可接受的盐的活性成分;ii).纤维素醚;iii).甘油;以及iv).水。

[0012] 常规和目前可用的注射剂通常表现出诸如视线模糊、复视、梦境般的感觉、眩晕、困倦、肌肉痉挛性运动(jerky muscle movements)、食欲丧失、恶心、呕吐、睡眠问题(例如失眠)的副作用中的一种或多种,因此氯胺酮或其盐(例如盐酸盐)的最充分的药物潜力没有完全实现。这些副作用是由于在施用可注射组合物后血液中氯胺酮水平突然升高。不存在一种或多种副作用或不希望的作用的氯胺酮或其盐(例如盐酸盐)的注射不可获得。因此,迫切需要提供氯胺酮或其盐(例如盐酸盐)的可注射组合物,所述可注射组合物安全且有效,并且应当具有一些可预测的血液水平。仅减少可注射组合物中氯胺酮的量将导致亚治疗浓度,因此不会引起所需的药物效果,同时试图消除不希望的效果。因此,没有皮下可注射组合物,其在施用可注射组合物后不会引起不希望的氯胺酮的突然升高或尖峰,但是会产生氯胺酮浓度以确保患有抑郁症的患者的治疗效果,所述患者表现出治疗效果所需的高于 $C_{max}$ 的浓度。

[0013] 需要提供合适的注射形式,例如皮下注射,用于治疗难治性抑郁症和治疗或管理慢性疼痛。

[0014] 发明目的

[0015] 鉴于上述内容,本发明的目的是提供包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮的可注射组合物,该组合物更安全且没有在施用常规可注射剂型后由于血液中氯胺酮浓度的突然升高而引起的副作用。

[0016] 本发明的另一个目的是提供包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮的皮下可注射组合物,其应表现出与目前市售的可注射组合物相似的AUC,尽管它可以具有不同的 $C_{max}$ (优选较低的 $C_{max}$ )和相似的 $T_{max}$ 。

[0017] 本发明的又一个目的是提供用于治疗难治性抑郁症和/或疼痛管理的氯胺酮组合

物。

[0018] 本发明的另一个目的是提供制备包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮的组合物的方法,所述组合物更安全且没有在施用常规可注射剂型后由于血液中氯胺酮浓度的突然升高而引起的副作用。

[0019] 本发明的又一个目的是提供包含氯胺酮和稳定剂的可注射组合物,所述组合物表现出一些可预测的血液水平。

[0020] 本发明的另一个目的是提供包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮的皮下可注射组合物,其表现出远高于抑郁症患者的治疗功效所需的浓度的平均C<sub>max</sub> (0.5mg/kg;40min 输注;185ng/ml),尽管它表现出比目前市售的组合物更低的C<sub>max</sub>。

## 附图说明

[0021] 图1提供了Y轴上来自测试组合物和参比组合物的氯胺酮血液浓度(以纳克(ng)/ml计)相对于X轴上的时间(以小时计)的图。

## 发明内容

[0022] 本发明提供了可注射组合物,所述可注射组合物包含相当于以50mg/ml存在的氯胺酮碱的氯胺酮,所述可注射组合物表现出与目前市售的可注射组合物所表现出的AUC相似的AUC,尽管所述可注射组合物可以具有不同的C<sub>max</sub> (优选较低的C<sub>max</sub>)和相似的T<sub>max</sub>。所述组合物出乎意料地控制施用后血液中氯胺酮的突然升高。所述组合物组合物是水性组合物。

[0023] 本发明的组合物没有在施用常规可注射剂型后由于血液中氯胺酮浓度突然升高而引起的副作用。所述组合物是皮下可注射组合物。

[0024] 所述组合物具有C<sub>max</sub> (其是皮下使用的市售的可注射组合物的C<sub>max</sub>的80%至100%),并且AUC<sub>0-t</sub>是市售的可注射组合物的80%至100%,但是T<sub>max</sub>是相似的,其中相似的T<sub>max</sub>意指目前市售的皮下可注射组合物的T<sub>max</sub>的100%±10%。

[0025] 本发明提供了包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮盐、稳定剂和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物。所述组合物表现出与常规氯胺酮可注射组合物相比较低的C<sub>max</sub>,但表现出相似的T<sub>max</sub>和相似的AUC。

[0026] 所述组合物包含选自但不限于吡咯烷酮钾(PVPK)、二甘醇单乙醚或其烷基衍生物、聚乙二醇(PEG)、羧甲基纤维素钠的稳定剂。在一个实施方案中,稳定剂是PVPK。在又一个实施方案中,稳定剂是PVPK-12或PVPK-30。

[0027] 在一个实施方案中,所述组合物包含比率为12:1至2:1的氯胺酮和稳定剂。在一个实施方案中,氯胺酮与稳定剂的比率为10:1至3:1。在另一个实施方案中,氯胺酮与稳定剂的比率为7:1至3:1。

[0028] 在另一个实施方案中,氯胺酮与稳定剂的比率为12.5:1至2.5:1,优选10:1至3.33:1,并且更优选7.14:1至3.33:1。

[0029] 所述组合物包含至少一种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂选自但不限于水性和/或非水性的溶剂、共溶剂、增溶剂、抗氧化剂、缓冲剂/pH调节剂、螯合剂、防腐剂、抗微生物剂和张力调节剂。

[0030] 在一个实施方案中,所述组合物包含螯合剂。所述螯合剂选自但不限于EDTA二钠、EDTA钠、EDTA二钠钙、维塞胺(versetamide)、卡特利多钙(calteridol calcium)和二乙烯三胺五乙酸。在一个优选实施方案中,螯合剂是乙二胺四乙酸二钠。

[0031] 所述组合物中稳定剂与螯合剂的比率优选地为40:1至250:1。在一个优选实施方案中,比率为50:1至160:1。在另一个优选实施方案中,比率为50:1至150:1。

[0032] 在又一个实施方案中,所述组合物包含等渗剂。在一个优选实施方案中,等渗剂是氯化钠。所述组合物中稳定剂与等渗剂的比率优选为2.5:1至14.29:1。在一个优选实施方案中,比率为2.94:1至9.38:1。在另一个优选实施方案中,比率为3.68:1至9.38:1。

[0033] 在另一个优选实施方案中,所述组合物还包含防腐剂。所述防腐剂选自但不限于苄索氯铵、苯甲醇、苯扎氯铵、氯丁醇(chlorobutanol)、间甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和苯酚。在一个优选实施方案中,所述防腐剂是苄索氯铵。所述组合物中防腐剂的量为0.1mg/ml。

[0034] 在一个优选实施方案中,本发明提供了包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮盐、稳定剂、螯合剂和等渗剂的组合物。在一个实施方案中,所述组合物包含4-20mg/ml的稳定剂、0.05mg/ml-0.2mg/ml的螯合剂和1.2-2mg/ml的等渗剂。在另一个实施方案中,稳定剂选自聚维酮K12和/或聚维酮K30,螯合剂是乙二胺四乙酸二钠,以及等渗剂是氯化钠。在另一个实施方案中,所述组合物还包含0.10mg/ml苄索氯铵。

[0035] 在一个优选实施方案中,本发明提供了水性可注射组合物,其包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮盐、15mg/ml聚维酮K12、0.10mg/ml乙二胺四乙酸二钠、1.6mg/ml氯化钠和0.10mg/ml苄索氯铵。

[0036] 在另一个实施方案中,本发明的组合物以比目前市售的氯胺酮可注射组合物更慢的速率消除。

[0037] 在又一个实施方案中,本发明的组合物通过肌肉途径和静脉内途径施用。

[0038] 在另一个实施方案中,本发明提供了包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮盐、稳定剂和至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物用于难治性抑郁症和管理疼痛的用途。

[0039] 在又一个实施方案中,本发明提供了治疗难治性抑郁症和管理疼痛的方法,其中所述方法包括施用前述权利要求中任一项所述的组合物。

[0040] 在又一个实施方案中,本发明中提供的组合物是皮下可注射组合物。所述组合物以50mg氯胺酮碱/ml的包装尺寸提供。所述包装尺寸相当于诸如在0.6ml中的30mg氯胺酮碱、在0.7ml中的35mg氯胺酮碱和在0.8ml中的40mg氯胺酮碱的包装尺寸。

[0041] 与目前市售的组合物相比,本发明的组合物表现出更小或更低的C<sub>max</sub>,这表明本发明的组合物具有更小的浓度依赖性副作用的风险。

[0042] 在一个实施方案中,所述组合物表现出454.911ng/mL的平均C<sub>max</sub>,其远高于抑郁症患者的治疗功效所需的浓度(0.5mg/kg;40min输注;185ng/ml)。

[0043] 在另一个实施方案中,本发明提供了制备如任一前述权利要求所要求保护的组合物的方法,其中所述方法包括获得在具有0.5mg/ml溶解氧含量的水中溶解特定量的螯合剂、稳定剂、等渗剂、任选的防腐剂以及氯胺酮盐的溶液;以及将溶液的pH调节至3.0至5.5,优选3至5。

[0044] 在又一个实施方案中,所述组合物的C<sub>max</sub>是皮下使用的市售的可注射组合物的

C<sub>max</sub>的80% - 100%，并且AUC<sub>0-t</sub>是市售的可注射组合物的80% - 100%，其中T<sub>max</sub>是目前市售的可注射组合物的T<sub>max</sub>的100% ± 10%。

### 具体实施方式

[0045] 本发明涉及皮下可注射药物组合物，其包含氯胺酮或其盐（例如盐酸盐）、稳定剂以及至少一种药学上可接受的赋形剂。本发明的组合物在施用后所表现出的血液水平使本发明的组合物不具有不希望的作用中的至少一种。本发明的组合物的药代动力学特性是令人惊讶的。发现了本发明的组合物与常规的氯胺酮（50mg/ml）可注射组合物相比具有相似的T<sub>max</sub>，但更低的C<sub>max</sub>。然而，本发明组合物的AUC与目前市售的氯胺酮可注射组合物的AUC相同。

[0046] 通过定义，在本发明中，(a) C<sub>max</sub>意指给了剂量后药物在血液中的最高浓度，(b) T<sub>max</sub>意指施用药物后药物达到最大浓度（C<sub>max</sub>）所需的时间，和 (c) AUC意指曲线下面积，它意指给药后药物的血液/血浆浓度随时间的曲线下面积。它表示随时间的总药物暴露。若测试组合物的平均生物利用度在参比组合物的平均生物利用度的（80%至125%）内且具有一定可信度时，或者如果主要PK参数（AUC和C<sub>max</sub>）的几何平均值的比率的估计90%置信区间完全在80%至125%的生物等效性限值内，则这两种组合物被认为生物等效。

[0047]  $\lambda_z$ /终末消除速率常数-它描述了药物从系统/体内除去的速率。它等同于在任何特定时刻测量的每单位时间除去的物质的比例。在实施例7中，与参比制剂的0.5相比，测试制剂的值为0.4，表明测试组合物以比参比制剂更慢的速率消除，因此测试制剂在体内保持更长的持续时间。

[0048] MRT<sub>INF\_obs</sub>: (观察到的平均停留时间) -MRT<sub>obs</sub>表示分子在体内停留的平均时间。在实施例7中，测试组合物的值为2，而参比制剂的值为1.9，表明与参比制剂相比测试化合物在体内停留更长的时间。

[0049] Mrt<sub>Last</sub>-MRT表示当观察24小时时分子在体内停留的平均时间。在实施例7中，测试组合物的值为2.1，而参比组合物的值为2.0，表明与参比组合物相比测试组合物在体内停留更长的时间。

[0050] VSS<sub>obs</sub>是在稳定状态下的表观分布体积。分布体积（V<sub>d</sub>）是表示个体药物保持在血浆中或重新分布到其它组织房室的倾向的药代动力学参数。具有高V<sub>d</sub>的药物具有离开血浆并进入身体的血管外房室的倾向。相反地，具有低V<sub>d</sub>的药物具有保留在血浆中的倾向。实施例7表明，与参比制剂（V<sub>ss</sub>-0.0014）相比，测试制剂（V<sub>ss</sub>-0.0018）在身体房室中具有更多的分布。

[0051] AUC\_%Extrap<sub>obs</sub>-AUC<sub>0-inf</sub>:从时间0至无限时间的浓度-时间曲线下的面积（从可用的浓度外推）。

[0052] AUC<sub>0-t</sub>:从时间0到最后一个可定量浓度的时间（此处是24小时）的可定量浓度-时间曲线下的面积。

[0053] 本发明提供了透明、稳定的皮下可注射组合物，其包含相当于至多50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮或其盐和稳定剂以及至少一种药学上可接受的赋形剂，所述赋形剂选自但不限于水性和/或非水性的溶剂、共溶剂、增溶剂、抗氧化剂、缓冲剂/pH调节剂、螯合剂、络合剂、防腐剂、抗微生物剂、张力调节剂。

[0054] 令人惊讶地注意到,一些仔细选择的药学上可接受的成分能够使得组合物表现出降低的C<sub>max</sub>、相似或不同的T<sub>max</sub>和相似的AUC,从而当稳定剂与氯胺酮一起存在时消除目前市售的注射剂的至少一种不希望的效果,而不损害功效。这些物质或药学上可接受的成分被称为稳定剂,这些物质或药学上可接受的成分对于本发明的组合物是必需的,并且当注射本发明的组合物时引起氯胺酮的血液水平的有利变化。掺入这些物质能够使本发明的组合物表现出与目前可用的组合物相似的AUC,但不表现出不希望的作用或副作用中的至少一种,因为本发明的组合物的C<sub>max</sub>较低,而T<sub>max</sub>相似。本发明的组合物的这种令人惊奇的性质使它们能够被患者使用,并且如果被当地法律(law of the land)允许,它减少了对医生严格使用的依赖。它还能够利用氯胺酮分子的最充分的药用潜力。各种等级的聚乙二醇例如PEG 300、PEG 400或药学上可接受的不同油也可用作稳定剂。本发明使用PVPK作为稳定剂进行例示。PVPK是或聚维酮K或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)钾,通常称为聚维酮,是由单体N-乙基吡咯烷酮制备的水溶性聚合物。PVPK在分子量和相关粘度的范围内是可用的。各种等级的PVPK可用于进行本发明,并且本发明使用PVPK-12和PVPK30等级进行例示。二甘醇单乙醚或其烷基衍生物、聚乙二醇(PEG)、CMC钠也可用作稳定剂。控制本发明的组合物的最关键的比率是氯胺酮:稳定剂的比率。氯胺酮:稳定剂的比率为12.5:1至2.5:1、更优选10:1至3.33:1,并且最优选的比率为7.14:1至3.33:1,是制备本发明的组合物所必需的,其中尽管C<sub>max</sub>较低,但AUC相似。

[0055] 一种具有3升批次尺寸的包含氯胺酮和稳定剂的此类示例性皮下可注射组合物如下所述。为了简洁起见,成分的量表示为mg/ml,并且描述了制备它的方法:

序号	项目名称	量(mg/mL)
A.	原材料	
1	相当于氯胺酮碱的盐酸氯胺酮 USP	50.00
[0056] 2	聚维酮 K12 BP	4.00
3	氯化钠 BP	1.60
4	乙二胺四乙酸二钠 BP	0.10
5	苜蓿素氯铵 USP	0.10
6	注射用水 USP	适量至 1 mL

[0057] 基于测定和LOD计算氯胺酮的量。

[0058] 制备本发明的组合物的方法描述如下:

[0059] 1. 按配料单和计算单来检查所有成分的重量。检查标签上的材料状态。

[0060] 2. 确认具有加工中标签的SS生产罐。

[0061] 3. 从循环管路中在夹套生产罐中收集约4升注射用水。开始连续搅拌,并进行氮气鼓泡/喷射和覆盖。使用经校准的溶解氧(DO)计检查注射用水的溶解氧含量(DO应不大于0.5mg/L)。在检查DO后,将2L注射用水从夹套生产罐转移至单独的SS容器并开始氮气鼓泡/喷射。放置一旁用于体积调整。将夹套生产罐和SS容器中的注射用水冷却到50°C至60°C。

[0062] 4. 添加并溶解分配量的乙二胺四乙酸二钠(螯合剂),随后在夹套生产罐中添加和溶解聚维酮K12(稳定剂)。用来自SS容器的注射用水冲洗乙二胺四乙酸二钠的容器两次,并且将其添加在夹套生产罐中。这是螯合剂溶液。

[0063] 5. 在以上夹套生产罐中添加并溶解分配量的氯化钠(等渗剂)。用注射用水冲洗容器,并在搅拌和氮气鼓泡/喷射下将其添加在夹套生产罐中,并通过搅拌10-15分钟来覆盖以制备等渗溶液。

[0064] 6. 在夹套生产罐中添加并溶解分配量的苜蓿素氯铵(防腐剂)。用注射用水冲洗容器,并在搅拌和氮气鼓泡/喷射下将其添加到夹套生产罐中,并通过搅拌来覆盖,直至获得澄清溶液。这是防腐溶液。该步骤是可选的,并且在不使用防腐剂的组合物的情况下是不适用的。

[0065] 7. 将步骤5中获得的以上溶液等渗溶液或步骤6中获得的防腐溶液通过在夹套中施加冷水和氮气吹扫来冷却直至室温。检查溶液的温度。这是冷却的溶液。

[0066] 8. 在夹套生产罐中,在步骤7中获得的冷却溶液中添加并溶解分配量的盐酸氯胺酮,持续搅拌并氮气吹扫。用注射用水冲洗容器,并在搅拌和氮气鼓泡/喷射下将其添加至夹套生产罐中,并通过搅拌来覆盖以获得澄清溶液。这是氯胺酮溶液并检查溶液的透明度。

[0067] 9. 用注射用水将步骤8中获得的氯胺酮溶液的体积补足至约2.5L。在氮气鼓泡/喷射下搅拌溶液10分钟并覆盖。检查夹套生产罐的溶液的pH。将pH限制为3.0至5.0。这是pH测试溶液。

[0068] 10. 将在步骤9中获得的pH测试溶液的最终体积用来自SS容器的剩余量的注射用水补充直至3升,以制备未过滤的溶液。最终,在氮气鼓泡/喷射和覆盖下搅拌未过滤的溶液30分钟。这是本体溶液。

[0069] 11. 将本体溶液的样品收集到玻璃瓶中,并将其送至具有用于本体分析的过程中测试请求的质量控制部门。

[0070] 12. 关闭夹套生产罐的所有开口并且用氮气鼓泡对生产罐进行气体覆盖(Blanket)并完成过滤。

[0071] 进行过滤以通过0.22 $\mu$ 过滤器过滤对组合物进行灭菌。本发明中的溶剂是注射用水。可以使用适量的其它水性或非水性的溶剂,例如二甘醇单乙醚(Transcutol)或其烷基衍生物或各种等级的四氢呋喃聚乙二醇醚(Glycofurol)。诸如水、乙醇的通常使用的溶剂可用于进行本发明。各种类型的醇可以用作溶剂和/或增溶剂。可以采用选自一元醇或多元醇的醇。除一元醇以外的醇被解释为多元醇。一元醇的实例是仅具有一个OH基团的任何药学上可接受的单链或支链醇。合适的实例是乙醇或苯甲醇。甘油是多元醇的实例。存在许多其它多元醇。可以使用聚乙二醇或一些醚衍生物作为良好的增溶剂。

[0072] 术语溶剂、共溶剂或增溶剂可互换使用。这些可以是固体或液体。当固体以溶液的形式存在于适当的溶剂中时,固体也充当增溶剂。本发明中使用的氯胺酮盐和本发明中使用的其它成分是水溶性的。

[0073] 增溶剂可以选自但不限于2%至50%二甘醇单乙醚(Transcutol)、至多50% PEG 300、至多20.30% PEG 400、聚山梨醇酯或吐温(例如吐温80)。它还可以包含合适的植物油作为溶剂。醇(例如乙醇)是良好的增溶剂。在0.2%-5%(v/v)范围内的二甘醇单乙醚或其烷基衍生物的浓度用作增溶剂以及稳定剂是单独的稳定剂或与其它稳定剂组合。

[0074] 本发明提供了适于通过皮下途径施用的水性组合物中的治疗有效量的氯胺酮或盐(例如盐酸盐)。

[0075] 本发明的组合物是氯胺酮或其盐的即用型组合物,用于管理疼痛和治疗难治性抑郁症。

[0076] 特别地,本发明提供了简单且经济的组合物,其包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮或其盐(例如其盐酸盐),适于皮下施用,其与常规可获得的包含50mg/ml氯胺酮碱的可注射组合物是生物等效的。

[0077] 本发明的组合物表现出1.0cps至3.0cps的粘度。

[0078] 各种等级的四氢呋喃聚乙二醇醚(例如至多5%四氢呋喃聚乙二醇醚(Glycofurol 75))可以用作溶剂或共溶剂或增溶剂。吐温(例如吐温80)用作表面活性剂或增溶剂。

[0079] 本发明任选地使用选自但不限于硫代甘油、乙酰半胱氨酸、丁基化羟基茴香醚(BHA)和丁基化羟基甲苯(BHT)、抗坏血酸酯(盐)、抗坏血酸棕榈酸酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞和混合的生育酚成分的抗氧化剂。此外,本发明还可以包含额外的赋形剂,例如防腐剂,诸如苯扎氯铵、苯甲醇、间甲酚、对羟基苯甲酸酯、苯酚、硫柳汞。在另一个实施方案中,本发明的组合物还可以包含稳定剂,例如聚山梨醇酯80、1-半胱氨酸、二乙醇胺、1-甲硫氨酸、葡萄糖酸钠、巯基乙酸钠、三乙醇胺和油酸。这些将按照本领域技术人员已知的允许它们在数量和适用规格方面并入的指南来并入。

[0080] 通过添加精确计算量的等渗剂或张力调节剂来获得组合物的等渗性,所述等渗剂或张力调节剂选自氯化钠、无水葡萄糖、甘油、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、氯化钾或氯化钙。最优的等渗剂是氯化钠。稳定剂与等渗剂的比率为2.5:1至14.29:1、优选为2.94:1至9.38:1、更优选为3.68:1至9.38:1。本发明的组合物具有约小于100mOsm/kg至约800mOsm/kg的渗透压浓度(osmolality)。溶液等渗性(isotony)或等渗压(isotonicity)为100mOsm/kg至400mOsm/kg是理想的和可获得的。调节等渗压或渗透压的技术和方法是本领域已知的,因此应调节等渗压。

[0081] 本发明的组合物包含螯合剂。可以用于制剂中以螯合痕量的金属杂质的螯合剂可以选自但不限于EDTA二钠、EDTA钠、0.2% EDTA二钠钙、2.54% 维塞胺(versetamide)、0.023% 卡特利多钙(calteridol calcium)、还有二二烯三胺五乙酸及类似成分。在一个实施方案中,组合物中稳定剂与螯合剂的比率为40:1至250:1、优选50:1至160:1、更优选50:1至150:1。稳定剂与螯合剂的比率对于组合物是至关重要的。

[0082] 在一些实施方案中,组合物包含抗微生物防腐剂。在其它实施方案中,组合物不具有任何防腐剂。防腐剂当存在时选自但不限于0.01% 苄索氯铵、至多2% 苯甲醇、0.02% 苯扎氯铵、2.5%至5% 三丁醇(chlorobutanol)、0.1%至0.3% 间甲酚、至多1% 对羟基苯甲酸酯(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯)、至多0.45% 苯酚。一些更多的赋形剂例如2-苯氧基乙醇、硝酸苯汞、硫柳汞和赋形剂等或其混合物。苯甲醇也充当溶剂。在优选实施方案中,使用的防腐剂是苄索氯铵。

[0083] 合适的表面活性剂(例如聚山梨醇酯/吐温、脱水山梨醇单月桂酸酯、卵磷脂、聚维酮或其它药学上可接受的表面活性剂)可以单独或组合使用以制备本发明的组合物。

[0084] 推荐接近生理pH的pH以最小化疼痛、刺激和组织损伤。缓冲剂通过调节pH来优化溶解度和稳定性。

[0085] 可以使用的pH调节剂或缓冲剂的实例包括但不限于弱酸的钠盐、钾盐或铵盐,三(羟甲基)-氨基甲烷,或柠檬酸钠,磷酸钠,氢氧化钠,Tris碱-65、Tris乙酸盐、Tris HCl-65或通常已知的乙酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐或充当缓冲剂的其它生理活性材料,例如氢氧化钠、盐酸、硼酸、柠檬酸、乙酸、磷酸、琥珀酸、氢氧化钾、氢氧化铵、氧化镁、碳酸钙、碳酸镁、苹果酸、柠檬酸钾、磷酸钠、乳酸、葡萄糖酸、酒石酸、富马酸、二乙醇胺、单乙醇胺、碳酸钠、碳酸氢钠、三乙醇胺或其任意组合。稳定的水性可注射溶液可以按足以在储存期间提供约3至约5.5、优选3至5的溶液pH的量包含一种或多种pH调节剂。

[0086] 组合物被填充、密封、包装和提供在由玻璃或塑料制成(优选由单个隔室制成)的合适容器中,所述隔室可以由低密度聚乙烯(LDPE)、高密度聚乙烯(HDPE)、聚丙烯(PP)或聚乙烯和聚丙烯的混合物组成。优选使用的玻璃材料是USPI型玻璃(硼硅酸盐玻璃)和II型玻璃。在另一个实施方案中,所述组合物可以以小于1ml的单个隔室或即用注射剂的体积提供,其可以根据生理用途稀释。用于容纳本发明的组合物的容器可以通过橡胶塞、封闭件或圆盘密封件、螺帽或帽-塞组合密封件来塞住。

[0087] 对组合物进行灭菌过程以获得无菌组合物。制备该制剂并将其填充在制品中,并通过电子束辐射(例如 $\gamma$ -辐射、自然光、微波热、湿热灭菌、干热灭菌)进行最终灭菌。高压灭菌可以优选在最终包装后实现湿热灭菌。获得最终产物的灭菌的高压釜的典型循环为121°C持续15分钟。

[0088] 组合物可以在110°C至130°C、优选115°C至125°C的温度下高压处理5分钟至30分钟、优选10分钟至20分钟的时间段。更优选地,高压处理在120°C至122°C下进行15分钟。

[0089] 灭菌后的组合物按照稳定性准则以不同的稳定性条件储存。组合物提供精确的剂量活性。

[0090] 在另一个实施方案中,组合物具有3.00至5.00的pH和1.0cps至3.0cps的粘度。

[0091] 本发明的可注射组合物表现出与目前市售的氯胺酮可注射组合物类似的AUC,尽管C<sub>max</sub>较低且T<sub>max</sub>或多或少相似。尽管AUC相似,但与目前市售的氯胺酮可注射组合物有关的不希望的作用与本发明的组合物无关。所述组合物不会引起常规组合物所引起的氯胺酮的尖峰,因此是安全和有效的。本发明的组合物适于通过皮下途径施用。

[0092] 控制本发明的组合物的最关键的比率是氯胺酮:稳定剂的比率。氯胺酮:稳定剂的比率为12.5:1至2.5:1、更优选为10:1至3.33:1,并且最优选的比率为7.14:1至3.33:1。

[0093] 更好的是保持稳定剂与等渗剂的比率为2.5:1至14.29:1、更优选为2.94:1 9.38:1、最优选为3.68:1至9.38:1。

[0094] 更好的是保持稳定剂与螯合剂的比率为40:1至250:1、更优选为50:1至160:1、最优选为50:1至150:1。

[0095] 因此,提供了包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮和稳定剂的皮下可注射组合物,所述皮下可注射组合物与目前市售的组合物相比表现出更小的C<sub>max</sub>,表明本发明的组合物具有更小的浓度依赖性副作用的风险。

[0096] 因此,提供了包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮和稳定剂的皮下可注射组合物,所述皮下可注射组合物表现出454.911ng/mL的平均C<sub>max</sub>,其远高于抑郁症患者的治疗功效所需的浓度。

[0097] 因此,提供了包含相当于50mg/ml氯胺酮碱的氯胺酮和稳定剂的皮下可注射组合

物,所述皮下可注射组合物表现出与目前市售的制剂相同的 $T_{max}$ ,这意味着起作用的效力没有受到损害或延迟,而是与市售组合物相似。

[0098] 澄清溶液和立即释放的可注射组合物被认为是生物等效的,除非它们包含一些会影响活性物质的释放并因此影响生物利用度的成分。由于常规可注射组合物中不存在的成分的添加,极有可能改变氯胺酮的释放并因此改变生物利用度,使其不再具有生物等效性。本发明的组合物包含稳定剂(成分,即PVPK或PEG)和本文前面列出的其它成分,这些成分具有使组合物不具有生物等效性的能力。本发明还涉及确保本发明的组合物是生物等效的但没有与常规可注射组合物相关的副作用的特定量的稳定剂,因为它令人惊奇地降低了 $C_{max}$ ,不影响 $T_{max}$ ,并且令人惊奇地维持了相似的AUC。

[0099] 可以注意到,本发明的组合物的 $C_{max}$ 和AUC(即测试组合物)落入参比组合物的80%-125%的标准内。因此,本发明的组合物与目前市售的组合物是生物等效的。

[0100] 本发明的上述和其它目的、特征和优点现在将参考其在所附实施例中例示出的某些示例性实施方案进行详细描述,但不是对本发明的限制。虽然将结合示例性实施方案描述本发明,但是应当理解,本说明书不旨在将本发明限制于那些示例性实施方案。相反,本发明不仅旨在包括示例性实施方案,还包括各种替换、修改、等同和其它实施方案,这些替换、修改、等同和其它实施方案可以包括在由所附权利要求所限定的本发明的主旨和范围内。因此,其中存在另外的活性成分以及所要求保护的氯胺酮的%和/或氯胺酮:稳定剂的比率的组合物会落入本发明的范围内。

[0101] 尽管本发明已通过一些具体方面进行了描述,但根据本发明的教导和公开内容,对于本领域技术人员显而易见的这些具体方面的修改和等同都应视为包含在本发明的保护范围内。

[0102] 实施例:

[0103] 实施例1:氯胺酮皮下组合物。对于试验A和试验G,制备3升的批量尺寸,数量以mg/ml表示。

项目名称	A(mg/ml)	G(mg/ml)
盐酸氯胺酮 USP =氯胺酮碱	50.00	50.00
聚维酮 K12 BP	4.00	15.00
[0104] 氯化钠 BP	1.60	1.60
乙二胺四乙酸二钠 BP	0.10	0.10
苄索氯铵 USP	0.10	0
注射用水 USP	适量至 1 mL	适量至 1 MI

[0105] 实施例2:制备实施例1中的组合物的程序。

[0106] 1.按配料单和计算单来检查所有成分的重量。检查标签上的材料状态。

[0107] 2. 确认具有加工中标签的SS生产罐。

[0108] 3. 从循环管路中在夹套生产罐中收集约4升注射用水。开始连续搅拌,并进行氮气鼓泡/喷射和覆盖。使用经校准的DO(溶解氧)计检查注射用水的溶解氧含量(DO应不大于0.5mg/L)。在检查DO后,将2L注射用水从夹套生产罐转移至单独的不锈钢(SS)容器并开始氮气鼓泡/喷射,并放置一旁用于体积调整。将夹套生产罐以及SS容器中的注射用水冷却到50°C至60°C。

[0109] 4. 添加并溶解分配量的乙二胺四乙酸二钠,随后在夹套生产罐中添加并溶解聚维酮K12。用来自SS容器的注射用水冲洗乙二胺四乙酸二钠的容器两次,并且将其添加在夹套生产罐中。这是螯合剂溶液。

[0110] 5. 在以上夹套生产罐中添加并溶解分配量的氯化钠。用注射用水冲洗容器,并在搅拌和氮气鼓泡/喷射下将其添加在夹套生产罐中,并通过搅拌10-15分钟来覆盖以制备等渗溶液。

[0111] 6. 在夹套生产罐中添加并溶解分配量的苜蓿素氯铵(在试验A的情况下)。用注射用水冲洗容器,并在搅拌和氮气鼓泡/喷射下将其添加到夹套生产罐中,并通过搅拌来覆盖,直至获得澄清溶液。这是防腐溶液。该步骤是可选的,并且在不使用防腐剂的组合物的情况下(例如试验G)是不适用的。

[0112] 7. 将步骤5中获得的等渗溶液或步骤6中获得的防腐溶液通过在夹套中施加冷水和氮气吹扫将温度降至40°C-45°C,使其冷却直至室温。这是冷却的溶液。

[0113] 8. 在夹套生产罐中,在步骤7中获得的冷却溶液中添加并溶解分配量的盐酸氯胺酮,持续搅拌并氮气吹扫。用注射用水冲洗容器,并在搅拌和氮气鼓泡/喷射下将其添加至夹套制造罐,并通过搅拌来覆盖,直至获得澄清溶液。这是氯胺酮溶液并检查溶液的透明度。

[0114] 9. 用注射用水将步骤8中获得的氯胺酮溶液的体积补充至约2.5L,并在氮气鼓泡/喷射和覆盖下搅拌10分钟,并检查溶液的pH。将pH限制为3.0至5.0。这是pH测试溶液。

[0115] 10. 将在步骤9中获得的pH测试溶液的最终体积通过使用来自SS容器的剩余量的注射用水补充直至3L,以制备未过滤的溶液。在氮气鼓泡/喷射和覆盖下搅拌未过滤的溶液30分钟。这是本体溶液。

[0116] 11. 将步骤10中获得的本体溶液样品收集到玻璃瓶中并将其送去进行本体分析。

[0117] 12. 关闭夹套生产罐的所有开口并且用氮气鼓泡对生产罐进行气体覆盖(Blanket)直至完成过滤。

[0118] 13. 进行过滤以通过0.22 $\mu$ m过滤器过滤对组合物进行灭菌,以制备过滤的或灭菌的溶液。

[0119] 14. 将过滤或灭菌的溶液无菌填充和密封到安瓿和小瓶中并进行稳定性研究。

[0120] 实施例3:具有变化的稳定剂量的组合物。每种成分的量表示为(mg/mL)

项目名称	B	C	D	E	F
盐酸氯胺酮 USP=氯胺酮碱	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
聚维酮 K12 BP	8	20	5	7	7
氯化钠 BP	1.2	1.4	1.7	1.9	2
乙二胺四乙酸二钠 BP	0.05	0.08	0.1	0.15	0.2
苜索氯铵 USP	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
注射用水 USP	1	1	1	1	1

[0122] 实施例4:氯胺酮组合物的分析和测定按照在IP-2022,第II卷,第2667-2668页中描述的分析方法进行。

[0123] 实施例5:实施例1组合物G-在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \pm 5\%$  RH下的6个月稳定性

测试	规格	初始	6个月
描述	澄清无色溶液	符合规格	符合规格
PH (在 $25^{\circ}\text{C}$ 下)	3.0 至 5.5	3.61	4.44
测定 (通过 UV)	(NLT 47.5 和 NMT 52.5) mg 的标称量。(NLT 95.0 %和 NMT 105.0 %的 LC)	100.34%	98.44%
相关物质	任何单个最高杂质不超过 (NMT) 0.5% 任何其它最高杂质 NMT 0.25%	低于检测限	低于检测限

[0125] 实施例6:实施例1组合物G:在 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%$  RH下的6个月稳定性

测试	规格	初始	6个月
描述	澄清无色溶液	澄清无色	澄清无色

		溶液	溶液
	PH (在 25°C 下)	3.0 to 5.5	3.61      4.60
[0127]	测定(通过 UV)	(NLT 47.5 和 NMT 52.5) mg 的称量 (NLT 95.0 %和 NMT 105.0 %的 LC)	100.34%      98.13%
	相关物质	任何单个最高杂质 NMT 0.5% 任何其它最高杂质 NMT 0.25%	低于检测限值      低于检测限值

[0128] 实施例7: 氯胺酮测试产品和参比市售制剂的药代动力学参数 (平均值 ± SD)

[0129]	测试	参比
	$C_{max}$	454.9      554.5
	$AUC_{0-t}$	693.0      847.0829846
	$AUC_{0-inf-obs}$	699.6813577      851.9259781
	$AUC_{\%} Extrapol obs$	6.7      4.843
	$\lambda_z$	0.4      0.5
	$MRT_{INF-obs}$	2      1.9
	$MRT_{last}$	2.1      2
	$T_{last}$	24      24
	$T_{max}$	0.5      0.5
	$V_{ss-obs}$	0.0018      0.0014

[0130] 可以注意到, 测试组合物的 $C_{max}$ 是参比产物的 $C_{max}$ 的82.04%。

[0131] 测试组合物和参比组合物的 $T_{max}$ 相同。测试组合物的 $AUC_{0-t}$ 为参比组合物的82.129%。与参比组合物的0.5相比, 测试组合物的 $\lambda_z$ 值为0.4, 表明测试组合物以比参比组合物更慢的速率消除, 因此测试组合物在体内停留更长的持续时间。测试组合物的 $MRT_{INF-obs}$ 的值为2, 而参比组合物的 $MRT_{INF-obs}$ 的值为1.9, 表明与参比组合物相比, 测试组合物在体内保留更长的时间。对于测试组合物, 最后MRT的值为2.1, 而参比组合物为2.0, 表明与参比组合物相比, 测试组合物在体内保留更长的时间。 $V_{ss-obs}$ 的值表明, 与参比组合物 ( $V_{ss}=0.0014$ ) 相比, 测试组合物 ( $V_{ss}=0.0018$ ) 在身体房室中具有更多的分布。 $T_{last}$  (最后观察到浓度的时间) 表明在24小时 (血液收集的最后时间点) 分析物的浓度。

[0132] 实施例8: 具有PEG-400、PVPK-30、PVPK-12的组合物: 通过实施例2的方法制备具有PEG-400、PVPK-30、PVPK-12的组合物。在一种组合物中, PEG-400以0.2ml/ml的组合物量掺入。在另一种组合物中, PVP K-30以5.9mg/ml的组合物量掺入。在又一种组合物中, PVPK-12以10mg/mL的量掺入。其它成分保持相同。发现制剂稳定。

[0133] 实施例9:大鼠中的氯胺酮的血液浓度的研究。

[0134] 图1提供了Y轴上的来自测试组合物和参比组合物的氯胺酮的血液浓度(以纳克(ng)/ml计)随X轴上的时间(以小时计)的图。

[0135] 基于体重将24只大鼠(12只雄性和12只雌性)随机分配到2个不同的组G1和G2,每个组具有6只动物/性别。随机化后,通过基于尾部书写的动物编号鉴定选择的动物。

[0136] 对于G1组和G2组,制备剂量制剂以达到3.1mg/ml的浓度。例如将1ml的本发明的组合物稀释至16ml的生理盐水,得到3.1mg/ml的浓度。200g大鼠(3.1mg/kg剂量)所需的本发明组合物为0.62mg( $3.1 \times 200 / 1000 = 0.62\text{mg}$ )。为了施用0.62mg的浓度为3.1mg/ml的本发明的组合物,需要向大鼠施用0.2ml的剂量体积。在人类中最常用的剂量是0.5mg/kg。大鼠的转化因子为6.17。所以大鼠等效剂量为3.1mg/kg。

[0137] 向G1中的动物施用本发明的组合物,并且向G2中的动物施用氯胺酮50注射剂,该注射剂是由泰米斯医疗有限公司(Themis Medicare Ltd)制造的市售制剂,通过皮下途径接受3.1mg/kg体重。

[0138] 从眼眶后窦(retro-orbital sinuses)进行血液采集。氯胺酮是解离性麻醉剂,因此在不使用任何麻醉剂的情况下进行初始血液采集,并且在随后的血液采集时间点使用异氟烷。在每个时间点在包含1% EDTA作为抗凝剂的小瓶中收集约0.2ml至0.3ml的血液,随后分离血浆用于分析。将分离的血浆转移至预先标记的聚丙烯管中,并在-80°C下储存,直至转移到分析实验室,用于通过标准程序进行生物分析。

[0139] 发现测试和参比的峰值血浆浓度(Cmax)在0.50小时和0.50(Tmax)小时分别为454.911ng/mL和554.509ng/mL[图1]。发现达到测试和参比的Cmax的时间是类似的,表明两种测试制剂都表现出相似的释放曲线和吸收曲线。在测试和参比中在24小时(C-24小时)时观察到的血浆浓度分别为0.000ng/mL和0.000ng/mL。

[0140] 确定AUC以理解将保留在血液中的氯胺酮浓度的总暴露,这将确定化合物的剂量。在本研究中,测试制剂和参比制剂的AUC<sub>0-t</sub>分别为692.979ng/mL和847.083ng/mL。

[0141] 实施例10:将本发明的组合物与目前市售的氯胺酮50注射剂5ml小瓶(由泰米斯医疗有限公司制造(通用名称:盐酸氯胺酮注射剂IP 50mg/ml))进行行为测试比较。

[0142] 进行研究以评估与氯胺酮50注射剂市售制剂相比,当本发明的组合物通过皮下途径施用时对Sprague Dawley大鼠的行为的影响。

[0143] 将动物分成三组,每组包括6只动物。G1组为对照组,施用生理盐水。对于G2组中的动物,施用本发明的组合物,并对G3组施用市售制剂,在3个剂量(即1.5mg/kg、3mg/kg和6mg/kg)的情况下,在3个不同的日期以递增的方式皮下施用。

[0144] 剂量体积不超过1mL/kg。基于每只动物的最近体重计算实际施用的体积。

[0145] 评价动物的旷场测试、学习和记忆测试(例如,Y迷宫测试)和功能观察组合测试。

[0146] 旷场测试:

[0147] 1) 在1.5mg/kg时,G2组的站立次数(Number of rears)减少,但G3的减少更多。它表明本发明的组合物对运动(locomotion)和动作(movements)具有较小的抑制作用,并且本发明的组合物在大鼠中在1.5mg/kg的剂量下运动活性的劣化方面优于目前市售的制剂。

[0148] 排尿:G3组的排尿次数比G2组的排尿次数稍高。这意指G2动物可能比G3中的动物具有更好的肌肉控制。因此,在1.5mg/kg时,本发明的组合物具有较小的副作用或没有市售

的组合物中存在的一些影响。

[0149] 2) 在3mg/kg时,G3组中雄性和雌性的共济失调步态(肌肉协调失败)发生率比G2组的多。这意味着在3mg/kg剂量下,本发明组(即G2)的组合物中肌肉协调的紊乱比市售的制剂(即G3)少。

[0150] 3) 在6mg/kg时,G3组动物的站立次数比G2组动物的站立次数减少更多。这意味着在6mg/kg剂量下,本发明组(即G2)的组合物中肌肉协调的紊乱比市售的制剂(即G3)少。

[0151] 在3mg/kg和6mg/kg时,G2动物比G3中的动物具有更好的肌肉控制,这意味着本发明的组合物能够比市售的组合物更好地进行肌肉协调和控制。

[0152] 学习和记忆测试:

[0153] 在1.5mg/kg时,G2的空间参考记忆(SRM)比G3更好。在G3组中,它明显下降。在3mg/kg下,G2组雄性显示出同臂返回(%SAR)增加。

[0154] 关于空间参考记忆(SRM测试),与低剂量(1.5mg/kg)和中剂量(3mg/kg)的目前市售的制剂相比,本发明的组合物引起空间记忆的劣化较少。

[0155] 功能观察组合:

[0156] 在1.5mg/kg剂量下,用氯胺酮市售制剂治疗的动物的爪间距与用本发明的组合物治疗的动物的爪间距存在显著差异,这表明其不能对后爪适当地恢复。

[0157] 在3.0mg/kg下,G2组的恢复反射的发生率高于G3组。

[0158] 在6.0mg/kg下,G2和G3与对照相当。

[0159] 这表明与较低剂量的氯胺酮市售制剂相比,本发明的组合物对肌肉协调和平衡的影响较小。这也意指与氯胺酮市售制剂相比,1.5mg/kg剂量的本发明的组合物具有较小的神经毒性可能性。

[0160] 总结和结论:

[0161] 这表明本发明的组合物在以下性能的较少劣化方面优于目前市售的氯胺酮可注射制剂:

[0162] 1. 低剂量下的运动活性。

[0163] 2. 低剂量和中剂量下的空间参考记忆(SRM)

[0164] 3. 低剂量下的肌肉协调与平衡。

[0165] 定义:

[0166] 空间参考记忆(SRM)表示负责空间识别(与空间相关)的长期记忆。自发性改变表现(SAP)指示逆行工作记忆和认知功能。同臂返回(SAR)比率评估了Y迷宫中活跃工作记忆表现中的注意力功能障碍的一些方面。

[0167] SAP表明动物具有良好的工作记忆,将记住已经走过的迷宫臂,并且将显示进入最近较少走过的臂的趋势。

[0168] SRM表示空间参考记忆完好,动物进入新臂并与迷宫的其它臂相比在新臂上花更多的时间。具有损伤的空间参考记忆的动物将无法识别新臂。

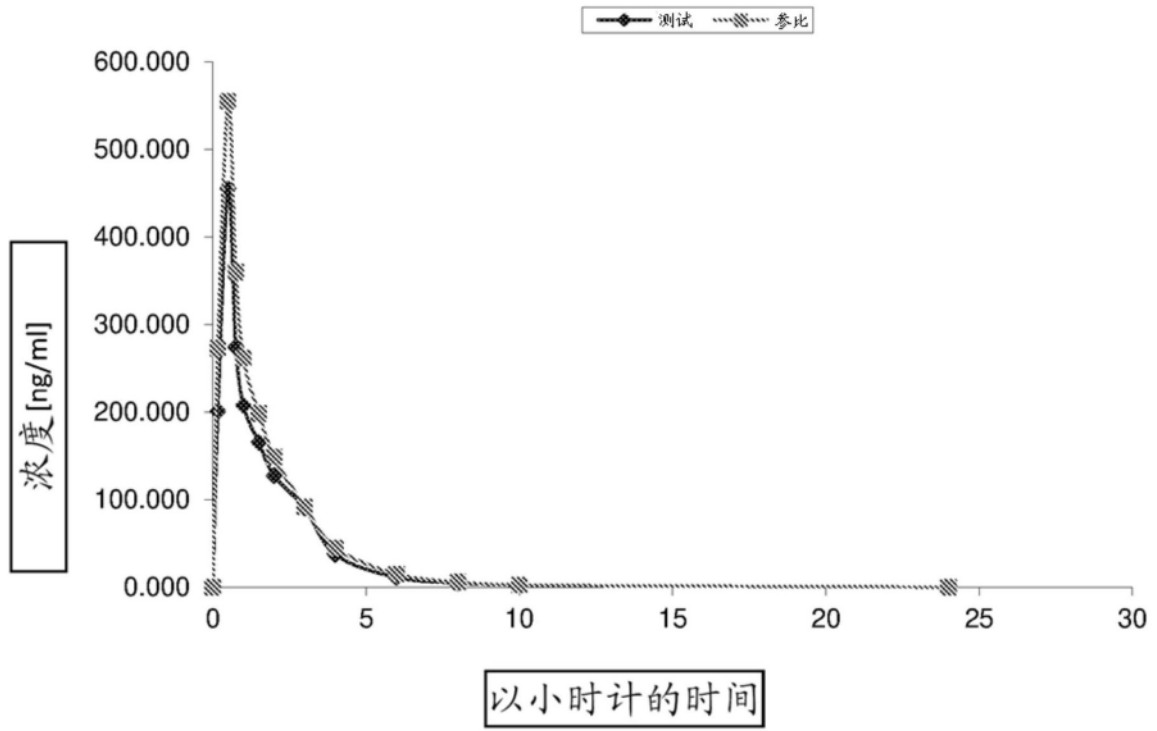


图1