



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110152005 B

(45) 授权公告日 2023.08.04

(21) 申请号 201910263541.6

A61P 25/00 (2006.01)

(22) 申请日 2014.03.14

A61P 25/20 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 21/02 (2006.01)

申请公布号 CN 110152005 A

A61P 39/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

(43) 申请公布日 2019.08.23

A61P 25/22 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 25/24 (2006.01)

61/792,757 2013.03.15 US

(62) 分案原申请数据

201480024011.1 2014.03.14

(73) 专利权人 通尼克斯制药控股有限公司

地址 百慕大群岛(英)哈密尔顿

(72) 发明人 M·内布洛尼 P·哥伦布

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 谭玮

(51) Int. Cl.

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2001046988 A1, 2001.11.29

WO 9918937 A1, 1999.04.22

CN 102131483 A, 2011.07.20

US 2007141144 A1, 2007.06.21

US 2009098200 A1, 2009.04.16

US 2003077297 A1, 2003.04.24

CN 1437462 A, 2003.08.20

US 2010247649 A1, 2010.09.30

沈红健等. 纤维肌痛症相关性睡眠障碍的研究进展.《中国临床神经科学》.2012,第20卷(第3期),第329-334页.

审查员 沈鸿伟

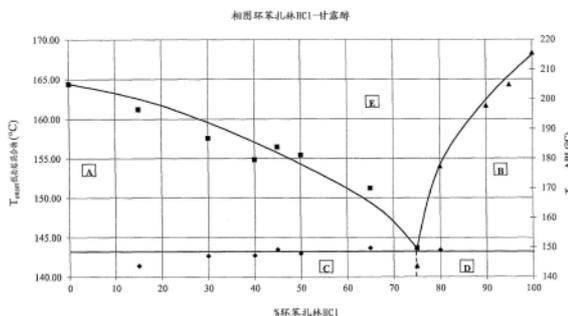
权利要求书1页 说明书35页 附图120页

(54) 发明名称

环苯扎林盐酸盐和阿米替林盐酸盐的低共熔混合物配制剂

(57) 摘要

本发明涉及药物组合物和制备其的方法,所述药物组合物包含环苯扎林HCl和甘露醇的低共熔混合物或者阿米替林HCl和甘露醇的低共熔混合物。



1. 仅由 $\beta$ -甘露醇和环苯扎林盐酸盐组成的低共熔混合物,其中所述环苯扎林盐酸盐以按重量计 $75\% \pm 2\%$ 的量存在于低共熔混合物中,且其中所述 $\beta$ -甘露醇以按重量计 $25\% \pm 2\%$ 的量存在于低共熔混合物中。

2. 权利要求1的低共熔混合物,其中环苯扎林盐酸盐:甘露醇摩尔比是 $1.76 \pm 0.1$ 。

3. 权利要求1的低共熔混合物,其中环苯扎林盐酸盐是微粒化的环苯扎林盐酸盐。

4. 权利要求2的低共熔混合物,其中环苯扎林盐酸盐是微粒化的环苯扎林盐酸盐。

5. 权利要求1-4中任一项的低共熔混合物,其中所述低共熔混合物在 $143.6 \pm 3^\circ\text{C}$ 融化。

6. 制备权利要求1-4中任一项的低共熔混合物的方法,包括混合环苯扎林盐酸盐和 $\beta$ -甘露醇或者研磨环苯扎林盐酸盐和 $\beta$ -甘露醇。

7. 权利要求6的方法,包括研磨环苯扎林盐酸盐和 $\beta$ -甘露醇。

8. 权利要求7的方法,其中在高剪切制粒机中研磨环苯扎林盐酸盐和 $\beta$ -甘露醇。

9. 权利要求8的方法,包括混合环苯扎林盐酸盐和 $\beta$ -甘露醇。

10. 权利要求9的方法,其中环苯扎林盐酸盐和 $\beta$ -甘露醇经由压缩来混合。

11. 权利要求10的方法,其中环苯扎林盐酸盐和 $\beta$ -甘露醇经由碾压来压缩。

12. 权利要求6-11中任一项的方法,其中环苯扎林盐酸盐是微粒化的环苯扎林盐酸盐。

13. 根据权利要求1-5中任一项的低共熔混合物在制备药物中的用途,所述药物用于在有此需要的受试者中治疗疾病或病症,其中所述疾病或病症选自创伤后应激障碍,在纤维肌痛受试者中的抑郁,睡眠障碍和肌肉痉挛。

## 环苯扎林盐酸盐和阿米替林盐酸盐的低共熔混合物配制剂

[0001] 本发明是申请日为2014年3月14日的中国专利申请201480024011.1的分案申请,原申请的发明名称为“环苯扎林盐酸盐和阿米替林盐酸盐的低共熔混合物配制剂”。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2013年3月15日提交的U.S.临时专利申请61/792,757的优先权和权益,通过援引将其内容和公开全部并入本文。

[0004] 发明背景

[0005] 环苯扎林或3-(5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-N,N-二甲基-1-丙胺由U.S.食品和药物局于1977首次批准用于治疗局部来源的急性肌肉痉挛。(Katz,W.,等人,Clinical Therapeutics 10:216-228(1988))。阿米替林或3-(10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-亚基)-N,N-二甲基-1-丙胺由U.S.食品和药物局首次批准用于治疗抑郁。

[0006] 随后的研究已经显示环苯扎林也有效地治疗纤维肌痛综合征,创伤后应激障碍(PTSD),外伤性脑损伤(TBI),广泛性焦虑症和抑郁。另外,环苯扎林作为改善睡眠品质的药剂、作为睡眠加深剂或用于治疗睡眠失调的效用也已得以研究。然而,虽然FDA-批准的治疗剂应对疼痛和情绪,目前并无FDA-批准的应对与纤维肌痛综合征有关的受干扰的睡眠和疲劳的治疗。用环苯扎林治疗可以特别地用于治疗由纤维肌痛综合征导致、被纤维肌痛综合征恶化或与纤维肌痛综合征有关的睡眠失调,延长的疲劳,慢性疲劳,慢性疲劳综合征,睡眠障碍,精神性疼痛障碍,慢性疼痛综合征(II型),药物给予,自身免疫性疾病,应激或焦虑,或用于治疗由睡眠失调引起的或被睡眠失调恶化的疾病,和所述疾病的症状。参见例如U.S.专利号6,395,788和6,358,944,通过援引并入本文。

[0007] 在与某些赋形剂组合的情况下,环苯扎林HCl或阿米替林HCl活性药物成分(或APIs)在用于口服给药的丸剂、片剂或胶囊配制剂中是稳定的。然而,环苯扎林HCl或阿米替林HCl在口服咽下(经口或po)时具有缓慢的吸收。为了加速吸收,已配制各种舌下(SL)制剂形式的含有环

[0008] 苯扎林HCl或阿米替林HCl的片剂。然而,舌下和口服配制剂都能够具有APIs和物理组合物本身的稳定性问题,特别是在存在碱化剂(在环苯扎林HCl或阿米替林HCl溶解之后增加溶液pH的化合物)的情况下。因此,增加环苯扎林HCl或阿米替林HCl(存在或不存在碱化剂)在配制剂中的稳定性的方法或组合物将是有益的。

### 发明内容

[0009] 本发明的一些实施方式是:

[0010] 1. 药物组合物,包含甘露醇和环苯扎林HCl的低共熔混合物。

[0011] 2. 实施方式1的药物组合物,包含60%-90%环苯扎林HCl和40%-10%甘露醇,按重量计。

[0012] 3. 实施方式2的药物组合物,包含选自下述的环苯扎林HCl和甘露醇的量:60%±2%环苯扎林HCl和40%±2%甘露醇,65%±2%环苯扎林HCl和35%±2%甘露醇,70%±2%环苯扎林HCl和30%±2%甘露醇,75%±2%环苯扎林HCl和25%±2%甘露醇,80%±

2%环苯扎林HCl和20%±2%甘露醇,85%±2%环苯扎林HCl和15%±2%甘露醇,和90%±2%环苯扎林HCl和10%±2%甘露醇,按重量计。

[0013] 4.实施方式3的药物组合物,包含75%±2%环苯扎林HCl和25%±2%甘露醇,按重量计。

[0014] 5.实施方式1-4中任一项的药物组合物,其中环苯扎林HCl:甘露醇摩尔比是1.76±0.1。

[0015] 6.实施方式1-5中任一项的药物组合物,其中环苯扎林HCl是微粒化的环苯扎林HCl。

[0016] 7.实施方式1-6中任一项的药物组合物,还包含碱化剂。

[0017] 8.实施方式7的药物组合物,其中碱化剂是 $K_2HPO_4$ 。

[0018] 9.实施方式7的药物组合物,其中碱化剂是 $Na_2HPO_4$ 。

[0019] 10.实施方式7的药物组合物,其中碱化剂是无水枸橼酸三钠。

[0020] 11.制备实施方式1-10中任一项的低共熔混合物组合物的方法,包括混合环苯扎林HCl和甘露醇或者研磨环苯扎林HCl和甘露醇。

[0021] 12.实施方式11的方法,包括研磨环苯扎林HCl和甘露醇。

[0022] 13.实施方式12的方法,其中环苯扎林HCl和甘露醇在高剪切制粒机中研磨。

[0023] 14.实施方式11的方法,包括混合环苯扎林HCl和甘露醇。

[0024] 15.实施方式14的方法,其中环苯扎林HCl和甘露醇经由压缩来混合。

[0025] 16.实施方式15的方法,其中环苯扎林HCl和甘露醇经由碾压来压缩。

[0026] 17.制备实施方式1-10中任一项的低共熔混合物组合物的方法,包括喷雾干燥环苯扎林HCl和甘露醇。

[0027] 18.实施方式11-17中任一项的方法,其中环苯扎林HCl是微粒化的环苯扎林HCl。

[0028] 19.实施方式11-18中任一项的方法,其中所述药物组合物包含碱化剂。

[0029] 20.实施方式19的方法,其中碱化剂是 $K_2HPO_4$ 。

[0030] 21.实施方式19的方法,其中碱化剂是 $Na_2HPO_4$ 。

[0031] 22.实施方式19的方法,其中碱化剂是无水枸橼酸三钠。

[0032] 23.药物组合物,包含甘露醇和阿米替林HCl的低共熔混合物。

[0033] 24.实施方式23的药物组合物,其中所述低共熔混合物于 $133\pm 3^\circ C$ 熔化。

[0034] 25.实施方式23的药物组合物,包含60%-90%阿米替林HCl和40%-10%甘露醇,按重量计。

[0035] 26.实施方式25的药物组合物,包含选自下述的阿米替林HCl和甘露醇的量:40%±2%阿米替林HCl和60%±2%甘露醇,45%±2%阿米替林HCl和55%±2%甘露醇,50%±2%阿米替林HCl和50%±2%甘露醇,55%±2%阿米替林HCl和45%±2%甘露醇,60%±2%阿米替林HCl和40%±2%甘露醇,65%±2%阿米替林HCl和35%±2%甘露醇,70%±2%阿米替林HCl和30%±2%甘露醇,75%±2%阿米替林HCl和25%±2%甘露醇,80%±2%阿米替林HCl和20%±2%甘露醇,85%±2%阿米替林HCl和15%±2%甘露醇,和90%±2%阿米替林HCl和10%±2%甘露醇,按重量计。

[0036] 27.实施方式26的药物组合物,包含75%±2%阿米替林HCl和25%±2%甘露醇,按重量计。

- [0037] 28. 实施方式26的药物组合物, 包含50%±2%阿米替林HCl和50%±2%甘露醇, 按重量计。
- [0038] 29. 实施方式23-28中任一项的药物组合物, 其中阿米替林HCl是微粒化的阿米替林HCl。
- [0039] 30. 实施方式23-29中任一项的药物组合物, 还包含碱化剂。
- [0040] 31. 实施方式30的药物组合物, 其中碱化剂是 $K_2HPO_4$ 。
- [0041] 32. 实施方式30的药物组合物, 其中碱化剂是 $Na_2HPO_4$ 。
- [0042] 33. 实施方式30的药物组合物, 其中碱化剂是无水枸橼酸三钠。
- [0043] 34. 实施方式1-10和23-33中任一项的药物组合物, 其中甘露醇是 $\beta$ 甘露醇。
- [0044] 35. 实施方式34的药物组合物, 其中该组合物包含环苯扎林HCl并且所述低共熔混合物于 $143.6 \pm 3^\circ C$ 熔化。
- [0045] 36. 实施方式1-10和23-33中任一项的药物组合物, 其中甘露醇是 $\delta$ 甘露醇。
- [0046] 37. 实施方式36的药物组合物, 其中该组合物包含环苯扎林HCl并且所述低共熔混合物于 $134^\circ C \pm 3^\circ C$ 熔化。
- [0047] 38. 制备实施方式23-35中任一项的低共熔混合物组合物的方法, 包括混合阿米替林HCl和甘露醇或者研磨阿米替林HCl和甘露醇。
- [0048] 39. 实施方式38的方法, 包括研磨阿米替林HCl和甘露醇。
- [0049] 40. 实施方式39的方法, 其中阿米替林HCl和甘露醇在高剪切制粒机中研磨。
- [0050] 41. 实施方式38的方法, 包括混合阿米替林HCl和甘露醇。
- [0051] 42. 实施方式41的方法, 其中阿米替林HCl和甘露醇经由压缩来混合。
- [0052] 43. 实施方式42的方法, 其中阿米替林HCl和甘露醇经由碾压来压缩。
- [0053] 44. 制备实施方式23-34和36中任一项的低共熔混合物组合物的方法, 包括喷雾干燥阿米替林HCl和甘露醇。
- [0054] 45. 实施方式38-44中任一项的方法, 其中阿米替林HCl是微粒化的阿米替林HCl。
- [0055] 46. 实施方式38-45中任一项的方法, 其中所述药物组合物包含碱化剂。
- [0056] 47. 实施方式46的方法, 其中碱化剂是 $K_2HPO_4$ 。
- [0057] 48. 实施方式46的方法, 其中碱化剂是 $Na_2HPO_4$ 。
- [0058] 49. 实施方式46的方法, 其中碱化剂是无水枸橼酸三钠。
- [0059] 50. 实施方式11-22和38-49中任一项的方法, 其中所述低共熔混合物组合物包含 $\beta$ 甘露醇。
- [0060] 51. 实施方式50的方法, 其中所述组合物包含环苯扎林HCl并且低共熔混合物于 $143.6 \pm 3^\circ C$ 熔化。
- [0061] 52. 实施方式11-22和38-49中任一项的方法, 其中所述低共熔混合物组合物包含 $\delta$ 甘露醇。
- [0062] 53. 实施方式52的方法, 其中所述组合物包含环苯扎林HCl并且所述低共熔混合物于 $134^\circ C \pm 3^\circ C$ 熔化。

#### 附图说明

- [0063] 图1: 环苯扎林HCl的DSC加热曲线。

- [0064] 图2:环苯扎林HCl+硬脂富马酸钠1:1的DSC加热曲线。
- [0065] 图3:环苯扎林HCl+硬脂富马酸钠的DSC加热曲线,配制剂比率。
- [0066] 图4:环苯扎林HCl+磷酸氢钾1:1的DSC加热曲线。
- [0067] 图5:环苯扎林HCl+磷酸氢钾的DSC加热曲线,配制剂比率。
- [0068] 图6:环苯扎林HCl+交聚维酮(Kollidon CL)1:1的DSC加热曲线。
- [0069] 图7:环苯扎林HCl+硅(胶体)1:1的DSC加热曲线。
- [0070] 图8:环苯扎林HCl+Pearlitol **Flash**®1:1的DSC加热曲线。
- [0071] 图9:环苯扎林HCl+Pearlitol **Flash**®的DSC加热曲线,配制剂比率。
- [0072] 图10:环苯扎林HCl+Opadry Clear 1:1的DSC加热曲线。
- [0073] 图11:环苯扎林HCl+Opadry II Clear 1:1的DSC加热曲线。
- [0074] 图12:DSC加热曲线,相对最终配制剂混合物。
- [0075] 图13:DSC加热曲线,相对时间零的环苯扎林HCl片剂。
- [0076] 图14:DSC加热曲线,相对在40℃的环苯扎林HCl片剂。
- [0077] 图15:DSC加热曲线,相对在50℃贮藏之后的环苯扎林HCl片剂。
- [0078] 图16:环苯扎林HCl的DSC加热曲线。
- [0079] 图17:环苯扎林HCl+无水磷酸钠1:1(混合物A)的DSC加热曲线。
- [0080] 图18:环苯扎林HCl+无水磷酸钠1:1(混合物B)的DSC加热曲线。
- [0081] 图19:环苯扎林HCl+无水磷酸钠1:1(混合物A&B)的DSC加热曲线的比较。
- [0082] 图20:环苯扎林HCl+磷酸钠二水合物1:1(混合物A)的DSC加热曲线。
- [0083] 图21:环苯扎林HCl+磷酸钠二水合物1:1(混合物B)的DSC加热曲线。
- [0084] 图22:环苯扎林HCl+磷酸钠二水合物1:1(混合物A&B)的DSC加热曲线的比较。
- [0085] 图23:环苯扎林HCl+磷酸钠七水合物1:1(混合物A)的DSC加热曲线。
- [0086] 图24:环苯扎林HCl+磷酸钠七水合物1:1(混合物B)的DSC加热曲线。
- [0087] 图25:环苯扎林HCl+磷酸钠七水合物1:1(混合物A&B)的DSC加热曲线的比较。
- [0088] 图26:环苯扎林HCl+枸橼酸钠二水合物1:1(混合物A)的DSC加热曲线。
- [0089] 图27:环苯扎林HCl+枸橼酸钠二水合物1:1(混合物B)的DSC加热曲线。
- [0090] 图28:环苯扎林HCl+枸橼酸钠二水合物1:1(混合物A&B)的DSC加热曲线的比较。
- [0091] 图29:环苯扎林**HCl + Effersoda®Effersoda®**1:1(混合物A)的DSC加热曲线。
- [0092] 图30:环苯扎林**HCl + Effersoda®Effersoda®**1:1(混合物B)的DSC加热曲线。
- [0093] 图31:环苯扎林**HCl + Effersoda®**1:1(混合物A&B)的DSC加热曲线的比较。
- [0094] 图32:环苯扎林HCl+山梨醇1:1(混合物A)的DSC加热曲线。
- [0095] 图33:环苯扎林HCl+山梨醇1:1(混合物B)的DSC加热曲线。
- [0096] 图34:环苯扎林HCl+山梨醇1:1(混合物A&B)的DSC加热曲线的比较。
- [0097] 图35:环苯扎林HCl+山梨醇1:1(混合物B)的重叠XRPD图谱。
- [0098] 图36:环苯扎林HCl+甘露醇1:1(混合物A)的DSC加热曲线。
- [0099] 图37:环苯扎林HCl+甘露醇1:1(混合物B)的DSC加热曲线。

- [0100] 图38:环苯扎林HCl+甘露醇1:1(混合物A&B)的DSC加热曲线的比较。
- [0101] 图39:环苯扎林HCl+无水枸橼酸钠1:1(混合物A)的DSC加热曲线。
- [0102] 图40:环苯扎林HCl+无水枸橼酸钠1:1(混合物A)的DSC加热曲线。
- [0103] 图41:环苯扎林HCl+无水枸橼酸钠1:1(混合物A&B)的DSC加热曲线的比较。
- [0104] 图42:环苯扎林HCl+甘氨酸碳酸二钠1:1(混合物A)的DSC加热曲线。
- [0105] 图43:环苯扎林HCl+甘氨酸碳酸二钠1:1(混合物B)的DSC加热曲线。
- [0106] 图44:环苯扎林HCl+甘氨酸碳酸二钠1:1(混合物A&B)的DSC加热曲线的比较。
- [0107] 图45:环苯扎林HCl+无水枸橼酸钠1:1(混合物A)的FT-IR/ATR重叠谱图。
- [0108] 图46:环苯扎林HCl+无水枸橼酸钠1:1(混合物A)的FT-IR/ATR重叠谱图。
- [0109] 图47:环苯扎林HCl+无水枸橼酸钠1:1(混合物A)的FT-IR/ATR重叠谱图。
- [0110] 图48:环苯扎林HCl+无水枸橼酸钠1:1(混合物A&B)的FT-IR/ATR重叠谱图。
- [0111] 图49:环苯扎林HCl+甘氨酸碳酸二钠1:1(混合物A)的FT-IR/ATR重叠谱图。
- [0112] 图50:环苯扎林HCl+甘氨酸碳酸二钠1:1(混合物A)的FT-IR/ATR重叠谱图。
- [0113] 图51:环苯扎林HCl+甘氨酸碳酸二钠1:1(混合物A)的FT-IR/ATR重叠谱图。
- [0114] 图52:环苯扎林HCl+甘氨酸碳酸二钠1:1(混合物A&B)的FT-IR/ATR重叠谱图。
- [0115] 图53:环苯扎林HCl的DSC加热曲线。
- [0116] 图54:甘露醇 $\beta$ 形式的DSC加热曲线。
- [0117] 图55:环苯扎林HCl和甘露醇的混合物于15%的API的DSC加热曲线。
- [0118] 图56:环苯扎林HCl和甘露醇的混合物于30%的API的DSC加热曲线。
- [0119] 图57:环苯扎林HCl和甘露醇的混合物于40%的API.44的DSC加热曲线。
- [0120] 图58:环苯扎林HCl和甘露醇的混合物于45%的API的DSC加热曲线。
- [0121] 图59:环苯扎林HCl和甘露醇的混合物于50%的API的DSC加热曲线。
- [0122] 图60:环苯扎林HCl和甘露醇的混合物于65%的API的DSC加热曲线。
- [0123] 图61:环苯扎林HCl和甘露醇的混合物于75%的API的DSC加热曲线。
- [0124] 图62:环苯扎林HCl和甘露醇的混合物于80%的API的DSC加热曲线。
- [0125] 图63:环苯扎林HCl和甘露醇的混合物于90%的API的DSC加热曲线。
- [0126] 图64:环苯扎林HCl和甘露醇的混合物于95%的API的DSC加热曲线。
- [0127] 图65:环苯扎林HCl与甘露醇的二元混合物的相图。
- [0128] 图66:熔化焓作为API百分比的函数的图。
- [0129] 图67:环苯扎林HCl的XRPD图。
- [0130] 图68:环苯扎林HCl的XRPD峰(表)。
- [0131] 图69:甘露醇 $\beta$ 形式的XRPD图。
- [0132] 图70:甘露醇 $\beta$ 形式的XRPD峰(表)。
- [0133] 图71:纯化合物和低共熔混合物的重叠XRPD图谱。
- [0134] 图72:纯化合物和混合物的重叠XRPD图谱。
- [0135] 图73:甘露醇峰在 $14.1-15^{\circ}2\theta$ 范围的线性。
- [0136] 图74:API峰在 $12.5-13.3^{\circ}2\theta$ 范围的线性。
- [0137] 图75:阿米替林HCl的DSC加热曲线。
- [0138] 图76:阿米替林HCl+硬脂富马酸钠1:1的DSC加热曲线。

- [0139] 图77:阿米替林HCl+硬脂酸1:1的DSC加热曲线。
- [0140] 图78:阿米替林HCl+甘油二山萿酸酯1:1的DSC加热曲线。
- [0141] 图79:阿米替林HCl+硬脂酸镁1:1的DSC加热曲线。
- [0142] 图80:阿米替林HCl+Pearlitol Flash 1:1的DSC加热曲线。
- [0143] 图81:API+Pearlitol 1:1的DSC加热曲线的低共熔评价。
- [0144] 图82:阿米替林HCl+Pearlitol 200SD/甘露醇1:1的DSC加热曲线。
- [0145] 图83:API+Pearlitol/甘露醇1:1的DSC加热曲线的低共熔评价。
- [0146] 图84:阿米替林HCl+Unipure DW/部分预胶化的玉米淀粉1:1的DSC加热曲线。
- [0147] 图85:阿米替林HCl+交聚维酮-Kollidon CL 1:1的DSC加热曲线。
- [0148] 图86:阿米替林HCl+胶体硅/二氧化硅气凝胶200 1:1的DSC加热曲线。
- [0149] 图87:阿米替林HCl+磷酸氢钠1:1的DSC加热曲线。
- [0150] 图88:阿米替林HCl+碳酸氢钠1:1的DSC加热曲线。
- [0151] 图89:阿米替林HCl+碳酸钠1:1的DSC加热曲线。
- [0152] 图90:阿米替林HCl+磷酸钠十二水合物1:1的DSC加热曲线。
- [0153] 图91:阿米替林HCl+无水磷酸钠1:1的DSC加热曲线。
- [0154] 图92:通过湿法造粒形成的颗粒的SEM。
- [0155] 图93:纯环苯扎林HCl的SEM。
- [0156] 图94:纯甘露醇的SEM。
- [0157] 图95:湿法造粒的低共熔混合物的颗粒尺寸分布。
- [0158] 图96:湿法造粒的低共熔混合物的孔隙体积vs直径。
- [0159] 图97:环苯扎林HCl/甘露醇低共熔混合物的DSC加热曲线。
- [0160] 图98:环苯扎林HCl/甘露醇低共熔混合物的XRPD图。
- [0161] 图99:喷雾干燥的甘露醇的SEM。
- [0162] 图100:喷雾干燥的甘露醇的SEM。
- [0163] 图101:喷雾干燥的甘露醇的DSC加热曲线。
- [0164] 图102:25%环苯扎林HCl重量±75%甘露醇重量(喷雾干燥)的DSC加热曲线。
- [0165] 图103:50%环苯扎林HCl重量±50%甘露醇重量(喷雾干燥)的DSC加热曲线。
- [0166] 图104:75%环苯扎林HCl重量±25%甘露醇重量(喷雾干燥)的DSC加热曲线。
- [0167] 图105:90%环苯扎林HCl重量±10%甘露醇重量(喷雾干燥)的DSC加热曲线。
- [0168] 图106:环苯扎林HCl与 $\delta$ 甘露醇在喷雾干燥之后形成的低共熔混合物的相图。
- [0169] 图107:环苯扎林HCl和喷雾干燥的甘露醇的XRPD图。
- [0170] 图108:下述的重叠XRPD图:25%环苯扎林HCl重量±75%甘露醇重量,喷雾干燥;50%环苯扎林HCl重量±50%甘露醇重量,喷雾干燥;75%环苯扎林HCl重量±25%甘露醇重量,喷雾干燥;和90%环苯扎林HCl重量±10%甘露醇重量,喷雾干燥。
- [0171] 图109:环苯扎林HCl/ $\delta$ 甘露醇低共熔混合物的SEM。
- [0172] 图110:环苯扎林HCl/ $\delta$ 甘露醇低共熔混合物的SEM。
- [0173] 图111:喷雾干燥的低共熔混合物的颗粒尺寸分布。
- [0174] 图112:喷雾干燥的低共熔混合物的孔隙体积vs直径。
- [0175] 图113:25%甘露醇+75%环苯扎林HCl(喷雾干燥);和环苯扎林HCl的XRPD图。

- [0176] 图114:25%甘露醇+75%环苯扎林HCl(喷雾干燥);和环苯扎林HCl的XRPD图。
- [0177] 图115:25%甘露醇+75%环苯扎林HCl(喷雾干燥);环苯扎林HCl;和喷雾干燥的甘露醇的XRPD图。
- [0178] 图116:25%甘露醇+75%环苯扎林HCl(喷雾干燥);环苯扎林HCl;和喷雾干燥的甘露醇的XRPD图。
- [0179] 图117:环苯扎林HCl在不同pH的理论离子化。
- [0180] 图118:湿法造粒的(WG)环苯扎林低共熔混合物在下述中的溶解试验:1) 乙酸钠和氯化钠;2) 磷酸二氢钾;3) 焦磷酸四钠,和4) 乙酸钠,在pH 4.5,于60分钟内。
- [0181] 图119:环苯扎林HCl(API);湿法造粒(WG)形成的环苯扎林HCl/甘露醇低共熔混合物;干法混合(MIX)形成的环苯扎林HCl/甘露醇低共熔混合物;和喷雾干燥(SD)形成的环苯扎林HCl/甘露醇低共熔混合物的溶解试验:在焦磷酸四钠和甲基纤维素中,于pH 4.5,在6小时内。
- [0182] 图120:在图119首个60分钟内的溶解试验的详细描述。
- [0183] 发明详述
- [0184] 除非本文另有定义,本申请中使用的科学和技术术语应具有本领域普通技术人员所一般理解的含义。一般来说,针对本文描述的药理学,细胞和组织培养,分子生物学,细胞和癌生物学,神经生物学,神经化学,病毒学,免疫学,微生物学,遗传学和蛋白质和核酸化学所使用的技术和命名是本领域中熟知和一般使用的那些。
- [0185] 除非另有指定,本发明的方法和技术一般根据本领域熟知的并且描述于各种一般和更特定的参考文献的常规方法进行,所述参考文献在本说明书通篇中有引用和讨论。
- [0186] 本文所用的化学术语根据本领域常规用法来使用,诸如“The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms”,Parker S.,Ed.,McGraw-Hill,San Francisco,C.A.(1985)。
- [0187] 本申请中提及的上述全部内容和任何其它的公开、专利和公开的专利申请通过援引具体并入本文。在矛盾的情况,以包括其特定定义的本申请说明书为准。
- [0188] 在本说明书通篇,措辞“包含”或变化比如“包含”或“涵盖”应理解为意指包含入所述的整体(或组分)或一组整体(或组分),但不排除任何其它的整体(或组分)或一组整体(或组分)。
- [0189] 单数形式“一个”、“一种”和“一”包括复数,除非另外清楚指明。
- [0190] 术语“包括”用来指“包括但不限于。”“包括”和“包括但不限于”可互换地使用。
- [0191] “患者”、“受试者”或“个体”可互换地使用并且是指人类或非人类动物。这些术语包括哺乳动物比如人类、灵长类、牲畜动物(包括牛、猪等),伴侣动物(例如犬、猫等)和啮齿类(例如小鼠和大鼠)。
- [0192] “治疗”病症或患者是指采取获得有益或希望结果包括临床结果的步骤。有益或希望的临床结果包括但不限于与如本文描述的疾病或病症有关的一种或多种症状的减轻或改善。
- [0193] “给予”或“给药”物质、化合物或试剂至受试者能够用本领域技术人员已知的各种方法之一来进行。例如,化合物或试剂能够舌下或鼻内,通过吸入肺或直肠地给予。给予还能够进行例如1次、多次和/或在一个或多个延长的时间段进行。在某些方面,给药包括直接

给药包括自身给药,和间接给药包括开出药物处方。例如,如本文所用,医师指导患者自身给予药物,或通过他人给予药物和/或向患者提供向患者给予药物的药物处方。

[0194] 在固体药物产品配制剂中,在药物物质与赋形剂之间的可能相互作用的知识是预测化学和物理稳定性的关键之处。

[0195] 赋形剂常常能够修饰API的生物学活性和化学稳定性,原因在于溶解或化学结构发生改变。在某些情况下,赋形剂能够改善随时间的化学稳定性特征和避免最终剂型的不希望的物理行为。

[0196] 低共熔混合物系统是化合物或具有单一化学成分的要素的混合物,其在比该相同成分构成的任何其它组合物更低的温度熔化。包含低共熔混合物的组合物称为低共熔混合物组合物并且其熔化温度称为低共熔温度。为了定义低共熔混合物组合物,应通过分析不同的化合物比率来建立二元相图。

[0197] 低共熔混合物对片剂特性的效果显示的是,压实提供足以使得低共熔混合物形成的紧密接触和相互溶解度。低共熔混合物组合物常常具有比其非低共熔混合物对应物更高的稳定性和/或溶解速率。因为低共熔混合物增强溶解,它们能够用来增加在固体分散体和分散体系统中的渗透性。然而,在开发某些成片剂型时,不希望的低共熔混合物形成(在制备操作比如湿法造粒期间)能够导致片剂的不希望的物理或化学特征变化,比如低共熔混合物的低熔化温度、粘着、不可预测的硬度、不稳定性或难以加速评价稳定性。

[0198] 甘露醇和山梨醇是一般用于固体药物产品中的赋形剂。甘露醇和山梨醇是6-碳糖醇异构体。糖醇是氢化碳水化合物,其羰基已被还原为伯羟基或仲羟基。其它6-碳糖醇包括肌醇,半乳糖醇,岩藻糖醇和艾杜糖醇。

[0199] 尽管甘露醇和山梨醇能够包括在药物组合物中,但一般是因为它们提供品质的益处比如甜味或口中的清凉效果且是物理惰性的。从而出人意料的是,发现甘露醇与环苯扎林HCl和与阿米替林HCl形成低共熔混合物组合物。通过对比,山梨醇溶解环苯扎林HCl和不形成低共熔混合物,这强调低共熔混合物形成的不可预测性和与甘露醇形成的低共熔混合物的保护性效果。不受理论限制,可能的是甘露醇和环苯扎林HCl的两个共穿透晶格为环苯扎林HCl提供对水化和其它化学相互作用的保护。

[0200] 化合物

[0201] 用于本发明实施方式的化合物包括环苯扎林HCl和阿米替林HCl。在某些实施方式中,化合物是微粒化的。在备择实施方式中,化合物不是微粒化的。在某些实施方式中,化合物可以存在于一种或多种晶体同种型中。

[0202] 如本文所用,“环苯扎林HCl”是指环苯扎林的药学上可接受的环苯扎林盐酸盐。

[0203] 如本文所用,“阿米替林HCl”是指阿米替林的药学上可接受的阿米替林盐酸盐。

[0204] 低共熔混合物组合物

[0205] 在某些实施方式中,本发明提供包含甘露醇和活性药物成分的低共熔混合物的药物组合物。在某些实施方式中,活性药物成分是环苯扎林HCl或阿米替林HCl。

[0206] 在某些实施方式中,本发明提供包含甘露醇和环苯扎林HCl的低共熔混合物的药物组合物。在某些实施方式中(例如,在组合物包含 $\beta$ 甘露醇低共熔混合物的情况下),低共熔混合物具有 $143.6 \pm 3^\circ\text{C}$ 的熔化温度。在某些实施方式中,低共熔混合物的熔化温度是大约 $135.6^\circ\text{C}$ ,  $136.6^\circ\text{C}$ ,  $137.6^\circ\text{C}$ ,  $138.6^\circ\text{C}$ ,  $139.6^\circ\text{C}$ ,  $140.6^\circ\text{C}$ ,  $141.6^\circ\text{C}$ ,  $142.6^\circ\text{C}$ ,  $143.6^\circ\text{C}$ ,

144.6℃, 145.6℃, 146.6℃, 147.6℃, 148.6℃, 149.6℃, 150.6℃, 151.6℃, 152.6℃, 或 153.6℃。在某些实施方式中(例如,在组合物包含 $\delta$ 甘露醇低共熔混合物的情况下),低共熔混合物具有 $134\pm 3^\circ\text{C}$ 的熔化温度。在某些实施方式中(例如,在组合物包含 $\delta$ 甘露醇低共熔混合物),低共熔混合物的熔化温度是大约 $124^\circ\text{C}$ ,  $125^\circ\text{C}$ ,  $126^\circ\text{C}$ ,  $127^\circ\text{C}$ ,  $128^\circ\text{C}$ ,  $129^\circ\text{C}$ ,  $130^\circ\text{C}$ ,  $131^\circ\text{C}$ ,  $132^\circ\text{C}$ ,  $133^\circ\text{C}$ ,  $134^\circ\text{C}$ ,  $135^\circ\text{C}$ ,  $136^\circ\text{C}$ ,  $137^\circ\text{C}$ ,  $138^\circ\text{C}$ ,  $139^\circ\text{C}$ ,  $140^\circ\text{C}$ ,  $141^\circ\text{C}$ ,  $142^\circ\text{C}$ ,  $143^\circ\text{C}$ , 或  $144^\circ\text{C}$ 。在特别的实施方式中,低共熔混合物的熔化温度是熔化开始的温度。在备择实施方式中,低共熔混合物的熔化温度是观察到最大熔化的温度。在某些实施方式中,组合物包含大于5%的环苯扎林HCl和小于95%的甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含1%-5%的环苯扎林HCl和99%-95%的甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含5%-10%的环苯扎林HCl和95%-90%的甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含10%-20%的环苯扎林HCl和90%-80%的甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含10%-90%的环苯扎林HCl和90%-10%的甘露醇,按重量计,例如60%-90%的环苯扎林HCl和40%-10%的甘露醇或70%-80%的环苯扎林HCl和30%-20%的甘露醇,按重量计。示范性组合物包含 $60\pm 2\%$ 环苯扎林HCl和 $40\pm 2\%$ 甘露醇, $65\pm 2\%$ 环苯扎林HCl和 $35\pm 2\%$ 甘露醇, $70\pm 2\%$ 环苯扎林HCl和 $30\pm 2\%$ 甘露醇, $75\pm 2\%$ 环苯扎林HCl和 $25\pm 2\%$ 甘露醇, $80\pm 2\%$ 环苯扎林HCl和 $20\pm 2\%$ 甘露醇, $85\pm 2\%$ 环苯扎林HCl和 $15\pm 2\%$ 甘露醇,和 $90\pm 2\%$ 环苯扎林HCl和 $10\pm 2\%$ 甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含 $75\pm 10\%$ 环苯扎林HCl和 $25\pm 10\%$ 甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含 $75\pm 2\%$ 环苯扎林HCl和 $25\pm 2\%$ 甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含75%环苯扎林HCl和25%甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含环苯扎林HCl和甘露醇,其中环苯扎林HCl:甘露醇摩尔比为 $1.70\pm 0.1$ 至 $1.80\pm 0.1$ 。在某些实施方式中,所述摩尔比是约1.6至2.0。在特别的实施方式中,所述摩尔比是 $1.70\pm 0.1$ ,  $1.71\pm 0.1$ ,  $1.72\pm 0.1$ ,  $1.73\pm 0.1$ ,  $1.74\pm 0.1$ ,  $1.75\pm 0.1$ ,  $1.76\pm 0.1$ ,  $1.77\pm 0.1$ ,  $1.78\pm 0.1$ ,  $1.79\pm 0.1$ , 或  $1.80\pm 0.1$ 。在某些实施方式中,所述摩尔比是 $1.60\pm 0.5$ ,  $1.65\pm 0.5$ ,  $1.70\pm 0.5$ ,  $1.75\pm 0.5$ ,  $1.80\pm 0.5$ ,  $1.85\pm 0.5$ ,  $1.90\pm 0.5$ ,  $1.95\pm 0.5$ , 或  $2.0\pm 0.5$ 。在某些实施方式中,所述摩尔比是 $1.76\pm 0.1$ 。在某些实施方式中,所述摩尔比是 $1.76\pm 0.5$ 。

[0207] 在某些实施方式中,本发明提供药物组合物,包含甘露醇和阿米替林HCl的低共熔混合物。在某些实施方式中,组合物具有 $133\pm 3^\circ\text{C}$ 的熔化温度。在某些实施方式中,组合物的熔化温度是大约 $125^\circ\text{C}$ ,  $126^\circ\text{C}$ ,  $127^\circ\text{C}$ ,  $128^\circ\text{C}$ ,  $129^\circ\text{C}$ ,  $130^\circ\text{C}$ ,  $131^\circ\text{C}$ ,  $132^\circ\text{C}$ ,  $133^\circ\text{C}$ ,  $134^\circ\text{C}$ ,  $135^\circ\text{C}$ ,  $136^\circ\text{C}$ ,  $137^\circ\text{C}$ ,  $138^\circ\text{C}$ ,  $139^\circ\text{C}$ ,  $140^\circ\text{C}$ ,  $141^\circ\text{C}$ ,  $142^\circ\text{C}$ , 或  $143^\circ\text{C}$ 。在特别的实施方式中,低共熔混合物的熔化温度是熔化开始的温度。在备择实施方式中,低共熔混合物的熔化温度是观察到最大熔化的温度。在某些实施方式中,组合物包含大于5%阿米替林HCl和小于95%甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含1%-5%阿米替林HCl和99%-95%甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含5%-10%阿米替林HCl和95%-90%甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含10%-20%阿米替林HCl和90%-80%甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含10%-90%阿米替林HCl和90%-10%甘露醇,按重量计,例如60%-90%阿米替林HCl和40%-10%甘露醇或70%-80%阿米替林HCl和30%-20%甘露醇,按重量计。示范性组合物包含 $60\pm 2\%$ 阿米替林HCl和 $40\pm 2\%$ 甘露醇, $65\pm 2\%$ 阿米替林HCl和 $35\pm 2\%$ 甘露醇, $70\pm 2\%$ 阿米替林HCl和 $30\pm 2\%$ 甘露醇,

75%±2%阿米替林HCl和25%±2%甘露醇,80%±2%阿米替林HCl和20%±2%甘露醇,85%±2%阿米替林HCl和15%±2%甘露醇,和90%±2%阿米替林HCl和10%±2%甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含75%±10%阿米替林HCl和25%±10%甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含75%±2%阿米替林HCl和25%±2%甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含75%阿米替林HCl和25%甘露醇,按重量计。在某些实施方式中,组合物包含阿米替林HCl和甘露醇,其中阿米替林HCl:甘露醇摩尔比 $1.70 \pm 0.1$ 至 $1.80 \pm 0.1$ 。在某些实施方式中,所述摩尔比是 $1.70 \pm 0.1$ , $1.71 \pm 0.1$ , $1.72 \pm 0.1$ , $1.73 \pm 0.1$ , $1.74 \pm 0.1$ , $1.75 \pm 0.1$ , $1.76 \pm 0.1$ , $1.77 \pm 0.1$ , $1.78 \pm 0.1$ , $1.79 \pm 0.1$ ,或 $1.80 \pm 0.1$ 。在某些实施方式中,所述摩尔比是 $1.76 \pm 0.1$ 。

[0208] 本发明低共熔混合物组合物的又一益处是增加含环苯扎林HCl的片剂的稳定性。在某些实施方式中,本发明提供药物组合物,包含环苯扎林HCl和甘露醇或者阿米替林HCl和甘露醇,其中与不含甘露醇的相同片剂例如包含山梨醇而非甘露醇的片剂相比,片剂形式的组合物具有增加的稳定性。实际上,含有环苯扎林HCl、 $K_2HPO_4$ 和甘露醇的片剂在40°C和75%相对湿度稳定3个月。通过对比,在相同条件储存的含有环苯扎林HCl、 $K_2HPO_4$ 和山梨醇的片剂在达到甚至1周之前就崩解。

[0209] 在某些实施方式中,本发明提供包含环苯扎林HCl和甘露醇或者阿米替林HCl和甘露醇的药物组合物,其中与单独的或在含有一种或多种并非碱化剂的赋形剂的配制剂中的环苯扎林HCl或阿米替林HCl相比,所述组合物具有稳定片剂的增加的溶解速率。例如,在 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 与100mL的50mM柠檬酸盐(pH 4)混合的情况下,组合物于5分钟能够展示大于55%,大于50%,大于45%,大于40%,大于35%,大于30%,或大于25%的溶解。例如,在 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 与100mL的50mM柠檬酸盐(pH 4)混合的情况下,组合物于10分钟能够展示大于80%,大于75%,大于65%,大于60%,大于55%,大于50%的溶解。例如,在 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 与100mL的50mM柠檬酸盐(pH 4)混合的情况下,组合物于240分钟能够展示大于80%,大于75%,大于65%,大于60%,大于55%,大于50%的溶解。

[0210] 甘露醇能够以3种多晶型的状态结晶: $\alpha$ , $\beta$ ,和 $\delta$ 。这3种形式的特点能够是X射线粉末衍射,并且各多晶型物具有不同的熔点。参见例如Sharma和Kalonia, AAPS PharmaSciTech 5(1):E10(2004)。比观察到环苯扎林HCl和甘露醇( $\beta$ 多晶型物)的第一低共熔混合物甚至更出人意料的是观察到与不同多晶型形式甘露醇( $\delta$ 多晶型物)的第二低共熔混合物。包含 $\delta$ 甘露醇和环苯扎林HCl或阿米替林HCl的低共熔混合物(本文也称为“ $\delta$ 甘露醇低共熔混合物”)相对包含 $\beta$ 甘露醇和环苯扎林HCl或阿米替林HCl的低共熔混合物(本文也称为“ $\beta$ 甘露醇低共熔混合物”)具有数种优势。在它们当中尤其是比 $\beta$ 甘露醇低共熔混合物更低的熔点和相对 $\beta$ 甘露醇低共熔混合物增加的溶解。

[0211] 在某些实施方式中,本发明提供包含环苯扎林HCl和甘露醇或阿米替林HCl和甘露醇的低共熔混合物药物组合物,其中甘露醇呈其 $\beta$ 多晶型形式。在某些实施方式中,本发明提供包含环苯扎林HCl和甘露醇或阿米替林HCl和甘露醇的低共熔混合物药物组合物,其中甘露醇呈其 $\delta$ 多晶型形式。在某些实施方式中,包含 $\beta$ 多晶型形式甘露醇的药物组合物是舌下组合物。在某些实施方式中,包含 $\beta$ 多晶型形式甘露醇的药物组合物是口服组合物。在某些实施方式中,包含 $\delta$ 多晶型形式甘露醇的药物组合物是舌下组合物。在某些实施方式中,包含 $\delta$ 多晶型形式甘露醇的药物组合物是口服组合物。在组合物是口服组合物的特别实施

方式中,口服组合物生物等价于5mg环苯扎林HCl口服片剂(例如弗来瑞尔5mg)。在组合物是口服组合物的特别实施方式中,口服组合物生物等价于10mg环苯扎林HCl口服片剂(例如弗来瑞尔10mg)。弗来瑞尔片剂由羟基丙基纤维素,羟基丙基甲基纤维素,铁氧化物,乳糖,硬脂酸镁,淀粉,和二氧化钛构成。在普通健康志愿者中剂量给药10mg t.i.d.的情况下,稳态AUC(在剂量给药之后4天)是177ng.hr/mL(范围80-319ng.hr/mL)而Cmax是25.9ng/mL(范围12.8-46.1ng/mL)。经口给予环苯扎林的额外的药代动力学特性能够参见例如Winchell et al.,J Clin Pharmacol.42(1):61-9(2002)and Hucker et al.,J Clin Pharmacol.17(11-12):719-27(1977)。

[0212] 在某些实施方式中,本发明提供包含甘露醇和环苯扎林HCl的低共熔混合物的组合物。在某些实施方式中,本发明提供包含甘露醇和阿米替林HCl的低共熔混合物的组合物。本领域技术人员将理解这些组合物可以适于以各种方式比如本文描述的那些来给药。例如,组合物可以适于经口给药(给药,其中环苯扎林或阿米替林在胃肠道中吸收),或经粘膜吸收(例如舌下、颊或鼻内吸收,或通过吸入)。

[0213] 制备低共熔混合物组合物的方法

[0214] 本领域技术人员将理解本发明低共熔混合物组合物能够按照许多已知方法中的任一种来制备。在某些实施方式中,本发明提供产生本发明低共熔混合物组合物的方法,包括研磨API(环苯扎林HCl或阿米替林HCl)和甘露醇,混合API(环苯扎林HCl或阿米替林HCl)和甘露醇,或其组合。例如,API和甘露醇能够在玛瑙研钵中研磨或在高剪切制粒机中混合。高剪切混合用高速叶轮和切碎刀片均匀混合各成分来合并干燥粉末。某些颗粒尺寸减小是可能的,原因在于剪切力和混合叶片的高速度。API和甘露醇也能够在**Turbula®**摇动器-搅拌器中研磨和混合。在某些实施方式中,API和甘露醇能够经由压缩例如经由碾压来混合。碾压迫使细粉末进入两个相反旋转的轧辊之间并将原料挤压为密实固体或片(称为薄片)。降低薄片的尺寸直至它们达到希望的颗粒尺寸。在某些实施方式中,能够熔化甘露醇和与环苯扎林HCl或阿米替林HCl混合以形成低共熔混合物组合物。在某些实施方式中,API是微粒化的API(例如微粒化的环苯扎林HCl或微粒化的阿米替林HCl)。

[0215] 在某些实施方式中,本发明提供产生本发明低共熔混合物组合物的方法,包括喷雾干燥API(环苯扎林HCl或阿米替林HCl)和甘露醇的溶液。本领域技术人员将理解喷雾干燥是惯例,和喷雾干燥的参数能够不加过度实验地确定。例如,喷雾干燥能够在下述条件中任意下进行:

[0216] T入口(°C):120

[0217] T出口(°C):73-76

[0218] 加料速率(ml/min):4

[0219] 流速(L/h):600

[0220] 吸入(100%):100

[0221]  $\delta$ 压力(毫巴):2-10

[0222] 这些条件也可以扩大规模以提供更高通量的制备。

[0223] 检测低共熔混合物组合物的方法

[0224] 检测低共熔混合物组合物的方法是熟知的。本领域技术人员将理解低共熔混合物组合物能够通过这些方法中的任意来检测。例如,快速示差扫描量热法("DSC")能够用来检

测低共熔熔点:评价从低共熔混合物熔化记录的热量并将其与低共熔混合物组合物的熔化热比较。在DSC缓慢扫描期间,坩埚中增加的温度促进低共熔混合物的形成,甚至在两种组分(比如甘露醇和环苯扎林HC1)可以在实验开始之前并未混合的情况下亦是如此。与之相对,快速DSC扫描减少低共熔混合物组合物能够在坩埚中形成的时间,原因在于坩埚内的温度在分析期间快速增加并且快速达到甘露醇熔化的值。又一有用方法是测量压实力vs.DSC低共熔熔点。在该方法中,混合物用已知比率制备,然后使其经受充分定义的压实力。然后进行DSC分析,然后记录低共熔混合物熔化的热vs力,并作图。将这些值与用低共熔混合物比率获得的那些比较,提供低共熔混合物在配制剂中的百分比。

[0225] 能够用来检测低共熔混合物在组合物中的量的额外方法是比较抗拉强度和压缩力。在该方法中,片剂仅用甘露醇和API制备,使用不同的压缩力。对于制备的各片剂,校正形成的低共熔混合物的百分比vs片剂的抗拉强度。在抗拉强度与紧密接触面积之间存在成比例的线性相关。该相关的斜率提供形成的低共熔混合物的百分比。

[0226] 在低共熔混合物组合物在制剂中的百分比与组合物中粉末的孔隙率之间存在线性相关。在该方法中,标准曲线能够产生如下:用不同比率的组分制备样品,其中组分中的至少一种具有各种不同的颗粒尺寸,测量比表面积和粉末的孔隙率,并且将孔隙率对低共熔混合物百分比作图。因为两个参数之间存在线性相关,该相关的斜率通过对低共熔混合物的记录提供形成的低共熔混合物的百分比。

[0227] 溶解速率也能够用来检测低共熔混合物的百分比,原因在于低共熔混合物可以具有更高的溶解度和更高的生物利用度。在该方法中,计算单一组分的内在溶解速率(在经定义且适当的介质中用盘式样品架),随后计算低共熔混合物的溶解速率。基于热力学参数(熵),低共熔混合物应具有比其它混合物更快的溶解速率。通过这些分析,也可能获得有关片剂在生物利用度方面效能的信息。该途径也能够评价低共熔混合物vs单独组分的混合物的更高生物利用度。

[0228] 扫描电子显微镜(SEM)能够用来各纯组分、低共熔混合物和混合物的扫描EM,和通过指出不同形状的颗粒观察不同的晶体形态。

[0229] 给予低共熔混合物组合物的方法

[0230] 给予药物本发明组合物至受试者的适当方法将取决于例如受试者年龄,受试者在给予时间活动或不活动,受试者在给予时间是否经历疾病或条件的症状,症状的程度,和API的化学和生物学特性(例如溶解度、可消化性、生物利用度、稳定性和毒性)。在某些实施方式中,给予药物组合物用于口服或经粘膜吸收。

[0231] 给予组合物用于口服吸收的方法是本领域熟知的。例如,组合物可以通过片剂、胶囊、丸剂或粉末口服给予。在这些实施方式中,组合物在吞咽之后通过胃肠道吸收。在某些实施方式中,组合物缺少薄膜或膜(例如半透性膜)。

[0232] 给予组合物用于经粘膜吸收的方法是本领域熟知的。例如,可以给予组合物用于通过含化片剂、糖锭、颊用粉末和颊用喷雾溶液来进行颊吸收。可以给予组合物用于通过舌下片剂、舌下膜、液体、舌下粉末和舌下喷雾溶液来进行舌下吸收。在某些实施方式中,组合物缺少薄膜或膜(例如半透性膜)。可以给予组合物用于通过鼻喷雾剂来进行鼻内吸收。可以给予组合物用于通过雾化组合物和可吸入干燥粉末来进行肺吸收。因为甘露醇粉末是U.S.的吸入产品(商品名:**Aridol®**;Pharmaxis Ltd.),吸入剂可以是特别有益的给药形

式。在经由喷雾剂或雾化组合物给予时,组合物可以用盐水制备为溶液,采用苯甲醇或其它适宜的防腐剂,或包括增强生物利用度的吸收促进剂,碳氟化合物,和/或其它溶剂化或分散剂。

[0233] 剂量和剂量给药方案能够通过本领域技术人员根据待治疗受试者的需要来确定。本领域技术人员可以考虑的因素是比如受试者的年龄或重量,待治疗的疾病或病症的严重性,和受试者对治疗的应答。本发明组合物能够例如按需或每日给予。在某些实施方式中,组合物能够在睡眠之前立即或在睡眠之前数小时给予。在睡眠之前给药可以是有益的,原因在于其在治疗的疾病或病症的症状开始之前提供治疗效果。剂量给药可以发生在变化时间间隔内。例如,剂量给药方案可以持续1周,2周,3周,4周,5周,6周,7周,8周,9周,10周,11周,12周或更长。在某些实施方式中,剂量给药方案将持续1个月,2个月,3个月,4个月,5个月,6个月,7个月,8个月,9个月,10个月,11个月,12个月或更长。

[0234] 治疗用途

[0235] 本发明药物组合物可以用于治疗或预防纤维肌痛综合征也称为纤维织炎的发展(参见,例如,Moldofsky等人,.J Rheumatol 38(12):2653-2663(2011)和Thomas,J Rheumatol 38(12):2499-2500(2011))。纤维肌痛是慢性的非炎性风湿病。The American College of Rheumatology(ACR)在1990年公开了纤维肌痛的分级标准(Wolfe,F.,et al., Arthritis and Rheumatism 33:160-172(1990))。随后,对于ACR标准的修改被公开(Wolfe et al.,J Rheumatol 38(6):1113-22(2011))。诊断标准也被国际工作组网络公开,称为“Outcome Measures in Rheumatology”临床试验或OMERACT(Mease P,et al.J Rheumatol.2009;36(10):2318-29.)。纤维肌痛传统地表征为僵硬或弥漫性痛,疼痛,肌痛,睡眠失调或疲劳。疼痛一般是广泛的且一般集中在特定的“脆弱点”,其在被触摸时可以带来广泛的疼痛和肌肉痉挛。其它症状包括精神和情绪失调比如注意力不集中和易怒,神经精神症状比如抑郁和焦虑,关节肿胀,头痛,麻木。纤维肌痛与未使精神恢复的睡眠,疲倦,睡意,反流,意识模糊和认知受损包括多任务处理困难有关。纤维肌痛也常常与睡眠障碍,疲劳,非恢复性睡眠,焦虑和抑郁共病。本发明的组合物和方法能够用来治疗上述病症中的任一种及其任意组合。

[0236] 一些从业者将纤维肌痛进一步分类两类—原发性纤维肌痛或继发-伴随纤维肌痛。一般地,原发性纤维肌痛综合征能够视为不存在又一显著病症时发生的纤维肌痛,而继发-伴随纤维肌痛能够视为在存在又一显著医学障碍时发生的纤维肌痛,所述医学障碍可以由患者纤维肌痛引起的或仅与其有关。继发或伴随的纤维肌痛能够包括患者中的纤维肌痛,其患有经典或明确类风湿性关节炎,膝或手骨关节炎,腰痛综合征,颈痛综合征,癌痛综合征,颞颌关节病症,偏头痛,绝经,创伤后应激障碍和间质膀胱炎或疼痛性膀胱综合征(或其组合)。

[0237] 本发明组合物也可以用于治疗或预防创伤性事件之后的PTSD症状的发展(起始、实变或永久化)。创伤性事件定义为直接个人经验,其牵涉真实或威胁性的死亡或严重伤害,或对个体完整性的其它威胁,或见到牵涉死亡、伤害或威胁他人物理完整性的事件;或知晓出乎意料或暴力的死亡,严重伤害,或家庭成员或其它关系密切者经历的死亡威胁或伤害。直接经历的创伤性事件包括但不限于军事格斗,暴力人身袭击(性袭击、物理侵袭、抢劫、劫夺),被绑架,被劫持为人质,恐怖分子侵袭,折磨,监禁为战争或集中营囚犯,天然或

人为灾难,严重汽车事故,或诊断患有威胁生命的疾病。对于儿童,性创伤性事件可以包括发展不适当的性经验而无威胁或真实的暴力或伤害。见到的事件包括但不限于观察他人由于暴力袭击、事故、战争或灾难的严重伤害或非自然死亡或者出乎意料地见到尸体或身体部分。知晓他人经历的事件可以包括但不限于暴力人身袭击,严重事故,或家庭成员或亲密朋友经历的严重伤害,知晓家庭成员或亲密朋友的突然的出乎意料的死亡,或知晓孩子患生命威胁的疾病。如果应激原是人类原因(例如折磨或强奸),则障碍可以是特别严重的或长期持续的。PTSD症状的引发一般在创伤性事件后立即发生,在此期间PTSD症状出现并且变得日渐严重。关于PTSD如何发展的一种理论是,存在一种“学习”或强化过程,在此期间创伤记忆在头脑中根深蒂固。由于这些记忆变得更固定(称为实变的过程),症状比如闪回和噩梦的严重性和频率增加。在该关键时间期间的干预可以预防一些患者发展出充分发展的PTSD。PTSD症状的实变一般在创伤性事件后数周和数月期间发生。人关于事件的记忆变得固结为高度生动且牢固的记忆,其以增加的频率再次经验比如闪回或噩梦。在该时间期间,觉醒过度症状和回避行为能够变得日渐严重和使人无能力。一旦创伤性记忆固结则发生PTSD症状的永久化,并且再次经历的症状(闪回和噩梦)和觉醒过度症状变得持续且保持在功能上使患者无能力的水平。

[0238] 本发明组合物可以用来在创伤性事件之后各种时间间隔治疗不同阶段的PTSD发展。例如,治疗PTSD的初始阶段可以需要在创伤性事件之后快速给药本发明组合物,例如在第一周内,在第二周内,在第三周内,或在第四周内或更晚。通过对比,在治疗PTSD的实变阶段时,本领域技术人员能够在创伤性事件之后较晚和在症状发展期间较晚地给予本发明组合物,例如在第一个月内,在第二个月内,或在第三个月内或更晚。PTSD的永久化阶段可以用本发明组合物治疗,在创伤性事件之后3个月或更长给予,例如在第三个月内,在第四个月内,在第五个月内或更晚。作为初始、实变或永久化阶段治疗的结果,PTSD症状将被改善或消除。

[0239] 本发明组合物也能够用来治疗外伤性脑损伤(TBI)。TBI与睡眠障碍,睡眠失调,疲劳,非恢复性睡眠,焦虑和抑郁有关。本发明的组合物和方法也能够用来治疗上述病症中的任一种,与治疗TBI组合或独立于治疗TBI。

[0240] 本发明组合物也能够用于慢性创伤性脑病(CTE)。CTE与睡眠障碍,睡眠失调,疲劳,非恢复性睡眠,焦虑和抑郁有关。本发明的组合物和方法也能够用来治疗上述病症中的任一种,与治疗CTE组合或独立于治疗CTE。

[0241] 本发明的组合物和方法可以用来治疗睡眠障碍或睡眠失调。“睡眠障碍”可以是四种主要类别的睡眠功能障碍中的任一种(DSM-IV, pp.551-607;也参见The International Classification of Sleep Disorders:(ICSD)Diagnostic and Coding Manual,1990, American Sleep Disorders Association)。一个类别的原发睡眠障碍包含不由又一精神障碍、物质或一般医学病症导致的睡眠障碍。它们包括而限于原发失眠症,原发睡眠过度,发作性睡病,生理节律睡眠障碍,梦魇障碍,夜惊症,梦游症障碍,REM睡眠行为障碍,睡眠瘫痪,昼/夜反转和其它有关的障碍;物质诱发的睡眠障碍;和一般医学病症导致的睡眠障碍。原发失眠症非恢复性睡眠由DSM-IV-TR描述为原发失眠症的类型,其中主要问题是缺乏精神的或精神未恢复的觉醒感觉。第二类别包含可归因于物质、包括药物和药物滥用的那些睡眠障碍。第三类别包含一般医学病症对睡眠/觉醒系统的作用导致的睡眠失调。第四

类别的睡眠障碍包含可鉴定的精神障碍比如情绪或焦虑障碍导致的那些。第五类别的睡眠障碍包含描述为非恢复性睡眠的那些。DSM-IV-TR中非恢复性睡眠的一个定义是原发失眠症类型(A1.3),其中主要问题是没有精神的或精神未恢复的觉醒感觉。各类别睡眠障碍的症状是本领域已知的。“睡眠紊乱”可以是精神恢复性睡眠的病损。上述临床诊断可以基于患者自身描述清醒时的疲劳感觉或患者报告低劣睡眠质量来进行。所述良好睡眠质量的阻碍可以描述为浅睡眠或频繁觉醒,其可以与周期交替模式(CAP)A2或A3速率或周期持续时间或标准化的CAP A2+A3增加,该增加取决于非REM睡眠的CAP(A2+A3)/CAP(A1+A2+A3)(参见例如Moldofsky等人,J Rheumatol 38(12):2653-2663(2011)和Thomas,J Rheumatol 38(12):2499-2500(2011)),非REM睡眠中的 $\alpha$ 节律污染,或在更深的身体恢复性睡眠期间缺少 $\delta$ 波有关。所述“睡眠失调”可以或可以不上升至如DSM-IV中所定义的“睡眠障碍”水平,但是它们可以共享一种或多种共同症状。睡眠失调的症状是本领域已知的。在已知症状中包括迷乱感,疲倦,感觉衰弱和在清醒时间期间集中注意力困难。可以用本发明方法和组合物治疗的睡眠相关性病症尤其是睡眠障碍(例如,内在睡眠障碍比如主观感觉性失眠,心理生理性失眠症,自发失眠症,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征,中枢型睡眠呼吸暂停综合征,中央肺泡通气不足综合征,不宁腿综合征,和周期性肢体运动障碍;外部睡眠障碍比如环境睡眠障碍,调节睡眠障碍,受限睡眠障碍,兴奋剂-依赖性睡眠障碍,醇依赖性睡眠障碍,毒素诱导的睡眠障碍,有关睡眠开始的障碍,催眠药依赖性睡眠障碍,不适当的睡眠卫生,高原失眠,不足睡眠综合征,夜间进食综合征,和夜间饮酒综合征;和生理节律睡眠障碍比如时差综合征,延缓睡眠阶段综合征,晚期睡眠阶段综合征,换班睡眠障碍,非24小时睡眠觉醒障碍,和无规律睡眠觉醒模式),深眠状态(例如唤起障碍比如梦游症,精神混乱唤起,和睡眠惊恐和睡眠觉醒过渡障碍比如节律性运动障碍,梦呓和睡眠开始,和夜间腿痉挛),和与医学或精神病学病症或障碍有关的睡眠障碍。本发明组合物也能够用来治疗肌肉痉挛。肌肉痉挛能够与肌肉痛例如背痛有关。本发明的组合物和方法也能够用来治疗上述病症中的任一种,与治疗肌肉痉挛组合或独立于治疗肌肉痉挛。

#### [0242] 碱化剂

[0243] 本发明组合物可以包括碱化剂。如本文所用,“碱化剂”是指提高含有环苯扎林HCl或阿米替林HCl的溶液的pH的试剂(例如,增加包含环苯扎林HCl或阿米替林HCl的液体局部pH的物质,包括磷酸二氢钾(磷酸一钾,一碱式磷酸钾, $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ),磷酸氢二钾(磷酸二钾,二碱式磷酸钾, $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ),磷酸三钾( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ),磷酸二氢钠(磷酸一钠,一碱式磷酸钠, $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ),磷酸氢二钠(磷酸二钠,二碱式磷酸钠, $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ),磷酸三钠( $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ),无水枸橼酸三钠,碳酸氢盐或碳酸盐,硼酸盐,氢氧化物,硅酸盐,硝酸盐,溶解的氨,某些有机酸的共轭碱(包括碳酸氢盐),和硫化物)。不受理论限制,碱化剂提供有益药代动力学,其归因于包含环苯扎林HCl或阿米替林HCl的药物组合物,但是其也可以由于在HCl与碱化剂之间的相互作用使环苯扎林HCl或阿米替林HCl不稳定。从而,如本文描述的低共熔混合物组合物可以特别可用于包含碱化剂的组合物。

#### [0244] 赋形剂

[0245] 在某些实施方式中,本发明组合物可用作药物。在某些实施方式中,本发明提供本发明组合物在制备药物中的用途。在某些实施方式中,在本发明组合物中可以有益地包括一种或多种赋形剂。本领域技术人员会理解选择任一赋形剂都可以影响任何其它赋形剂的

选择。例如,选择特别的赋形剂可以阻止使用一种或多种额外的赋形剂,原因在于赋形剂的组合会产生不希望的效果。本领域技术人员会能够根据经验确定将何种额外赋形剂(如果需要)包括在本发明配制剂中。例如,环苯扎林HCl或阿米替林HCl能够与至少一种药学上可接受的载体相组合,比如溶剂,填充剂,粘合剂,保湿剂,崩解剂,阻溶剂,崩解剂,助流剂,吸收加速剂,润湿剂,增溶剂,润滑剂,甜味剂或矫味剂。“药学上可接受的载体”是指与配制剂其它成分相容且对接受者无害的任何稀释剂或赋形剂。药学上可接受的载体能够基于所希望的给药途径按照标准药物实践来选择。

#### [0246] 填充剂

[0247] 在某些实施方式中,可以有益地在本发明组合物中包括填充剂。填充剂一般用于药物组合物中,以提供组合物的加合体积。填充剂是本领域熟知的。相应地,本文描述的填充剂并不期望构成穷举列表,而是仅提供可以用于本发明的组合物和方法中的示范性填充剂。

[0248] 示范性填充剂可以包括碳水化合物,糖醇,氨基酸,和糖酸。填充剂包括但不限于一种、二种或多种碳水化合物,淀粉,醛糖,酮糖,氨基糖类,甘油醛,阿拉伯糖,来苏糖,戊糖,核糖,木糖,半乳糖,葡萄糖,己糖,艾杜糖,甘露糖,塔罗糖,庚糖,葡萄糖,果糖,甲基 $\alpha$ -D-葡萄糖吡喃糖苷,麦芽糖,内酯,山梨糖,赤藓糖,苏阿糖,阿拉伯糖,阿洛糖,阿卓糖,古罗糖,艾杜糖,塔罗糖,赤鲜酮糖,核酮糖,木酮糖,阿洛酮糖,塔格糖,氨基葡萄糖,半乳糖胺,阿拉伯聚糖,果聚糖,脱氧半乳聚糖,半乳聚糖,聚半乳糖醛酸,葡聚糖,甘露聚糖,木聚糖,菊糖,左聚糖,岩藻依聚糖,角叉菜胶,半乳糖卡诺糖(galactocarolose),果胶,直链淀粉,出芽短梗孢糖,糖原,支链淀粉,纤维素,微晶纤维素,石脐素,壳多糖,琼胶糖,角蛋白,软骨素,皮肤素,透明质酸,黄嘌呤胶,蔗糖,海藻糖,右旋糖酐,乳糖,醛糖醇,肌醇,山梨醇,甘露醇,甘氨酸,醛糖酸,糖醛酸,醛糖二酸,葡萄糖酸,异维生素C,维生素C,葡糖二酸,葡萄糖醛酸,葡萄糖酸,葡糖二酸,半乳糖醛酸,甘露糖醛酸,神经氨酸,果胶酸,玉米淀粉,和藻酸。

#### [0249] 崩解剂

[0250] 在某些实施方式中,可以有益地在本发明组合物中包括崩解剂。崩解剂促进固体组合物的破裂,使得便于递送活性药物组合物。崩解剂是本领域熟知的。一些崩解剂已被称为超级崩解剂,原因在于它们具有快速特性,并且可以在本发明上下文中用作崩解剂。相应地,本文描述的崩解剂并不期望构成穷举列表,而是仅提供可以用于本发明的组合物和方法中的示范性崩解剂。示范性崩解剂包括交聚维酮,微晶纤维素,羧甲基纤维素钠,甲基纤维素,羟乙酸淀粉钠,羧甲基交联羧甲纤维素钠钙,聚乙烯基吡咯烷酮,低级烷基-取代的羟基丙基纤维素,Indion 414,淀粉,预胶化淀粉,碳酸钙,树胶,藻酸钠和Pearlitol **Flash**<sup>®</sup>。Pearlitol **Flash**<sup>®</sup> (Roquette) 是甘露醇-玉米淀粉崩解剂,特别设计用于经口可分散片剂(ODT)。某些崩解剂具有泡腾品质。

#### [0251] 助流剂

[0252] 在某些实施方式中,可以有益地在本发明组合物中包括助流剂。助流剂促进粉末自由流动的能力。助流剂是本领域熟知的。相应地,本文描述的助流剂并不期望构成穷举列表,而是仅提供可以用于本发明的组合物和方法中的示范性助流剂。示范性助流剂包括胶体二氧化硅(二氧化硅),硬脂酸镁,淀粉,滑石,甘油山萘酸酯,DL-亮氨酸,月桂基硫酸钠,硬脂酸钙,和硬脂酸钠。

**[0253] 润滑剂**

[0254] 在某些实施方式中,可以有益地在本发明组合物中包括润滑剂。润滑剂帮助保持组合物组分免于团聚。润滑剂是本领域熟知的。相应地,本文描述的润滑剂并不期望构成穷举列表,而是仅提供可以用于本发明的组合物和方法中的示范性润滑剂。示范性润滑剂包括硬脂酸钙,硬脂酸镁,硬脂酸,硬脂富马酸钠,植物基脂肪酸,滑石,矿物油,轻质矿物油,氢化植物油(例如花生油,棉籽油,向日葵油,芝麻油,橄榄油,玉米油,红花油,canola油,椰子油和大豆油),二氧化硅,硬脂酸锌,油酸乙酯,月桂酸乙酯。

**[0255] 甜味剂**

[0256] 在某些实施方式中,可以有益地在本发明组合物中包括甜味剂。甜味剂通过向组合物赋予甜味帮助改善组合物的适口性。甜味剂是本领域熟知的。相应地,本文描述的甜味剂并不期望构成穷举列表,而是仅提供可以用于本发明的组合物和方法中的示范性甜味剂。示范性甜味剂包括而限于选自下述的化合物:糖类比如单糖、二糖、三糖、多糖和低聚糖;糖类比如蔗糖,葡萄糖(玉米糖浆),葡萄糖,转化糖,果糖,麦芽糊精和聚右旋糖;糖精及其盐比如钠和钙盐;环拉酸及其盐;二肽甜味剂;氯化糖衍生物比如三氯半乳蔗糖和二氢查耳酮;糖醇比如山梨醇、山梨醇糖浆、甘露醇、木糖醇、六-间苯二酚等,及其组合。氢化淀粉水解产物和3,6-二氢-6-甲基-1-1,2,3-氧杂噻嗪-4-酮-2,2-二氧化物的钾、钙和钠盐也多有使用。

**[0257] 香料**

[0258] 在某些实施方式中,可以有益地在本发明组合物中包括香料。香料通过向组合物赋予希望的味道帮助改善组合物的适口性。香料是本领域熟知的。相应地,本文描述的香料并不期望构成穷举列表,而是仅提供可以用于本发明的组合物和方法中的示范性香料。示范性香料包括但不限于天然和/或合成的(即人工)化合物比如薄荷,胡椒薄荷,留兰香,冬绿,薄荷脑,茴香,樱桃,草莓,西瓜,葡萄,香蕉,桃,菠萝,杏,梨,木莓,柠檬,葡萄柚,橙,李,苹果,石灰,混合水果,西番莲果,石榴,巧克力(例如白巧克力、牛奶巧克力、黑巧克力),香草,焦糖,咖啡,榛子,肉桂,其组合等。

**[0259] 着色剂**

[0260] 着色剂能够用来颜色编码组合物,例如指出治疗剂的类型和剂量。着色剂是本领域熟知的。相应地,本文描述的着色剂并不期望构成穷举列表,而是仅提供可以用于本发明的组合物和方法中的示范性着色剂。示范性着色剂包括但不限于天然和/或人工化合物比如FD&C着色剂,天然汁浓缩物,色素比如氧化钛、二氧化硅和氧化锌,其组合等。

**[0261] 联合疗法**

[0262] 如上文描述,本发明组合物和方法可以用来治疗PTSD,抑郁,纤维肌痛,外伤性脑损伤,睡眠障碍,非恢复性睡眠,慢性痛,和焦虑障碍。所描述的治疗方法中任一种也可以与改善治疗结果的心理治疗干预进行组合。示范性心理治疗干预的目的在于修饰创伤性记忆或减少对创伤性记忆的情绪反应,包括心理疏导,认知行为治疗和眼动脱敏和重处理,系统脱敏,放松训练,生物反馈,认知处理疗法,应激灌输训练,坚定性训练,暴露治疗,组合的应激灌输训练和暴露治疗,组合的暴露治疗和放松训练和认知治疗。在各情况下,干预目的牵涉修饰创伤性记忆或减少对创伤性记忆的情绪反应。期望结果一般是PTSD症状的改善或减少症状的发生,所述症状表现在生理学应答、焦虑、抑郁和疏离感方面。

[0263] 在本发明的某些实施方式中,组合物与药物相组合,所述药物可以进一步减轻PTSD症状,抑郁,纤维肌痛,外伤性脑损伤,睡眠障碍,非恢复性睡眠,慢性痛或焦虑障碍。药物包括 $\alpha$ -1-肾上腺素能受体拮抗剂, $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂,抗惊厥药,选择性的5-羟色胺重摄取抑制剂,5-羟色胺-去甲肾上腺素重摄取抑制剂,和镇痛药。示范性抗惊厥药包括卡马西平,加巴喷丁,拉莫三嗪,奥卡西平,普加巴林,噻加宾,托吡酯和丙戊酸盐。示范性 $\alpha$ -1-肾上腺素能受体拮抗剂是哌唑嗪。示范性选择性的5-羟色胺重摄取抑制剂或5-羟色胺-去甲肾上腺素重摄取抑制剂包括安非他酮,西酞普兰,去甲文拉法辛(desvenlafaxine),度洛西汀,依他普仑,氟西汀,依他普仑,氟伏沙明,米那普仑,帕罗西汀,舍曲林,曲唑酮,和文拉法辛。示范性镇痛药包括普加巴林,加巴喷丁,对乙酰氨基酚,曲马多,和非甾族抗炎药物(例如,布洛芬和萘普生钠)。能够与本发明组合物组合使用的额外药物包括羟丁酸钠,唑吡坦,普拉克索,莫达非尼,替马西洋,扎来普隆,和阿莫达非尼(armodafinil)。

[0264] 应理解已描述的本发明的实施方式仅是本发明原理的某些施用的示例。基于本文的教导,本领域技术人员可以进行许多修饰而不背离本发明的真实主旨和范围。

[0265] 提供下述实施例来代表本发明。这些实施例并不解释为限制本发明范围,原因在于这些和其它相当的实施方式在参照本申请的公开、附图和所附权利要求之后是明显的。

## 实施例

[0266] 实施例1

[0267] 用热分析技术来评价含有环苯扎林HCl (API) 的药物产品(片剂)的相容性。相容性评价在1:1比率的API与许多可能赋形剂之间进行。基于对各组分和对混合物记录的热事件,分析进行如下:研究示差扫描量热法(DSC)在API与赋形剂的混合物中记录的峰。评价在单个化合物与在玛瑙研钵中研磨产品之后获得的有关混合物之间的热曲线的差异。在40°C和50°C持续1个月的压力条件之后,也评价最终药物产品的稳定性和相容性。

[0268] 采用下述原料:

[0269] 环苯扎林HCl

[0270] 硬脂富马酸钠

[0271] 磷酸氢钾

[0272] 交聚维酮(Kollidon CL)

[0273] 胶体硅

[0274] Pearlitol Flash

[0275] Opadry 03F190003 Clear

[0276] Opadry11 85F19000 Clear

[0277] “配制剂比率”混合物用下述组成制备:2.40mg环苯扎林HCl,31.55mg甘露醇和玉米淀粉,2.00交聚维酮,0.50mg胶体二氧化硅,0.050mg硬脂富马酸钠,和1.05磷酸氢二钾。

[0278] API和各赋形剂的等分试样以1:1(除非另有指定)比率称量,在玛瑙研钵磨碎。然后分析均质混合物。示差扫描量热法(DSC)

[0279] DSC加热曲线用TA 821 DSC Mettler设备在下述条件下获得:

[0280] 加热速率:10°C/min

[0281] 环境:氮30mL/min

[0282] 样品架:普通敞口铝盘

[0283] 温度范围:25℃至250℃

[0284] 设备校准:钢样品纯度99.999%

[0285] 对于单独的环苯扎林HCl,在210℃至223℃检测到熔化分解(在215.2℃开始,  $\Delta H = -96.5\text{J/g}$ ) (图1)。

[0286] 在环苯扎林HCl和硬脂富马酸钠的1:1混合物中,硬脂富马酸钠的吸热转变在100℃至120℃被记录(图2)。未检测到API过渡峰,但是观察到物理相互作用。

[0287] 在环苯扎林HCl和硬脂富马酸钠的1:1混合物中,硬脂富马酸钠吸热转变在90℃至120℃被记录(图3)。在192℃至216℃检测到API过渡峰(开始于202.31℃,  $\Delta H = -50.5\text{J/g}$ )。观察到轻微的物理相互作用。在可能的温度上升能够诱导API变化的情况下,该相互作用可能发生在片剂压缩期间。

[0288] 在环苯扎林HCl和磷酸氢钾的1:1混合物中,在API与赋形剂之间观察到化学相互作用(酸-碱)。观察到40℃至60℃的转变(图4),另外在高温下API熔化峰是稍微可视的。

[0289] 在配制剂比率中,在47℃观察到峰,可能是由于水被 $\text{K}_2\text{HPO}_4$ 吸收,另外在182℃至210℃检测到API熔化峰(开始于195.6℃,  $\Delta H = -31.4\text{J/g}$ ) (图5)。在较高温度观察到轻微相互作用。

[0290] 在环苯扎林HCl和交聚维酮(Kollidon CL)的1:1混合物中,浸渗水的释放在30℃至110℃记录到,随后API的熔化/分解在210℃至223℃记录到(开始于214.4℃,  $\Delta H = -37.4\text{J/g}$ ) (图6)。未检测到相互作用。

[0291] 在环苯扎林HCl和硅(胶体)的1:1混合物中,API熔化/分解峰在186℃至221℃记录到(开始于207.2℃,  $\Delta H = -41.4\text{J/g}$ ) (图7)。未检测到相互作用,仅存在结晶度降低。

[0292] 在环苯扎林HCl和Pearlitol **Flash**®的1:1混合物,在130℃至168℃令人惊讶地观察到物理复合物相互作用峰(低共熔混合物)(开始于143.2℃,  $\Delta H = -151.8\text{J/g}$ ) (图8)。未检测到API转变熔化,仅在较低温度存在物理复合物融合。

[0293] 在配制剂混合物中,因为比率为约13:1的**Pearlitol**®:API, **Pearlitol**®的熔化峰在150℃至173℃检测到(开始于162.0℃,  $\Delta H = -172.2\text{J/g}$ ) (图9),在137℃至151℃先出现小峰(开始于142.2℃,  $\Delta H = -12.2\text{J/g}$ ),原因在于两个组分间的低共熔混合物。在1:1混合物中观察到相同行为。

[0294] 在环苯扎林HCl和Opadry Clear的1:1混合物中,PEG转变在46℃至64℃容易地观察到,随后API熔化/分解峰在180℃至218℃观察到(开始于199.0℃,  $\Delta H = -45.5\text{J/g}$ ) (图10)。相互作用是由于熔化的Opadry。

[0295] 在环苯扎林HCl和Opadry II Clear的1:1混合物中,PEG转变在44℃至65℃容易地观察到,随后在PVA(聚乙烯醇)与API之间的相互作用峰在44℃至213℃观察到(开始于154.9℃,  $\Delta H = -32.5\text{J/g}$ ) (图11),这可以是由于API被赋形剂部分溶剂化。

[0296] 在配制剂混合物中,在124℃至170℃仅记录到一个热事件(开始于157.0℃,  $\Delta H = -164.1\text{J/g}$ ) (图12)。该事件是Pearlitol **Flash**®导致的,原因在于其规模遮蔽了全部其它转变。此外,API与Pearlitol产生低共熔混合物(固态物理相互作用),其在142℃检测到。该物理相互作用能够稳定化配制剂和防止与赋形剂(例如Opadry I、Opadry II和 $\text{K}_2\text{HPO}_4$ )

的其它相互作用。

[0297] 为了评价在API与赋形剂之间的相互作用,对于40°C和50°C储存1个月的片剂进行热研究。将记录的数据与在时间零分析的相同批次的热特征比较。对环苯扎林HCl记录到两个热事件:第一事件是在146.0°C的小事件,而第二事件是在136°C至170°C(开始于158.3°C,  $\Delta H = -143.2\text{J/g}$ ) (图13),主要是由于Pearlitol Flash的熔化。

[0298] 对环苯扎林HCl在40°C记录到两个热事件:第一个是在145.8°C的小个体,而第二个是在134°C至171°C(开始于156.7°C,  $\Delta H = -169.7\text{J/g}$ ) (图14),主要是由于Pearlitol **Flash®**的熔化。对环苯扎林HCl在50°C也记录到两个热事件:第一个是在146.5°C的小个体,和第二个是在137°C至179°C(开始于158.4°C,  $\Delta H = -163.3\text{J/g}$ ) (图15),主要是由于Pearlitol **Flash®**的熔化。记录的热行为是相似的,并且在40°C和50°C贮藏之后的片剂中并未观察到相互作用。未再观察到对二元混合物记录的相互作用,可能是由于API被Pearlitol **Flash®**赋形剂稀释和在API与润滑剂硬脂富马酸钠之间减少的接触。

[0299] 总体来说,在赋形剂和API之间观察到不同类型的相互作用。对硬脂富马酸钠观察到物理相互作用,特别是1:1比率,可能是由于部分的API溶剂化或在颗粒表面 $\text{Cl}^-$ 与 $\text{Na}^+$ 平衡离子间的反应。在配制剂比率中,该不相容性消失。甚至在40°C和50°C持续1个月测试稳定性的配制剂中,也未观察到该相互作用。对磷酸氢钾观察到化学(酸-碱)相互作用,均为1:1和配制剂比率。对硅(胶体)和Kollidon未观察到相互作用。对Pearlitol **Flash®**观察到低共熔相互作用,原因在于存在甘露醇。在配制剂比率(约13:1赋形剂:API)中,API的热转变被赋形剂复合物的形成(低共熔混合物)所完全位移。与Opadry Clear的相互作用较小,并且是由于API转变之前的PEG贡献。与Opadry II Clear的相互作用明显,并且可以是由于存在部分溶剂化API的PVA(聚乙烯醇)。表1概括对环苯扎林HCl API的各种赋形剂的观察。

[0300] 表1:与API的赋形剂反应

	赋形剂	混合物 1:1	混合物, 配制剂比率
[0301]	硬脂富马酸钠	物理相互作用	无相互作用
	磷酸氢钾	酸-碱相互作用	低化学相互作用
	交聚维酮(Kollidon CL)	无	ND
	硅(胶体)	无	ND
[0302]	Pearlitol <b>Flash®</b>	低共熔混合物	低共熔混合物
	Opadry Clear	化学(轻微)	ND
	Opadry II Clear	化学	ND

[0303] ND: 未测定

[0304] 实施例2

[0305] 如上文描述,热分析技术还用来评价含有环苯扎林HCl (API) 的药物产品(片剂)的相容性。在API与额外赋形剂之间以1:1比率进行相容性评价。1:1API-赋形剂混合物以两种不同方式形成:第一,仅通过混合,和第二,通过在玛瑙研钵中强烈研磨。将对两种不同混合物记录的热行为与单一组分的那些比较。基于对各组分和对混合物记录的热事件,通过研究示差扫描量热法(DSC)在API与赋形剂之间的混合物记录的峰含义来进行分析。另外,为了定义相互作用的性质,对某些样品(API、赋形剂以及混合和研磨的混合物)进行傅里叶变换红外光谱与衰减全反射(FT-IR/ATR)和X射线粉末衍射(XRPD)并加以比较。

- [0306] 采用下述原料：
- [0307] 环苯扎林HCl
- [0308] 无水磷酸二钠
- [0309] 磷酸二钠二水合物
- [0310] 磷酸二钠七水合物
- [0311] 枸橼酸三钠二水合物
- [0312] **Effersoda®**
- [0313] 山梨醇
- [0314] 甘露醇
- [0315] Mix API+无水磷酸二钠
- [0316] Mix API+磷酸二钠二水合物
- [0317] Mix API+磷酸二钠七水合物
- [0318] Mix API+枸橼酸三钠二水合物
- [0319] **Mix API + Effersoda®**
- [0320] Mix API+山梨醇
- [0321] Mix API+甘露醇
- [0322] 无水枸橼酸钠
- [0323] 甘氨酸碳酸二钠
- [0324] Mix API+无水枸橼酸钠
- [0325] Mix API+甘氨酸碳酸二钠
- [0326] API和各赋形剂的等分试样以比率1:1称量,在玛瑙研钵磨碎。然后,分析均质混合物。这些样品混合物标记为“B”,而仅机械的混合物标记为“A”。
- [0327] 示差扫描量热法(DSC)
- [0328] DSC加热曲线用TA 821 DSC Mettler设备在下述条件下获得：
- [0329] 加热速率:10°C/min
- [0330] 环境:氮30mL/min
- [0331] 样品架:普通敞口铝盘
- [0332] 温度范围:25°C至250°C
- [0333] 设备校准:钢样品纯度99.999%
- [0334] 傅里叶变换红外光谱和衰减全反射(FT-IR/ATR)
- [0335] FT-IR谱图用Perkin Elmer光谱Two设备获得,其具有空气作为背景和 $4\text{cm}^{-1}$ 分辨率。
- [0336] X射线粉末衍射(XRPD)
- [0337] X射线粉末衍射(XRPD)测试用ULTIMA IV设备(Rigaku)进行,将样品放置在静态样品架。X射线聚焦狭缝具有可变宽度,与 $q$ 值互锁。X射线管具有铜靶,电流强度为40mA和电压为40kV。辐射通过Cockcroft-Walton方法产生,和包括 $K_{\alpha 1}(1.540562\text{Å})$ 和 $K_{\alpha 2}(1.544398\text{Å})$ 。分析条件是：
- [0338] 固定的时间;采样宽度为0.02deg,扫描速率为1.3s/步,2 $q$ 范围3.35deg和样品架;

无定形玻璃等角9200/2G,0.2mm深。样品用玻璃板挤压。

[0339] 环苯扎林HCl随熔化分解在210℃至225℃检测到(开始于215.6℃,  $\Delta H = -105.0\text{J/g}$ ) (图16)。比较混合物和API和赋形剂(混合物A和B)的DSC加热曲线,然后分析。1:1环苯扎林HCl-无水磷酸钠混合物(混合物A)的相互作用峰在167℃至220℃记录到(开始于197.0℃,  $\Delta H = -109.6\text{J/g}$ )。观察到物理相互作用,表征为API熔化的降低(图17)。1:1环苯扎林HCl-无水磷酸钠混合物(混合物B)的相互作用峰在172℃至201℃记录到(开始于180.9℃,  $\Delta H = -31.1\text{J/g}$ )。观察到物理相互作用(图18)。通过比较混合物A和B,显然的是相互作用在研磨的混合物中表现得更多(图19)。

[0340] 在环苯扎林HCl和磷酸钠二水合物(混合物A)的1:1混合物中结晶水从磷酸钠的释放在57℃至108℃观察到(开始于73.4℃,  $\Delta H = -227.8\text{J/g}$ ),随后相互作用峰在174℃至220℃观察到(图20)。该效果由两种小效果构成:物理相互作用和部分的溶剂化。在图上几乎没有观察到峰,可能是由于少量水释放入熔化的基质当中。结晶水从环苯扎林HCl和磷酸钠二水合物(混合物B)1:1混合物的释放在61℃至100℃记录到(开始于71.8℃,  $\Delta H = -239.8\text{J/g}$ ),随后相互作用峰在160℃至221℃记录到(开始于178.7℃,  $\Delta H = -116.5\text{J/g}$ ) (图21)。观察到物理相互作用。图22显示在混合物A与B之间的比较。在研磨混合物的情况下相互作用更明显。

[0341] 赋形剂中存在的水能够修饰混合物和降低API稳定性。

[0342] 结晶水从环苯扎林HCl和磷酸钠七水合物(混合物A)1:1混合物的释放(以两个不同步骤)在39℃至68℃(开始于47.2℃,  $\Delta H = -77.6\text{J/g}$ )和67℃至96℃(开始于73.8℃,  $\Delta H = -68.9\text{J/g}$ )记录到,随后相互作用峰在176℃至220℃记录到(开始于199.5℃,  $\Delta H = -83.4\text{J/g}$ ) (图23)。对于混合物B,结晶水(以两个不同步骤)在43℃至54℃(开始于45.9℃,  $\Delta H = -49.6\text{J/g}$ )和73℃至98℃(开始于77.8℃,  $\Delta H = -151.7\text{J/g}$ )释放,随后相互作用峰在174℃至215℃(开始于174.5℃,  $\Delta H = -55.4\text{J/g}$ ) (图24)。图25显示在混合物A与B之间的比较。在研磨混合物中预计相互作用并且显示两个事件,涉及相互作用峰和残余API。赋形剂中存在的水诱导API物理变化,甚至在低温亦如此。

[0343] 结晶水从环苯扎林HCl和枸橼酸三钠二水合物(混合物A)1:1混合物释放和分解(复合峰)在154℃至183℃记录到(开始于167.1℃,  $\Delta H = -127.6\text{J/g}$ ),随后相互作用峰在186℃至227℃记录到(开始于197.2℃,  $\Delta H = -102.6\text{J/g}$ ) (图26)。观察到物理化学相互作用。The

[0344] 混合物B中结晶水释放和赋形剂分解(复合峰)在146℃至181℃记录到(开始于157.9℃,  $\Delta H = -179.4\text{J/g}$ ),随后相互作用峰在180℃至216℃记录到(开始于190.5℃,  $\Delta H = -88.7\text{J/g}$ )。观察到物理化学相互作用(图27)。枸橼酸三钠的分解在混合物A和B中是相似的(图28)。

[0345] 在1:1环苯扎林 **HCl - Effersoda®**混合物(混合物A)的释放 $\text{CO}_2$ 在99℃至187℃记录到(开始于109.5℃,  $\Delta H = -308.0\text{J/g}$ ),随后API熔化在193℃至218℃记录到(开始于203.2℃,  $\Delta H = -46.8\text{J/g}$ ) (图29)。观察到的物理相互作用较小,但是由于赋形剂不稳定性;预计API熔化峰和发生相互作用。混合物B引起104℃至210℃(开始于132.9℃,  $\Delta H = -399.6\text{J/g}$ )的 $\text{CO}_2$ 释放和API峰消失(图30)。观察到物理化学相互作用。在比较混合物A和B中,机械混合物的相互作用较低,而研磨混合物的则较高。另外, **Effersoda®**释放 $\text{CO}_2$ 掩蔽

API行为,原因在于可能的相互作用(图31)。

[0346] 在环苯扎林HCl和山梨醇(混合物A)的1:1混合物中,山梨醇熔化掩蔽API熔化峰。事件在81°C至108°C记录到(开始于96.7°C,  $\Delta H = -88.2\text{J/g}$ ) (图32)。观察到相互作用,原因在于API被山梨醇溶剂化。对于混合物B,山梨醇熔化也掩蔽API熔化峰。事件在82°C至107°C记录到(开始于95.3°C,  $\Delta H = -87.3\text{J/g}$ ) (图33)。观察到相互作用,原因在于API被山梨醇溶剂化。在混合物A和B中相互作用是可比拟的(图34)。为了确认山梨醇在混合物期间溶剂化API,进行XRPD调查(图35)。混合物展示数个山梨醇峰和很少的环苯扎林HCl峰。基线展宽指示无定形相,原因在于基质熔化。

[0347] 令人惊讶地,在1:1环苯扎林HCl-甘露醇混合物(混合物A)在137°C至170°C(开始于147.3°C,  $\Delta H = -164.6\text{J/g}$ )观察到物理复合物相互作用峰(低共熔混合物)(图36)。未检测到API转变熔化,仅低共熔混合物在较低温度熔化。对于混合物B,在132°C至167°C(开始于141.5°C,  $H = -153.4\text{J/g}$ ) (图37)也观察到物理复合物相互作用峰(低共熔混合物)。未检测到API转变熔化,仅低共熔混合物在较低温度熔化。在两种混合物中相互作用是可比拟的(图38)。

[0348] 在环苯扎林HCl和无水枸橼酸钠(混合物A)的1:1混合物中,相互作用峰在168°C至215°C(开始于188.8°C,  $\Delta H = -102.4\text{J/g}$ )观察到(图39)。未检测到API转变熔化,仅物理复合物在较低温度熔化。在混合物B中,相互作用峰在158°C至211°C(开始于167.7°C,  $H = -110.1\text{J/g}$ )观察到(图40)。未检测到API转变熔化,仅物理复合物在较低温度熔化。在比较研磨和混合的混合物时,相互作用在研磨混合物中更明显(图41)。

[0349] 在环苯扎林HCl和甘氨酸碳酸二钠(混合物A)的1:1混合物中,宽相互作用峰在155°C至231°C(开始于180.7°C,  $H = -79.3\text{J/g}$ )观察到(图42)。未检测到API转变熔化,仅物理复合物在较低温度熔化。混合物B产生在155°C至231°C(开始于184.0°C,  $H = -77.0\text{J/g}$ )的相互作用峰(图43)。未检测到API转变熔化,仅物理复合物在较低温度熔化。在两种混合物中相互作用是可比拟的(图44)。

[0350] FT-IR/ATR

[0351] 为了定义DSC观察到的相互作用的性质并且理解在温度上升期间的热处理是否导致不同DSC特征的原因,进行FT-IR/ATR光谱调查。在图45-47中,环苯扎林HCl和无水枸橼酸钠(混合物A)的FT-IR/ATR谱图在不同区域中重叠地显示。在混合物中,观察到API和赋形剂的全部谱带出现。尤其是,在 $3000\text{-}2000\text{cm}^{-1}$ 区域(图45),氯化氢带仍然可视,指示并无化学酸-碱反应发生。在图48中,混合物A和B的重叠显示并未观察到实质改变。

[0352] 图49-51显示环苯扎林HCl和甘氨酸碳酸二钠(混合物A)的FT-IR/ATR谱图,在不同区域中重叠。在混合物中,观察到API和赋形剂的全部谱带。尤其是,在 $3000\text{-}2000\text{cm}^{-1}$ 区域(图49),氯化氢带仍然可视,指示并无化学酸-碱反应发生。图52描述混合物A和B的重叠。并未观察到实质改变。从FT-IR/ATR谱图可知,记录的热转变源自加热混合物,但在室温下两种组分是稳定且不相互作用的。

[0353] 总体来说,在赋形剂和API中观察到不同类型的相互作用。对于全部碱性赋形剂研究(特别是水合物),观察到相互作用。相互作用似乎是酸/碱类型反应,可能发生在阳离子Na与药物物质的HCl之间。相互作用在研磨混合物中更显著,原因在于在API与赋形剂之间颗粒的接触更深和更密切。对于山梨醇观察到物理相互作用,原因在于API在熔化赋形剂中

溶剂化；而对于甘露醇，令人惊讶地观察到低共熔混合物的形成。与无水枸橼酸三钠和甘氨酸碳酸二钠相互作用仅是物理并且在较高温度发生时，如FT-IR/ATR光谱所示。表2显示在API与赋形剂之间的相互作用的概要，包括混合和研磨的混合物。

[0354] 表2: 在环苯扎林HCl与赋形剂之间的相互作用

赋形剂	混合物 1:1 (混合的)	混合物 1:1 (研磨的)
无水磷酸二钠	低化学	低化学
磷酸二钠二水合物	化学	化学
磷酸二钠七水合物	化学	化学
枸橼酸三钠二水合物	化学	化学
Effersoda®	低化学	化学
山梨醇	化学	化学
甘露醇	低共熔	低共熔
无水枸橼酸三钠	物理	物理
甘氨酸碳酸二钠	物理	物理

[0356] 实施例3

[0357] 甘露醇与环苯扎林HCl的相容性通过示差扫描量热法(DSC)研究,评价所得相互作用。尤其是,在甘露醇与环苯扎林HCl之间于混合期间形成低共熔混合物改善颗粒间的内聚力并且提供在环苯扎林HCl活性药物成分(API)与甘露醇赋形剂之间的更佳物理结合。额外地,物理状态防止环苯扎林给药剂型被侵蚀。

[0358] 在环苯扎林HCl与Pearlitol **Flash**® (含甘露醇的赋形剂)之间的相互作用是不变的物理相互作用,原因在于其处于热平衡中,其中两个组分得以充分混合和稳定化。物理上,这意指熔化的低共熔混合物、固体低共熔混合物和固体甘露醇全部同时共存并且处于化学平衡。得自低共熔反应的固体宏观结构取决于数个因素,包括两种固体溶液在机械混合期间一起成核和生长。

[0359] 因为甘露醇是固体药物配制剂中的常用赋形剂,检查其与环苯扎林HCl的相容性,用DSC研究,并且评价发生的相互作用。令人惊讶地,在机械混合期间发现低共熔混合物的形成。为了确认低共熔混合物的形成和表征其物理特性,制备不同比率的API和赋形剂的数种二元混合物,并通过DSC和XRPD进行分析。低共熔混合物的形成改善API与赋形剂颗粒之间的内聚力,并确保它们两者之间更佳的物理结合。

[0360] 为了确认低共熔混合物形成和表征其物理特性,制备不同比率API-赋形剂的数种二元混合物,通过DSC和X射线粉末衍射(XRPD)分析。通过在玛瑙研钵中温和研磨微粒化的环苯扎林HCl和甘露醇来获得混合物,以便获得颗粒的均质分布。对于各DSC加热曲线,对低共熔混合物贡献并且对组分过量都评价起始温度和焓。将记录值作图,获得两组分之间的相图,具有低共熔混合物相图的特征曲线。

[0361] 混合物也通过XRPD研究,并且与纯组分图谱比较。进行这些分析以确认低共熔复合物仅是在两种产品之间的物理相互作用,而非形成了不同化学特性的新个体。将对混合物获得的XRPD图谱与纯组分比较,作图以确认甘露醇和环苯扎林HCl峰强度(cpf)的线性,和在特征2θ角的成比例峰高。

[0362] 环苯扎林HCl API和甘露醇的等分试样以描述如下的比率称量,在玛瑙研钵磨碎,和随后分析均质混合物。

	混合物	API 量(%)
	1	15
	2	30
	3	40
[0363]	4	45
	5	50
	6	65
	7	75
	8	80
	9	90
[0364]	10	95

[0365] 示差扫描量热法(DSC)

[0366] DSC加热曲线用TA 821 DSC Mettler设备在下述条件下获得:

[0367] 加热速率	10°C/min
环境	氮,30mL/min
样品架	普通敞口铝盘
温度范围	25°C至250°C
设备校准	钢样品纯度99.999%

[0368] X射线粉末衍射(XRPD)

[0369] X射线粉末衍射(XRPD)测试用ULTIMA IV(Rigaku)设备进行,将样品放置在静态样品架上。X射线聚焦狭缝具有可变宽度,与 $\theta$ 值互锁。X射线管具有铜靶,电流强度为40mA和电压为50kV。Cockcroft-Walton方法产生的辐射包括 $K_{\alpha 1}(1.540562\text{\AA})$ 和 $K_{\alpha 2}(1.544398\text{\AA})$ 。

分析条件如下:

[0370] 固定时间:采样宽度,0.02deg;扫描速率,1.0s/步骤

[0371]  $2\theta$ 范围:3/50deg。

[0372] 样品架:无定形玻璃-等角9200/2G,0.2mm深。样品用玻璃板挤压。

[0373] 环苯扎林HCl和甘露醇的纯组分以及两者混合物用DSC分析(表3)。图53描述100%环苯扎林HCl的熔化曲线。随分解熔化在210°C至221°C(开始于215.5°C,  $\Delta H=-100.6\text{J/g}$ )检测到。图54描述100%甘露醇的熔化曲线。熔化在151°C至173°C(开始于164.4°C,  $\Delta H=-256.8\text{J/g}$ )检测到。图55-64描述各种混合物。表3概括数据。

[0374] 表3:DSC数据概要

	% API	% 甘露醇	T 开始, 低共熔 (°C)	T 开始, 第二效果 (°C)	$\Delta H$ , 低共熔 (J/g)	$\Delta H$ , 第二效果 (J/g)	总 $\Delta H$ (J/g)	图
[0375]	100	0	-	215.5	-	100.57	-	图 53
	0	100	-	164.37	-	-	256.81	图 54
	15	85	141.38	161.21	28.78	190.27	219.77	图 55
	30	70	142.63	157.57	68.4	134.01	202.88	图 56
	40	60	142.69	154.86	88.09	102.08	190.55	图 57
[0376]	45	55	143.43	156.47	99.55	56.41	157.25	图 58
	50	50	142.94	155.41	109.8	44.06	174.12	图 59
	65	35	143.61	151.21	130.53	4.6	134.58	图 60
	75	25	143.64	143.64	92.7	-	-	图 61
	80	20	143.36	177.69	87.8	0.73	-	图 62
	90	10	143.57	197.69	46.05	3.14	-	图 63
	95	5	142.1	204.9	15.23	45.14	-	图 64

[0377] 上述结果展示在大约75%环苯扎林HCl (API) 和25%甘露醇形成低共熔混合物组合。在75%以下, 在低共熔混合物级分熔化和单独组分过量的情况下观察到两个不同的熔化峰。图65显示相图, 描述低共熔级分和过量组分的开始熔化温度, 作为API百分比的函数作图。5个不同区域出现在图中:

[0378] 区域A: 甘露醇过量 (液体低共熔混合物+固体甘露醇)

[0379] 区域B: 环苯扎林HCl过量 (液体低共熔混合物+固体环苯扎林HCl)

[0380] 区域C: 固体低共熔混合物和甘露醇

[0381] 区域D: 固体低共熔混合物和环苯扎林HCl

[0382] 区域E: 液相与甘露醇和环苯扎林HCl

[0383] 在区域A中, 在API百分比增加的情况下, 过量甘露醇的起始温度降低, 而低共熔混合物级分的温度保持约143°C不变。在低共熔混合物组合上, 过量API导致温度增加 (区域B)。此外, 在混合物与温度之间良好相关。从趋势曲线的数个小偏差是由于不完全均质的粉末混合物。

[0384] 图66显示低共熔熔化焓, 是API百分比的函数。低共熔熔化焓增加直至获得的低共熔混合物组成。在低共熔混合物组成的情况下应达到最大值, 但是由于产品的部分分解, 不可能正确地评价熔化热。相反, 图中显示基于纯化合物熔化焓所获得的理论值。低共熔混合物组成对应于75% API, 25% 甘露醇, 按重量即。分子量之间的理论比率 (311.38mw/182.17mw) 是1.71, 而重量百分比的比率  $[(0.75/311.38mw)/(0.25/182.17mw)]$  给出的低共熔摩尔比是1.76 (即在低共熔混合物中1.76摩尔环苯扎林HCl对应1摩尔甘露醇)。

[0385] XRPD

[0386] 为了确认低共熔混合物组合物仅是物理混合物并且未形成新个体或加合物, 通过X射线粉末衍射分析混合物, 其中并未施加热处理 (纯环苯扎林HCl, 图67-68; 纯甘露醇, 图69-70)。图71描述纯甘露醇、API和于75%的低共熔混合物的重叠, 显示不同衍射区, 其中并无法区别纯组分的峰和未检测到干扰。图72显示纯甘露醇和API及其混合物的重叠, 其中可

能指出3个不同衍射范围：甘露醇 $14.1-15.0^{\circ}2\theta$ ，API $12.5-13.3^{\circ}2\theta$ 和 $17.5-18.2^{\circ}2\theta$ 。

[0387] 在这些范围内，对所分析的各混合物进行评价(30,50,65,75和90%)。各峰高作为API%的函数作图，获得线性系数(图73-74)。获得在浓度与峰高之间的良好相关性。API和甘露醇在混合的情况下并不引起加合物形成，而是仅物理低共熔混合物形成。

[0388] 总体来说，数据显示混合物的热行为展示两条吸热线，涉及低共熔混合物和过量主要组分的熔化。对混合物记录的热事件相应于低共熔混合物中存在的API/甘露醇百分比率。在低共熔组成，仅一个熔化峰是可视的。在约75%API和25%甘露醇达到低共熔混合物组成。低共熔混合物组成确认摩尔化学计量(两种组分的比率：1.76)。低共熔混合物的熔化温度是约 $143.6^{\circ}\text{C}$ ，并且对全部研究混合物均有记录。通过XRPD，在API与甘露醇之间不发生加合相互作用，而是仅形成物理低共熔混合物。

[0389] 实施例4

[0390] 热分析技术用来评价药物产品阿米替林HCl的相容性。在API与赋形剂之间以1:1比率进行相容性评价。基于对各组分和对混合物记录的热事件，通过研究借助DSC记录的API与赋形剂的混合物的峰来进行分析。在玛瑙研钵中研磨产品之后，获得在单个化合物与有关混合物之间的热特征差异。

[0391] DSC基本上按实施例1和2的描述进行。采用下述原料：

[0392] 阿米替林HCl

[0393] 硬脂富马酸钠

[0394] 硬脂酸

[0395] 甘油二山萆酸酯

[0396] 硬脂酸镁

[0397] Pearlitol Flash

[0398] Pearlitol 200S0/甘露醇

[0399] Unipure DW/预胶化的玉米淀粉

[0400] 交聚维酮-Kollidon CL

[0401] 胶体硅/二氧化硅气凝胶200

[0402] 磷酸氢钠

[0403] 碳酸氢钠

[0404] 碳酸钠

[0405] 磷酸钠十二水合物

[0406] 无水磷酸钠。

[0407] 100%阿米替林HCl的熔化和分解在 $192^{\circ}\text{C}$ 至 $202^{\circ}\text{C}$ (开始于 $195.1^{\circ}\text{C}$ ， $\Delta H=-93.9\text{J/g}$ )检测到(图75)。

[0408] 在阿米替林HCl和硬脂富马酸钠的1:1混合物中，硬脂富马酸钠的吸热转变在 $90^{\circ}\text{C}$ 至 $120^{\circ}\text{C}$ 记录到(图76)。未检测到API转变峰，和观察到物理相互作用。

[0409] 阿米替林HCl和硬脂酸的1:1混合物中的硬脂酸的吸热转变在 $47^{\circ}\text{C}$ 至 $64^{\circ}\text{C}$ 记录到。API转变峰在 $179^{\circ}\text{C}$ 至 $195^{\circ}\text{C}$ (开始于 $181.1^{\circ}\text{C}$ ， $\Delta H=-5.15\text{J/g}$ )检测到(图77)。观察到轻微物理相互作用。

[0410] 在阿米替林HCl和甘油二山萆酸酯(或甘油山萆酸酯)的1:1混合物中，甘油二山萆

酸酯的吸热转变在63℃至74℃记录到。API转变峰在186℃至199℃ (开始于189.0℃,  $\Delta H = -31.0\text{J/g}$ ) 检测到(图78)。观察到轻微物理相互作用。

[0411] 在阿米替林HCl和硬脂酸镁的1:1混合物中,硬脂酸镁的吸热转变在100℃至120℃记录到。API转变峰在169℃至187℃ (开始于174.0℃,  $\Delta H = -10.6\text{J/g}$ ) 检测到(图79)。观察到轻微物理相互作用。

[0412] 在阿米替林HCl和Pearlitol **Flash**®的1:1混合物中,含甘露醇的赋形剂,物理复合物相互作用峰(低共熔混合物)在130℃至170℃观察到(图80)。未检测到API转变熔化,仅在较低温度存在物理复合物融合。低共熔混合物熔点对应于135.1℃ (开始值) (图81)。

[0413] 在阿米替林HCl和Pearlitol 200SD/甘露醇的1:1混合物中,物理复合物相互作用峰(低共熔混合物)在130℃至170℃观察到(图82)。未检测到API转变熔化,仅在较低温度存在物理复合物融合。低共熔熔点对应于132.8℃ (开始值) (图83)。与仅含Pearlitol Flash的混合物相比约2℃的熔化温度差异,是由于在该混合物中存在额外的甘露醇。

[0414] 浸渗水在阿米替林HCl和Unipure DW/玉米淀粉(部分预胶化)1:1混合物中的释放在30℃至110℃记录到,随后API的熔化在178℃至199℃ (开始于181.9℃,  $\Delta H = -28.2\text{J/g}$ ) 记录到(图84)。未检测到相互作用。

[0415] 在阿米替林HCl和交聚维酮(Kollidon CL)的1:1混合物中,浸渗水的释放在30℃至100℃记录到,随后API的熔化/分解在192℃至200℃ (开始于194.4℃,  $\Delta H = -41.3\text{J/g}$ ) 记录到(图85)。未检测到相互作用。

[0416] 在阿米替林HCl和硅(胶体)的1:1混合物中,API熔化峰在188℃至200℃ (开始于193.7℃,  $\Delta H = -17.2\text{J/g}$ ) 记录到(图86)。未检测到相互作用,仅结晶阿米替林HCl的程度降低。

[0417] 在阿米替林HCl和磷酸氢钠的1:1混合物中的磷酸氢钠的吸热转变在60℃和80℃记录到。API转变峰在180℃和193℃检测到(图87)。

[0418] 在阿米替林HCl和碳酸氢钠的1:1混合物中,碳酸氢钠的吸热转变在150℃至180℃记录到(图88)。未检测到API转变峰。观察到物理相互作用。

[0419] 在阿米替林HCl和碳酸钠的1:1混合物中,碳酸钠的吸热转变在70℃至90℃记录到(图89)。API转变峰在180℃至197℃ (开始于182.8℃,  $\Delta H = -33.8\text{J/g}$ ) 检测到。观察到轻微物理相互作用。

[0420] 在阿米替林HCl和磷酸钠十二水合物的1:1混合物中,吸热转变在40℃至112℃记录到(图90)。未检测到API转变峰。观察到物理/化学相互作用。

[0421] 阿米替林HCl和无水磷酸钠1:1混合物中的磷酸钠的吸热转变在40℃至90℃记录到。API转变峰在174℃至192℃ (开始于179.8℃,  $\Delta H = -222.8\text{J/g}$ ) 检测到(图91)。观察到物理相互作用。

[0422] 总体来说,在赋形剂和API中观察到不同类型的相互作用。对硬脂酸镁和磷酸氢钠观察到物理相互作用,可能原因在于部分API溶剂化。对Pearlitol Flash和Pearlitol 200 SO/甘露醇观察到低共熔相互作用,原因在于存在甘露醇。API的热转变被低共熔的赋形剂复合物形成所完全移动。对硬脂富马酸钠观察到物理相互作用,可能原因在于部分API溶剂化或颗粒表面HCl与Na平衡离子的反应。对磷酸钠十二水合物观察到物理相互作用,也可能是因为部分API溶剂化。对硬脂酸、甘油二山萿酸酯、Unipure DW/部分预胶化的玉米淀粉、

硅(胶体)、交聚维酮/Kollidon CL、碳酸钠、碳酸氢钠或无水磷酸钠未观察到相互作用。表4概括观察到的数据。

[0423] 表4:在API与赋形剂之间的相互作用

[0424] 赋形剂	配制剂中的混合物(1:1比率)
硬脂富马酸钠	物理相互作用
硬脂酸	无相互作用
甘油二山萿酸酯	无相互作用
硬脂酸镁	物理相互作用
Pearlitol Flash	低共熔相互作用
Pearlitol 200 S0/甘露醇	低共熔相互作用
Unipure DW/预胶化的玉米淀粉	部分无相互作用
交聚维酮-Kollidon CL	无相互作用
胶体硅/二氧化硅气凝胶200	无相互作用
磷酸氢钠	物理相互作用
碳酸氢钠	无相互作用
碳酸钠	无相互作用
磷酸钠十二水合物	物理相互作用
无水磷酸钠	无相互作用

[0425] 实施例4

[0426] 为了试验环苯扎林和甘露醇的湿法混合是否改变低共熔混合物,将10g低共熔混合物(75%API和25%甘露醇)与1mL水置于研钵中,混合直至达到糊剂稠度。在室温下将该糊剂放置干燥,同时在研钵中磨碎。在500 $\mu$ m筛网中过筛磨碎的粉末。样品形态通过扫描电子显微镜(SEM)FEI S50设备评价,其中电子束通过25kV电压加速,负载于粘合石墨板上并用金层包覆。比表面积(SSA)和粉末孔隙率通过BET方法(氮)评价,在Micromeritics Tristar II 3020设备中在40 $^{\circ}$ C于氮下使样品脱气2小时。DSC加热曲线通过TA 821 DSC Mettler设备在下述条件下获得:

**加热速率: 10 $^{\circ}$ C/min**

**环境: 氮 30 mL/min**

[0427] **样品架: 普通敞口铝盘**

**温度范围: 25 至 250 $^{\circ}$ C**

**设备校准: 钢样品纯度 99.999 %**

[0428] X射线粉末衍射(XRPD)测试用ULTIMA IV设备(Rigaku)进行,将样品放置在静态样品架上。X射线聚焦狭缝具有可变宽度,与 $\theta$ 值互锁。X射线管具有铜靶,电流强度为40mA和电压为50kV,和Cockcroft-Walton方法产生的辐射包括 $K_{\alpha 1}$ (1.540562 $\text{\AA}$ )和 $K_{\alpha 2}$ (1.544398 $\text{\AA}$ )。

分析条件如下:

[0429] 固定的时间

[0430] 采样宽度:0.02deg

[0431] 扫描速率:1.0s/步骤

[0432] 2 $\theta$ 范围:3÷50deg。

[0433] 样品架:无定形玻璃-等角9200/2G,0.2mm深。样品用玻璃板挤压。

[0434] SEM显示通过湿法造粒所形成的低共熔混合物具有硬表面的颗粒,如图92所示。这些颗粒能够与纯环苯扎林HCl(图93)和纯甘露醇(图94)的SEM观察到的颗粒比较。测量物理特征并概括于表5中(SSA:比表面积;D10:10%的颗粒小于该度量;D50:50%的颗粒小于该度量;D90:90%的颗粒小于该度量)。图95描述湿法造粒的低共熔混合物的颗粒尺寸分布和图96描述湿法造粒的低共熔混合物孔隙体积vs直径。此外,DSC和X射线粉末衍射显示甘露醇完全掺入低共熔混合物组合物中(图97和图98,分别)。

[0435] 表5:湿法造粒形成的低共熔混合物的物理特征

[0436]	<b>SSA (m<sup>2</sup>/g)</b>	<b>0.9148</b>
	<b>孔隙体积(cm<sup>3</sup>/g)</b>	<b>0.001599</b>
	<b>孔径尺寸(Å)</b>	<b>69.91</b>
	<b>D10 (um)</b>	<b>4.629</b>
	<b>D50 (um)</b>	<b>22.046</b>
	<b>D90 (um)</b>	<b>82.096</b>

[0437] 实施例5

[0438] 除了湿法混合之外,喷雾干燥也能够用来混合各成分以制备药物组合物。将甘露醇和环苯扎林HCl的不同比率的5种混合物(10g)溶于500ml水,用于喷雾干燥。总固体浓度是2%w/v,尽管15%w/v也用于早先的测试中(数据未显示)。用Buchib喷雾干燥器B-290(Buchib Labortechnik,Flawil,瑞士)在表6报告的条件下来喷雾干燥溶液。在制备前两个批次的情况下获得软微粒,但是其它批次具有浅黄色尺度和晶体。所获得的收率随环苯扎林HCl在待喷雾干燥的溶液中的百分比增加而降低。

[0439] 表6:喷雾干燥过程参数

[0440]

批次	T入口 (°C)	T出口 (°C)	加料速 率 (ml/min)	流 速 (L/h)	吸 入 (100%)	δ 压力 (毫巴)
1) 100%甘露醇, 0% API	120	74	4	600	100	10
2) 75%甘露醇, 25% API	120	74	4	600	100	5
3) 50%甘露醇, 50% API	120	76	4	600	100	5
4) 25%甘露醇, 75% API	120	73	4	600	100	5
5) 10%甘露醇, 90% API	120	74	4	600	100	2

[0441] DSC显示喷雾干燥环苯扎林HCl-甘露醇混合物出乎意料地将甘露醇的低共熔混合物从其β形式转化为其δ形式。甘露醇能够以3种多晶型形式结晶:α、β和δ。这3种形式的区别可以是X射线粉末衍射和基于各多晶型物的不同熔点。参见例如Sharma和Kalonia, AAPS PharmaSciTech 5(1):E10(2004)。在上述实施例中,所用的甘露醇是β多晶型甘露醇。为了试验喷雾干燥过程本身是否足以将甘露醇从β甘露醇转化为δ甘露醇,对喷雾干燥的β甘露醇进行SEM和DSC。图99和图100显示喷雾干燥的甘露醇显得与纯甘露醇不同,但是DSC揭示单独的喷雾干燥并不足以将β甘露醇转化为δ甘露醇(图101)。这相应于喷雾干燥甘露醇的早期研究。参见例如Hulse等人, Drug Development and Industrial Pharmacy 35(6):712-718(2009)。不受理论限制,甘露醇多晶型形式的改变似乎是由于喷雾干燥和加入环苯扎林的组合。这可以是因为喷雾干燥,与湿法或干法混合不同,牵涉溶解组分然后让其一起共结晶。DSC测试的混合物是25%环苯扎林:75%甘露醇(重量)(图102),50%环苯扎林:50%甘露醇(重量)(图103),75%环苯扎林:25%甘露醇(重量)(图104),和90%环苯扎林:10%甘露醇(重量)(图105)。这些测量用来计算134°C的熔点,并且产生低共熔混合物组合物的相图(图106)。在将喷雾干燥之后获得的相图(δ多晶型物)与在混合之后获得的相图(β多晶型物,图65)比较的情况下,能够清楚地观察到熔点的差异。β多晶型物的熔点是143°C,而δ多晶型物的熔点是134°C。该较低的熔点是有益的,原因在于其帮助溶解,如下文所述。纯甘露醇和环苯扎林HCl(图107)的XRPD与喷雾干燥形成的低共熔混合物的XRPD(图108)相比也确认喷雾干燥引起δ甘露醇的形成。实际上,XRPD图谱显示甚至于10%甘露醇的水平,全部甘露醇就均以δ多晶型物存在。

[0442] 也测量了δ甘露醇低共熔混合物的物理特性,并且描述于表7中(SSA:比表面积;D10:10%的颗粒小于该度量;D50:50%的颗粒小于该度量;D90:90%的颗粒小于该度量)。SEM揭示喷雾干燥形成的颗粒的孔隙率远远高于湿法造粒形成的那些(图109和图110)。图111描述喷雾干燥低共熔混合物的颗粒尺寸分布和图112描述喷雾干燥低共熔混合物的孔隙体积vs直径。图113-116描述X射线粉末衍射数据。尤其是,图113描述来自甘露醇:环苯扎

林HC1的25%:75%溶液(重量)喷雾干燥实验的和来自环苯扎林HC1的X射线粉末衍射( $2\theta$ , 8-18度)。标注甘露醇 $\beta$ 多晶型物("β形式") and  $\delta$ 多晶型物("δ形式")的期望峰的位置。图114描述来自甘露醇:环苯扎林HC1的25%:75%溶液(重量)的喷雾干燥实验和来自环苯扎林HC1的X射线粉末衍射( $2\theta$ , 22-30度)。标注甘露醇 $\beta$ 多晶型物("β形式") and  $\delta$ 多晶型物("δ形式")的期望峰的位置。图115描述来自甘露醇:环苯扎林HC1的25%:75%溶液(重量)的喷雾干燥实验的、环苯扎林HC1和甘露醇 $\beta$ 多晶型物("β形式")的X射线粉末衍射( $2\theta$ , 8-19度)。图116描述来自甘露醇-环苯扎林HC1的25%:75%溶液(重量)的喷雾干燥实验的、环苯扎林HC1和甘露醇 $\beta$ 多晶型物("β形式")的X射线粉末衍射( $2\theta$ , 22-30度)。

[0443] 表7:  $\delta$ 甘露醇低共熔混合物的物理特性

[0444]	<b>SSA (m<sup>2</sup>/g)</b>	<b>0.5398</b>
	<b>孔隙体积(cm<sup>3</sup>/g)</b>	<b>0.000654</b>
	<b>孔径尺寸(Å)</b>	<b>48.46</b>
	<b>D10 (um)</b>	<b>6.653</b>
	<b>D50 (um)</b>	<b>28.834</b>
	<b>D90 (um)</b>	<b>143.74</b>

[0445] 为了试验 $\delta$ 甘露醇低共熔混合物的溶解特性,溶解测试用Copley DIS 6000设备在下述条件下进行:

[0446] 设备:USP叶片

[0447] RPM:50

[0448] 介质:焦磷酸缓冲剂0.5%pH=4.5±0.05

[0449] 添加剂:甲基纤维素0.3%

[0450] 容器体积:300mL

[0451] 温度:37±0.5°C

[0452] 采样时间:1,2,5,10,20,30和60分钟,然后每小时采样直至6小时。

[0453] 将采样溶液稀释1至50mL,然后用介质稀释1至50mL,用UV(GBC Cintral 10e)在下述条件下进行UV分析:

[0454]  $\lambda_{\max}$ :224nm

[0455] 池:石英1cm

[0456] 空白:介质

[0457] 图117显示在不同pH下环苯扎林的离子化。明显地,在pH4.5仍然存在游离碱。游离碱并不进入溶液,因此环苯扎林溶解并未达到100%。对湿法造粒的混合物(图118)和喷雾干燥的混合物进行溶解测试(图119和120)以试验 $\delta$ 甘露醇低共熔混合物是否具有不同于 $\beta$ 甘露醇溶解产品的溶解特性。图119描述在湿法造粒(WG)、干法混合(MIX)与喷雾干燥(SD)的混合物以及单独的环苯扎林HC1(API)之间的在6小时内的比较。这些实验显示,特别是在第1小时期间(图120),喷雾干燥的组合物比湿法造粒和干法混合的组合物均更快溶解,展示 $\delta$ 甘露醇低共熔混合物的益处。这种增强的溶解是有益的,原因在于其将增加环苯扎林在口服和舌下配制剂中的吸收速率。甚至在50°C炉中储存的3周加速稳定性测试之后, $\delta$ 甘露醇低共熔混合物还是稳定的。在这些测试中, $\delta$ 形式保持不变,并未观察到转化为 $\beta$ 形式(数据未显示)。

- [0458] 基于 $\delta$ 甘露醇在环苯扎林低共熔混合物中出人意料的现象,喷雾干燥也可以用来制备与阿米替林的 $\delta$ 甘露醇低共熔混合物。
- [0459] 本发明还包括下述实施方案:
- [0460] 1. 药物组合物,包含甘露醇和环苯扎林HCl的低共熔混合物。
- [0461] 2. 实施方案1的药物组合物,包含60%-90%环苯扎林HCl和40%-10%甘露醇,按重量计。
- [0462] 3. 实施方案2的药物组合物,包含选自下述的环苯扎林HCl和甘露醇的量:60% $\pm$ 2%环苯扎林HCl和40% $\pm$ 2%甘露醇,65% $\pm$ 2%环苯扎林HCl和35% $\pm$ 2%甘露醇,70% $\pm$ 2%环苯扎林HCl和30% $\pm$ 2%甘露醇,75% $\pm$ 2%环苯扎林HCl和25% $\pm$ 2%甘露醇,80% $\pm$ 2%环苯扎林HCl和20% $\pm$ 2%甘露醇,85% $\pm$ 2%环苯扎林HCl和15% $\pm$ 2%甘露醇,和90% $\pm$ 2%环苯扎林HCl和10% $\pm$ 2%甘露醇,按重量计。
- [0463] 4. 实施方案3的药物组合物,包含75% $\pm$ 2%环苯扎林HCl和25% $\pm$ 2%甘露醇,按重量计。
- [0464] 5. 实施方案1-4中任一项的药物组合物,其中环苯扎林HCl:甘露醇摩尔比是1.76 $\pm$ 0.1。
- [0465] 6. 实施方案1-5中任一项的药物组合物,其中环苯扎林HCl是微粒化的环苯扎林HCl。
- [0466] 7. 实施方案1-6中任一项的药物组合物,还包含碱化剂。
- [0467] 8. 实施方案7的药物组合物,其中碱化剂是 $K_2HPO_4$ 。
- [0468] 9. 实施方案7的药物组合物,其中碱化剂是 $Na_2HPO_4$ 。
- [0469] 10. 实施方案7的药物组合物,其中碱化剂是无水枸橼酸三钠。
- [0470] 11. 制备实施方案1-10中任一项的低共熔混合物组合物的方法,包括混合环苯扎林HCl和甘露醇或者研磨环苯扎林HCl和甘露醇。
- [0471] 12. 实施方案11的方法,包括研磨环苯扎林HCl和甘露醇。
- [0472] 13. 实施方案12的方法,其中在高剪切制粒机中研磨环苯扎林HCl和甘露醇。
- [0473] 14. 实施方案11的方法,包括混合环苯扎林HCl和甘露醇。
- [0474] 15. 实施方案14的方法,其中环苯扎林HCl和甘露醇经由压缩来混合。
- [0475] 16. 实施方案15的方法,其中环苯扎林HCl和甘露醇经由碾压来压缩。
- [0476] 17. 制备实施方案1-10中任一项的低共熔混合物组合物的方法,包括喷雾干燥环苯扎林HCl和甘露醇。
- [0477] 18. 实施方案11-17中任一项的方法,其中环苯扎林HCl是微粒化的环苯扎林HCl。
- [0478] 19. 实施方案11-18中任一项的方法,其中药物组合物包含碱化剂。
- [0479] 20. 实施方案19的方法,其中碱化剂是 $K_2HPO_4$ 。
- [0480] 21. 实施方案19的方法,其中碱化剂是 $Na_2HPO_4$ 。
- [0481] 22. 实施方案19的方法,其中碱化剂是无水枸橼酸三钠。
- [0482] 23. 药物组合物,包含甘露醇和阿米替林HCl的低共熔混合物。
- [0483] 24. 实施方案23的药物组合物,其中低共熔混合物于133 $\pm$ 3 $^{\circ}C$ 熔化。
- [0484] 25. 实施方案23的药物组合物,包含60%-90%阿米替林HCl和40%-10%甘露醇,按重量计。

- [0485] 26. 实施方案25的药物组合物,包含选自下述的阿米替林HCl和甘露醇的量:40%±2%阿米替林HCl和60%±2%甘露醇,45%±2%阿米替林HCl和55%±2%甘露醇,50%±2%阿米替林HCl和50%±2%甘露醇,55%±2%阿米替林HCl和45%±2%甘露醇,60%±2%阿米替林HCl和40%±2%甘露醇,65%±2%阿米替林HCl和35%±2%甘露醇,70%±2%阿米替林HCl和30%±2%甘露醇,75%±2%阿米替林HCl和25%±2%甘露醇,80%±2%阿米替林HCl和20%±2%甘露醇,85%±2%阿米替林HCl和15%±2%甘露醇,和90%±2%阿米替林HCl和10%±2%甘露醇,按重量计。
- [0486] 27. 实施方案26的药物组合物,包含75%±2%阿米替林HCl和25%±2%甘露醇,按重量计。
- [0487] 28. 实施方案26的药物组合物,包含50%±2%阿米替林HCl和50%±2%甘露醇,按重量计。
- [0488] 29. 实施方案23-28中任一项的药物组合物,其中阿米替林HCl是微粒化的阿米替林HCl。
- [0489] 30. 实施方案23-29中任一项的药物组合物,还包含碱化剂。
- [0490] 31. 实施方案30的药物组合物,其中碱化剂是 $K_2HPO_4$ 。
- [0491] 32. 实施方案30的药物组合物,其中碱化剂是 $Na_2HPO_4$ 。
- [0492] 33. 实施方案30的药物组合物,其中碱化剂是无水枸橼酸三钠。
- [0493] 34. 实施方案1-10和23-33中任一项的药物组合物,其中甘露醇是 $\beta$ 甘露醇。
- [0494] 35. 实施方案34的药物组合物,其中该组合物包含环苯扎林HCl并且所述低共熔混合物于 $143.6\pm 3^\circ C$ 熔化。
- [0495] 36. 实施方案1-10和23-33中任一项的药物组合物,其中甘露醇是 $\delta$ 甘露醇。
- [0496] 37. 实施方案36的药物组合物,其中该组合物包含环苯扎林HCl并且所述低共熔混合物于 $134^\circ C\pm 3^\circ C$ 熔化。
- [0497] 38. 制备实施方案23-35中任一项的低共熔混合物组合物的方法,包括混合阿米替林HCl和甘露醇或者研磨阿米替林HCl和甘露醇。
- [0498] 39. 实施方案38的方法,包含研磨阿米替林HCl和甘露醇。
- [0499] 40. 实施方案39的方法,其中阿米替林HCl和甘露醇在高剪切制粒机中研磨。
- [0500] 41. 实施方案38的方法,包括混合阿米替林HCl和甘露醇。
- [0501] 42. 实施方案41的方法,其中阿米替林HCl和甘露醇经由压缩来混合。
- [0502] 43. 实施方案42的方法,其中阿米替林HCl和甘露醇经由碾压来压缩。
- [0503] 44. 制备实施方案23-34和36中任一项的低共熔混合物组合物的方法,包括喷雾干燥阿米替林HCl和甘露醇。
- [0504] 45. 实施方案38-44中任一项的方法,其中阿米替林HCl是微粒化的阿米替林HCl。
- [0505] 46. 实施方案38-45中任一项的方法,其中药物组合物包含碱化剂。
- [0506] 47. 实施方案46的方法,其中碱化剂是 $K_2HPO_4$ 。
- [0507] 48. 实施方案46的方法,其中碱化剂是 $Na_2HPO_4$ 。
- [0508] 49. 实施方案46的方法,其中碱化剂是无水枸橼酸三钠。
- [0509] 50. 实施方案11-22和38-49中任一项的方法,其中所述低共熔混合物组合物包含 $\beta$ 甘露醇。

[0510] 51. 实施方案50的方法,其中所述组合物包含环苯扎林HCl并且所述低共熔混合物于 $143.6 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 熔化。

[0511] 52. 实施方案11-22和38-49中任一项的方法,其中所述低共熔混合物组合物包含 $\delta$ 甘露醇。

[0512] 53. 实施方案52的方法,其中所述组合物包含环苯扎林HCl并且所述低共熔混合物于 $134^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 熔化。

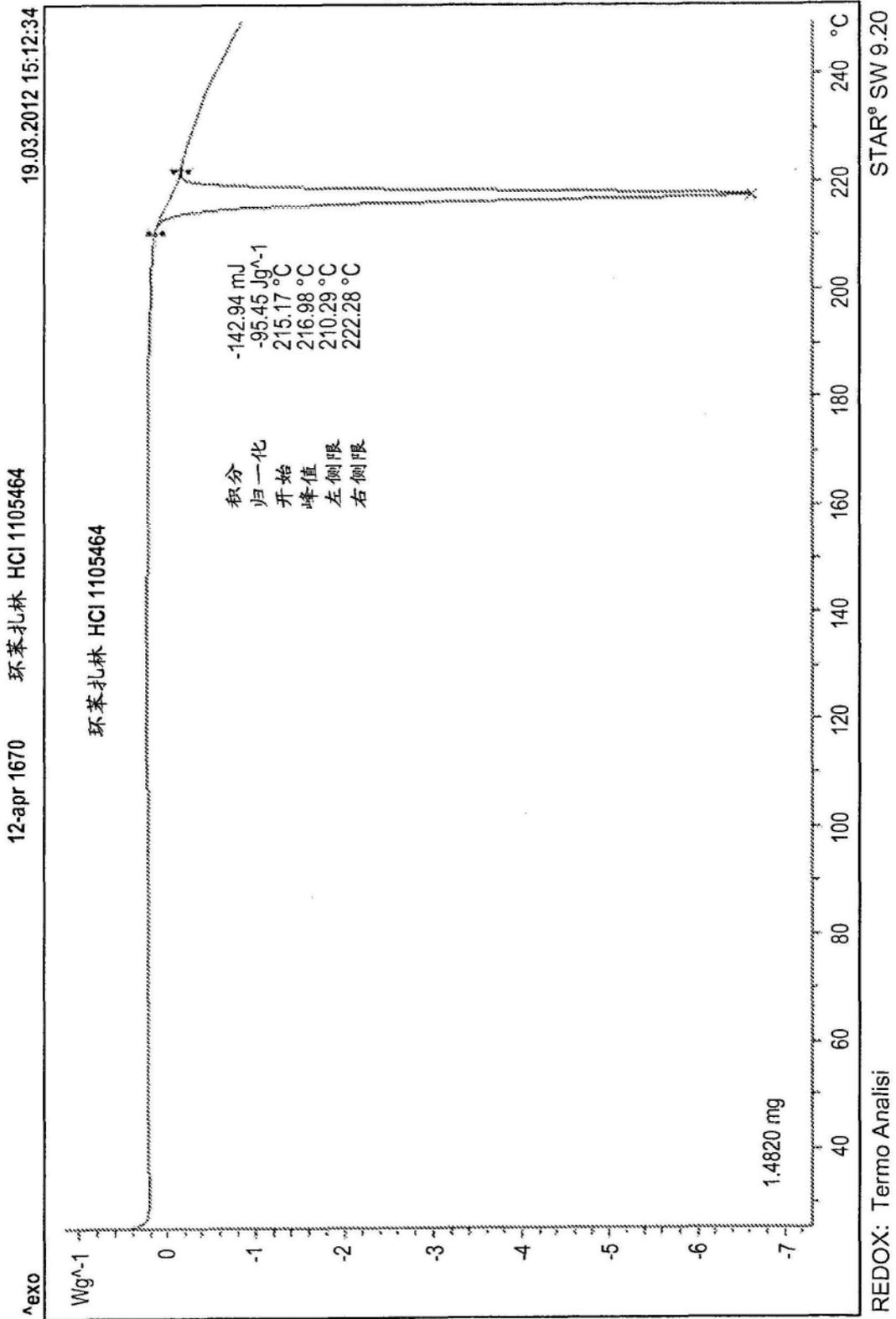


图1

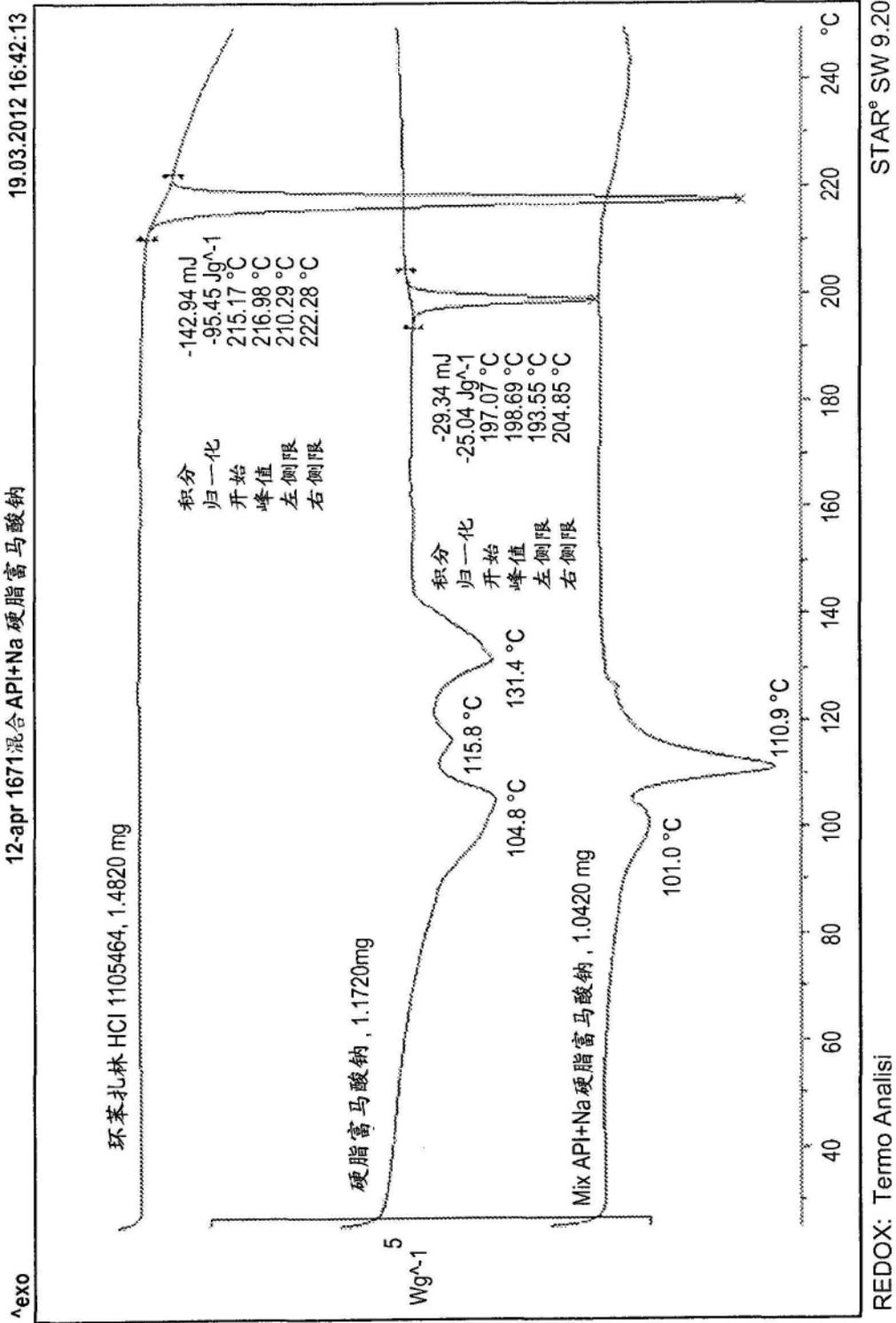


图2

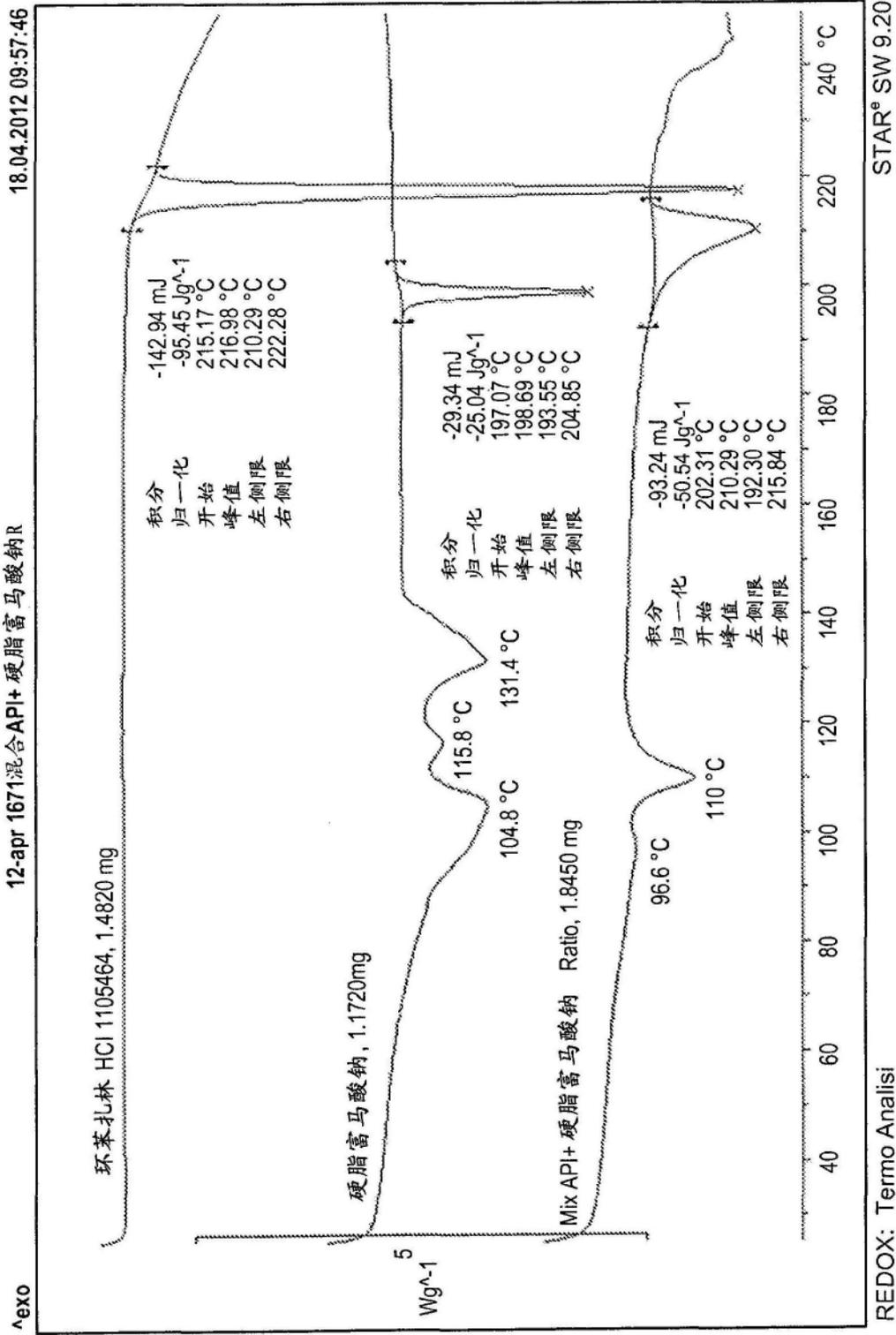


图3

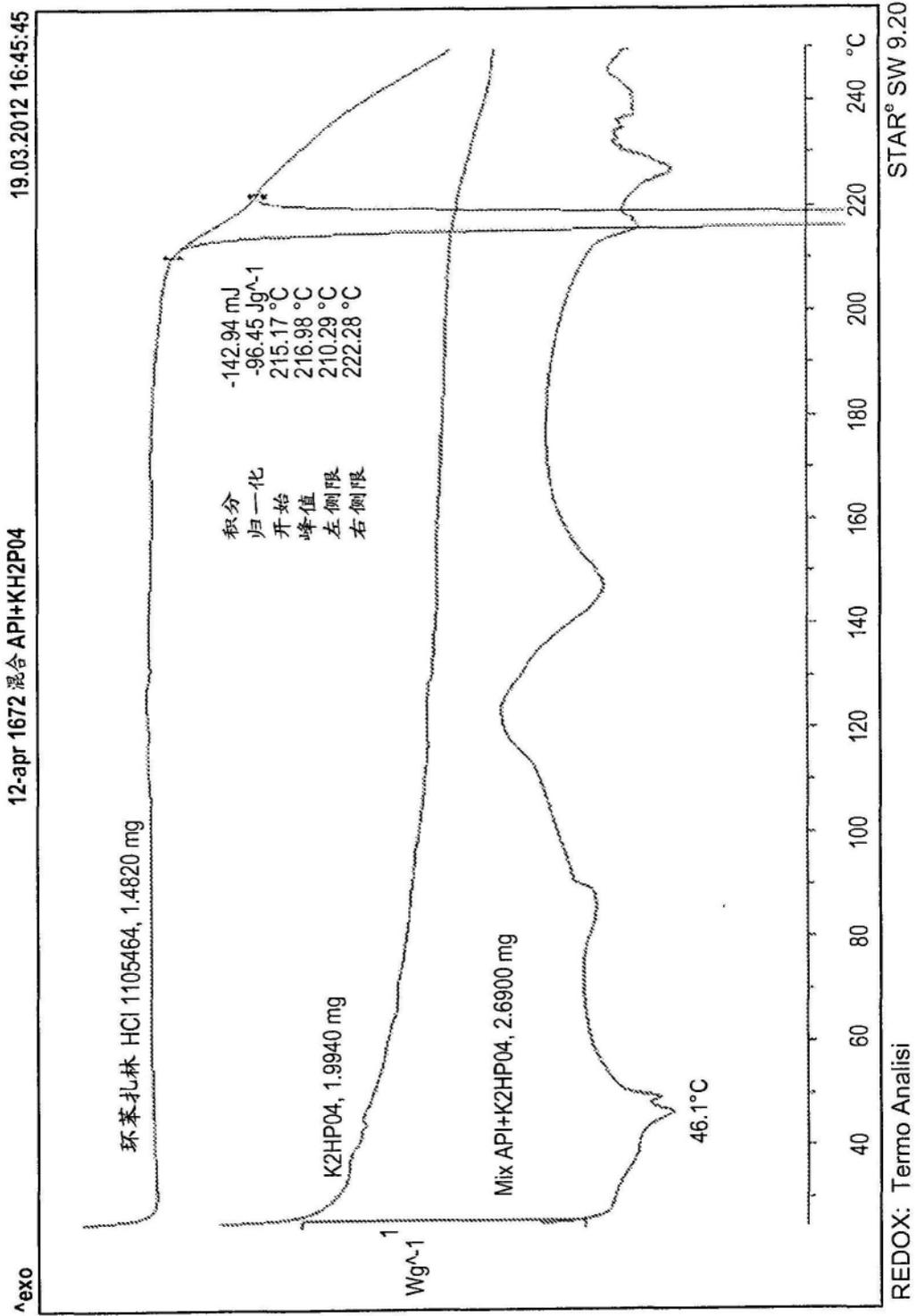


图4

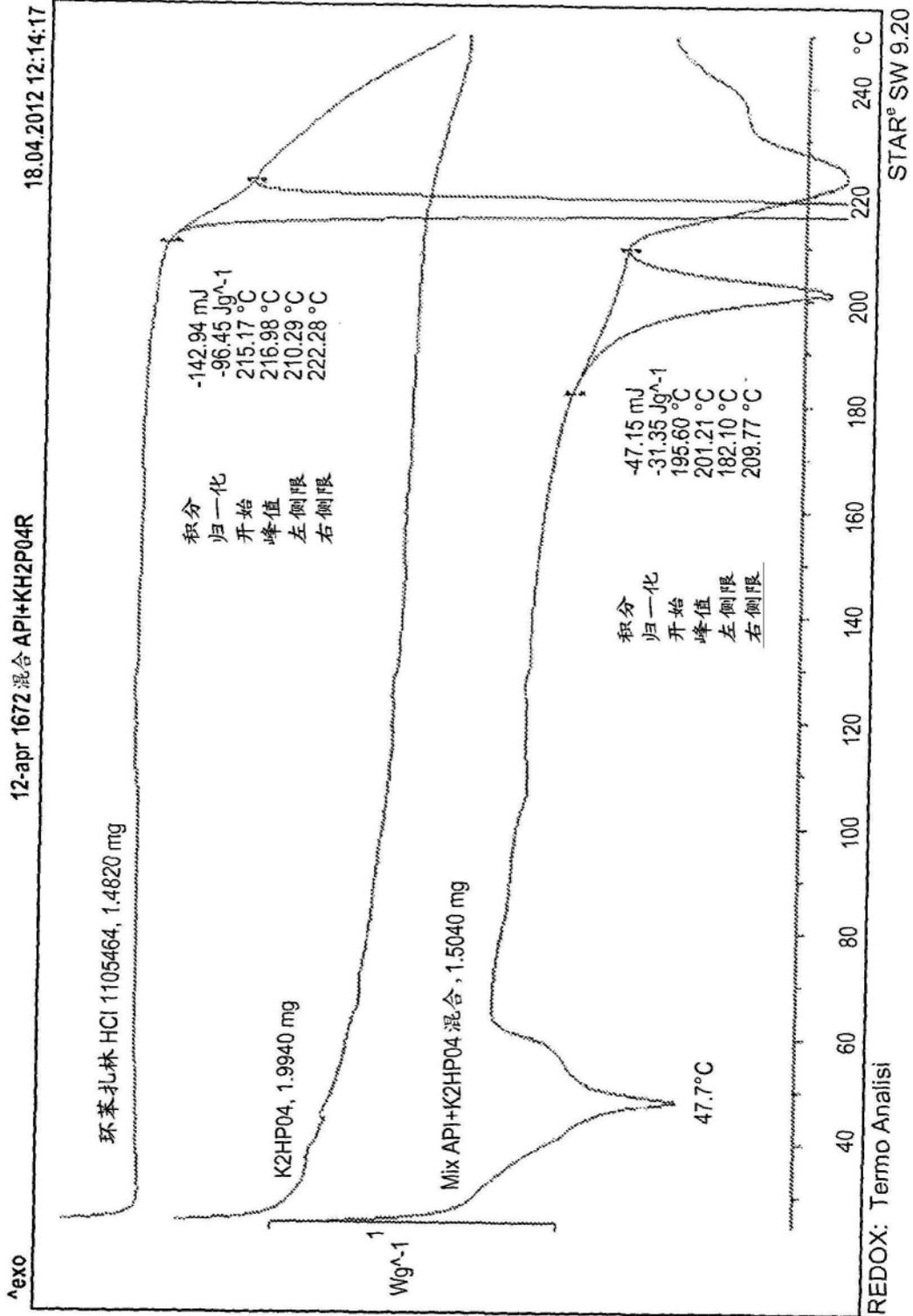


图5

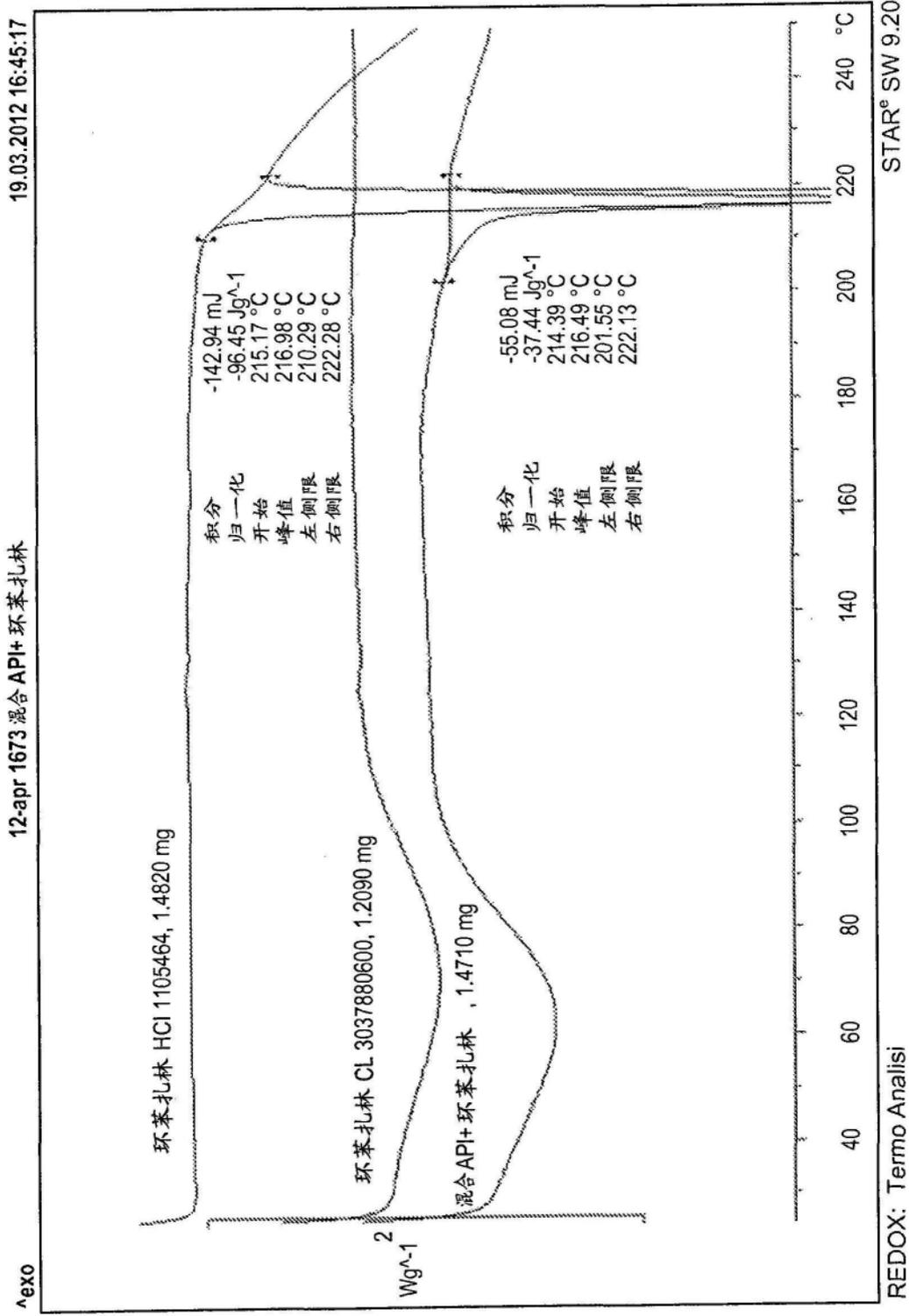


图6

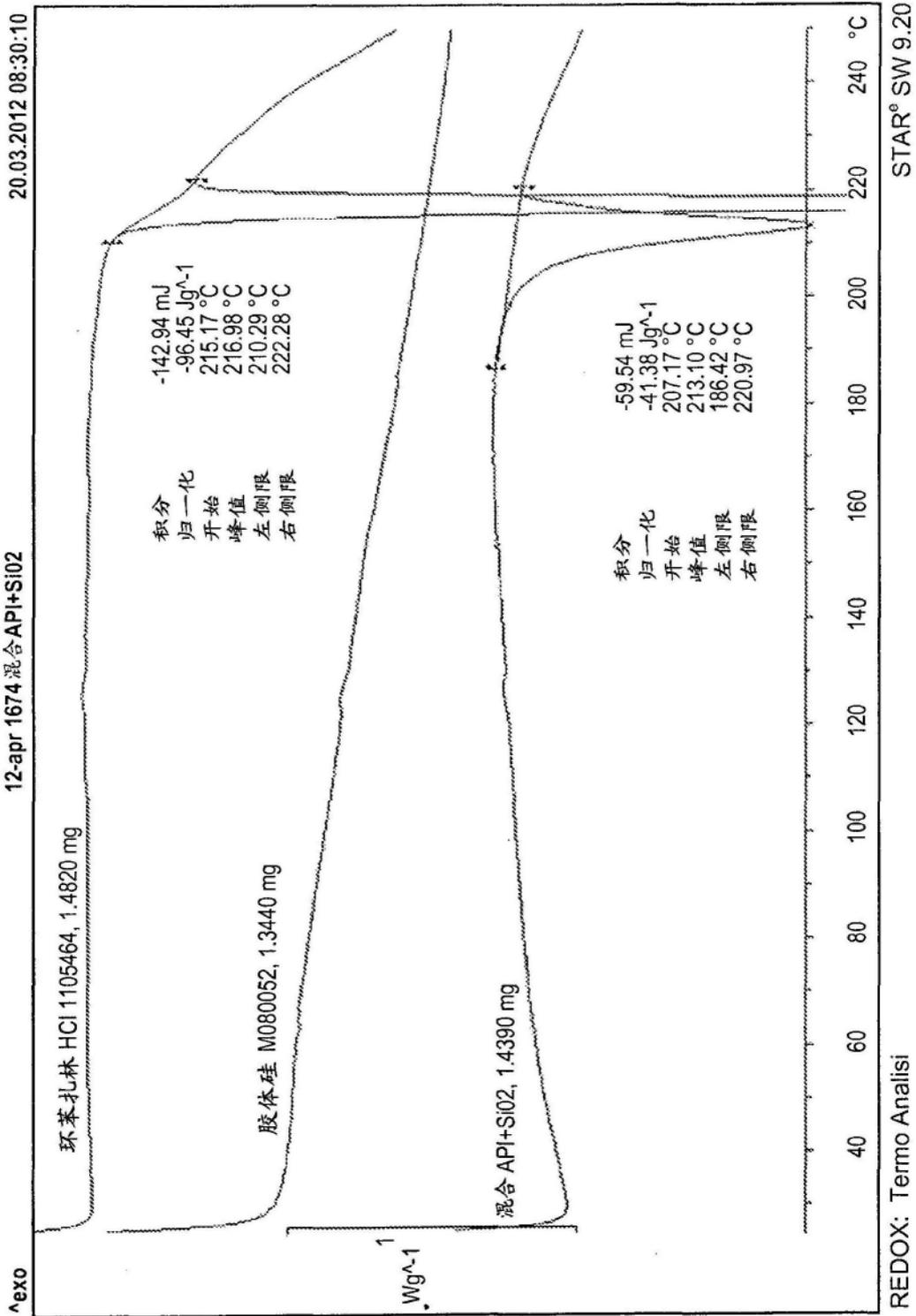


图7

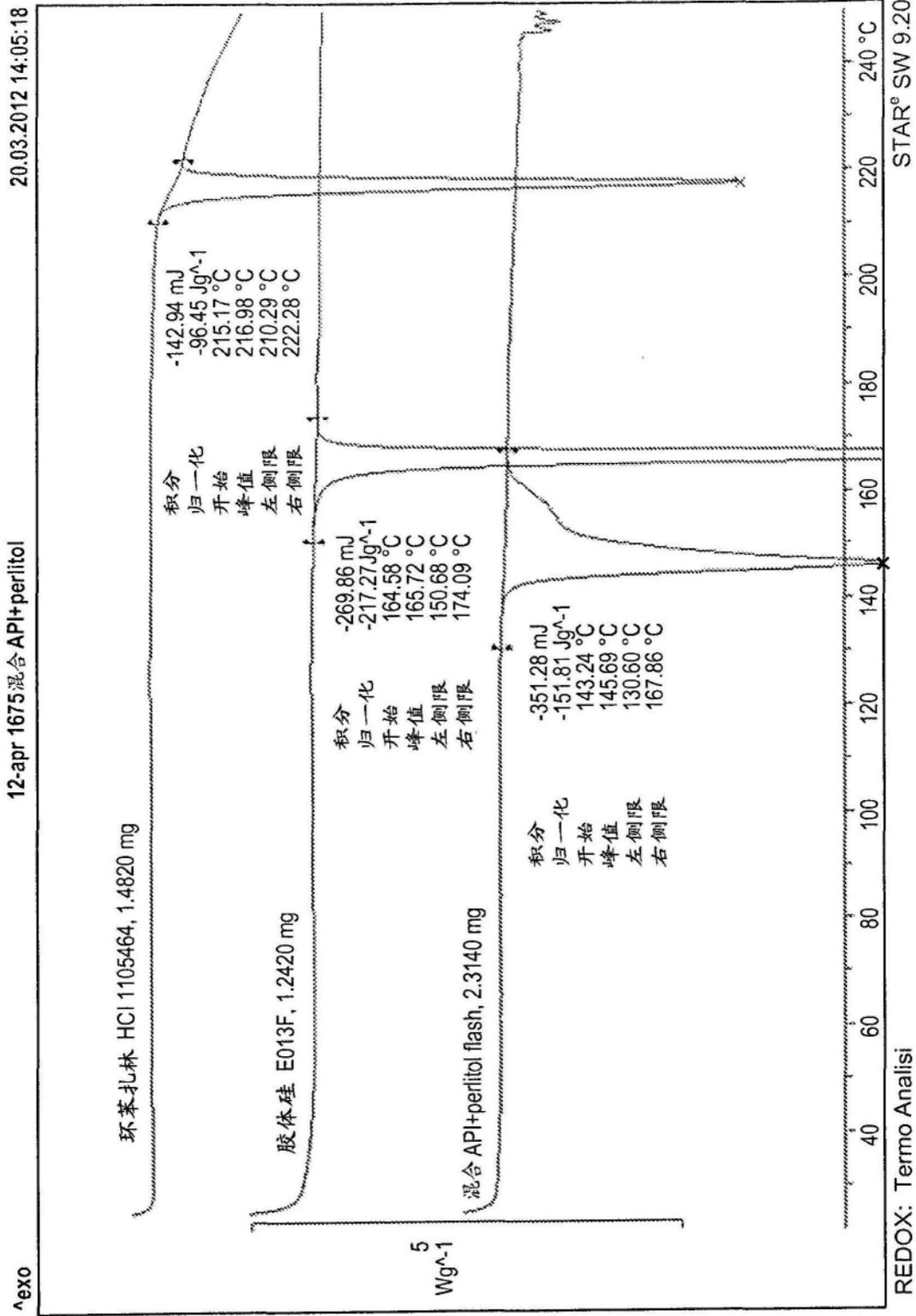


图8

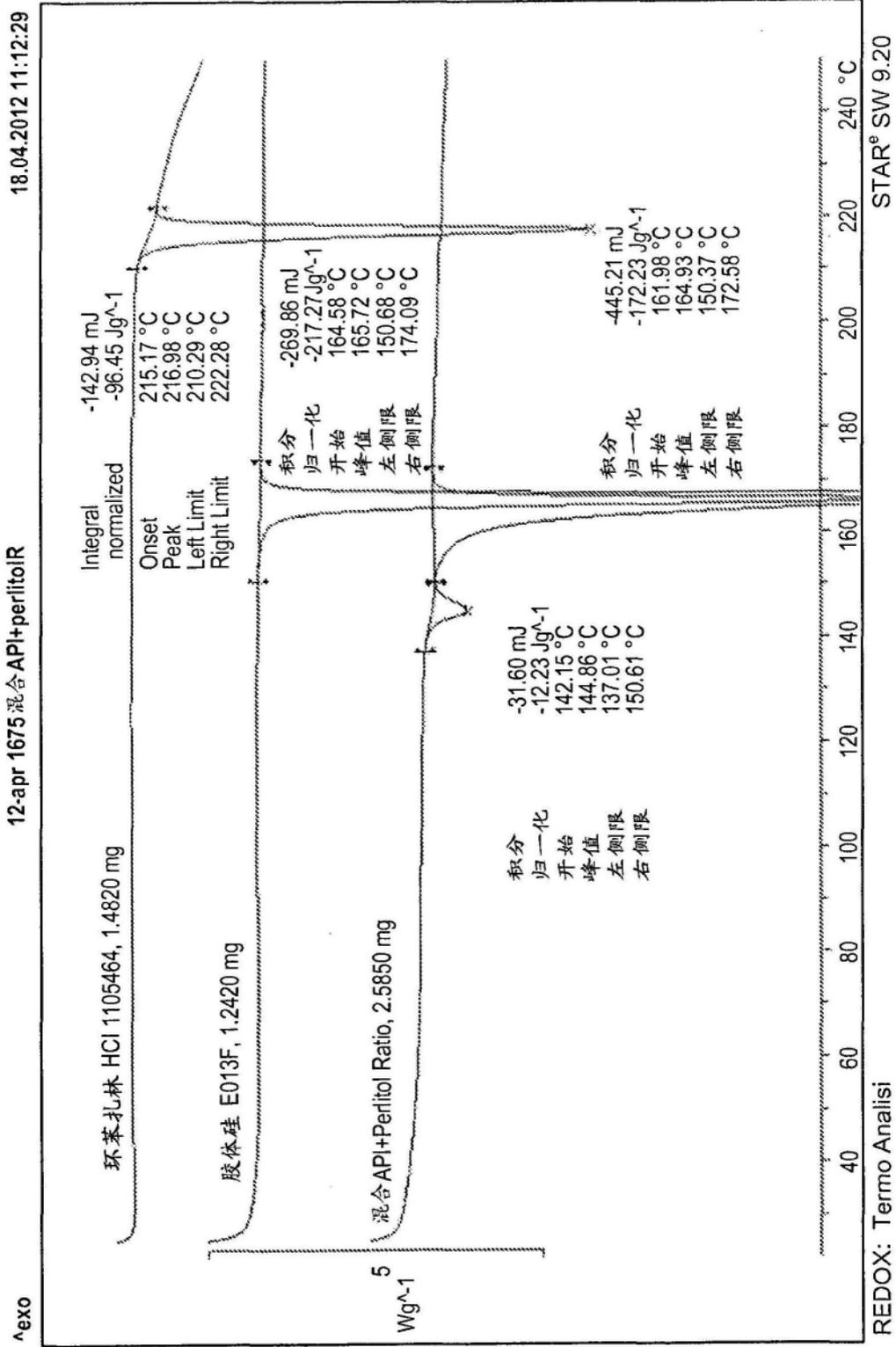


图9

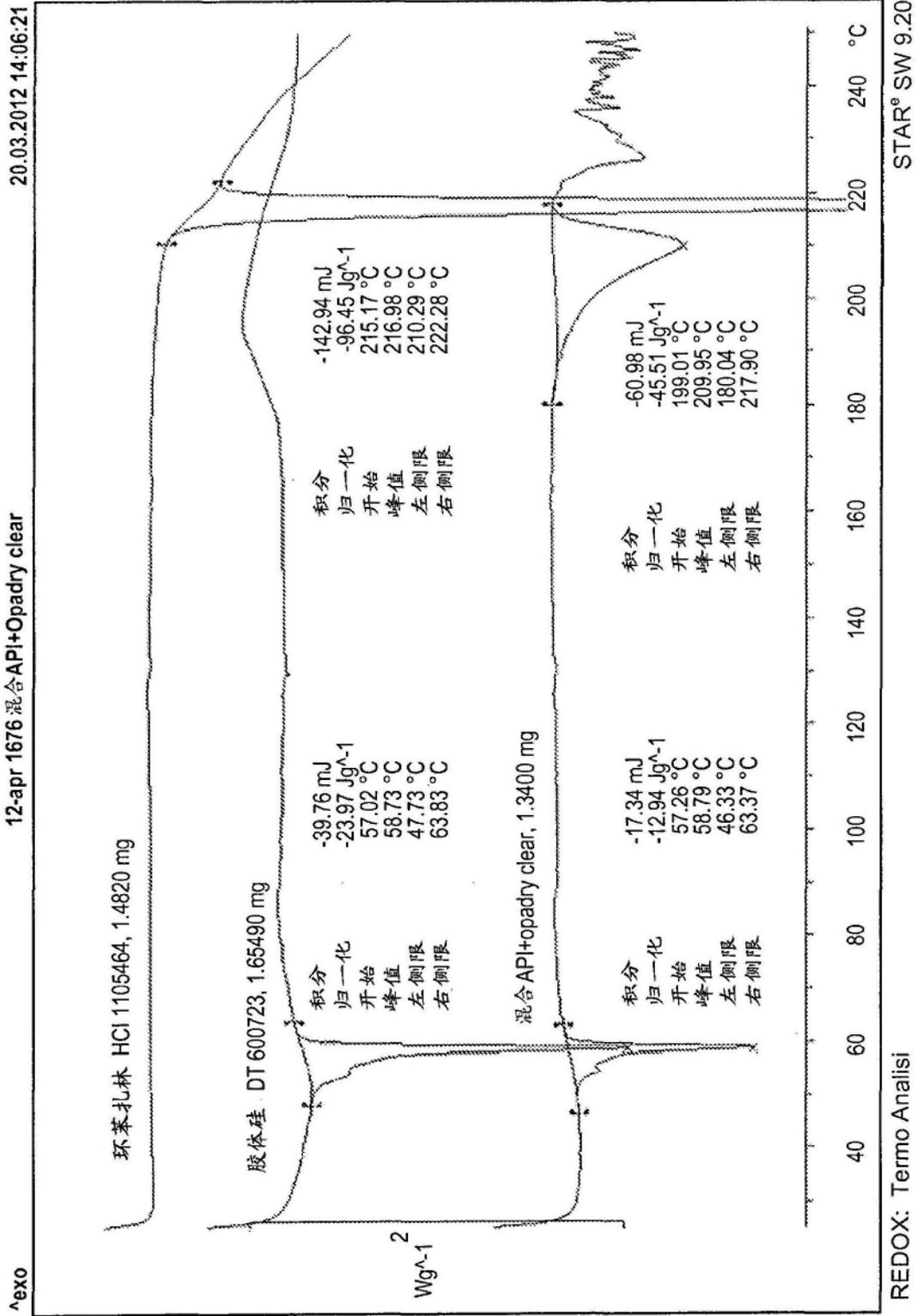


图10

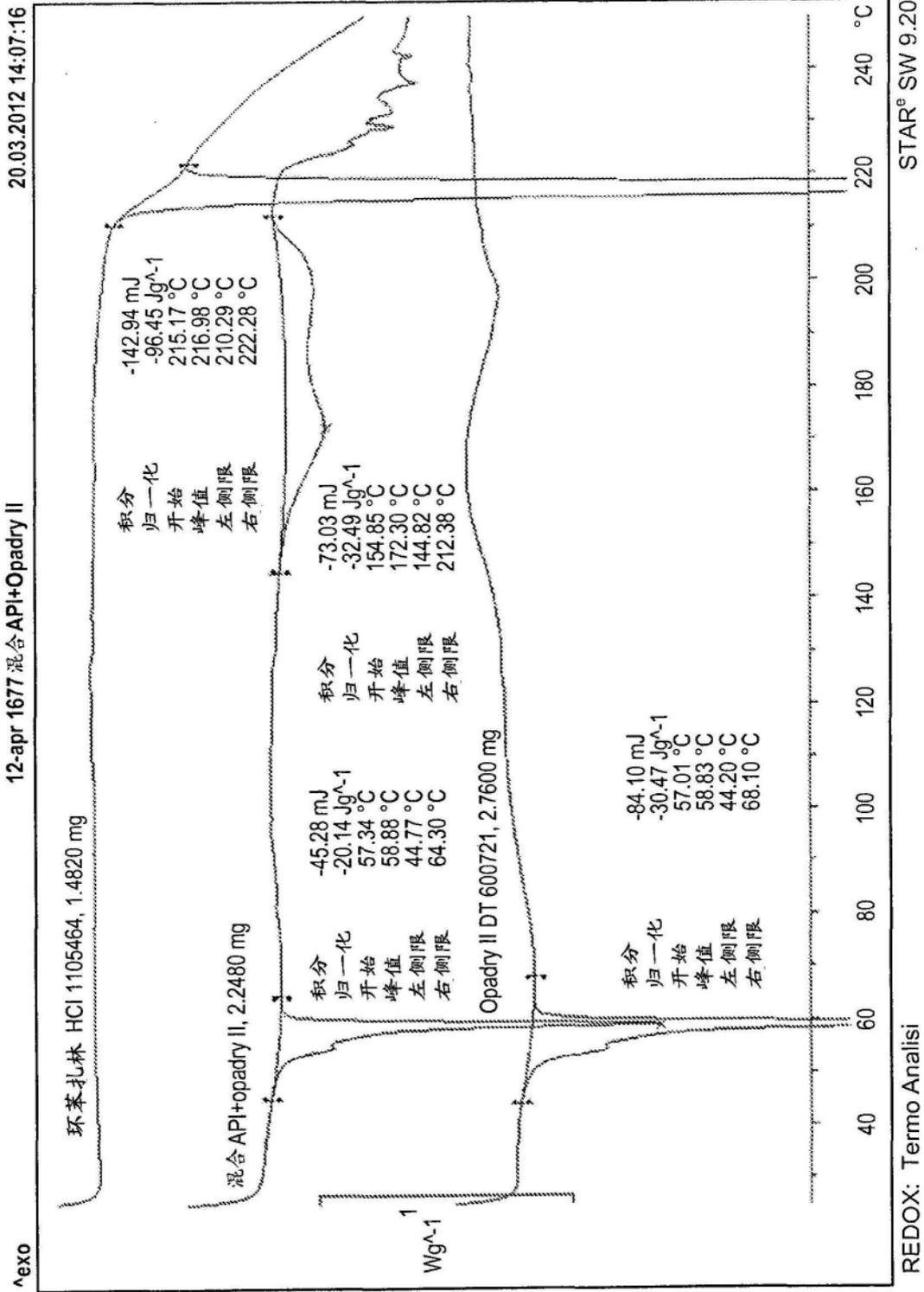


图11

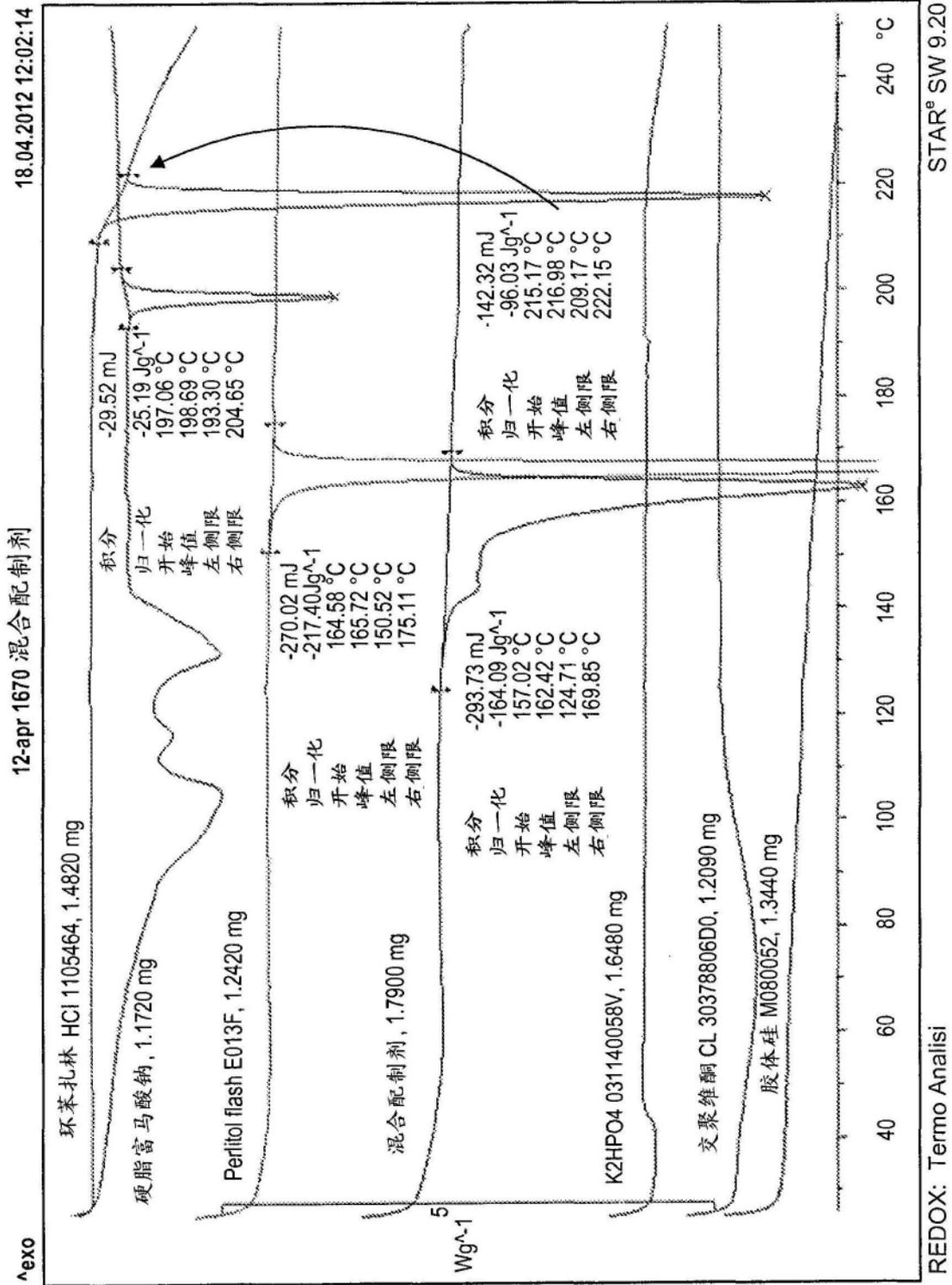


图12

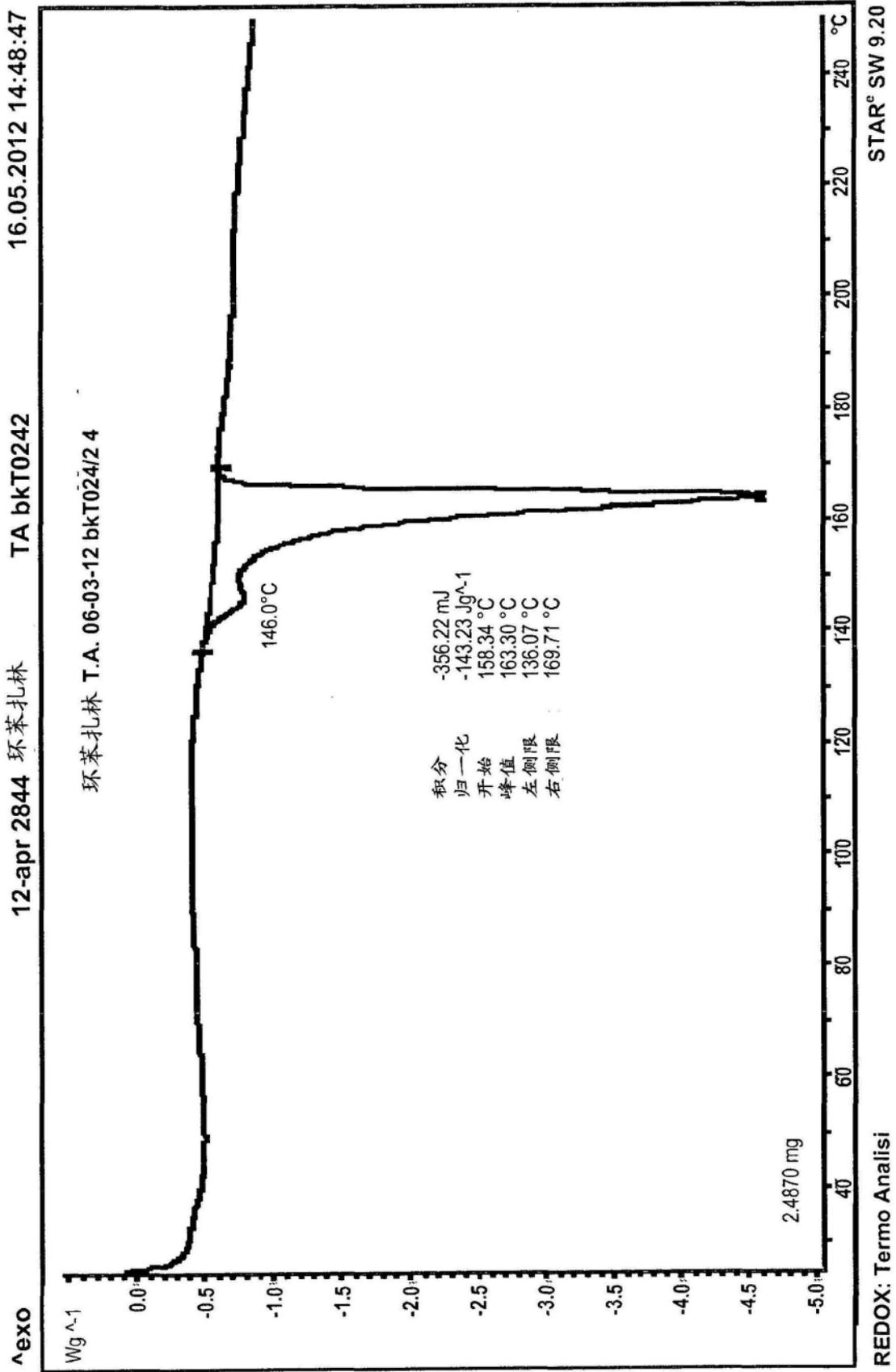


图13

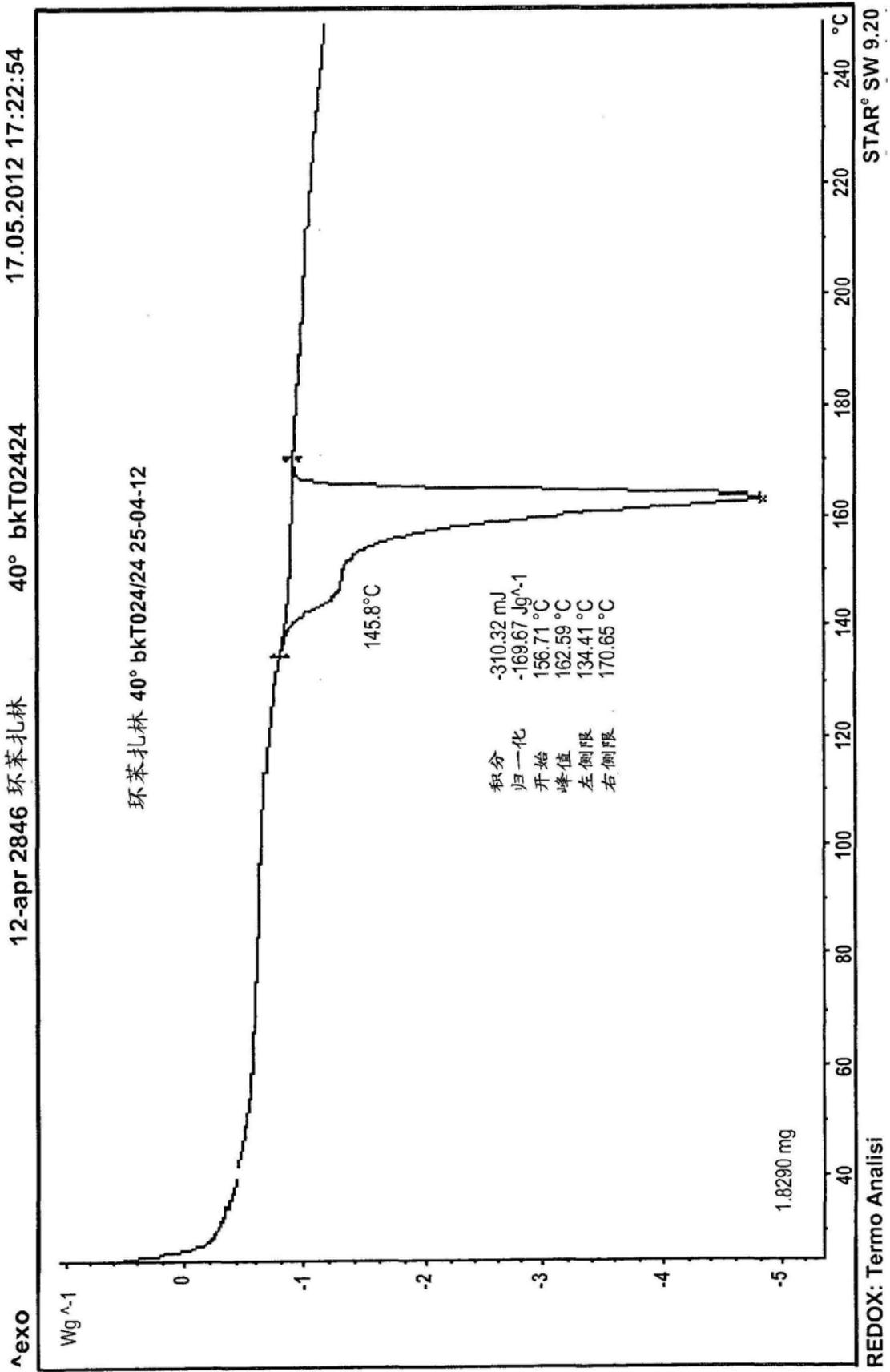


图14

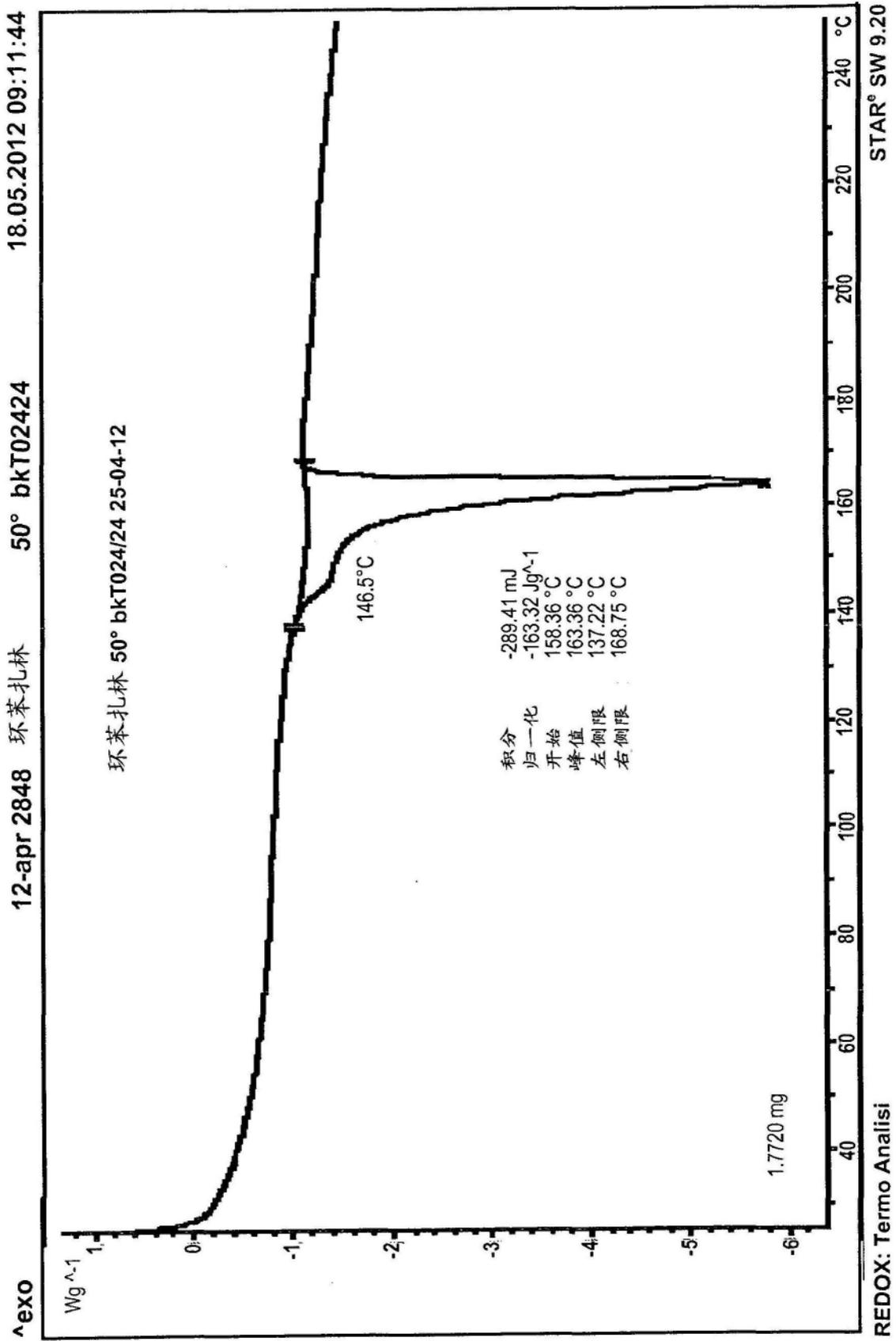


图15

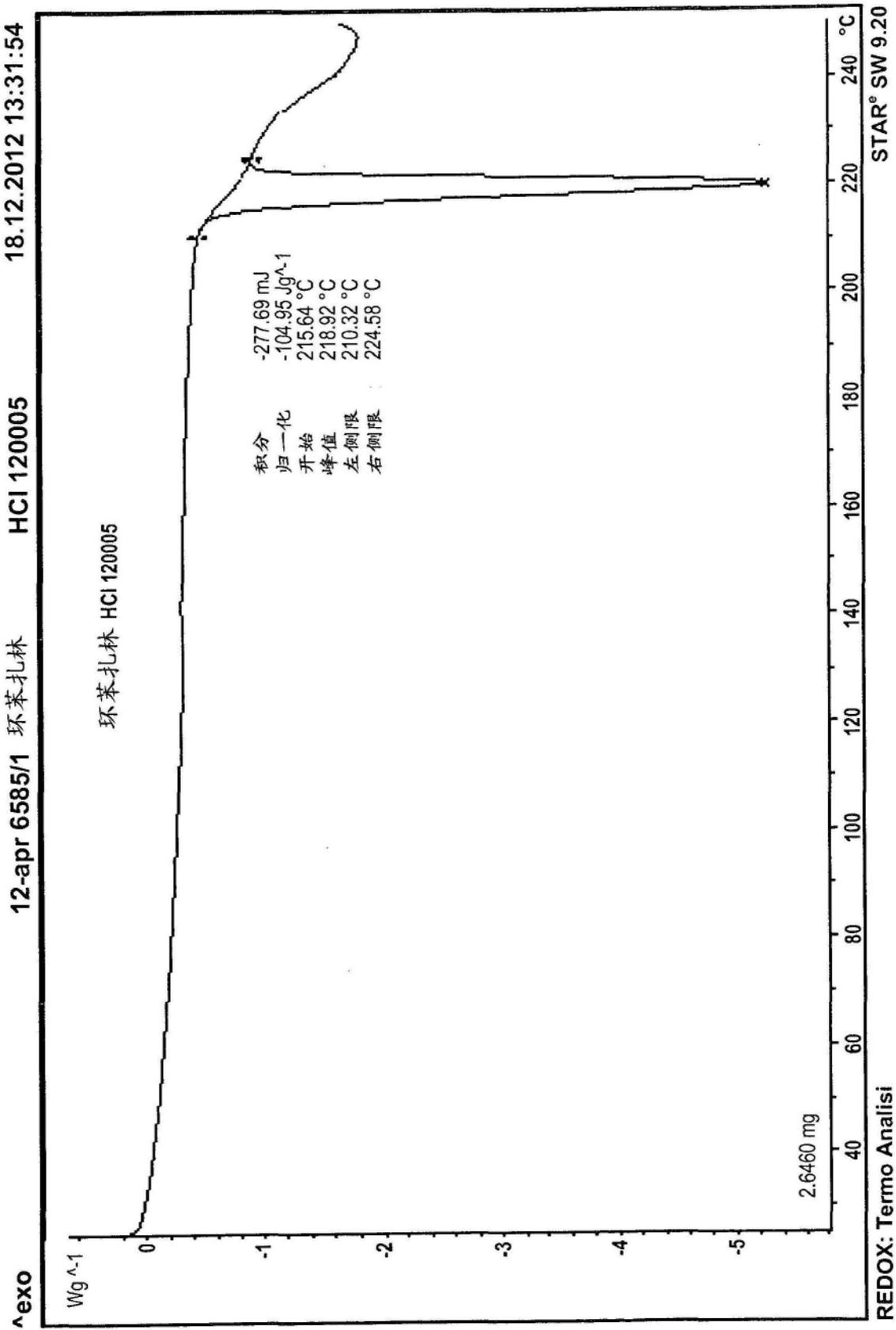


图16

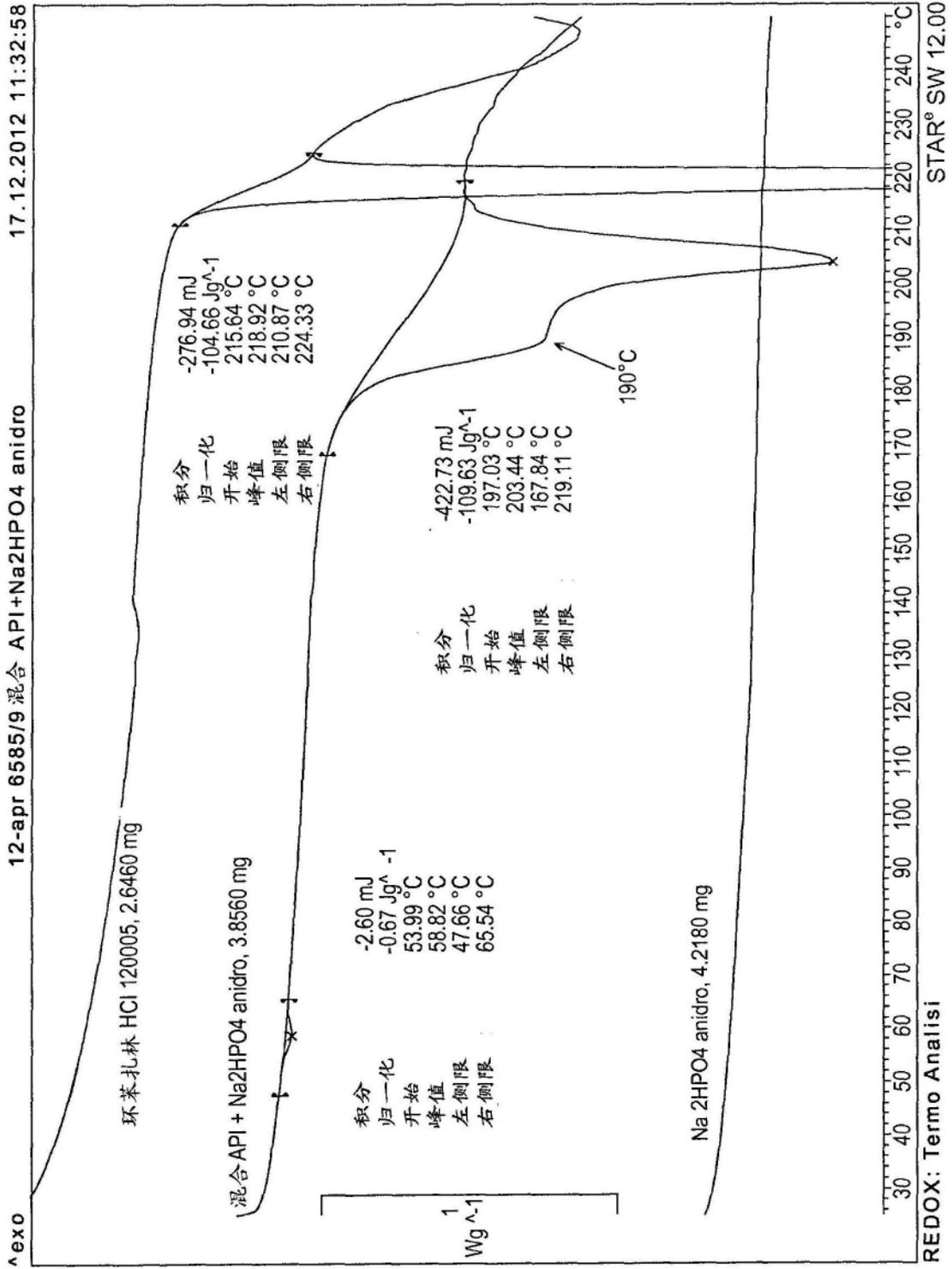


图17

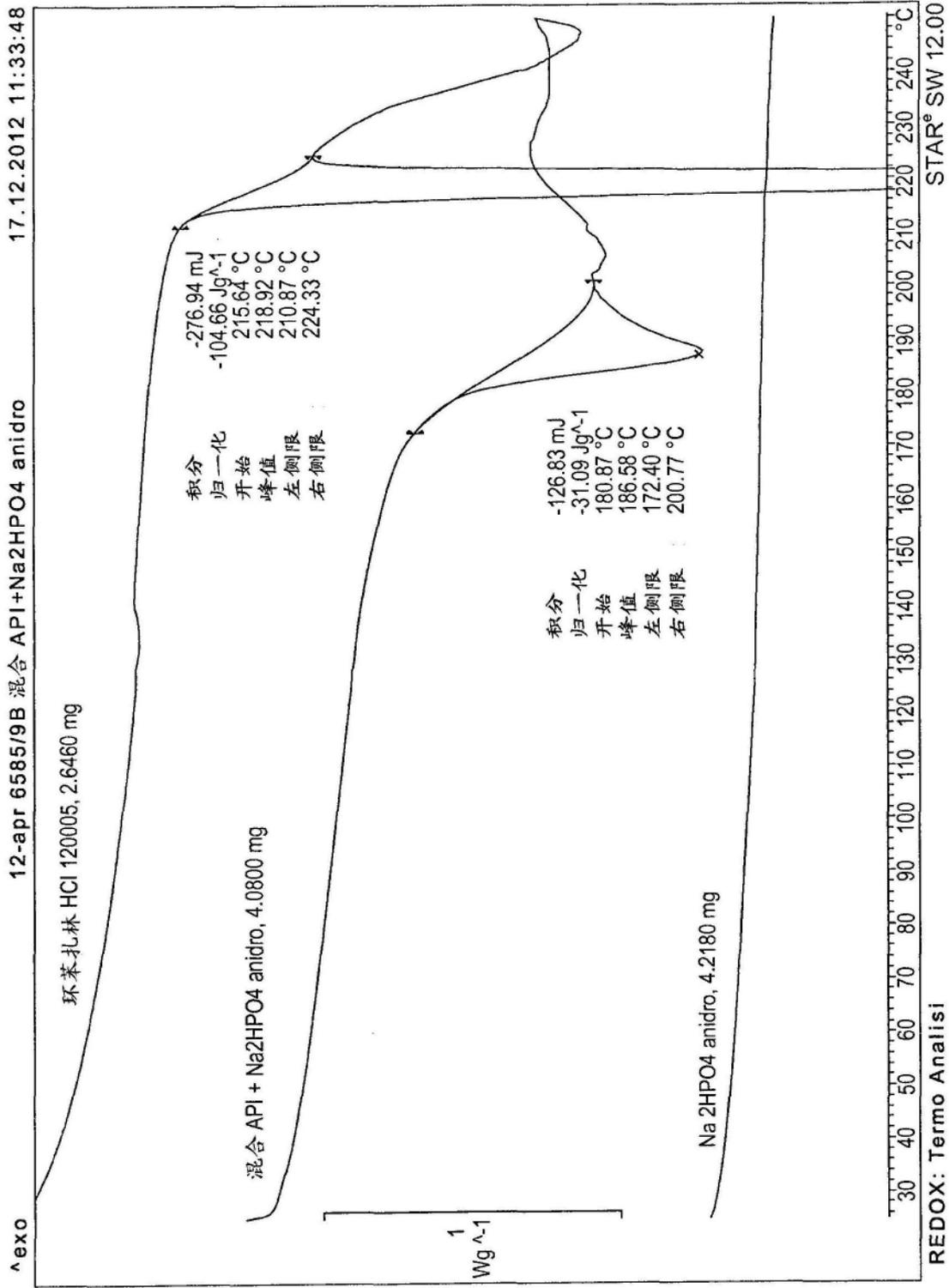


图18

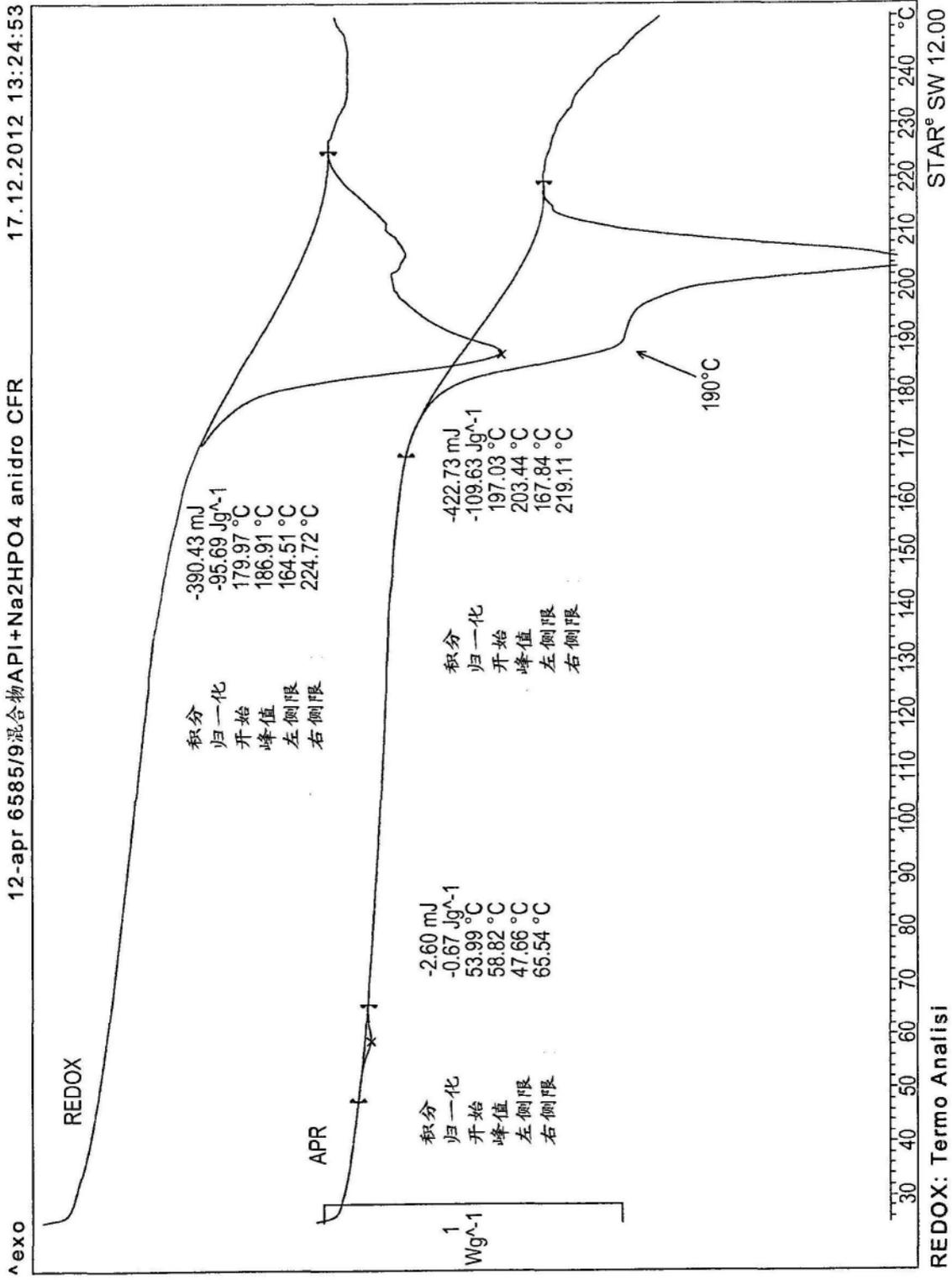


图19

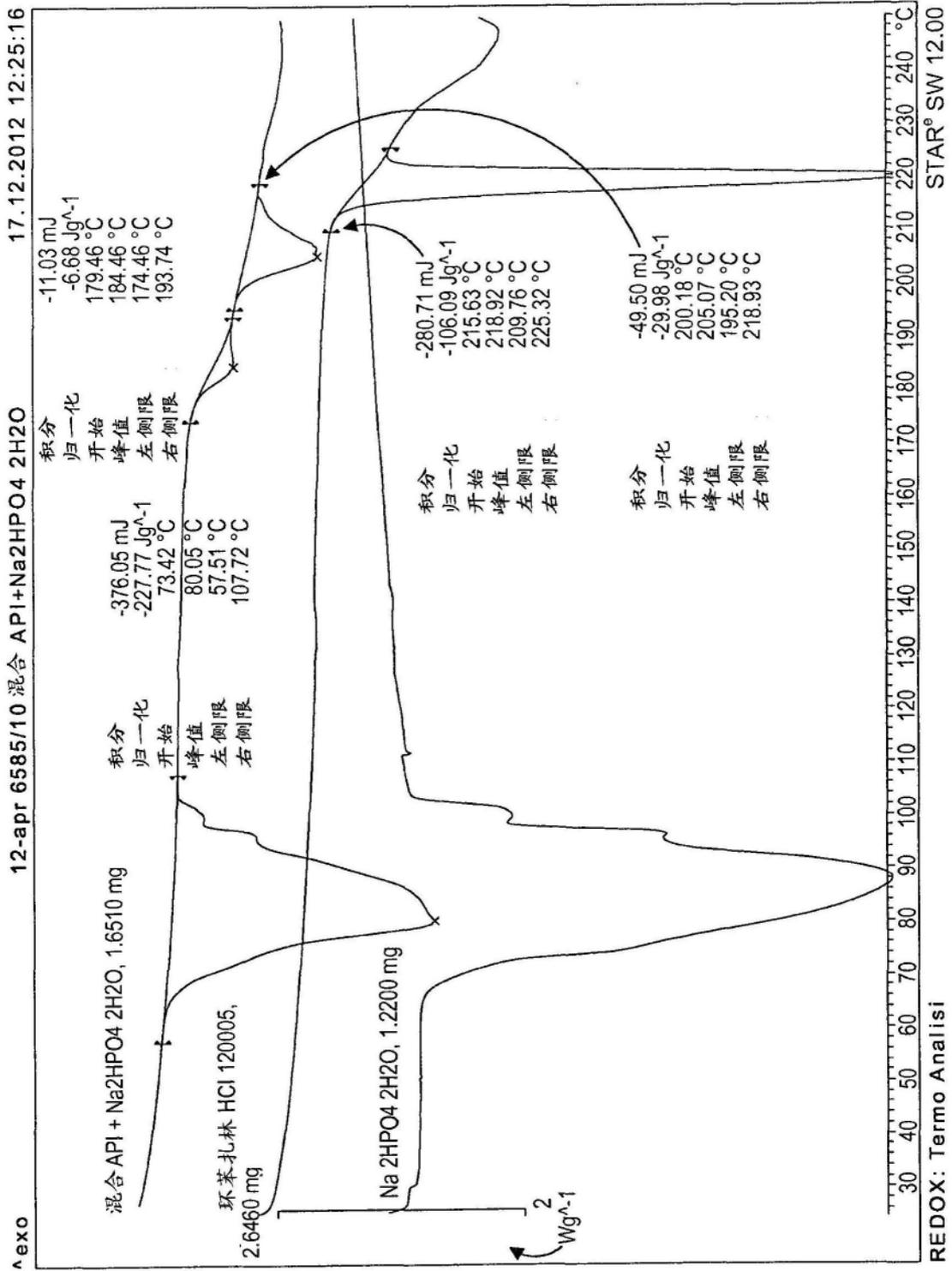


图20

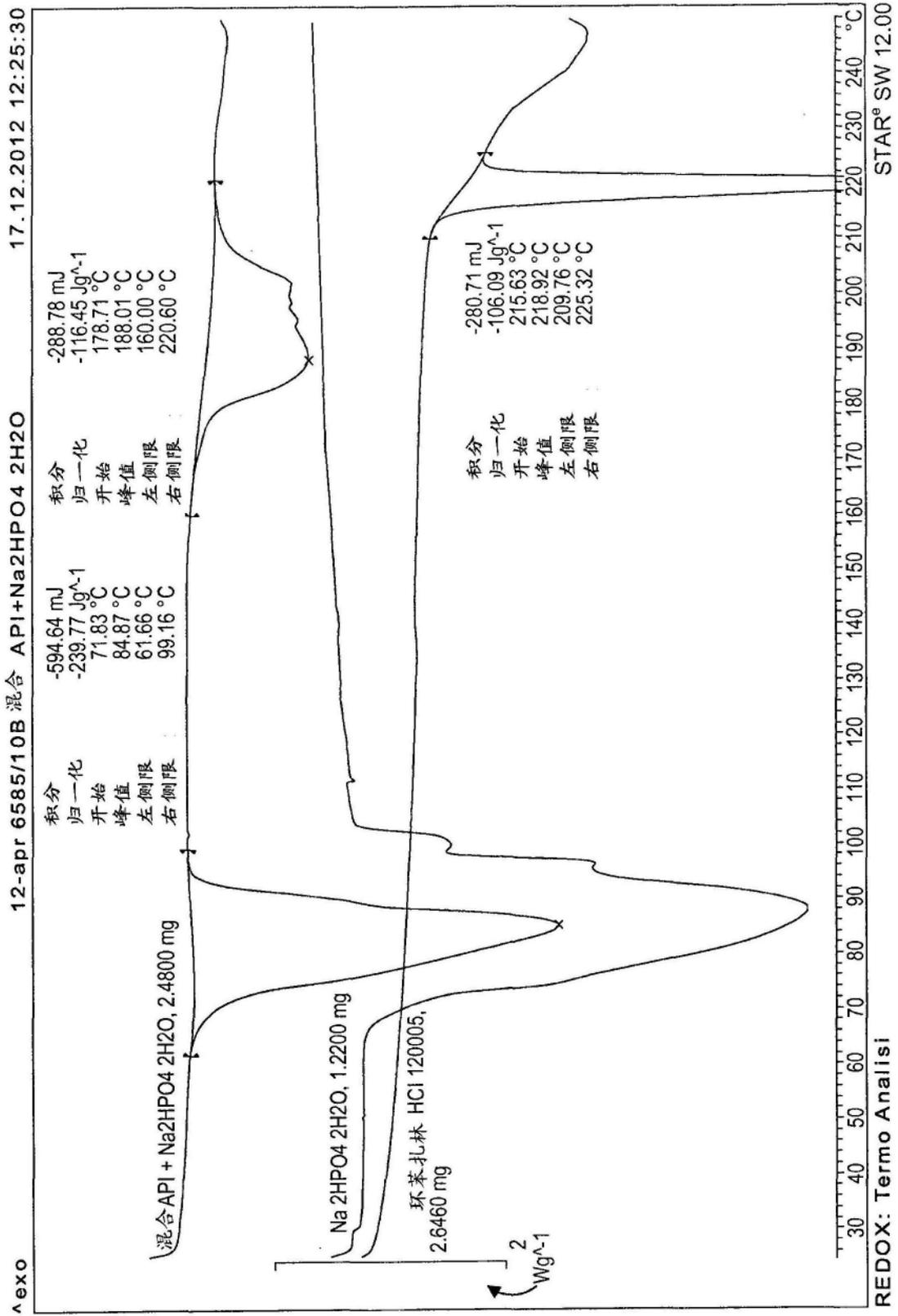


图21

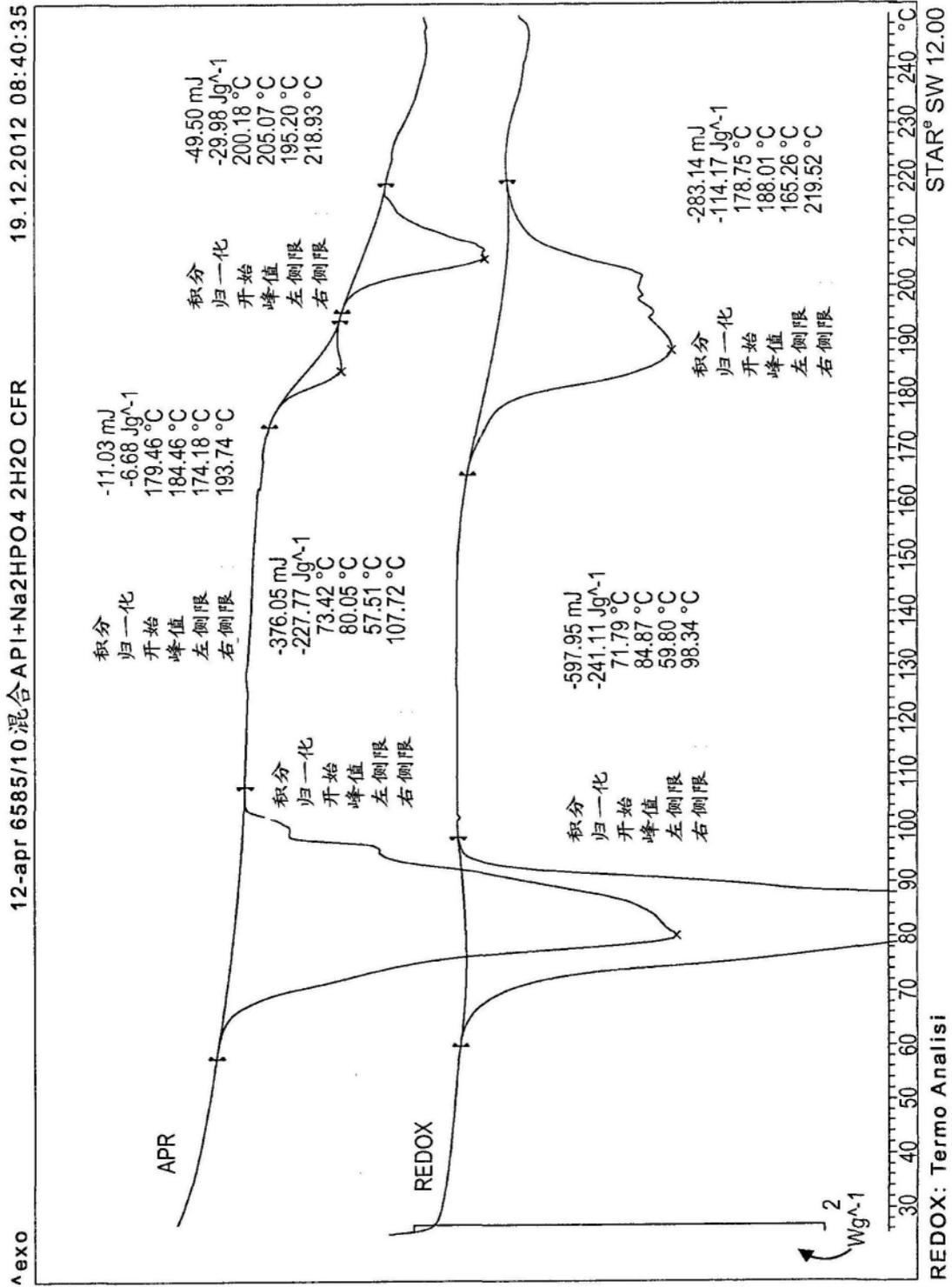


图22

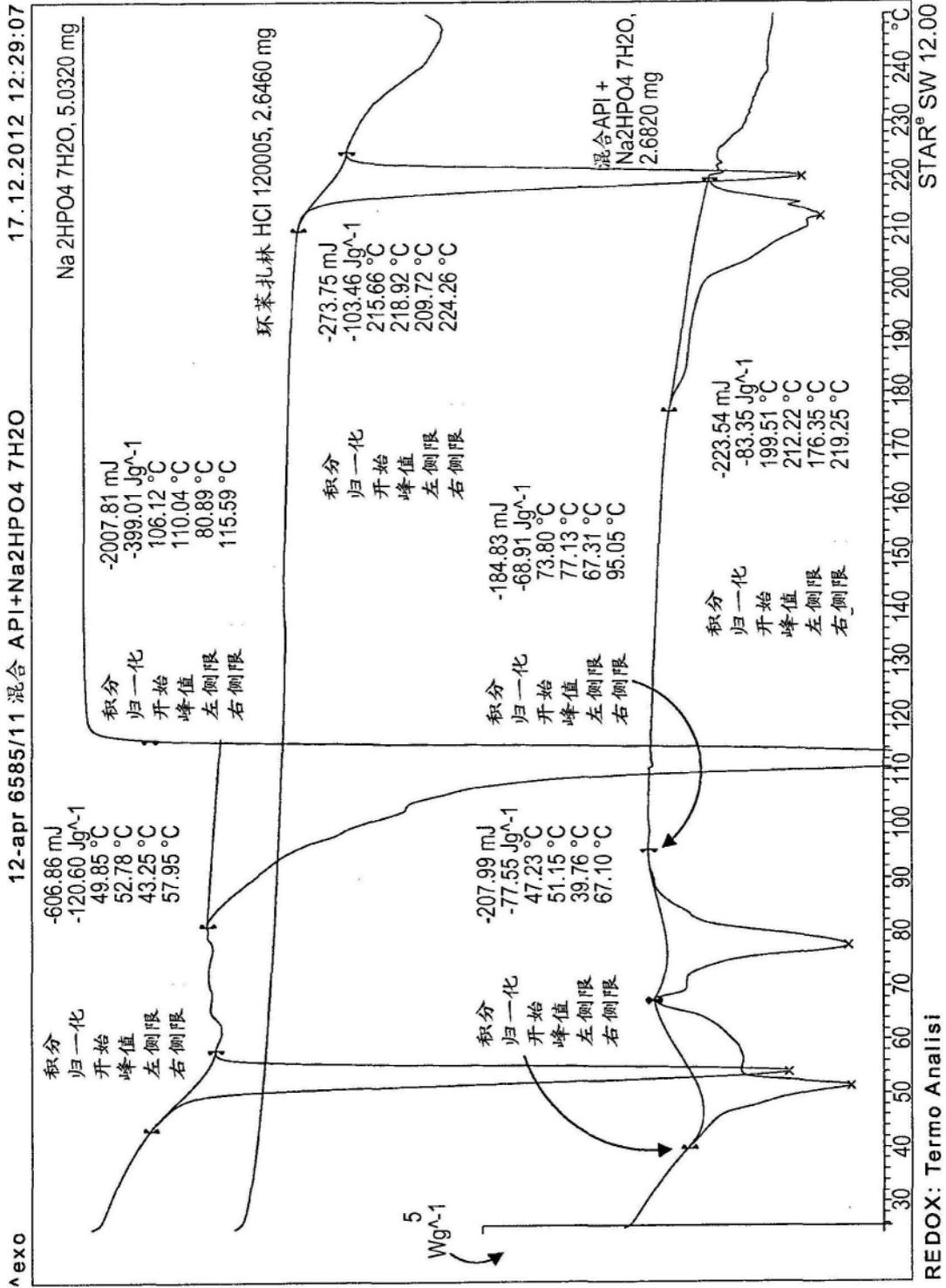


图23

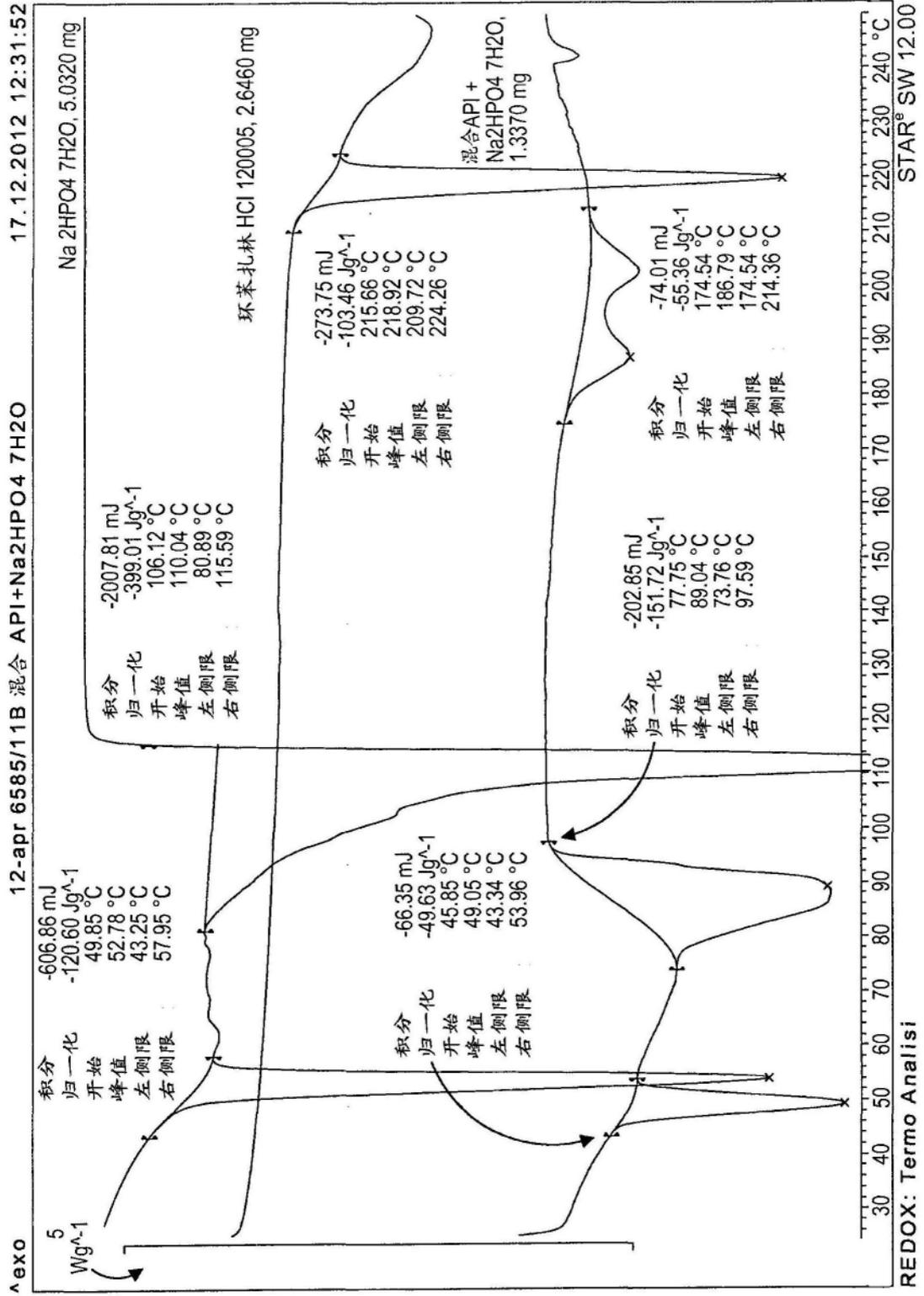


图24

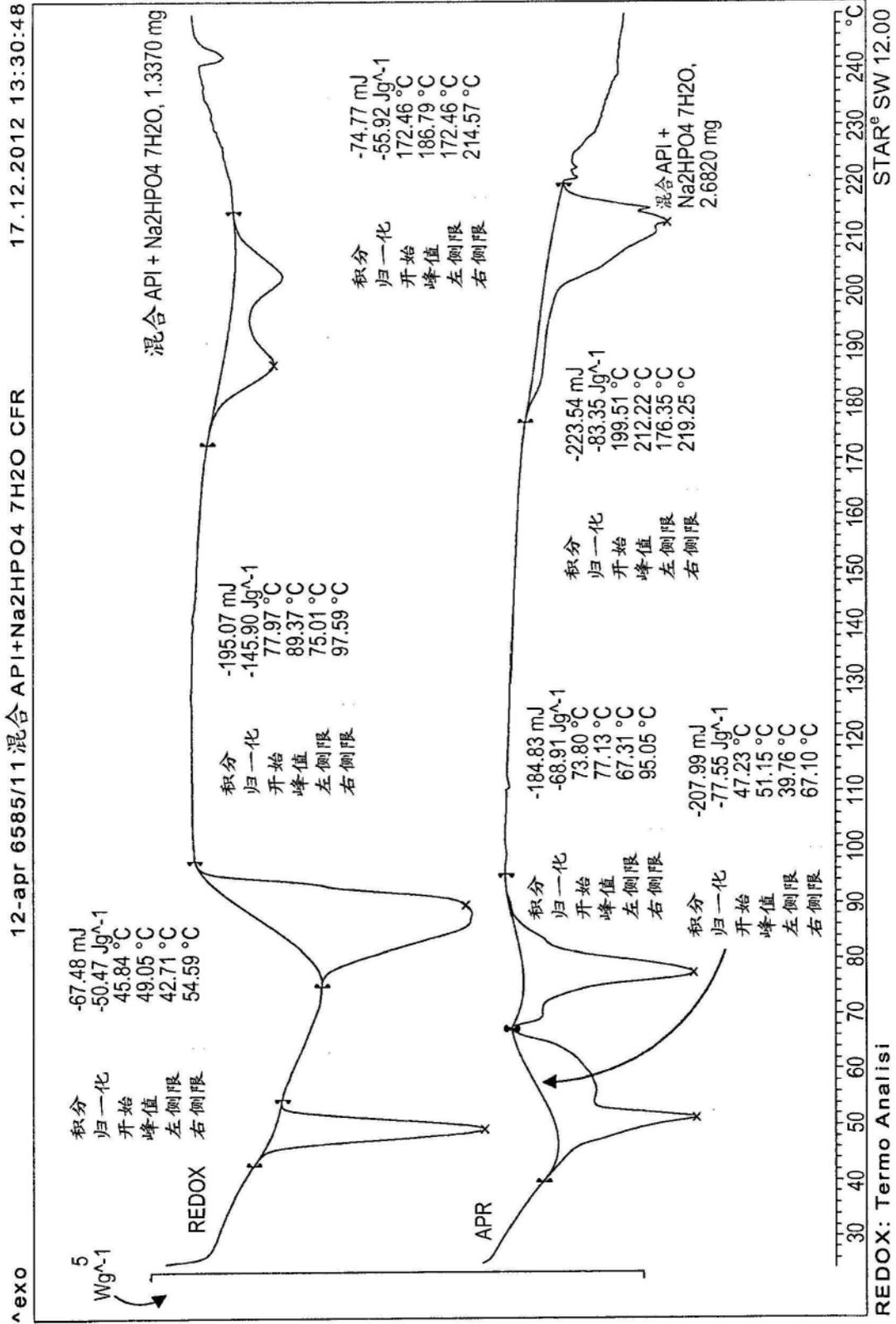


图25

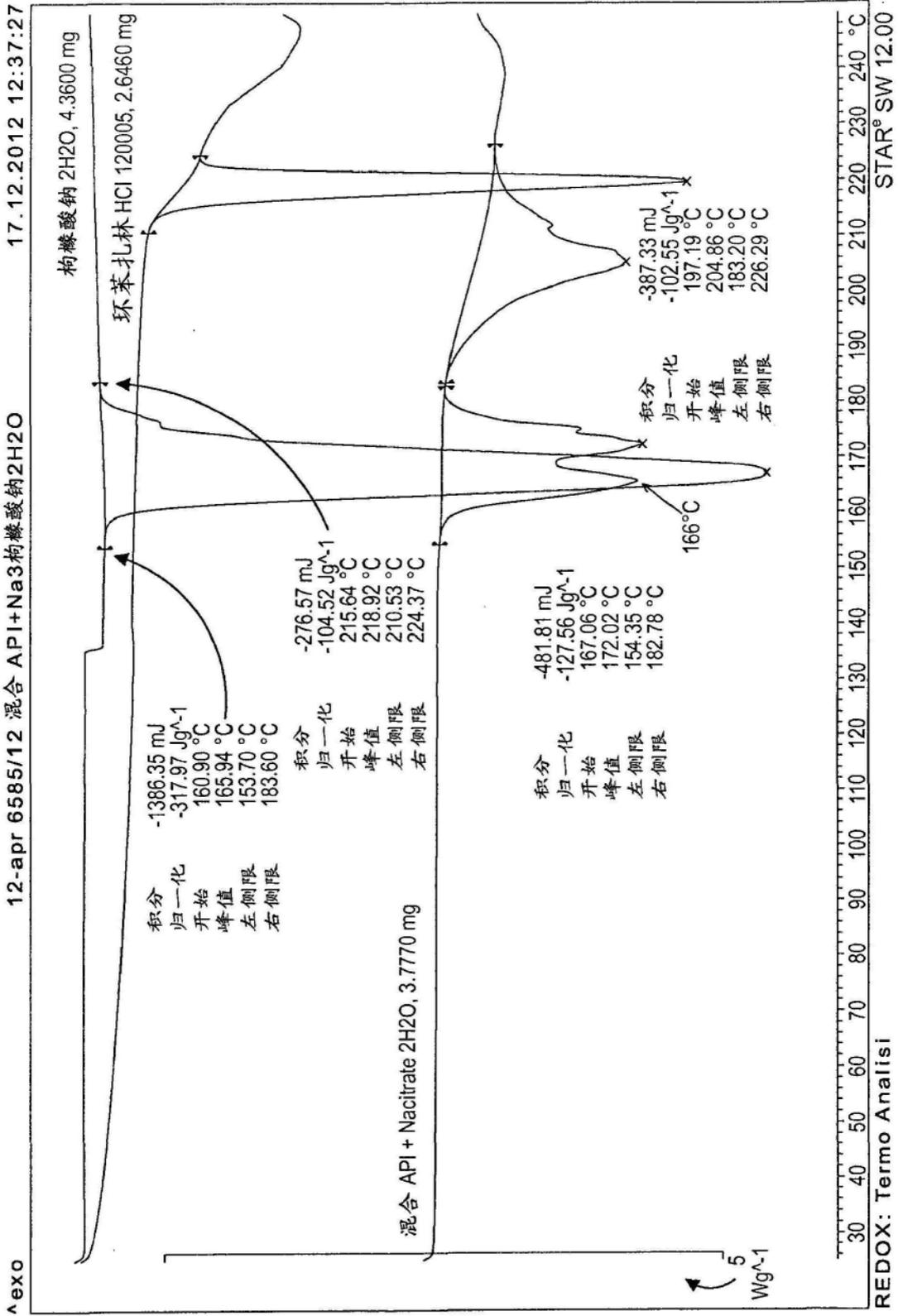


图26

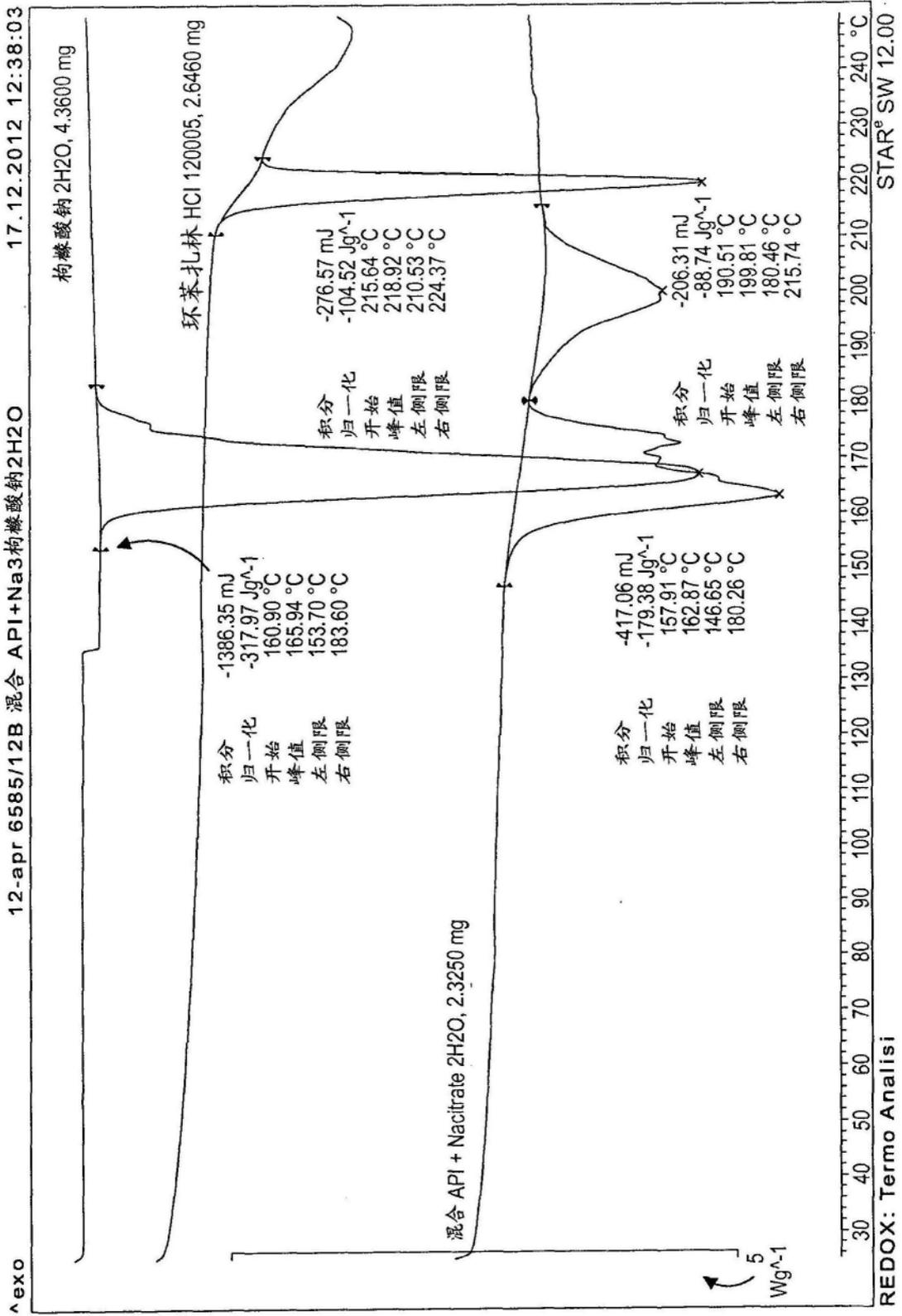


图27

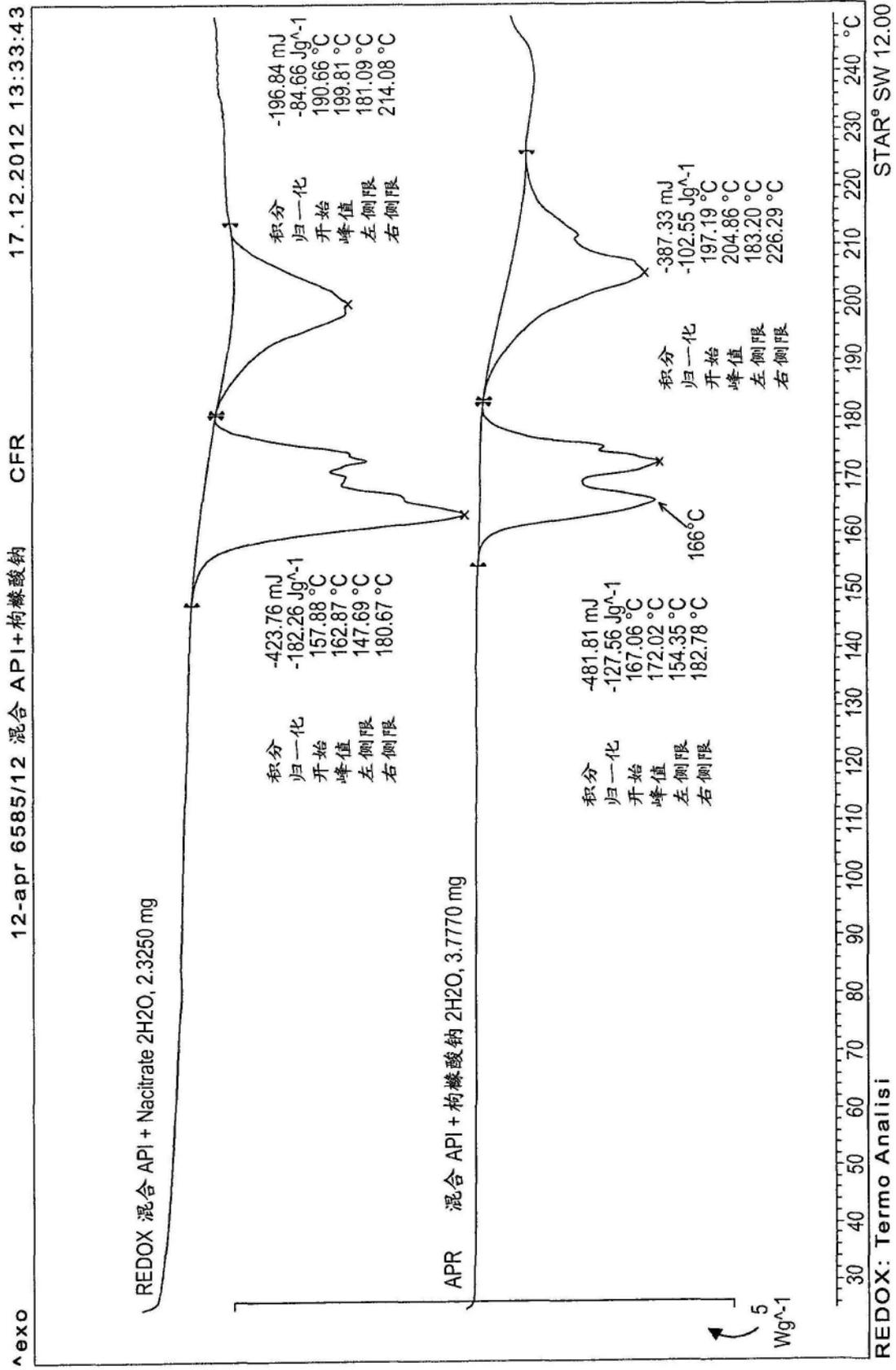


图28

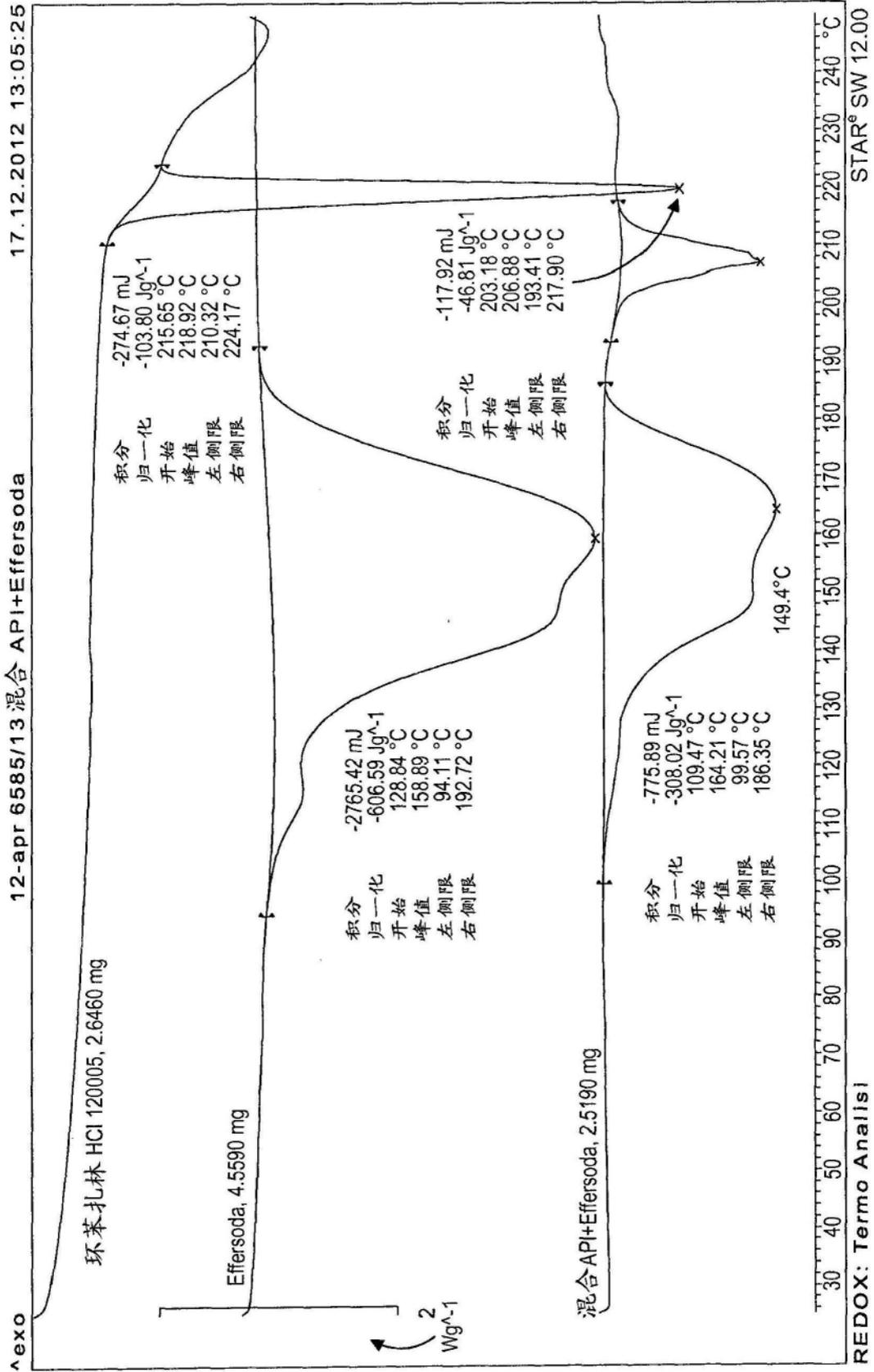


图29

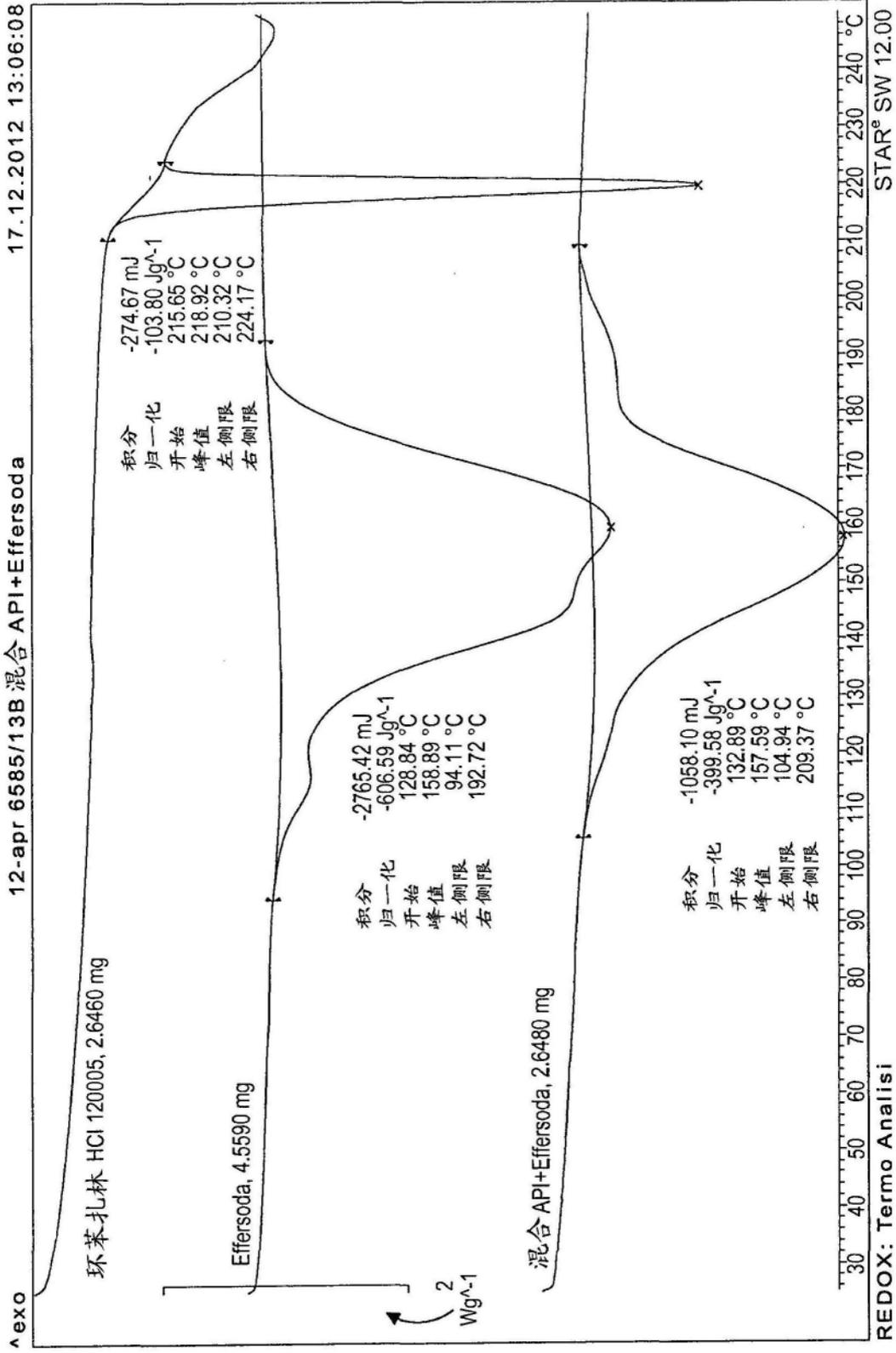


图30

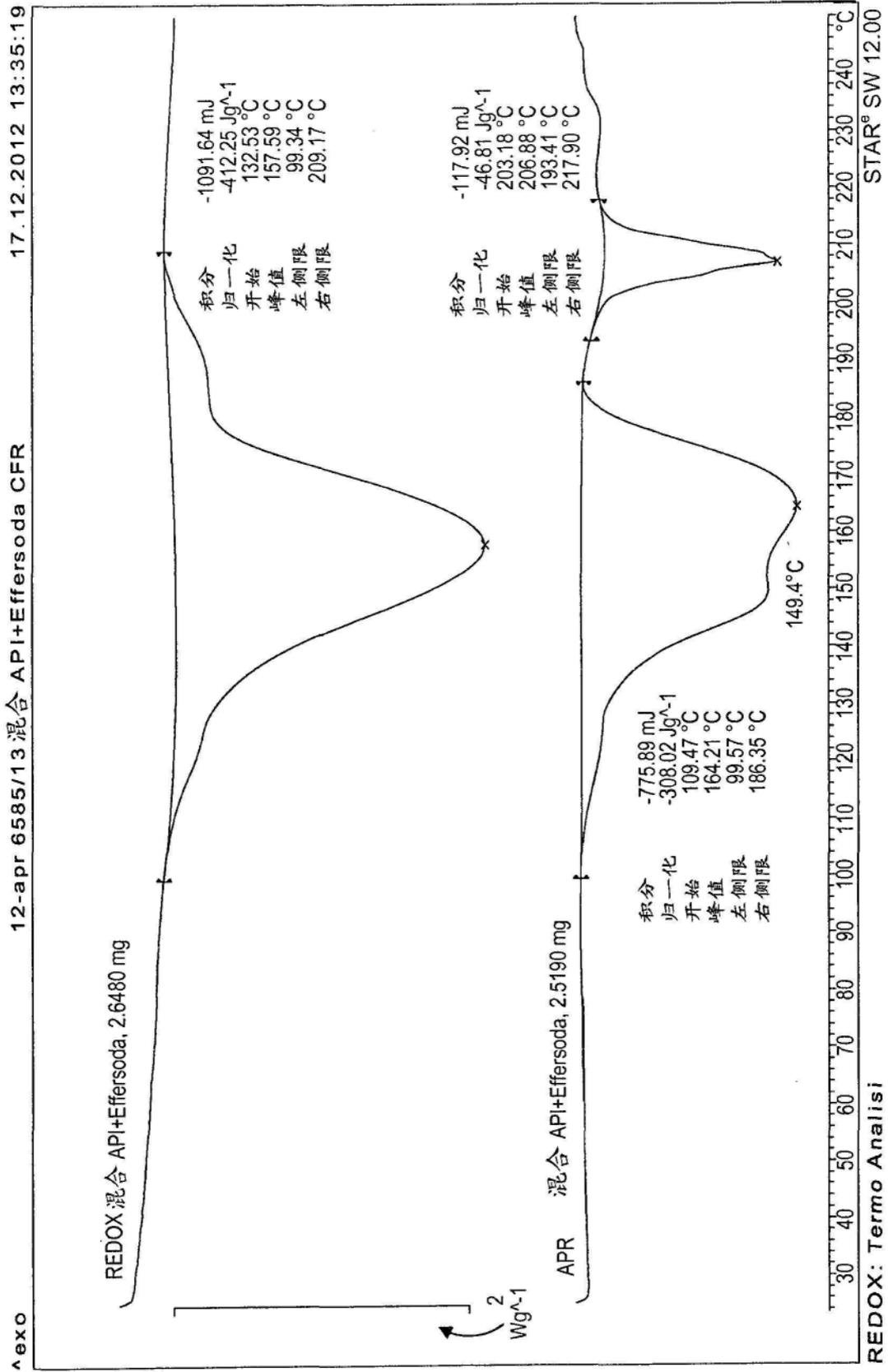


图31

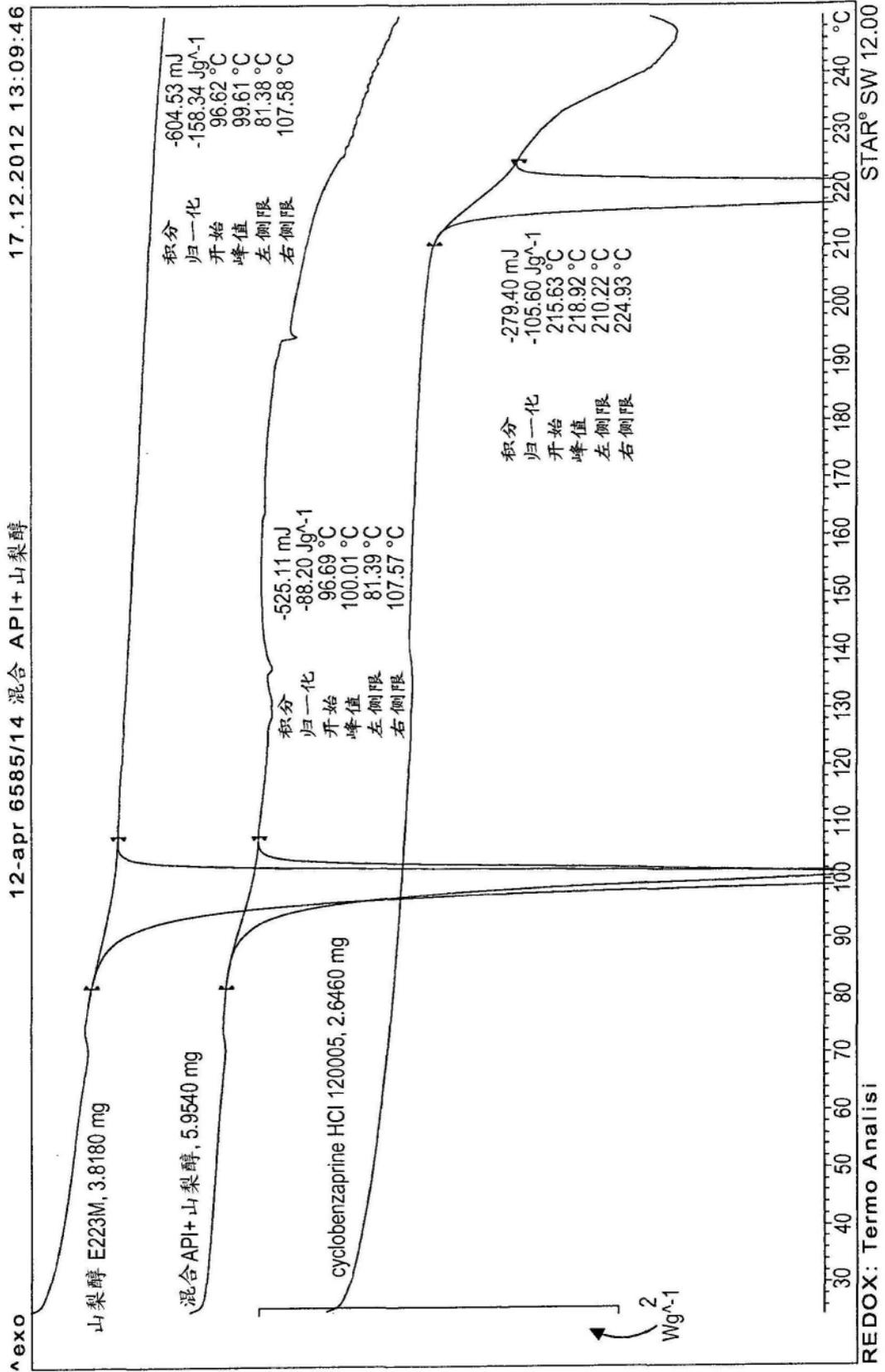


图32

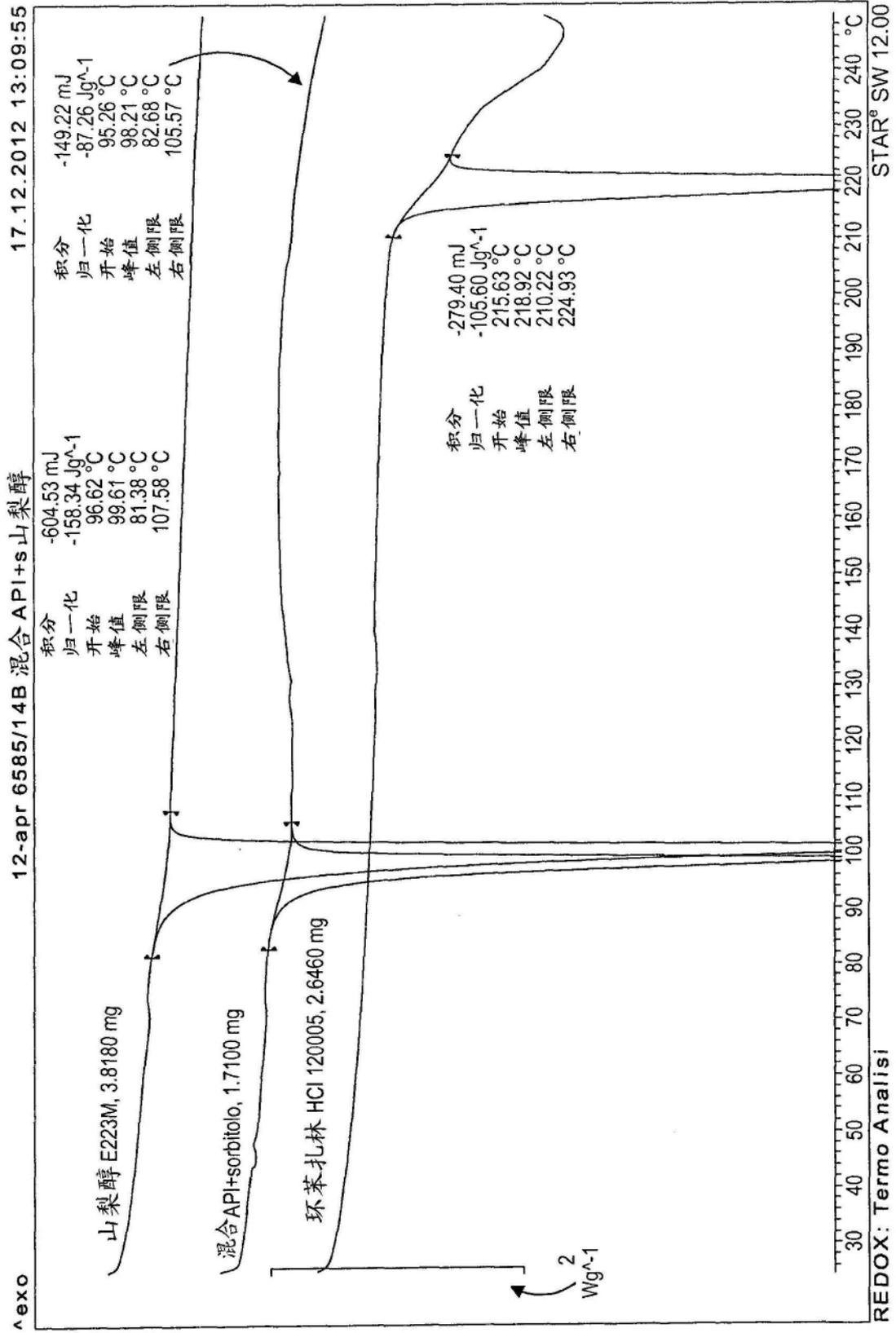


图33

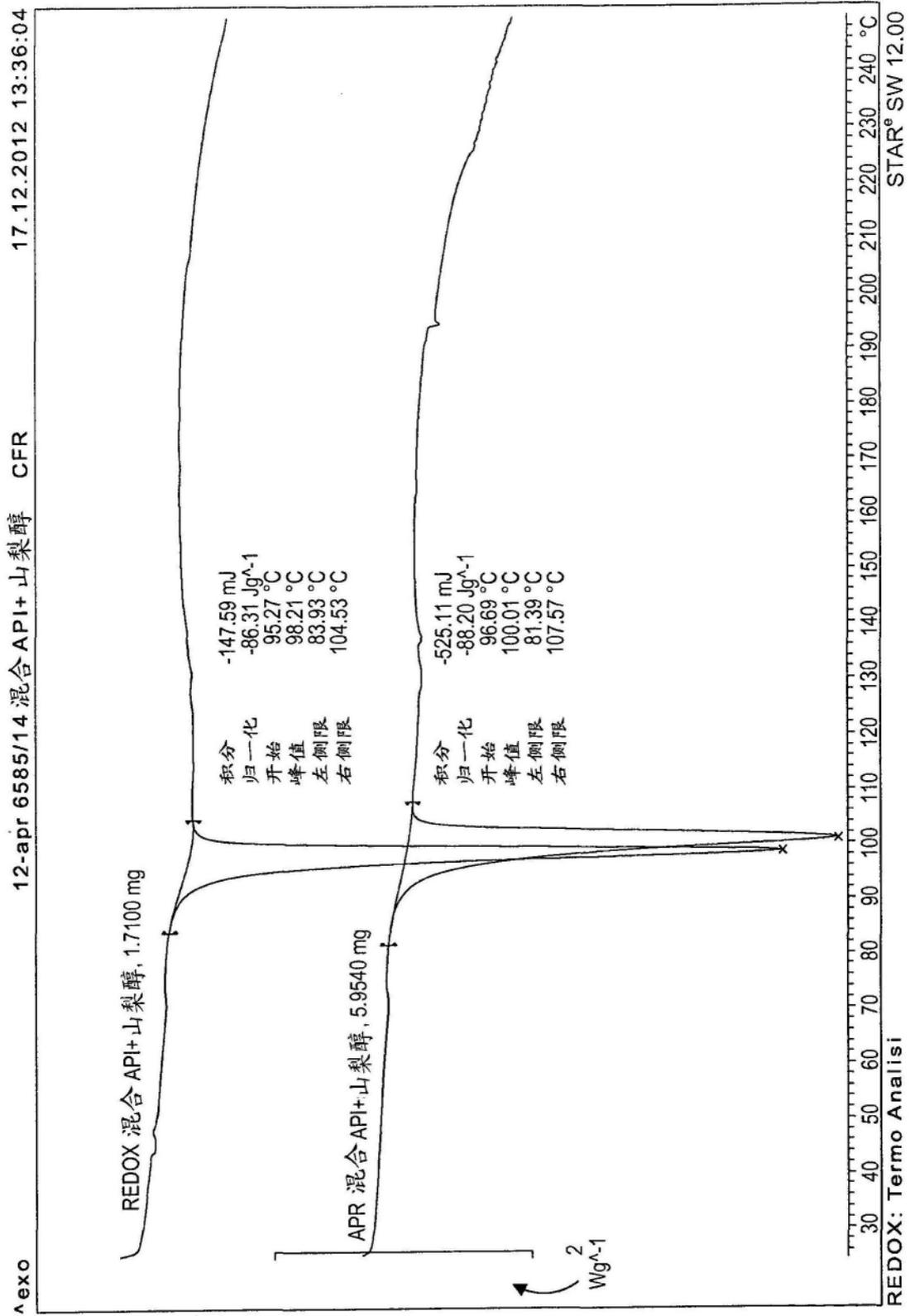


图34

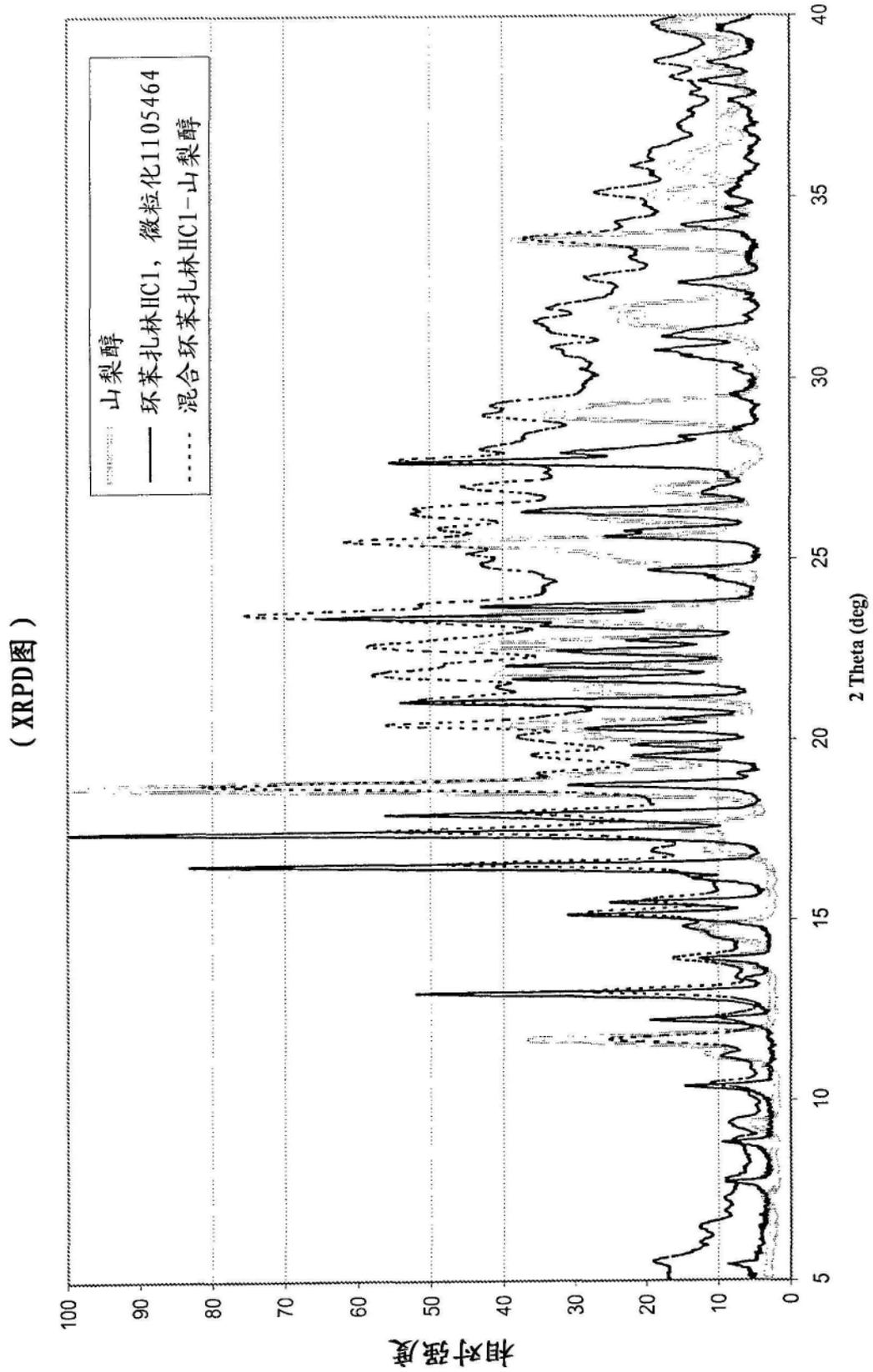


图35

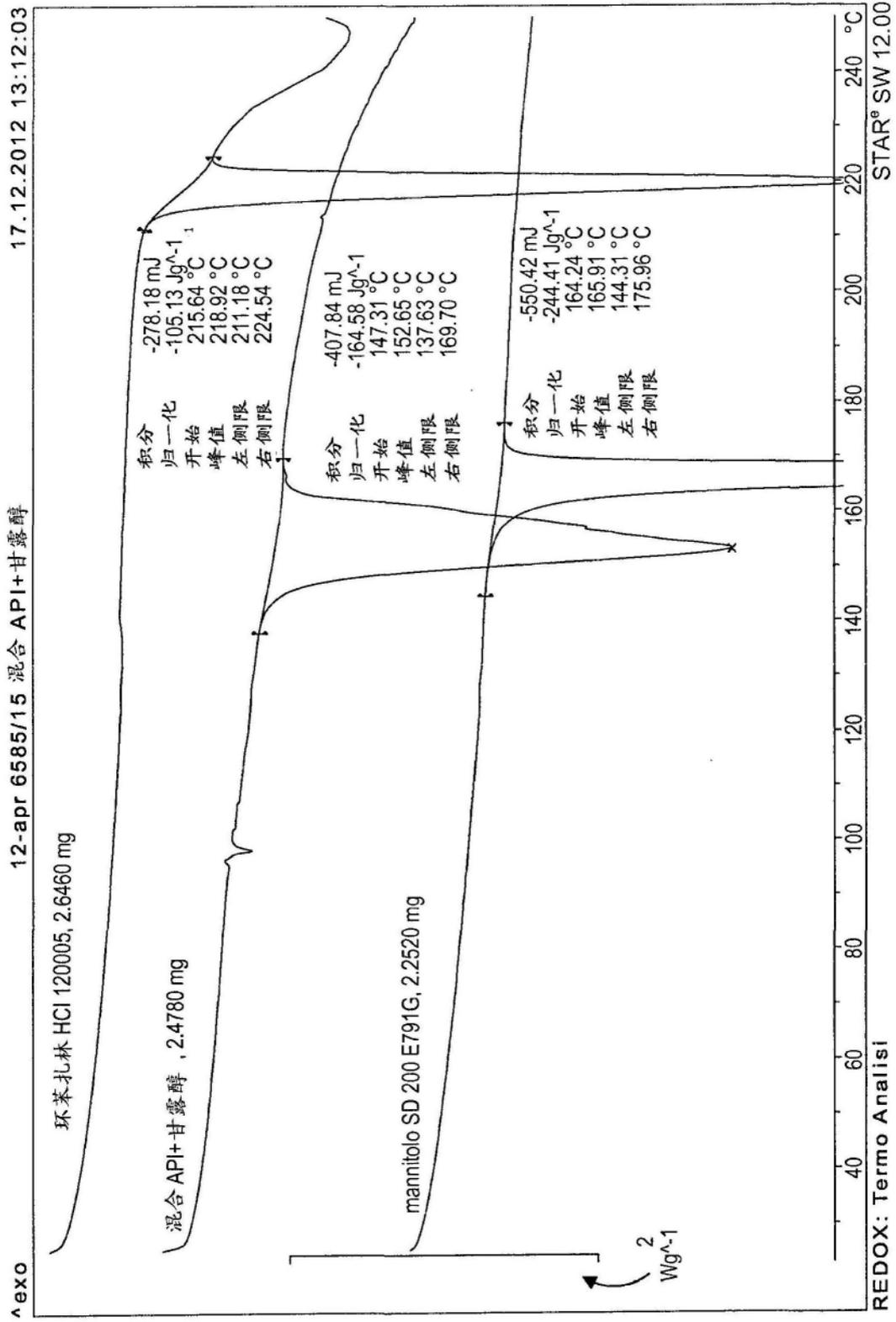


图36

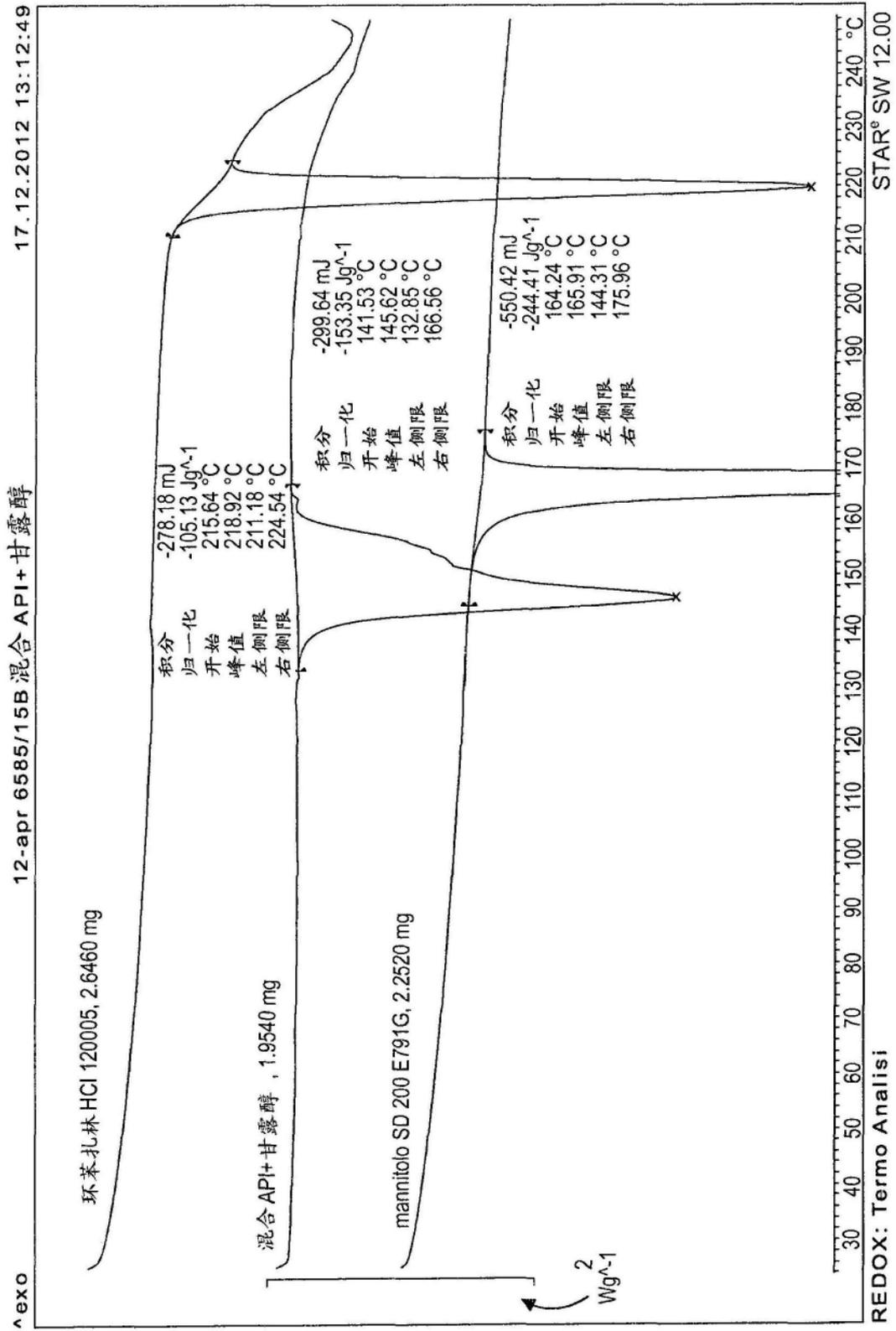


图37

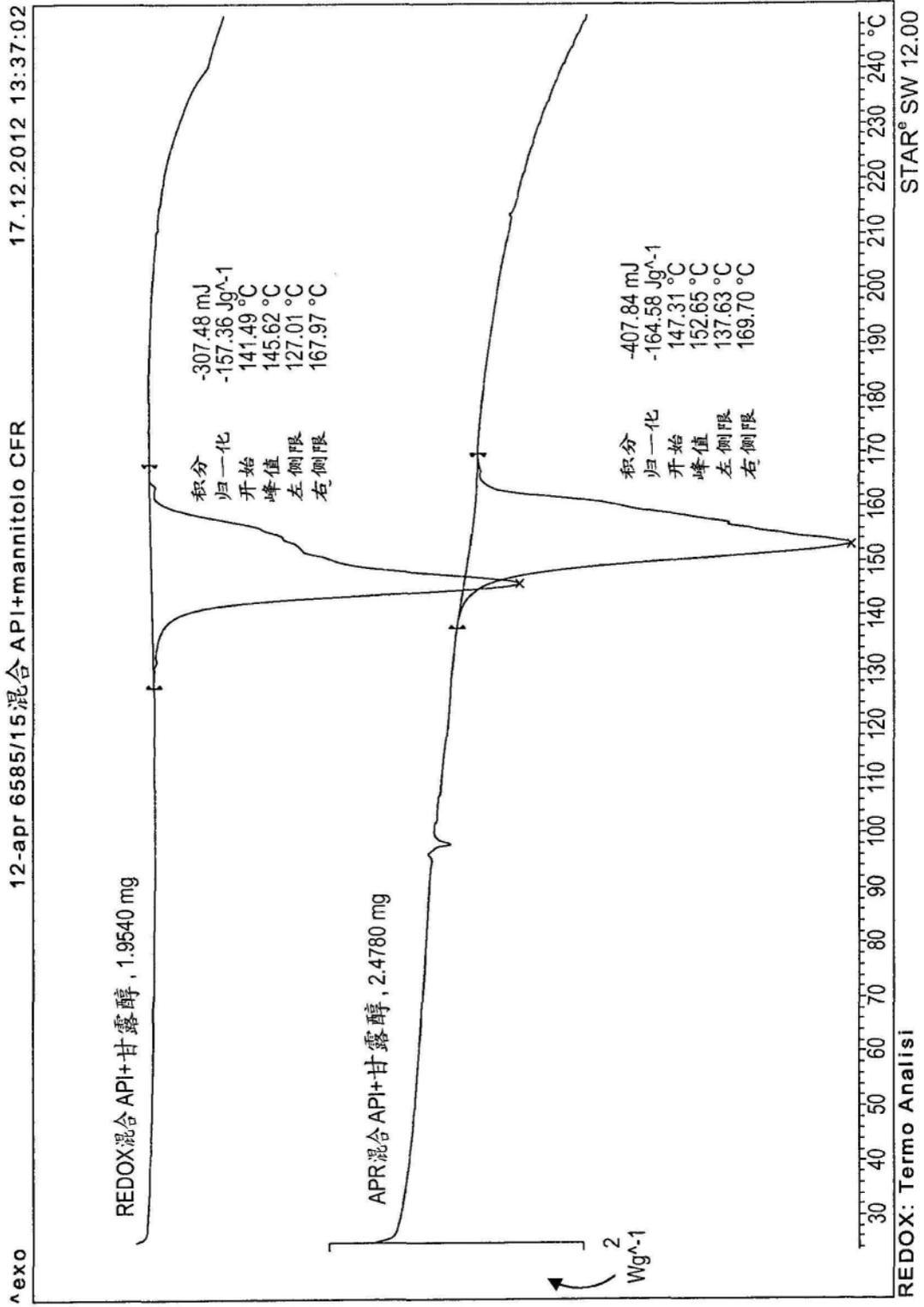


图38

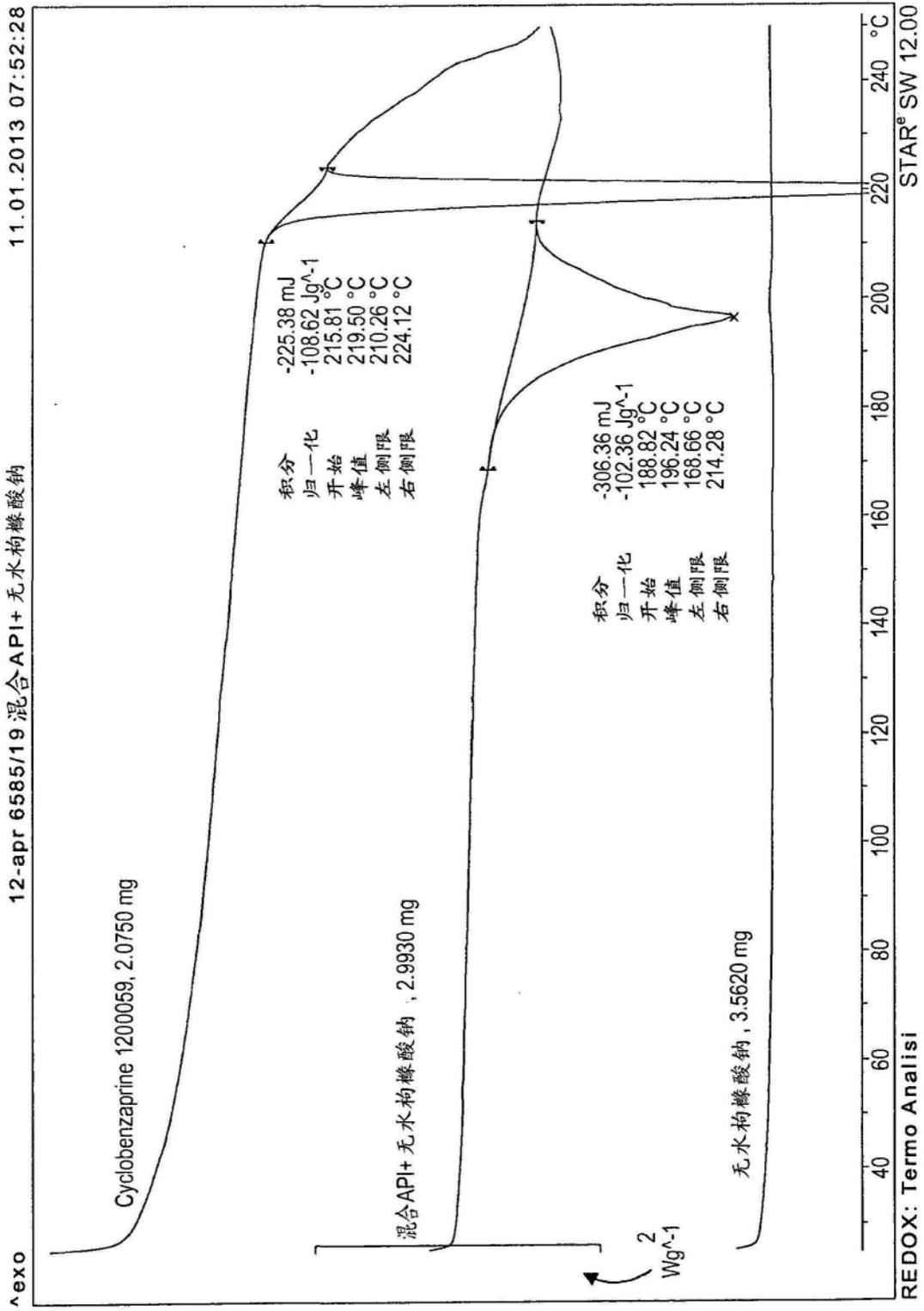


图39

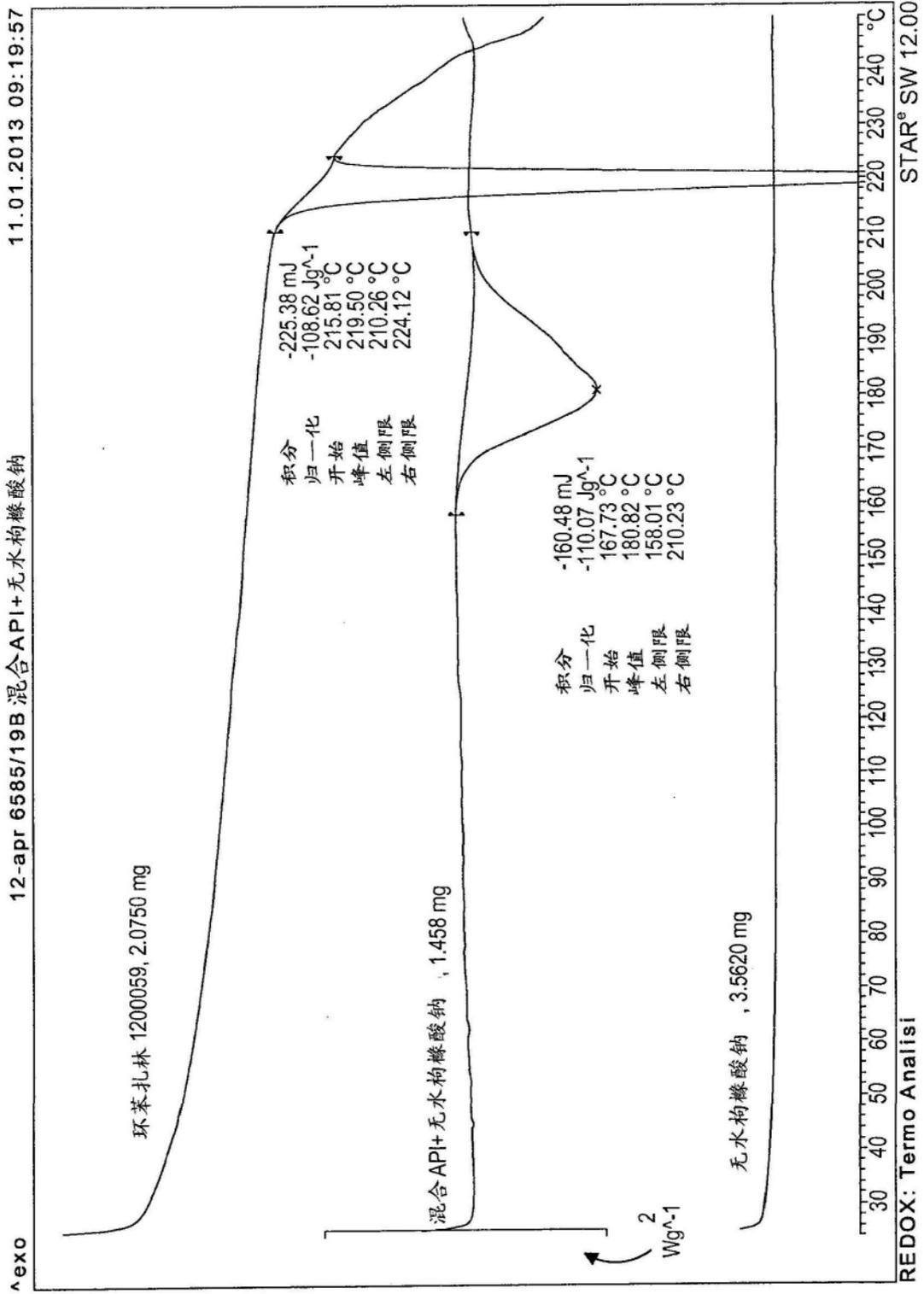


图40

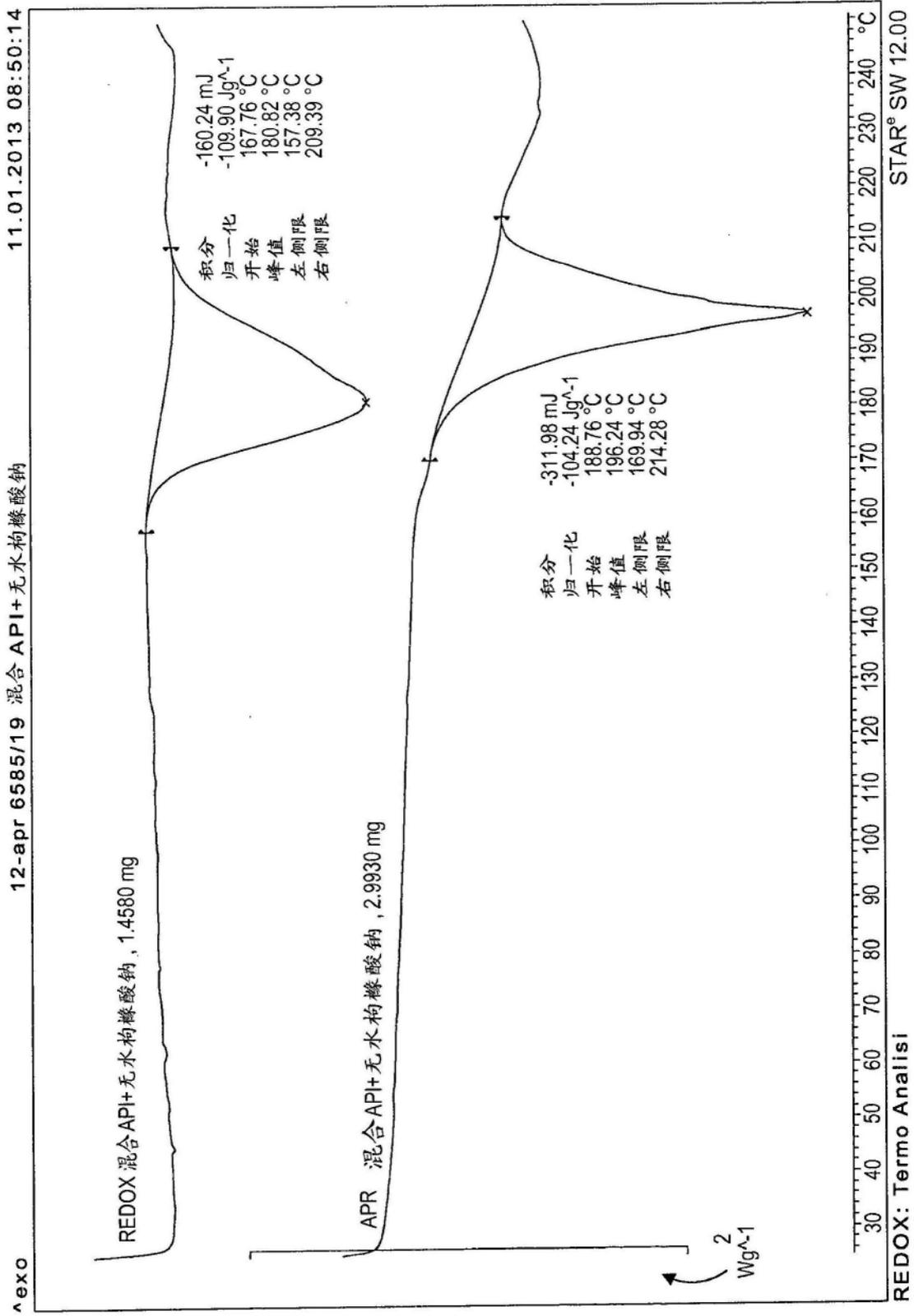


图41

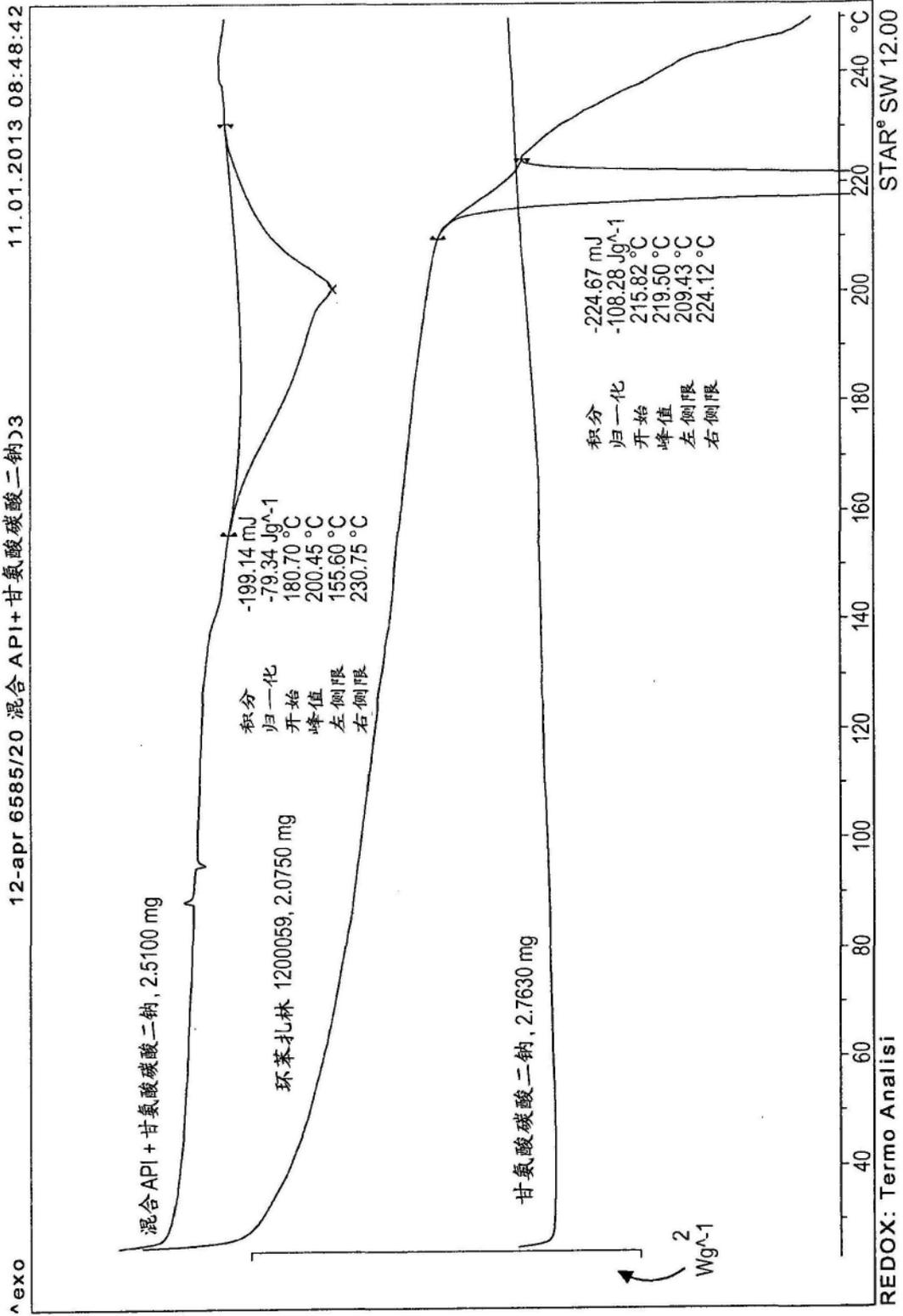


图42

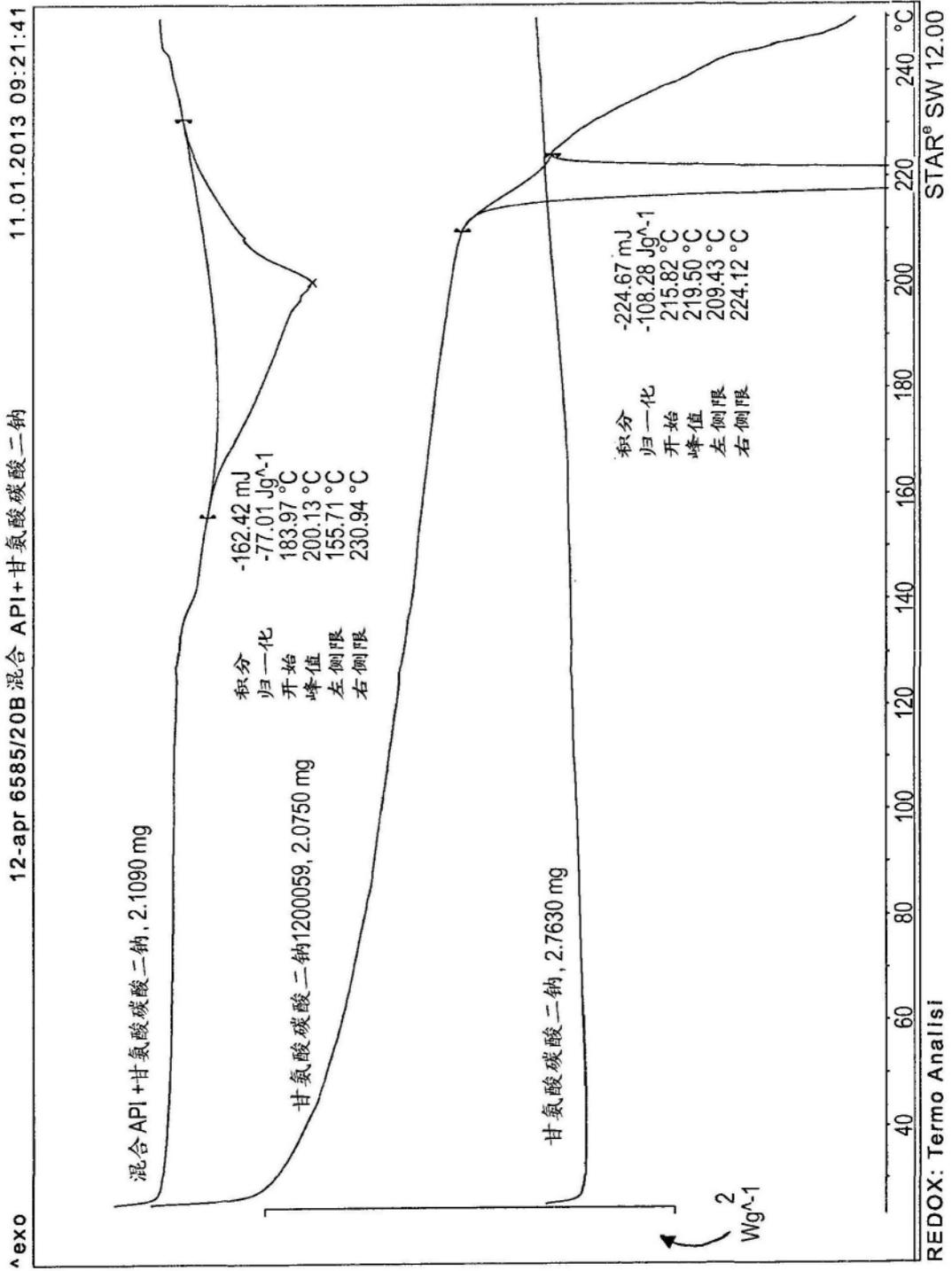


图43

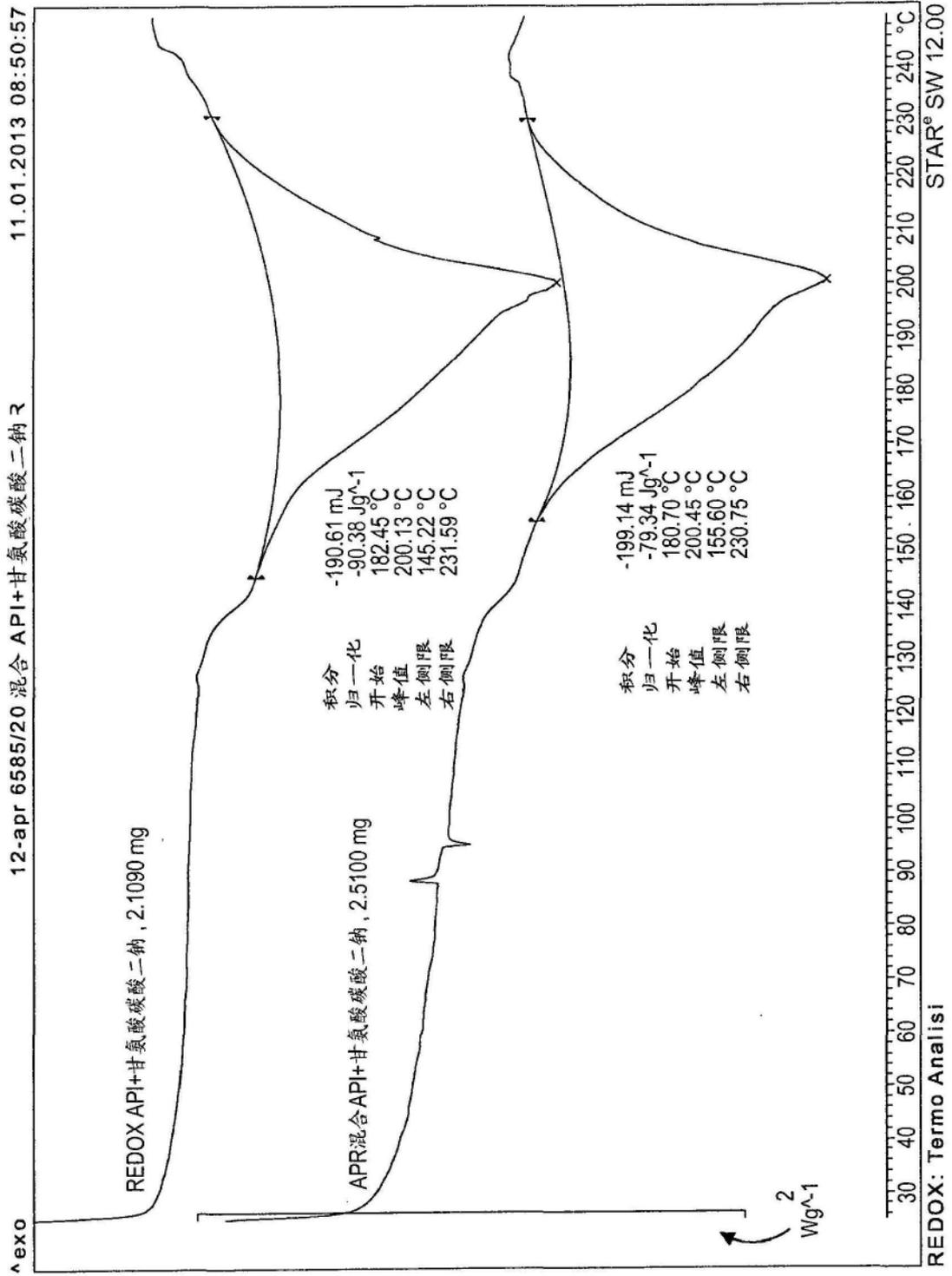


图44

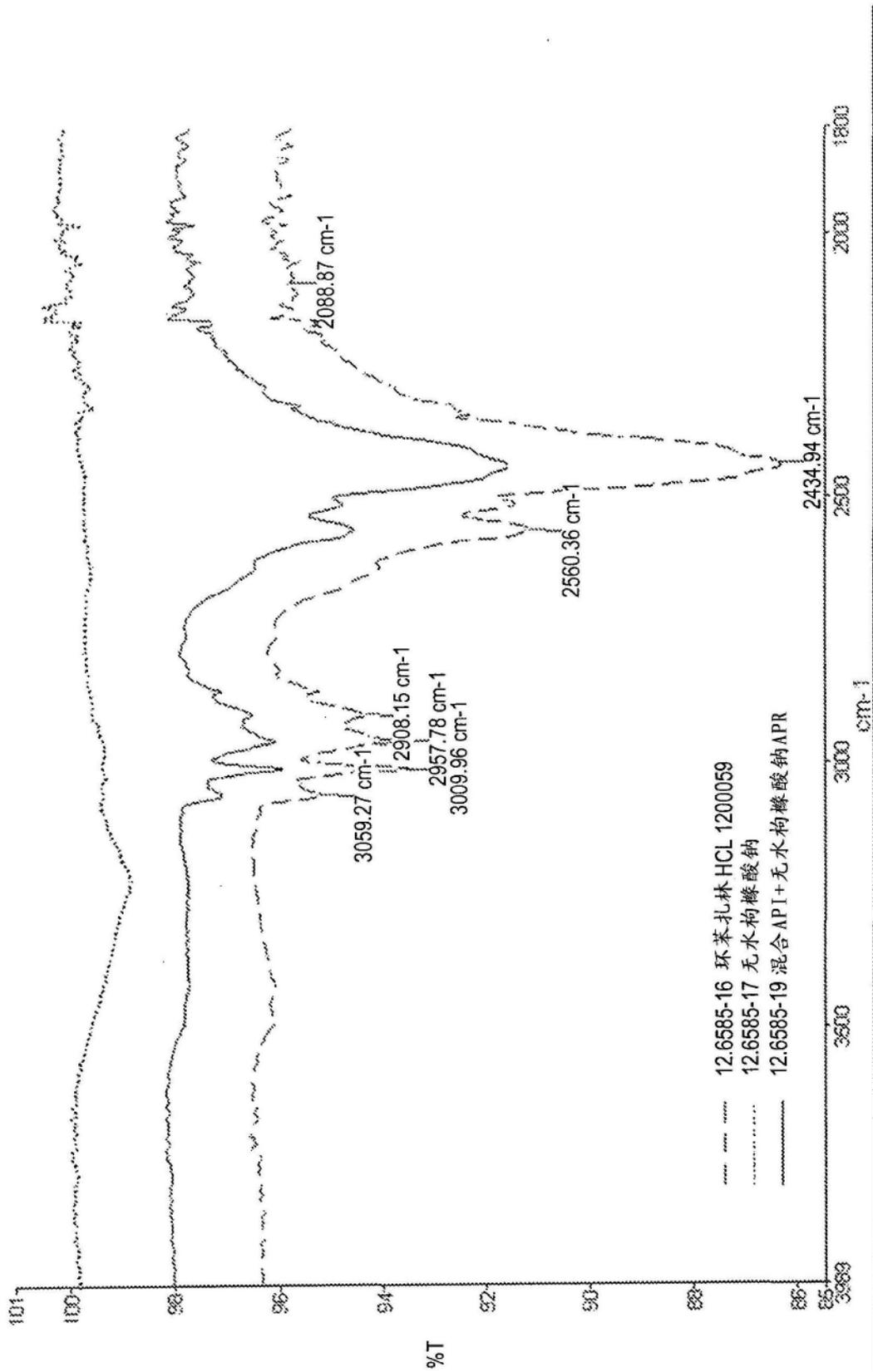


图45

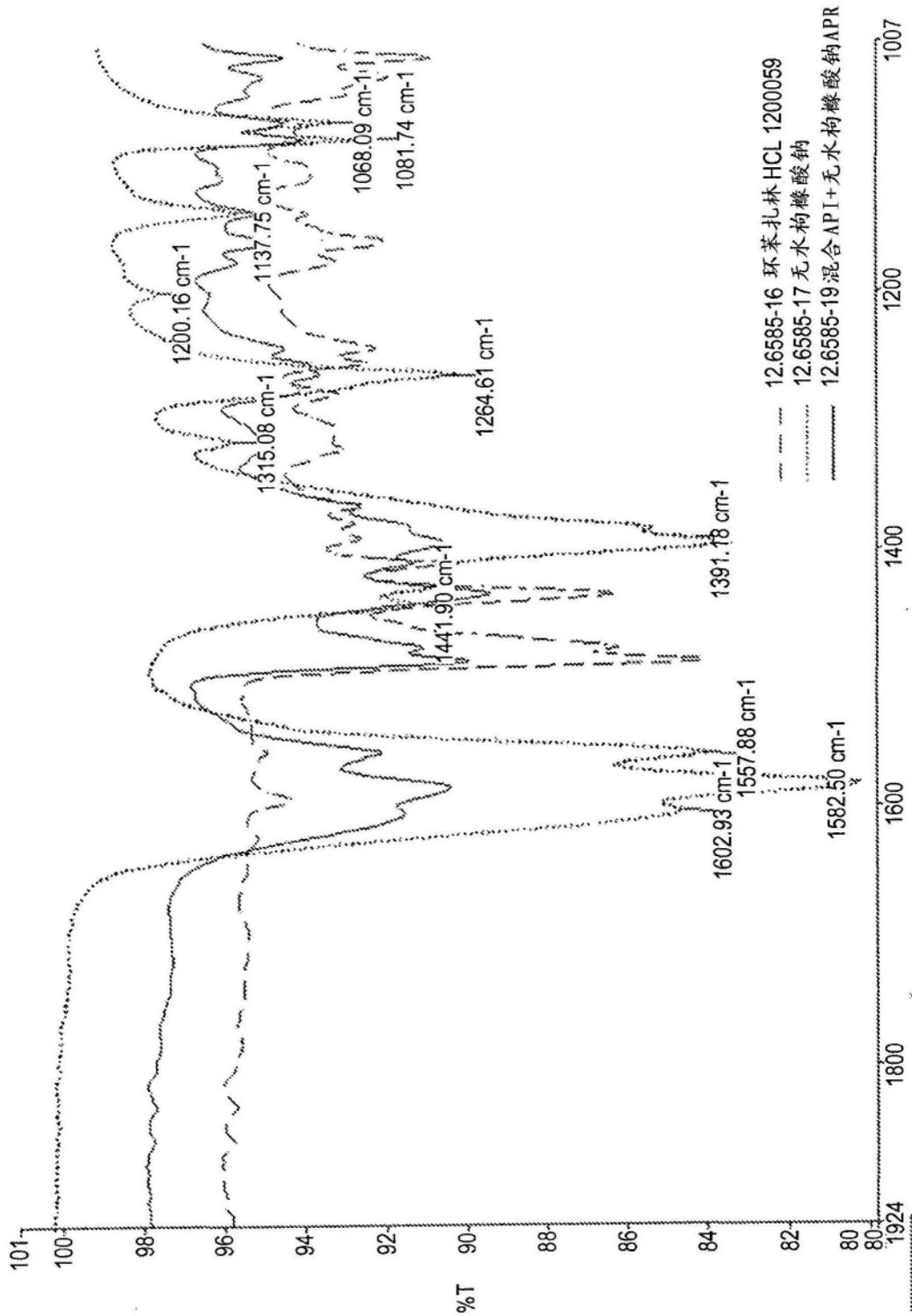


图46

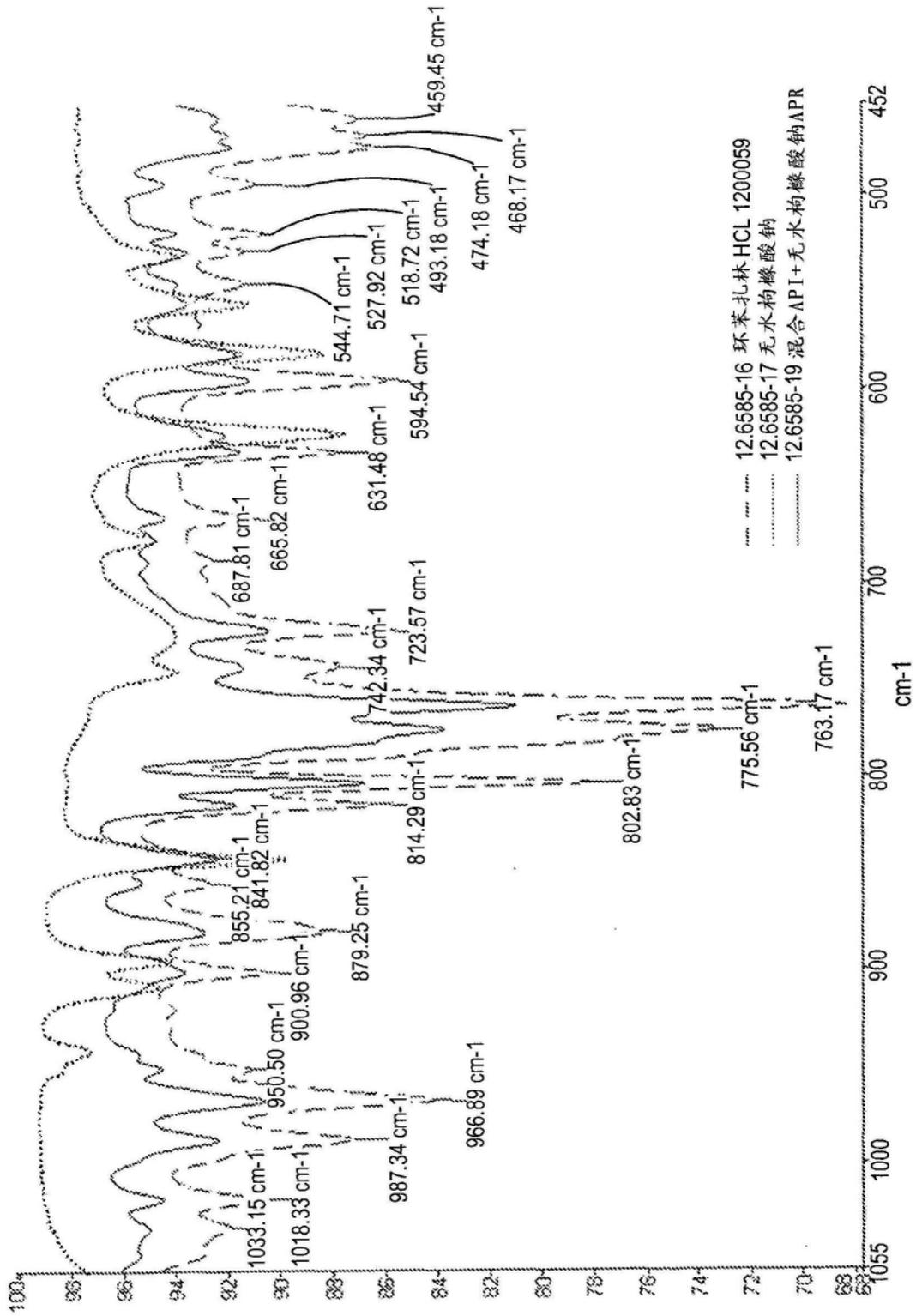


图47

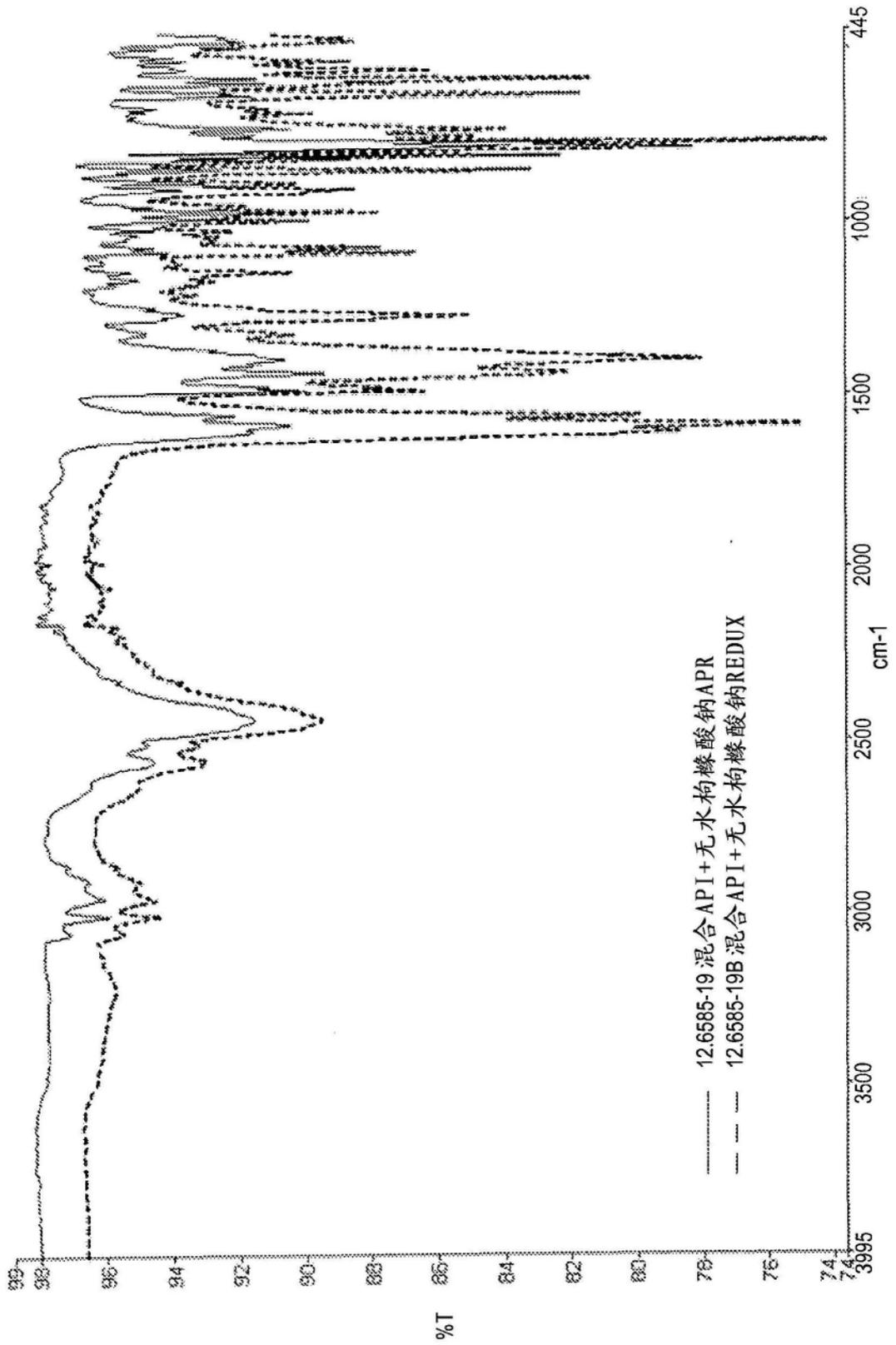


图48

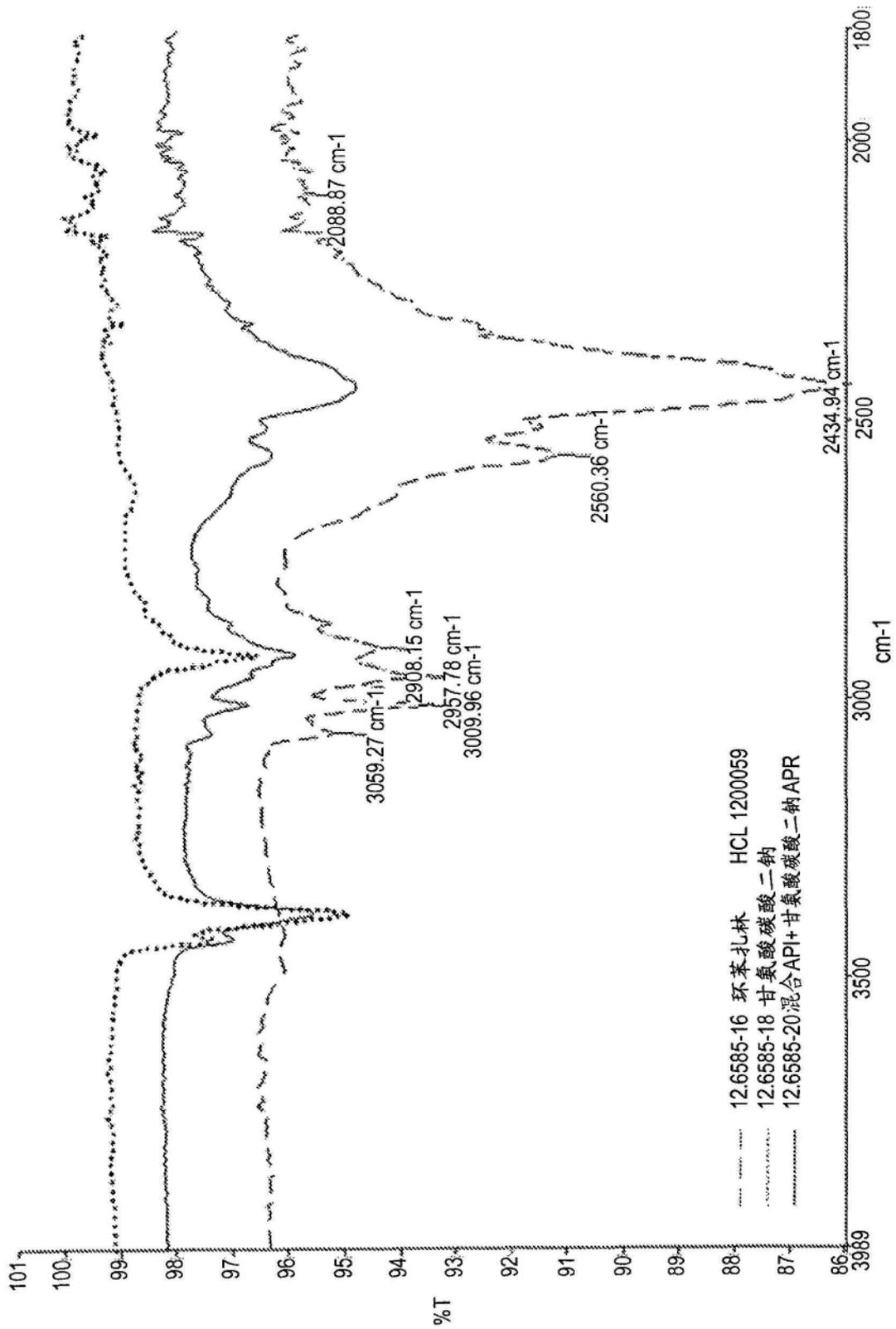


图49

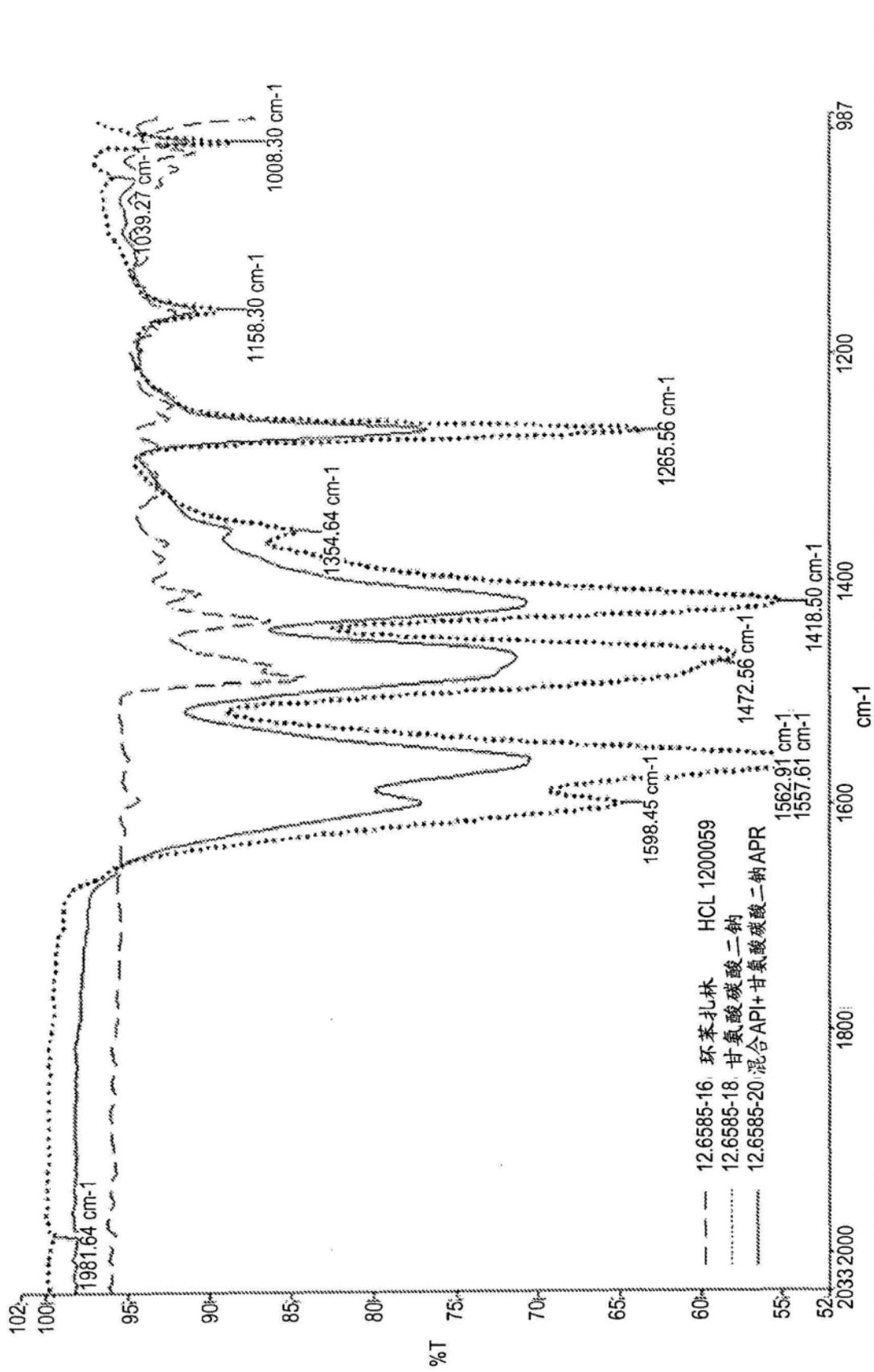


图50

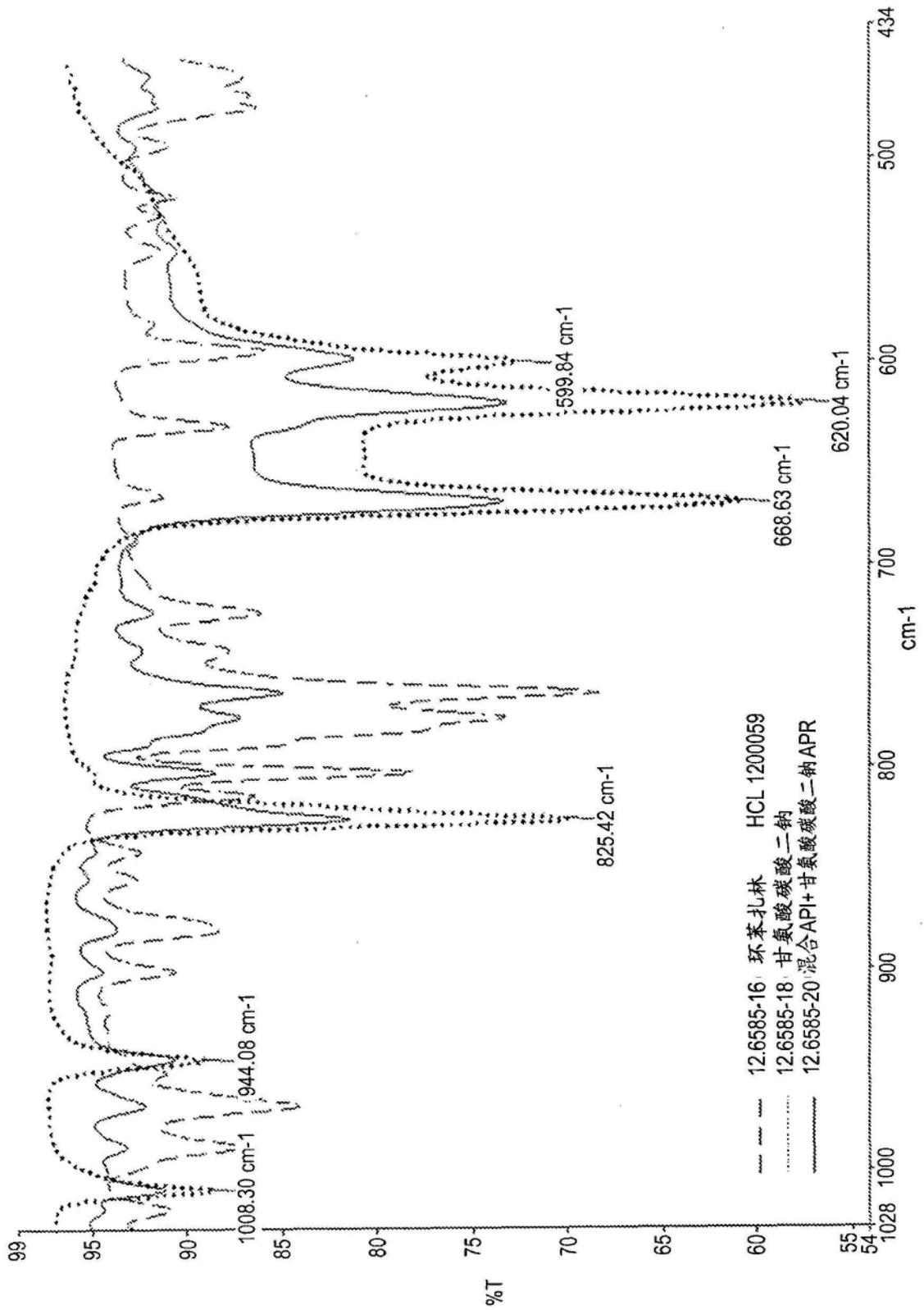


图51

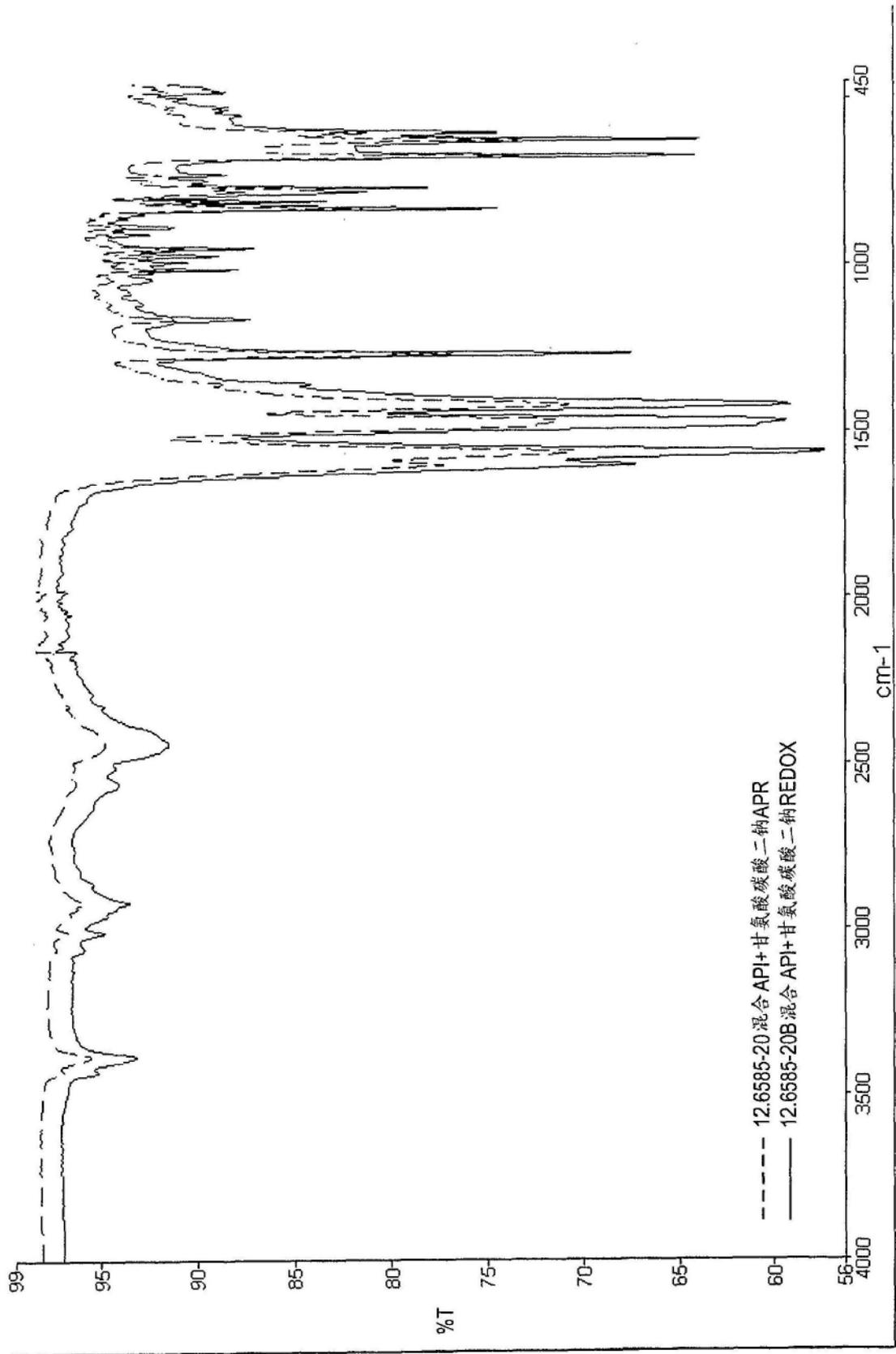


图52

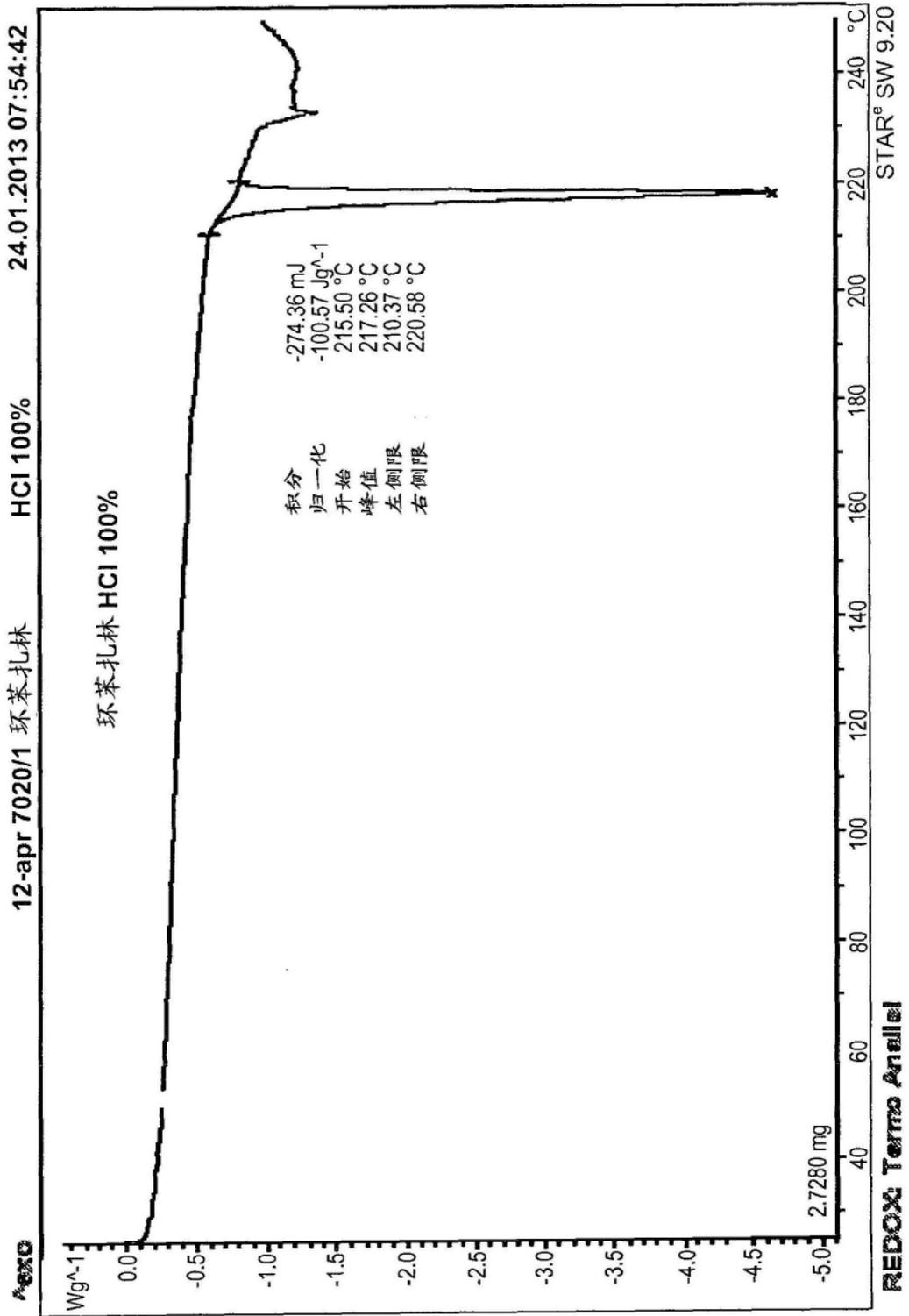


图53

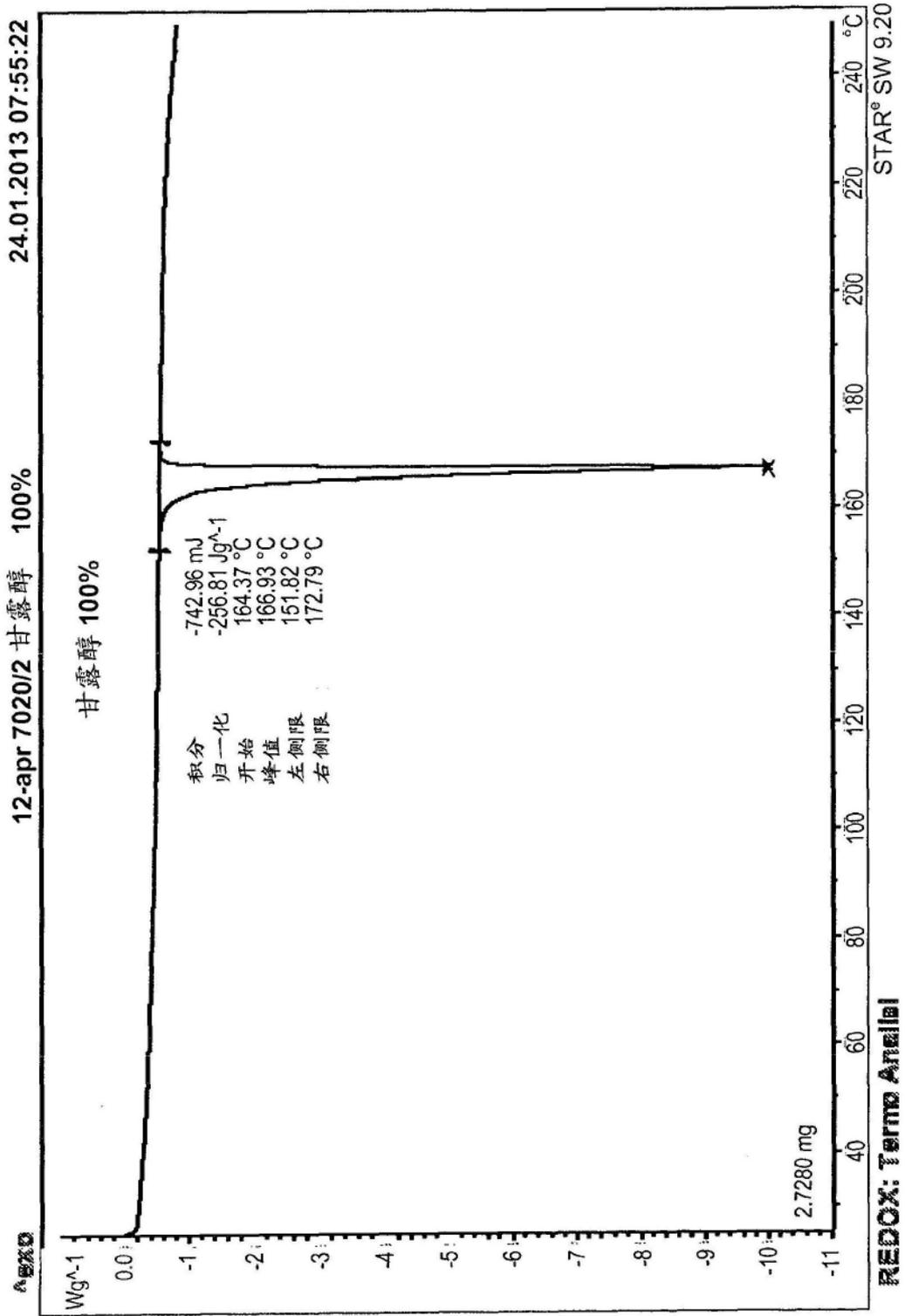


图54

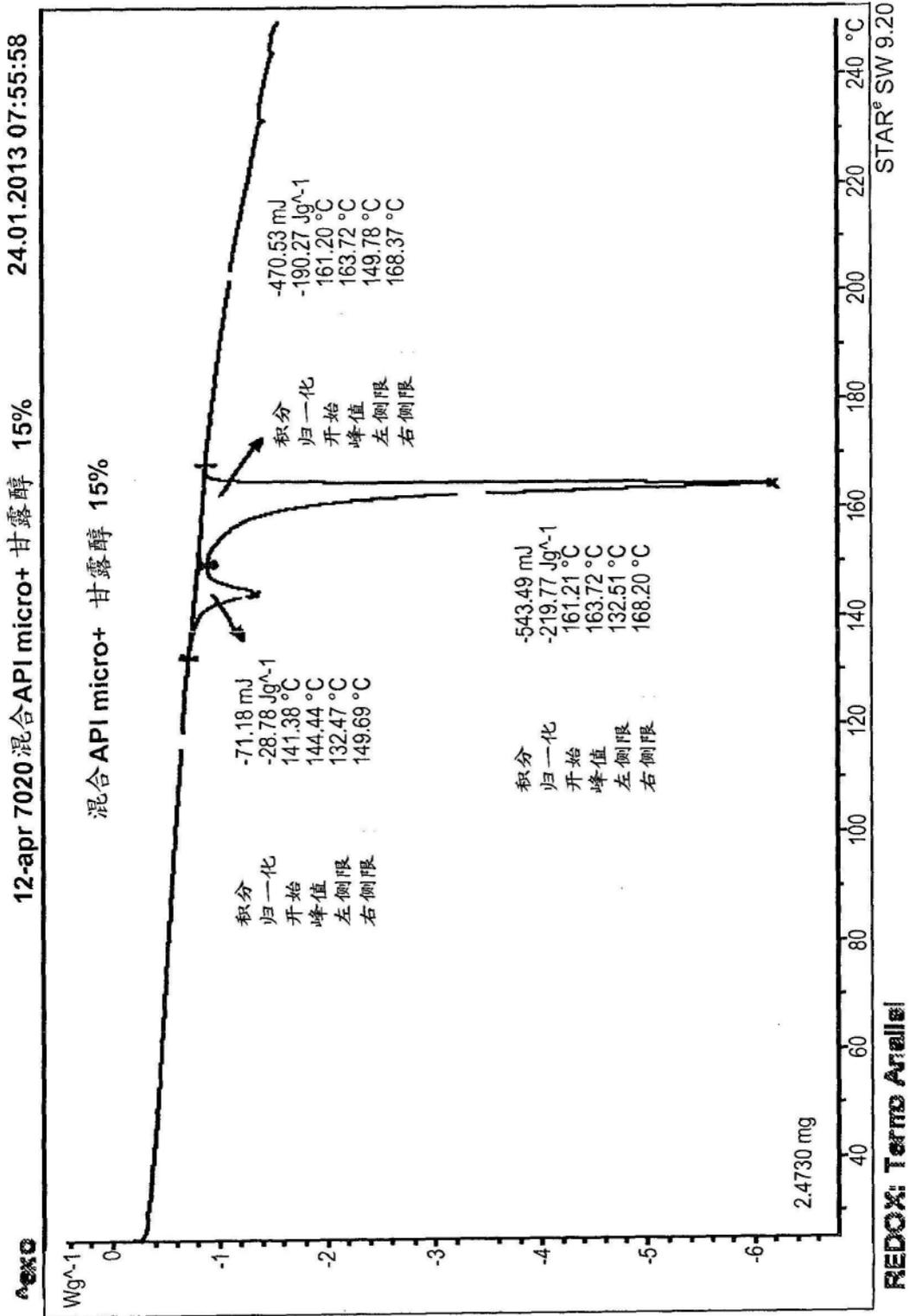


图55

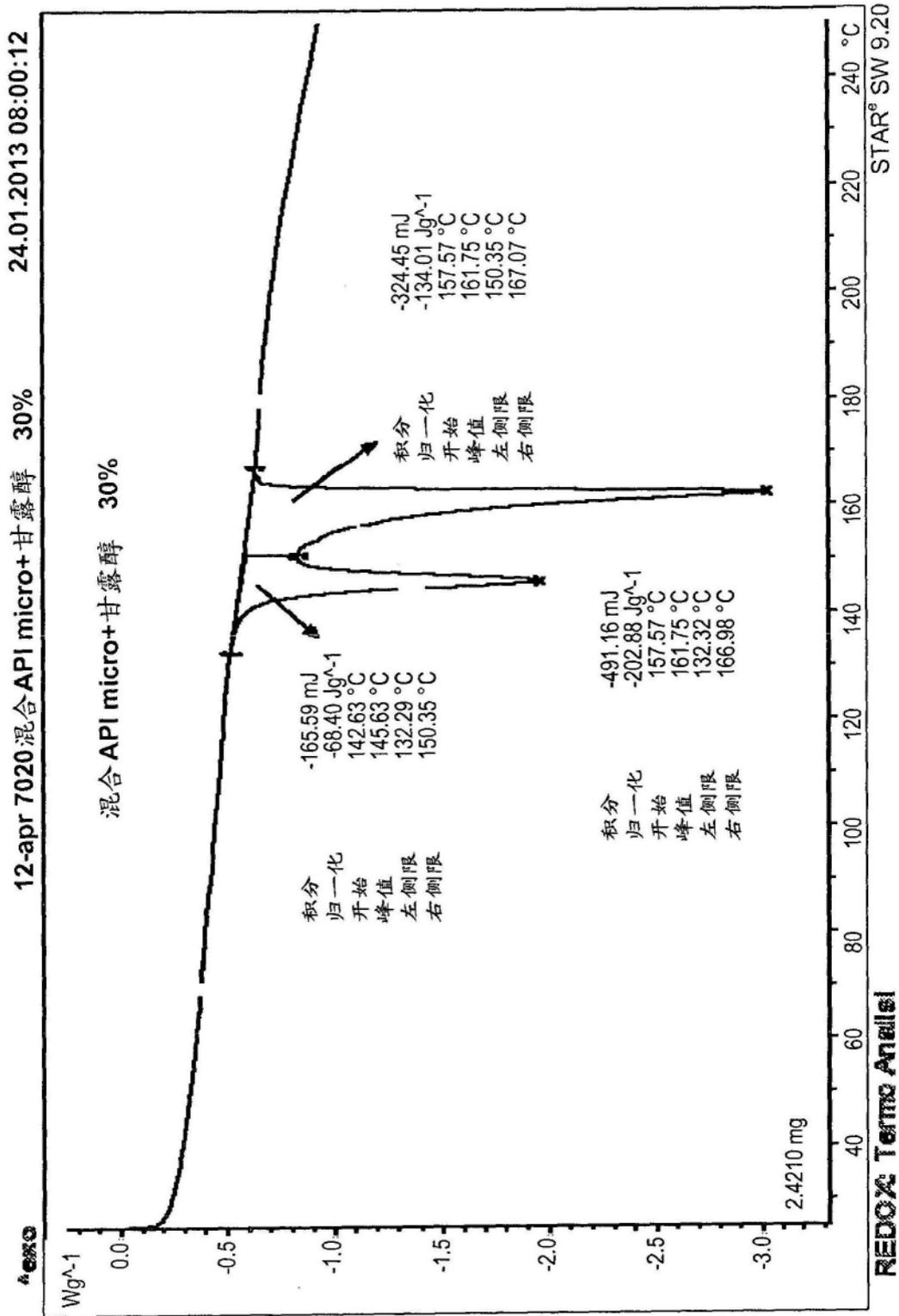


图56



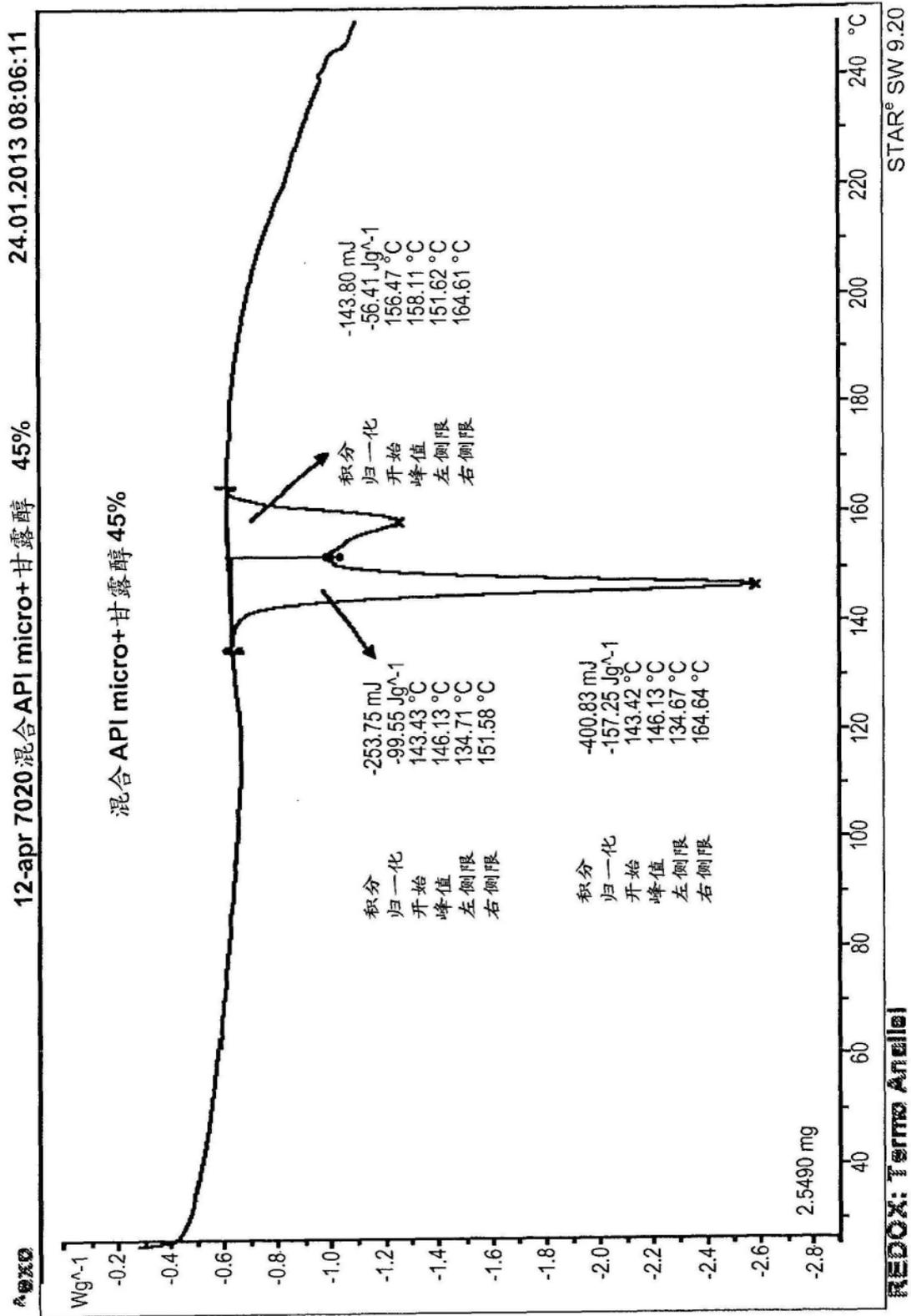


图58

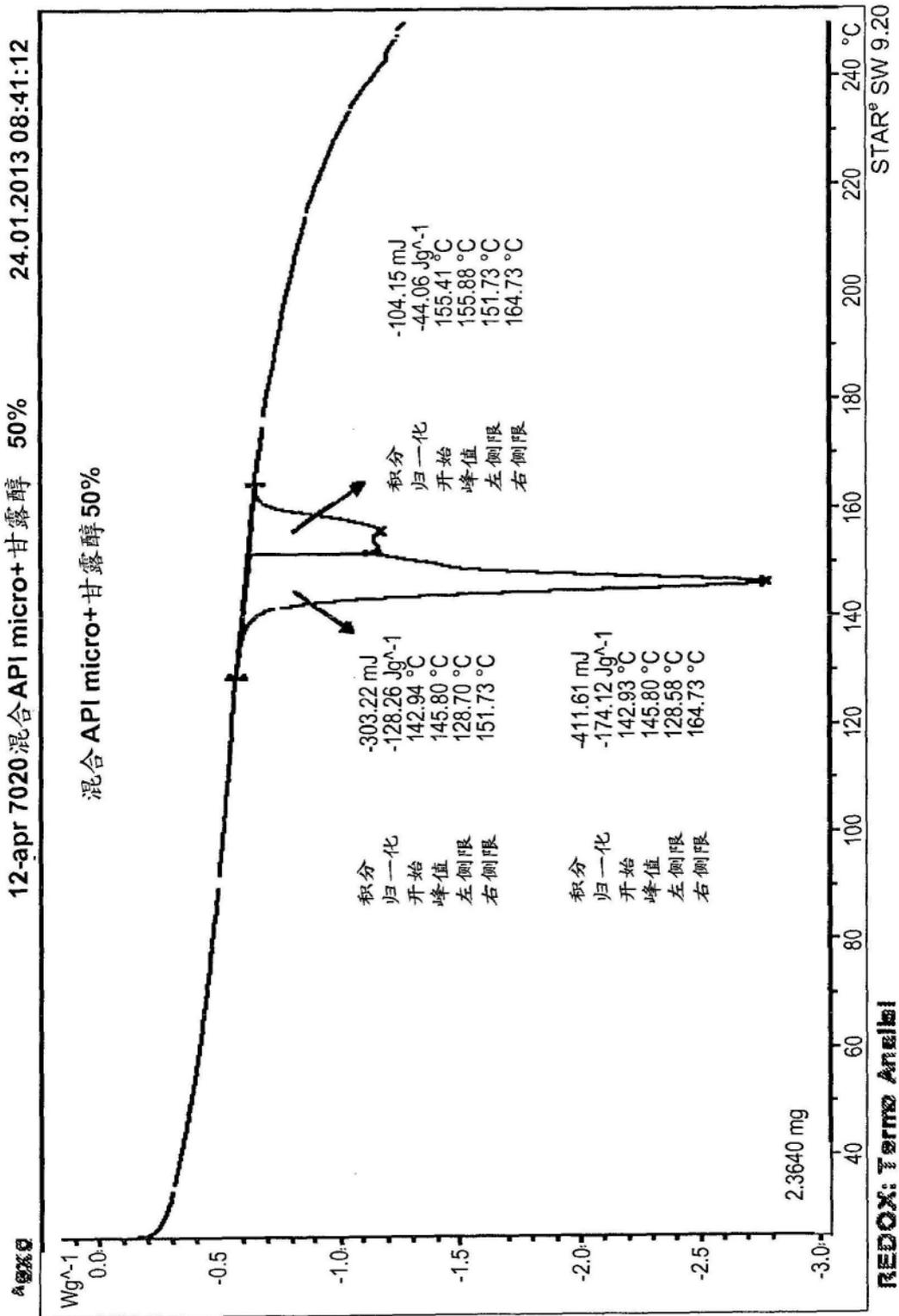


图59

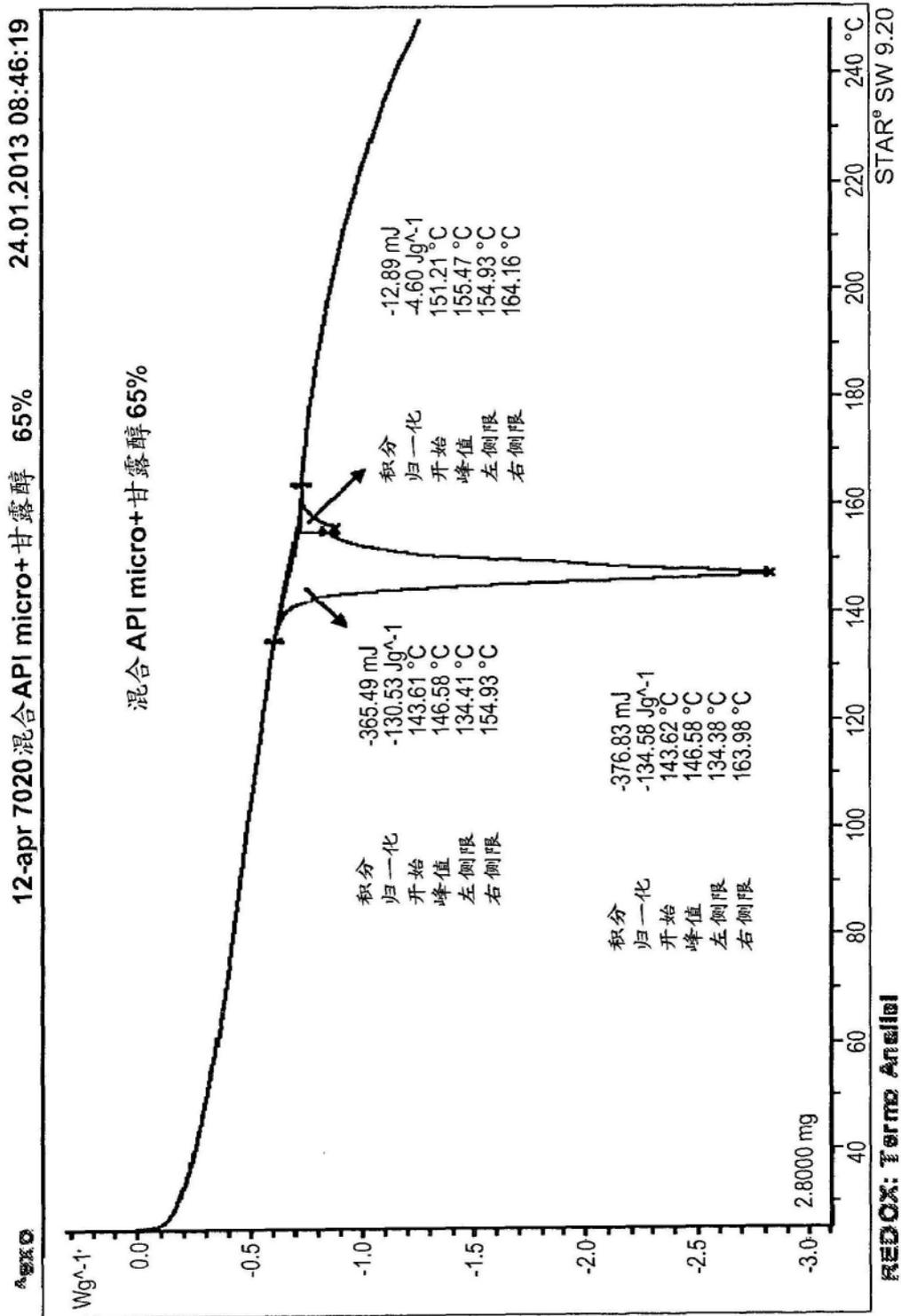


图60

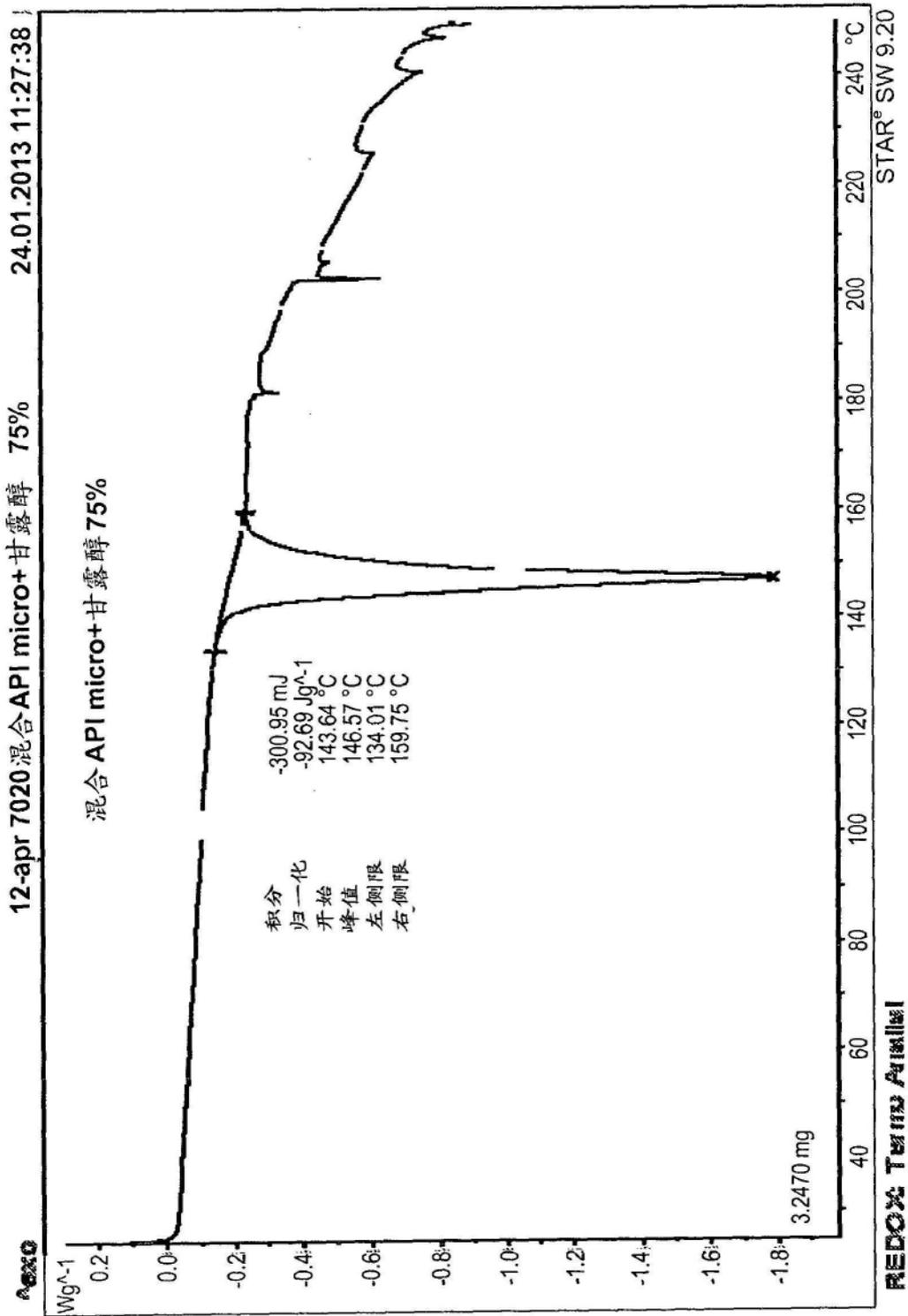


图61

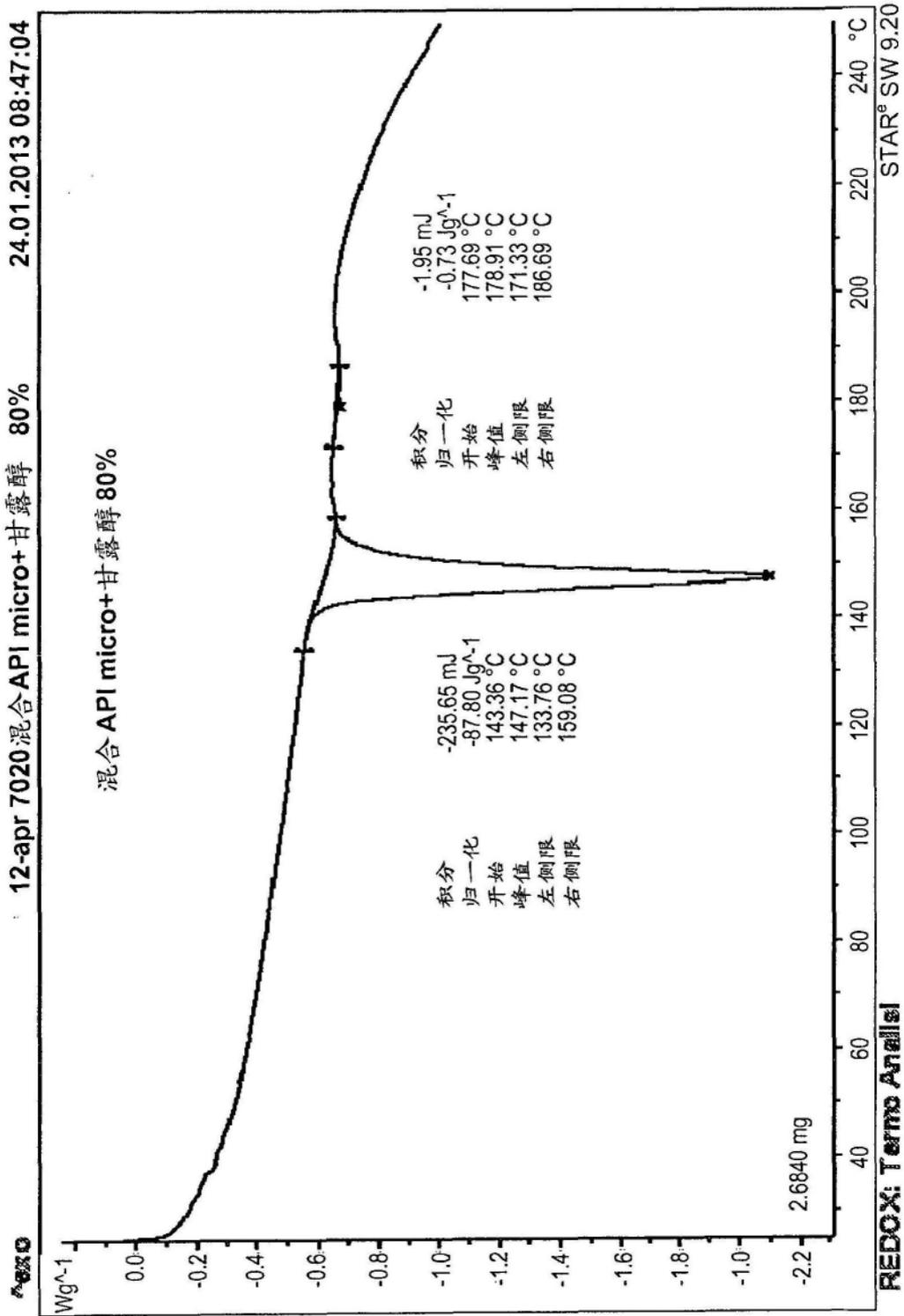


图62

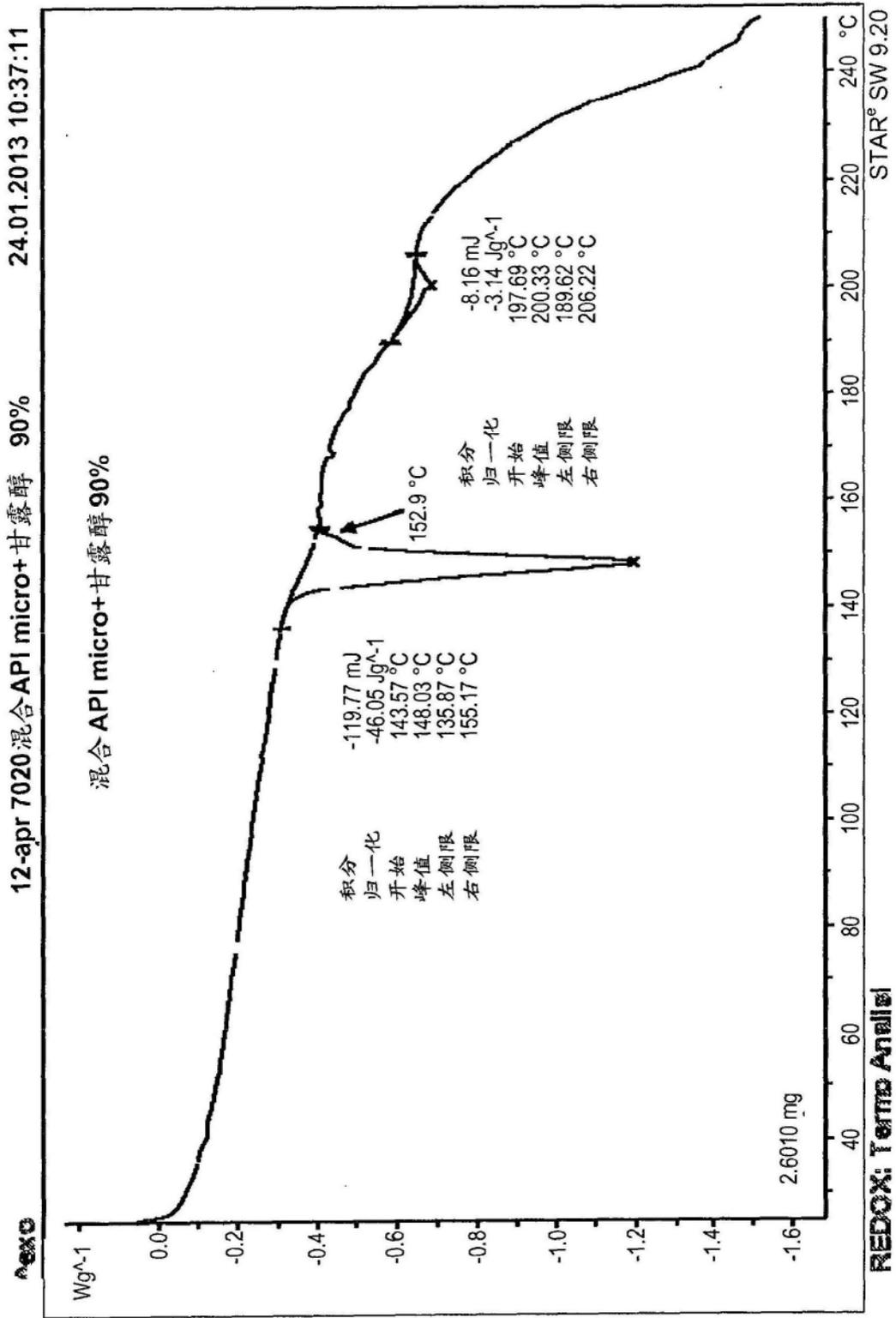


图63

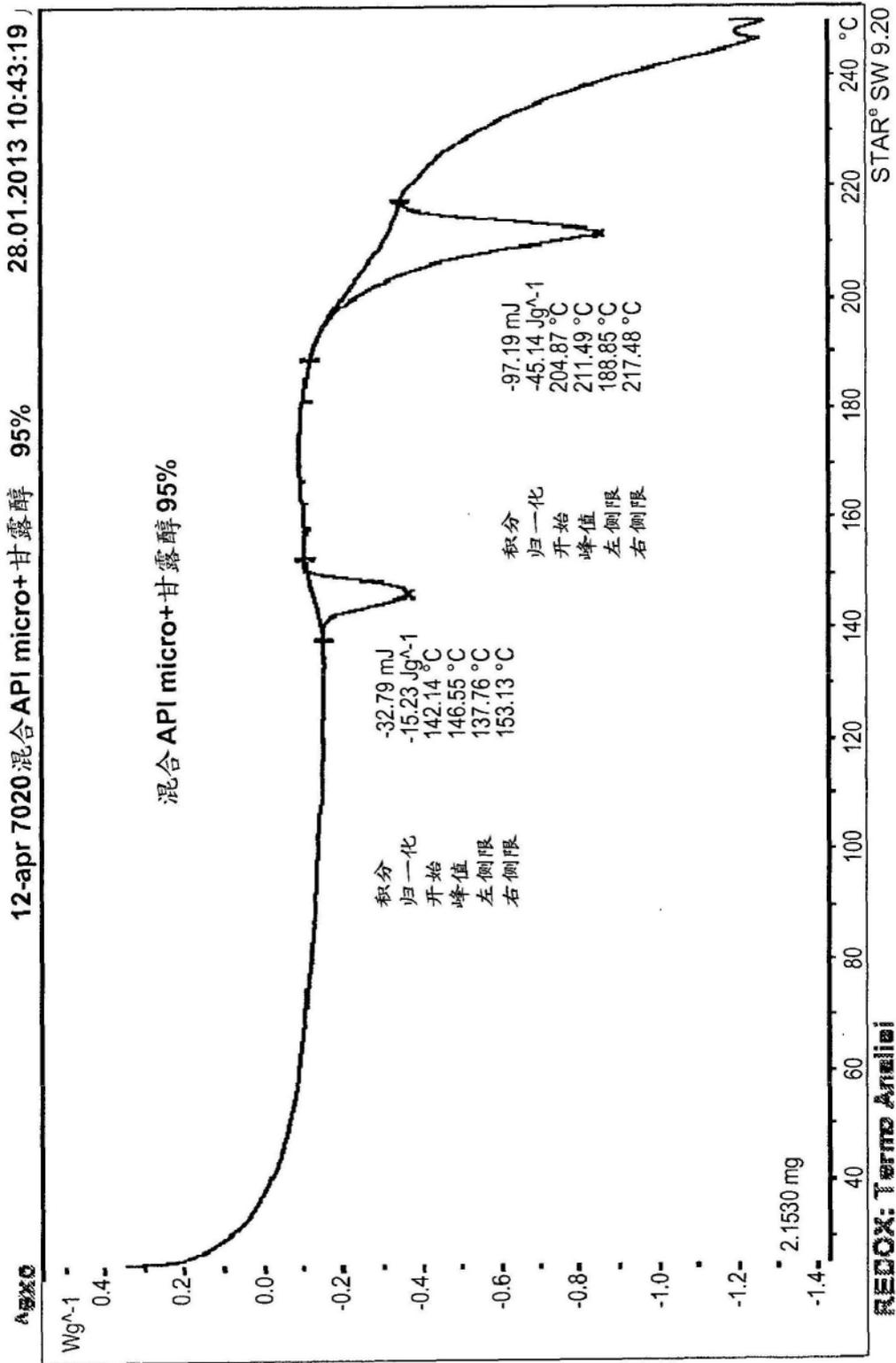


图64

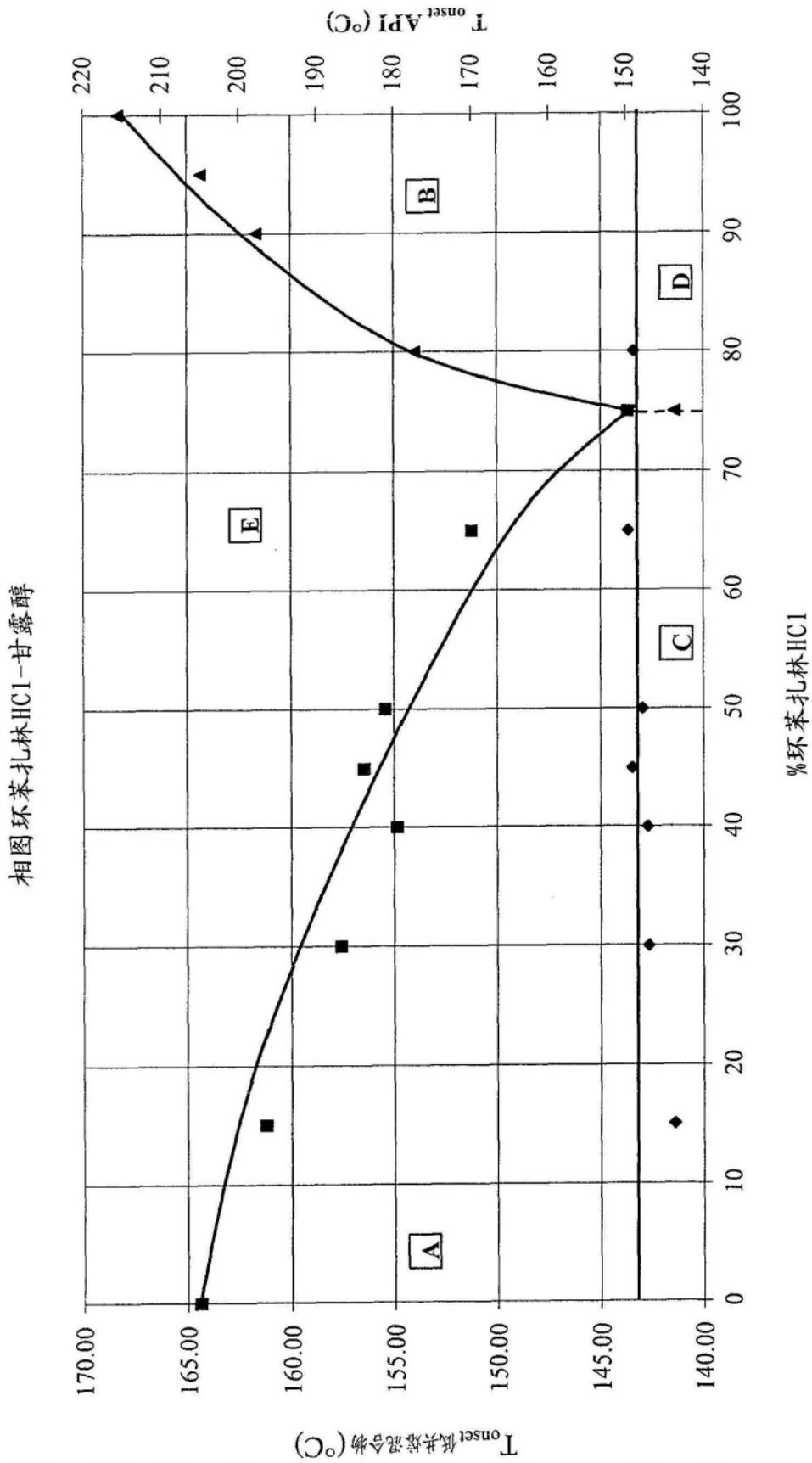


图65

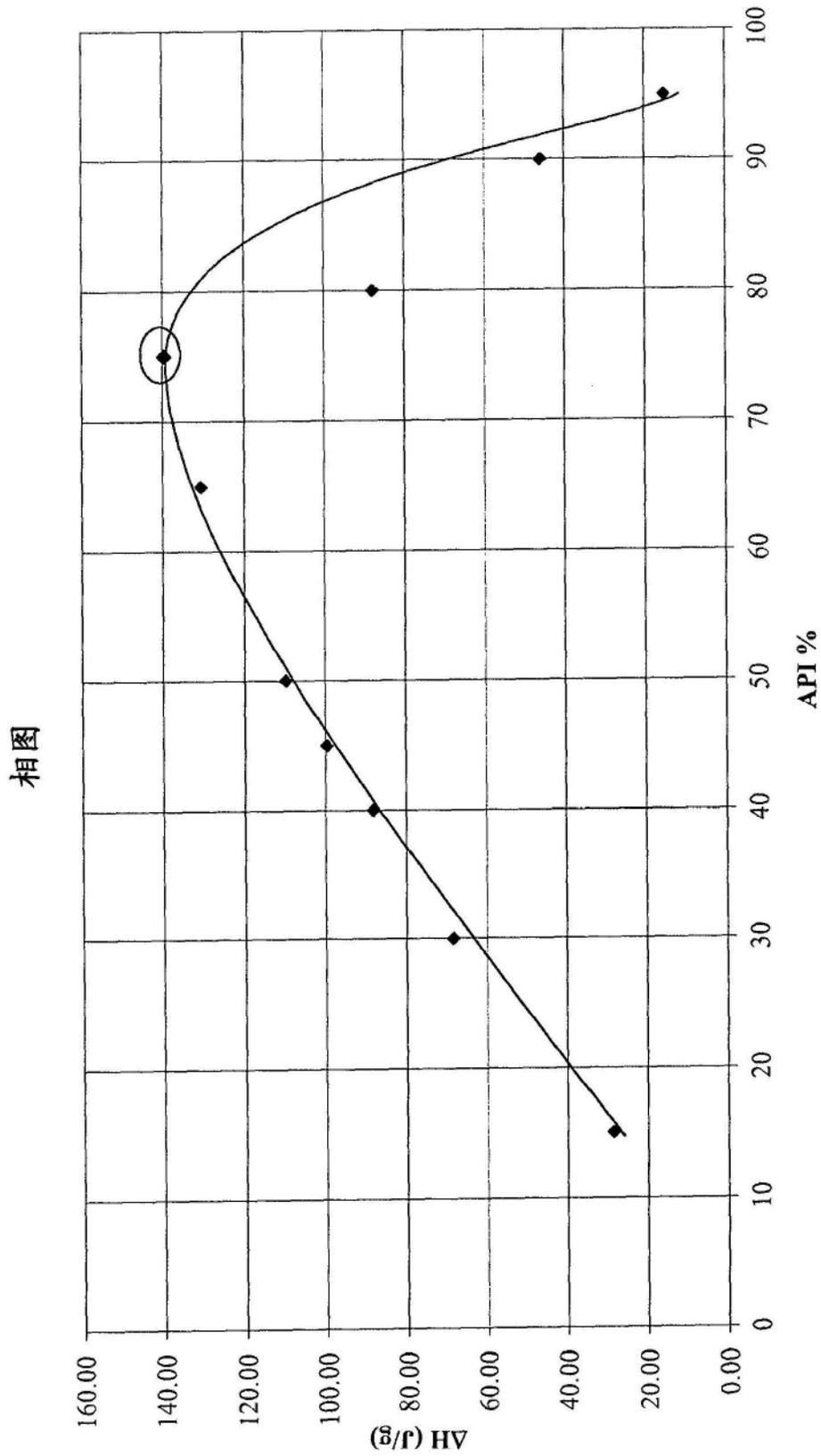
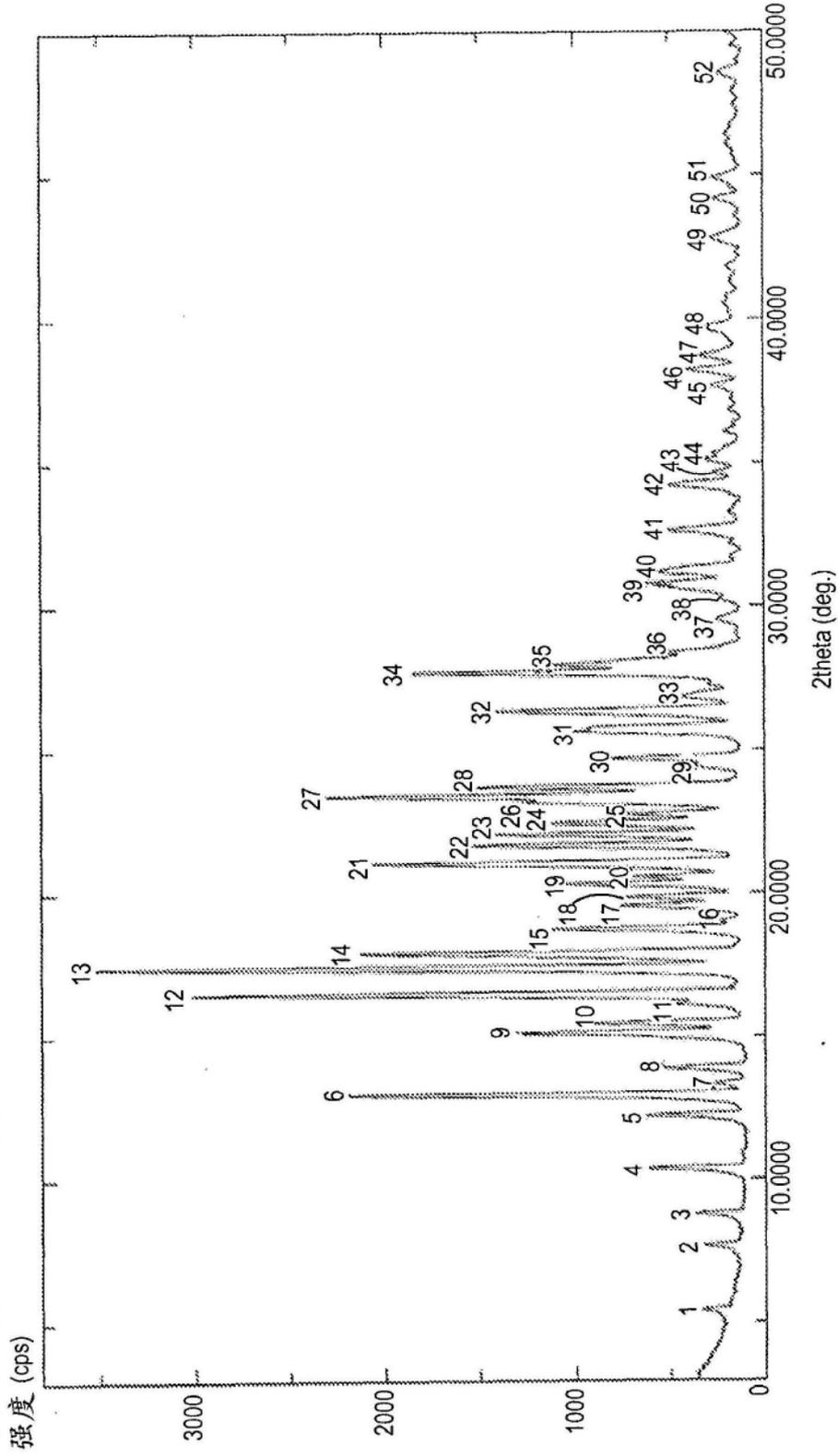


图66

寻峰

样品 : 环苯扎林  
评价 : FT 0.02 deg-1.0 s  
方法 : 2<sup>nd</sup> differential  
HCl  
File : 环苯扎林  
Memo : 环苯扎林  
典型宽度 : 0.100 deg.  
HDate : January-24-13 13:02:20  
HCl micro  
操作者 : Redox  
最小高度 : 100.00 cps



February-06-2013 12:25:16 Page-1

图67

峰编号															
样品	: 环苯扎林		HCl File		: 环苯扎林		HDate		: January-24-13 13:02:20		操作者		: Redox		
评价	: FT 0.02 deg-1.0 s		Memo		: 环苯扎林		HCl micro								
方法	: 2nd differential		典型宽度		: 0.100 deg.		最小高度		: 100.00 cps						
峰编号	2theta	Flex Width	d-value	Intensity	I/Io	峰编号	2theta	d-value	强度	I/Io	峰编号	2theta	d-value	强度	I/Io
1	5.440	0.141	16.2318	331	10	31	25.640	0.141	3.4715	977	31	25.640	0.141	3.4715	977
2	7.720	0.141	11.4423	318	10	32	26.360	0.235	3.3783	1411	32	26.360	0.235	3.3783	1411
3	8.820	0.141	10.0176	363	11	33	26.820	0.165	3.3214	433	33	26.820	0.165	3.3214	433
4	10.400	0.165	8.4989	613	18	34	27.700	0.165	3.2178	1850	34	27.700	0.165	3.2178	1850
5	12.260	0.165	7.2134	617	18	35	27.960	0.141	3.1885	1106	35	27.960	0.141	3.1885	1106
6	12.980	0.141	6.8148	2186	63	36	28.400	0.141	3.1401	500	36	28.400	0.141	3.1401	500
7	13.360	0.165	6.6219	262	8	37	29.540	0.212	3.0214	248	37	29.540	0.212	3.0214	248
8	13.920	0.165	6.3567	532	16	38	30.600	0.118	2.9191	451	38	30.600	0.118	2.9191	451
9	15.140	0.141	5.8471	1306	38	39	30.780	0.165	2.9025	615	39	30.780	0.165	2.9025	615
10	15.480	0.165	5.7194	898	26	40	31.140	0.165	2.8697	518	40	31.140	0.165	2.8697	518
11	16.120	0.118	5.4938	469	14	41	32.640	0.188	2.7412	488	41	32.640	0.188	2.7412	488
12	16.500	0.165	5.3681	3015	86	42	34.220	0.259	2.6182	493	42	34.220	0.259	2.6182	493
13	17.400	0.165	5.0924	3523	100	43	34.660	0.188	2.5859	263	43	34.660	0.188	2.5859	263
14	17.920	0.141	4.9458	2138	61	44	35.080	0.259	2.5559	291	44	35.080	0.259	2.5559	291
15	18.760	0.165	4.7262	1128	33	45	37.680	0.188	2.3853	276	45	37.680	0.188	2.3853	276
16	19.020	0.118	4.6622	237	7	46	38.220	0.259	2.3528	390	46	38.220	0.259	2.3528	390
17	19.560	0.188	4.5347	758	22	47	38.720	0.259	2.3236	325	47	38.720	0.259	2.3236	325
18	19.860	0.165	4.4668	728	21	48	39.780	0.165	2.2641	282	48	39.780	0.165	2.2641	282
19	20.320	0.165	4.3667	1063	31	49	42.780	0.212	2.1120	267	49	42.780	0.212	2.1120	267
20	20.580	0.165	4.3121	691	20	50	44.160	0.188	2.0492	251	50	44.160	0.188	2.0492	251
21	21.060	0.188	4.2149	2070	59	51	44.900	0.118	2.0171	265	51	44.900	0.118	2.0171	265
22	21.680	0.188	4.0958	1530	44	51	48.540	0.165	1.8740	330	51	48.540	0.165	1.8740	330
23	21.680	0.165	4.0125	1414	41										
24	21.460	0.212	3.9553	1139	33										
25	22.760	0.165	3.9038	735	21										
26	23.180	0.141	3.8340	1242	36										
27	23.400	0.165	3.7985	2304	66										
28	23.720	0.165	3.7479	1516	44										
29	24.440	0.188	3.6391	358	11										
30	24.720	0.165	3.5985	800	23										

图68

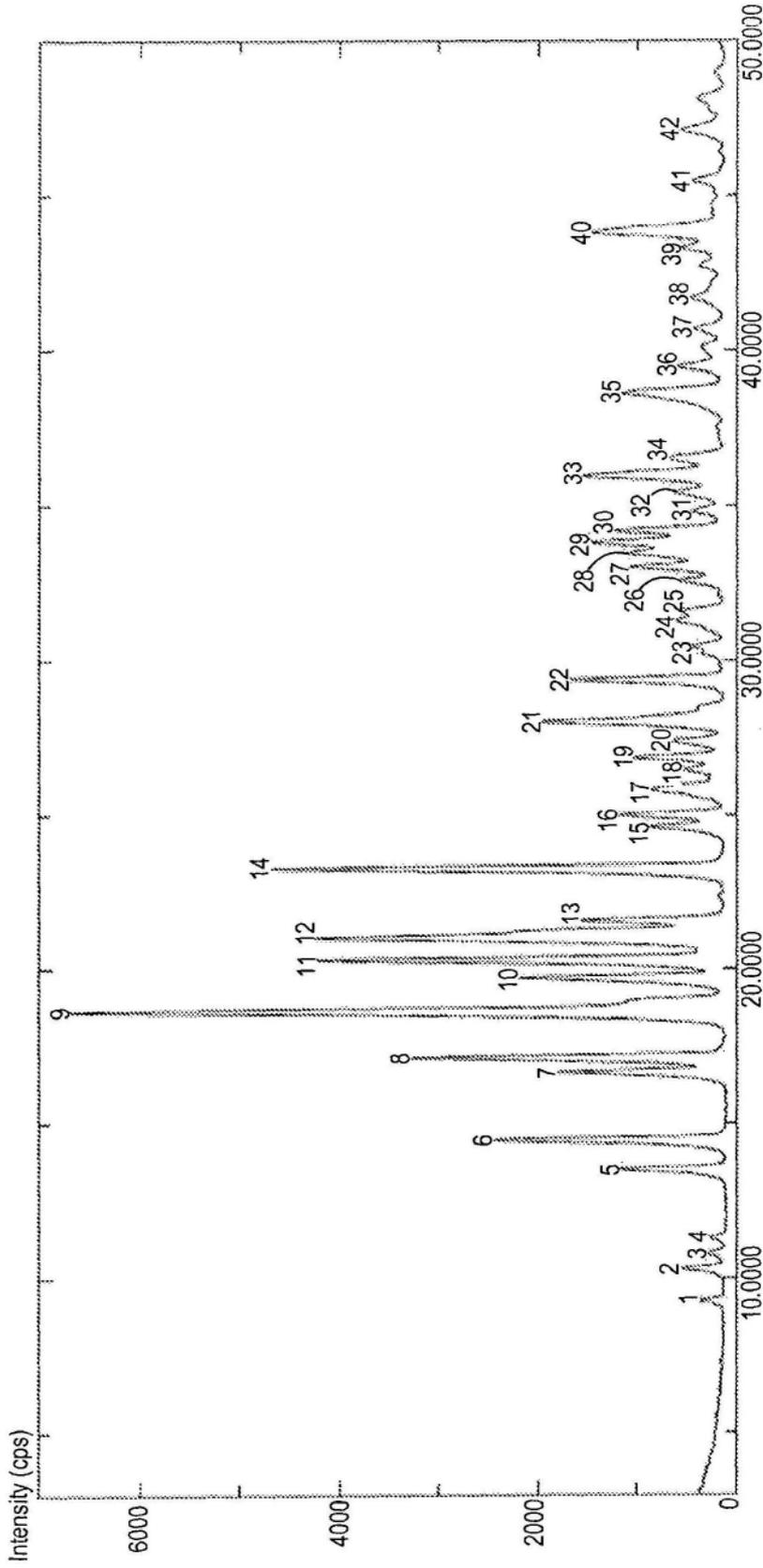
样品 : 甘露醇  
评价 : FT 0.02 deg-1.0 s  
方法 : 2<sup>nd</sup> differential

HCl

File : 甘露醇.raw  
Memo : 甘露醇  
典型宽度 : 0.100 deg.

Date : January-24-13 12:00:25  
HCl micro

操作者: Redox  
最小高度 : 300.00 cps



February-06-2013 12:26:19 Page-1

图69

寻峰

样品 : 甘露醇 File : 甘露醇.raw Date : January-24-13 12:00:25 操作者 : Redox  
 评价 : FI 0.02 deg-1.0 s Memo : 甘露醇  
 方法 : 2nd differential 典型宽度 : 0.100 deg. 最小高度 : 300.00 cps

峰编号	2theta	Flex Width	d-value	强度	I/Io	峰编号	2theta	Flex Width	d-value	强度	I/Io
1	9.260	*****	9.5425	322	5	31	34.890	*****	2.5701	415	7
2	10.340	0.165	8.5481	54	9	32	35.420	0.212	2.5322	635	10
3	10.800	*****	8.1850	282	5	33	35.960	0.329	2.4954	1541	24
4	11.340	*****	7.7965	256	4	34	36.500	0.329	2.4597	700	11
5	13.540	0.165	6.5342	1169	18	35	38.020	0.259	2.3294	1157	18
6	14.500	0.165	6.1037	2439	37	36	39.460	0.212	2.2817	599	9
7	16.680	0.165	5.3106	1812	28	37	40.680	*****	2.2161	435	7
8	17.160	0.165	5.1631	3268	49	38	41.700	0.165	2.1642	476	8
9	18.640	0.188	4.7563	6688	100	39	43.320	0.188	2.0869	557	9
10	19.720	0.188	4.4982	2186	33	40	43.840	*****	2.0634	1437	22
11	20.300	0.188	4.3710	4237	64	41	45.460	0.212	1.9935	458	7
12	21.020	0.188	4.2229	4246	64	42	47.100	0.259	1.9279	560	9
13	21.580	0.188	4.1145	1531	24	43					
14	23.280	0.188	3.8178	4700	71	44					
15	24.620	0.165	3.6129	876	14	45					
16	25.020	0.188	3.5561	1183	18	46					
17	25.820	0.306	3.4477	856	13	47					
18	26.480	0.188	3.3632	536	9	48					
19	26.880	0.188	3.3141	1024	16	49					
20	27.400	0.235	3.2524	657	10	50					
21	28.020	0.188	3.1818	1976	30	51					
22	29.380	0.188	3.0375	1669	25	52					
23	30.400	*****	2.9379	389	6						
24	31.260	0.188	2.8590	611	10						
25	31.620	0.212	2.8273	542	9						
26	32.580	0.188	2.7461	595	9						
27	33.040	0.188	2.7089	1075	17						
28	33.480	0.188	2.6743	1100	17						
29	33.820	0.212	2.6482	1467	22						
30	34.260	0.188	2.6196	1231	19						

图70

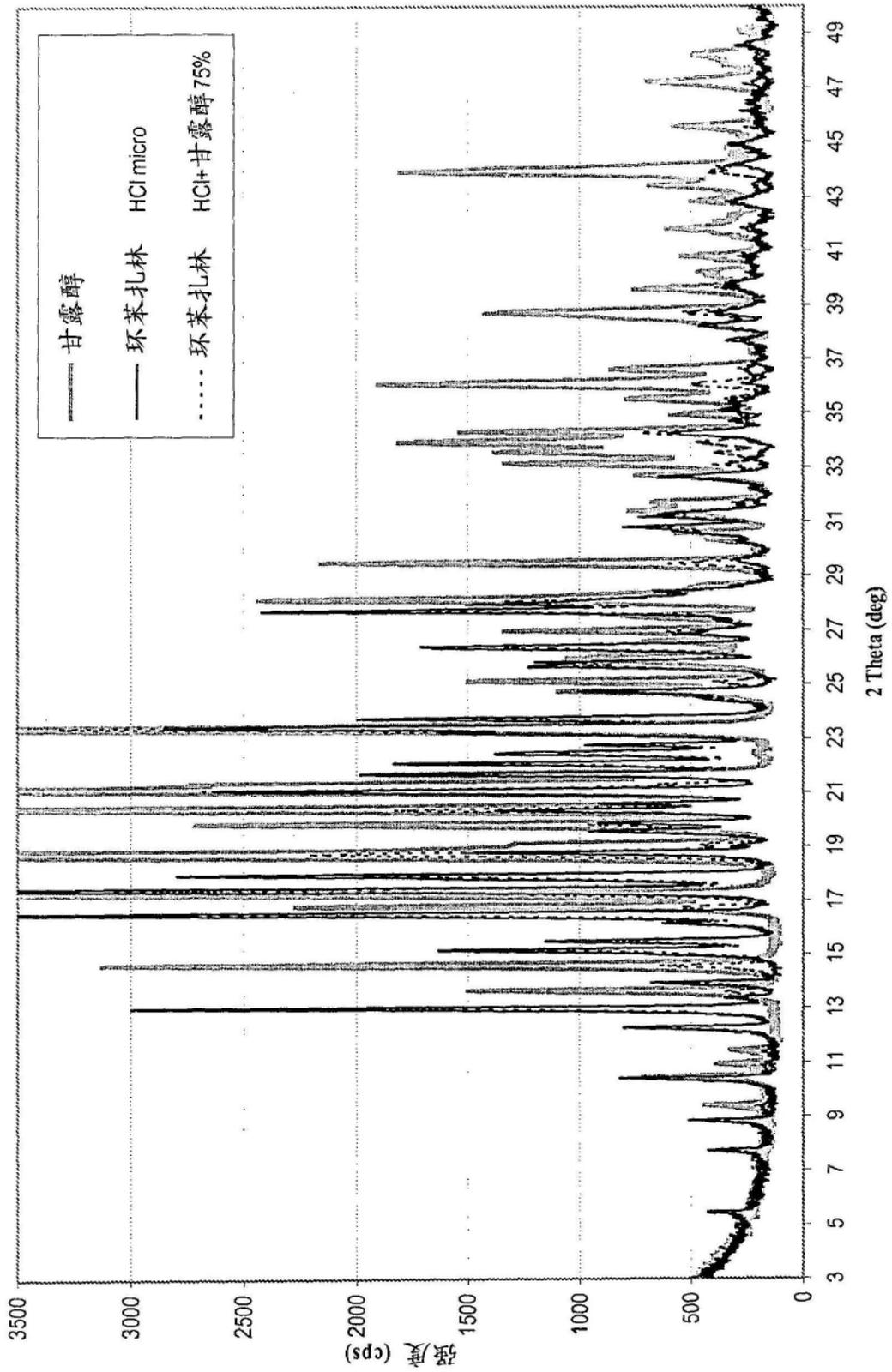


图71

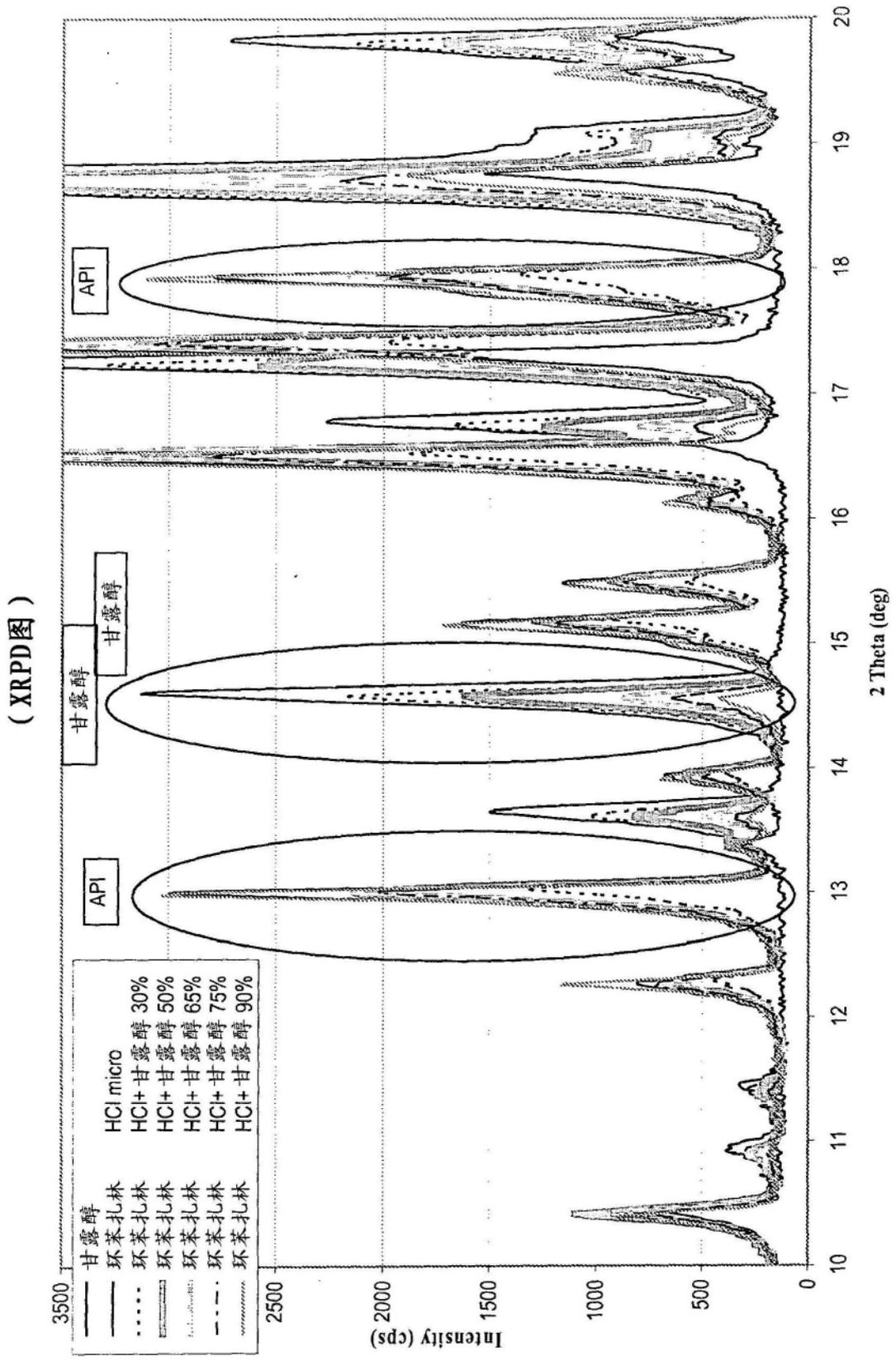


图72

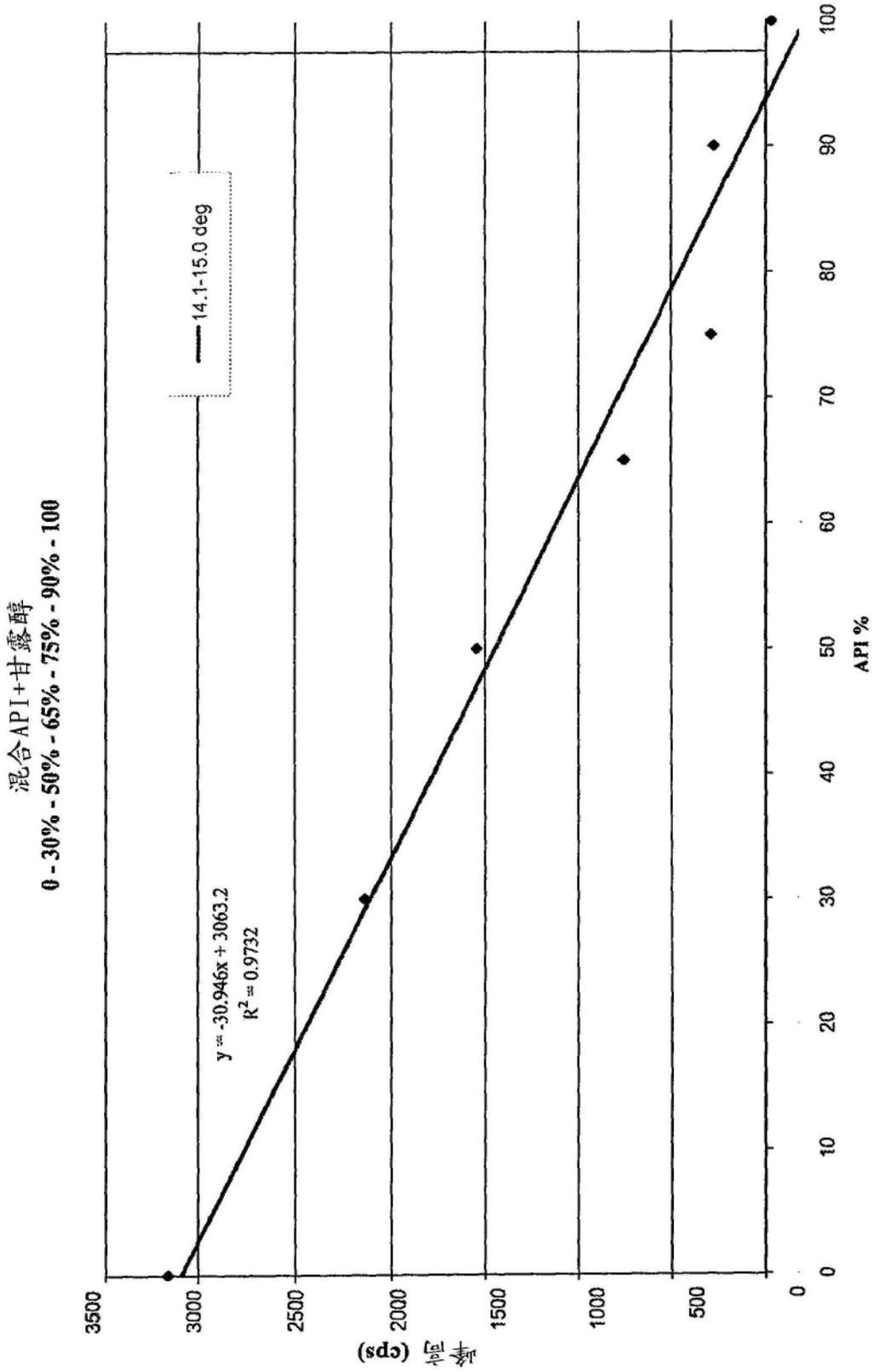


图73

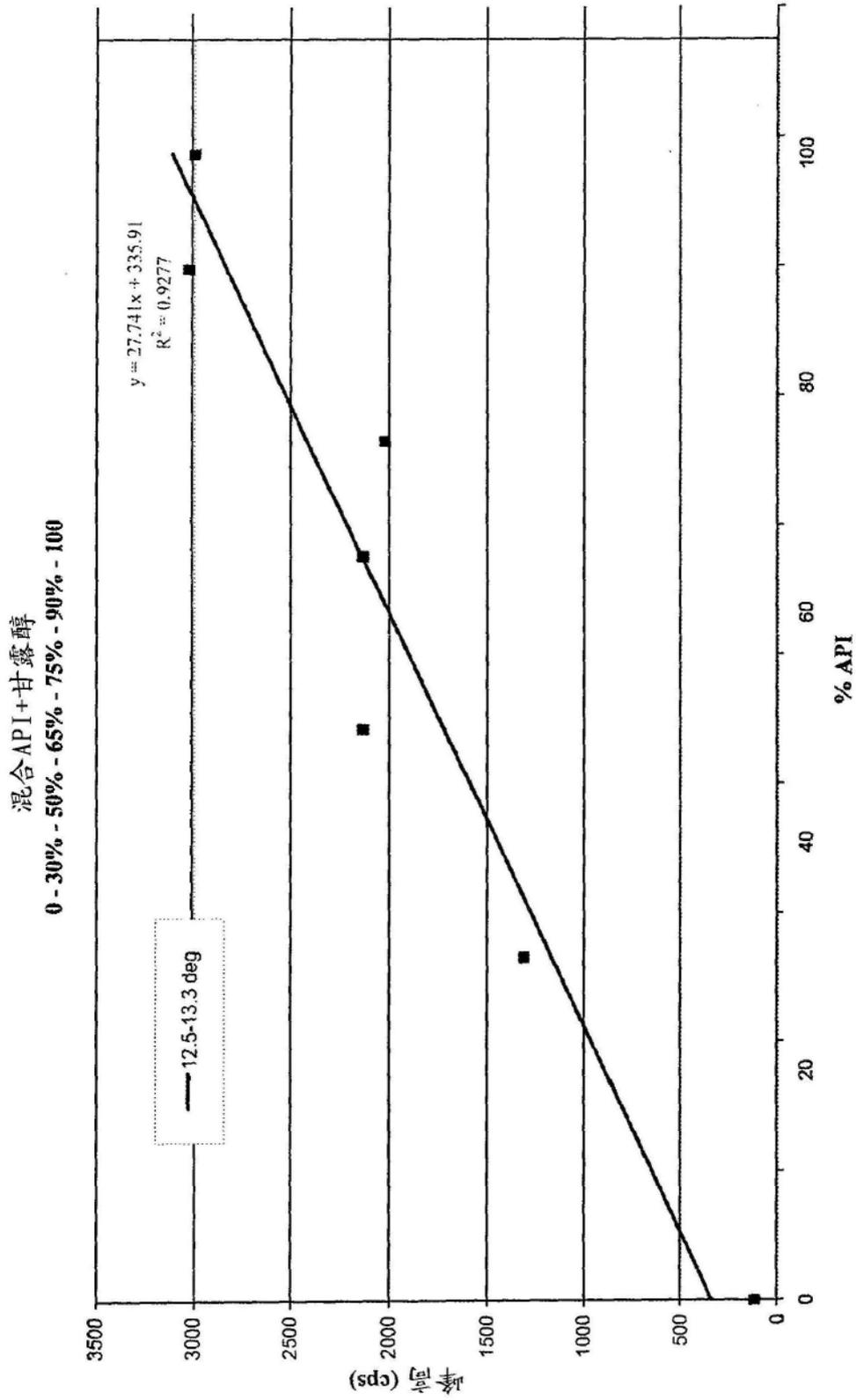


图74

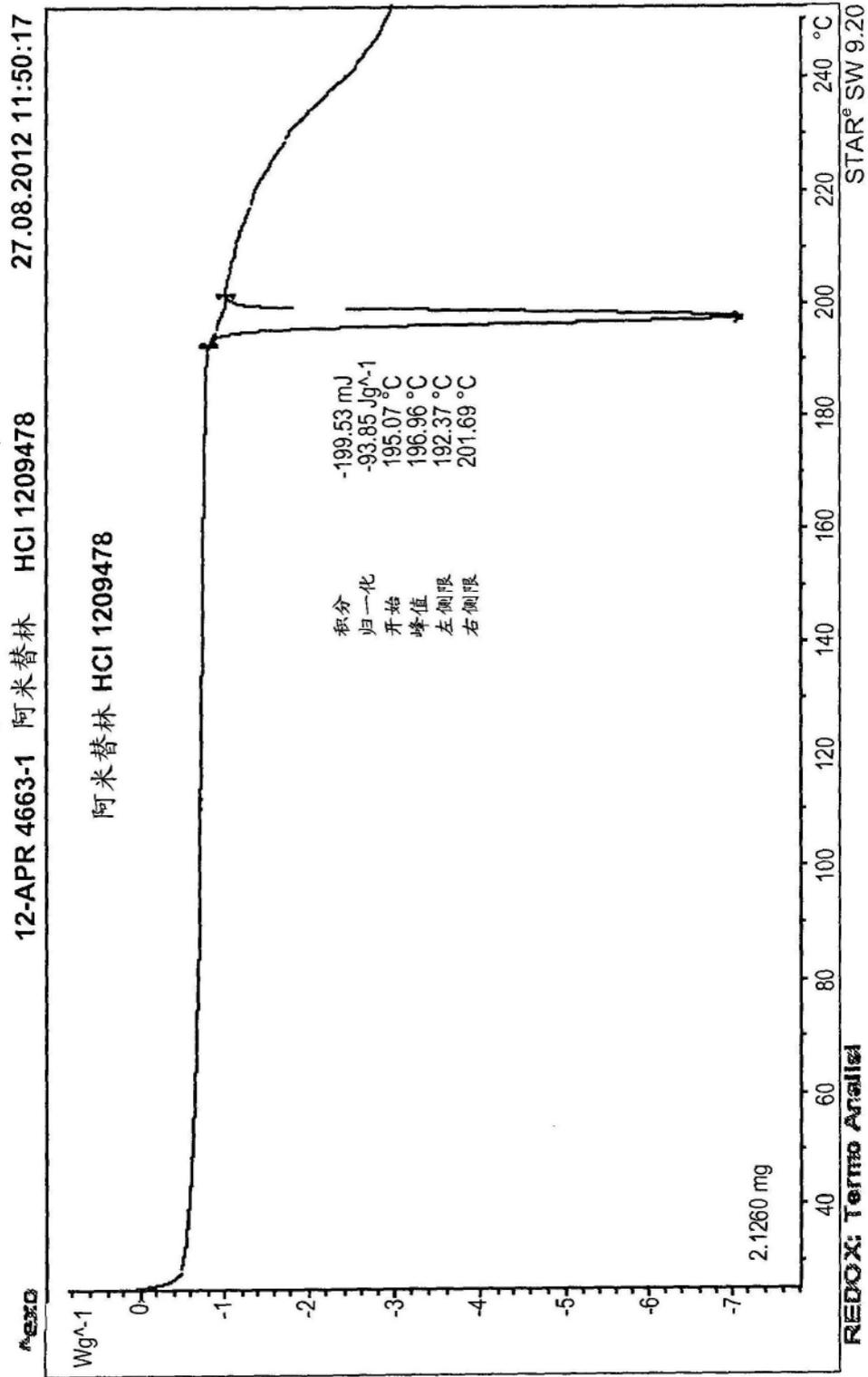


图75

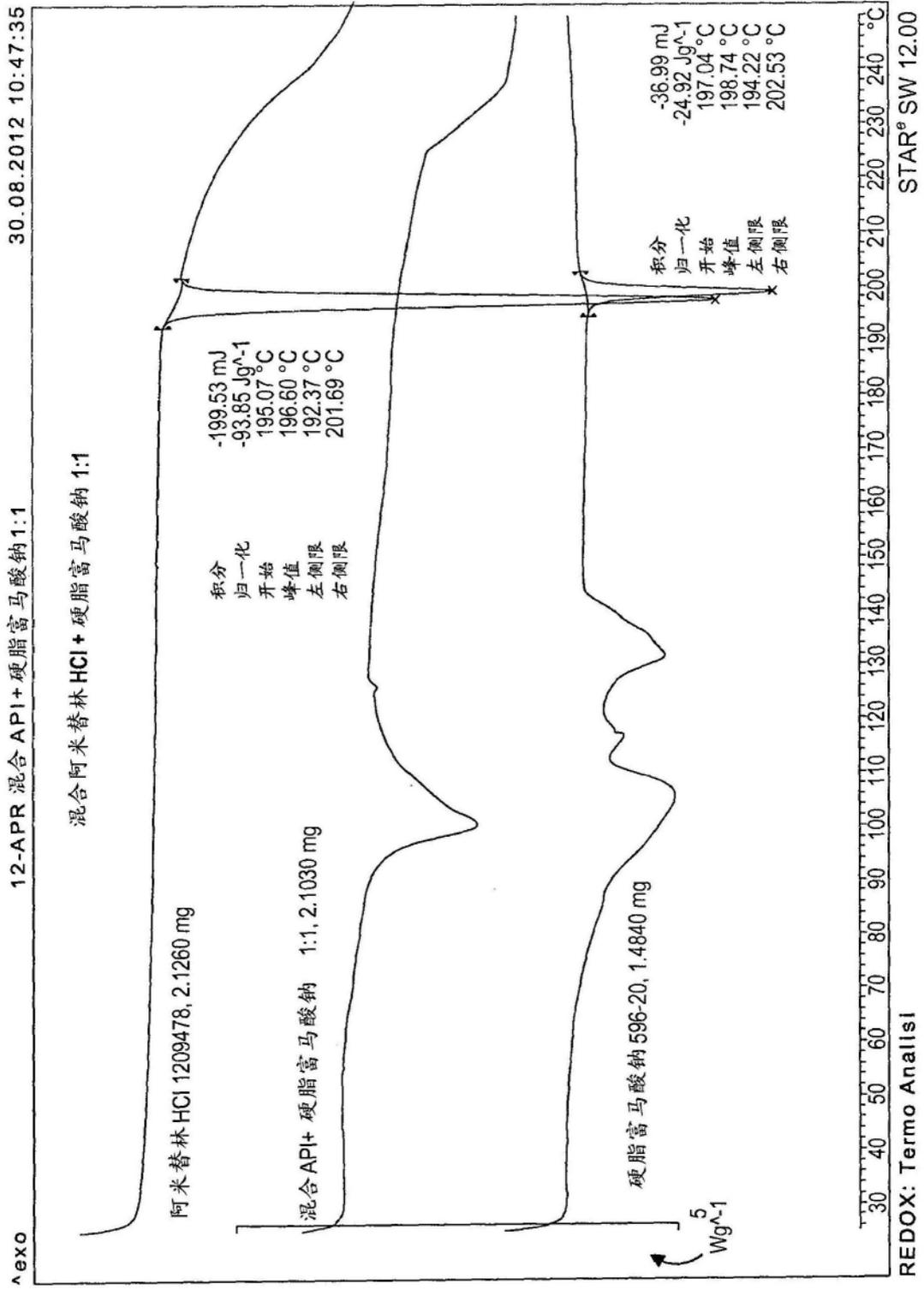


图76

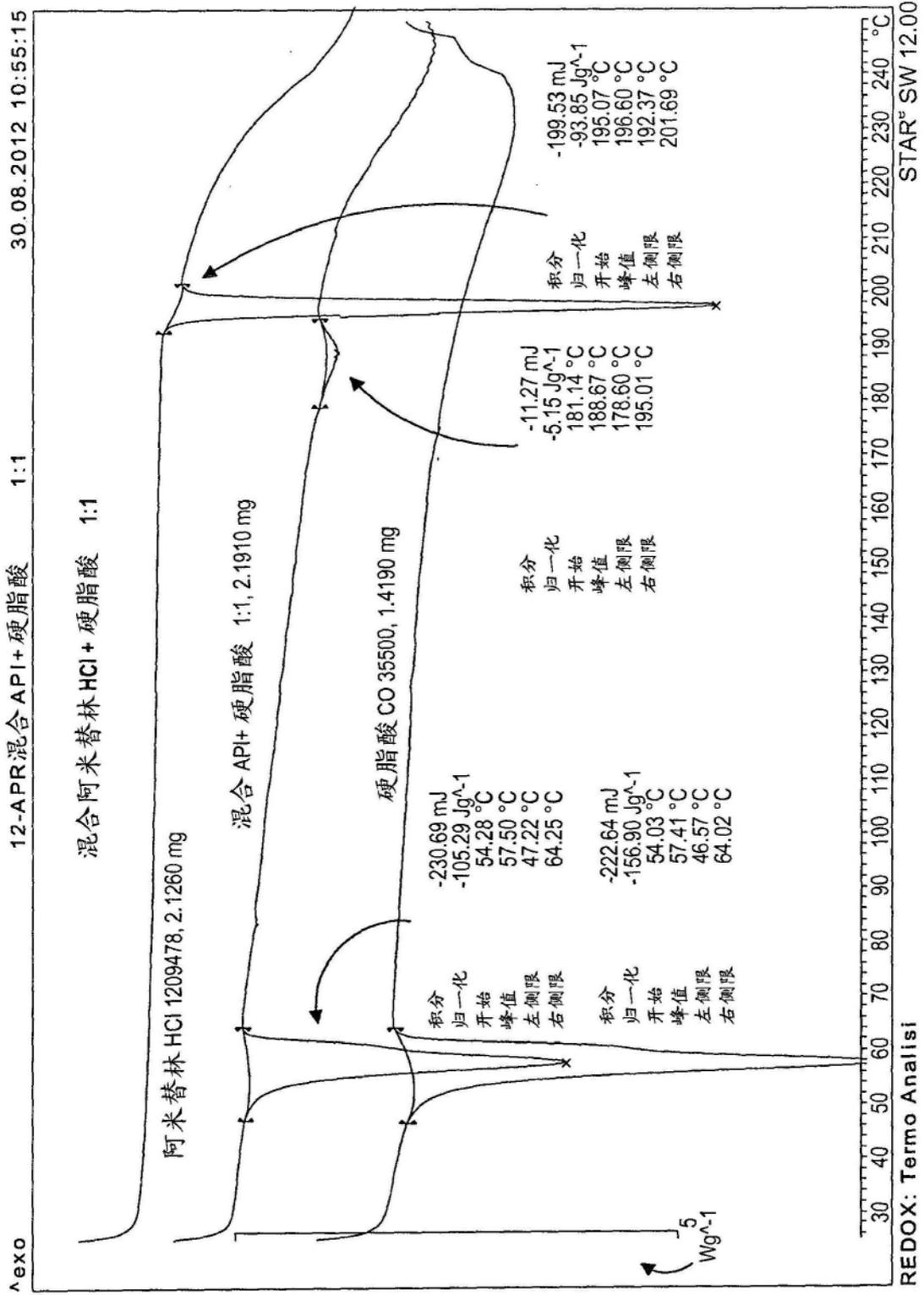


图77

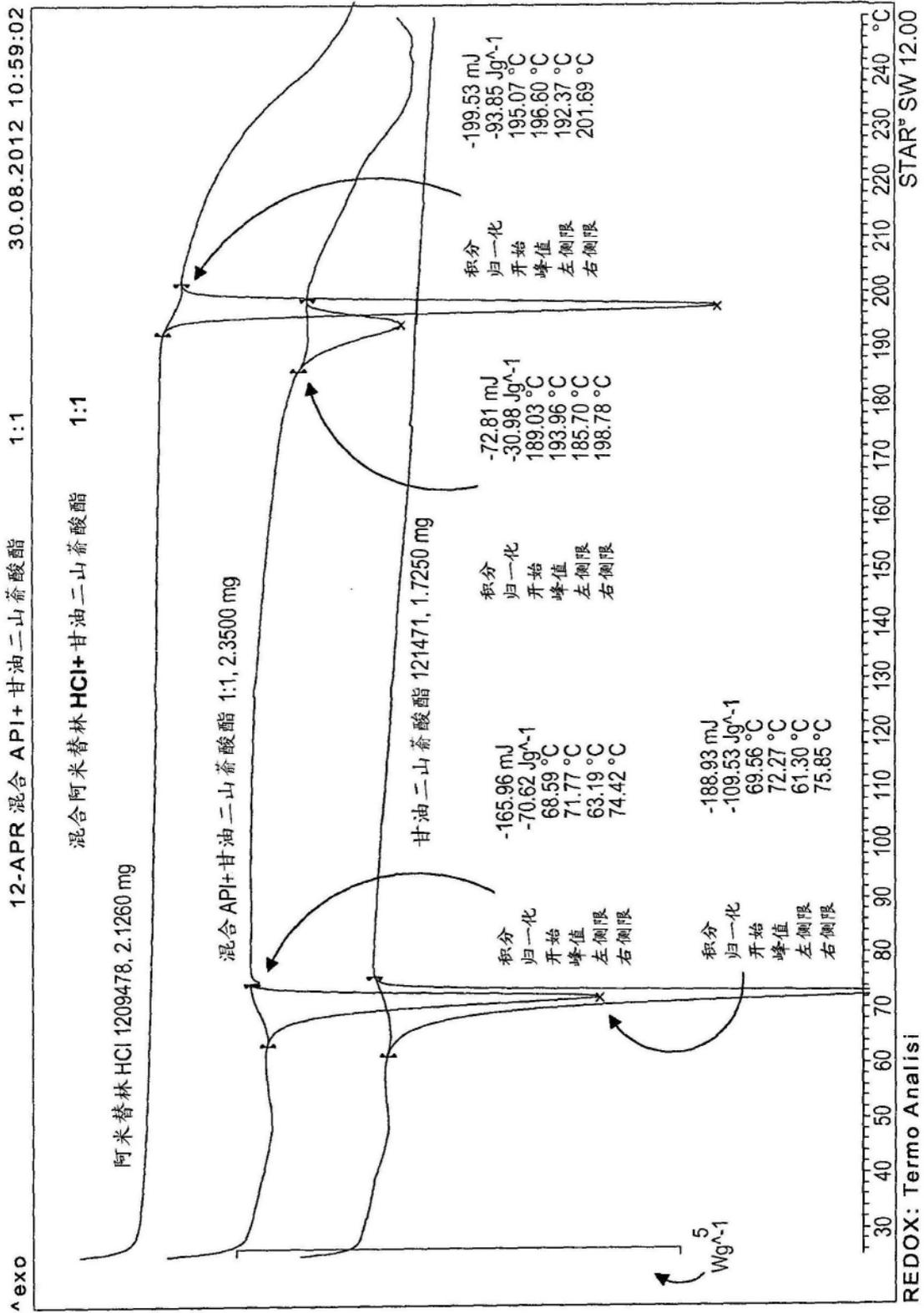


图78

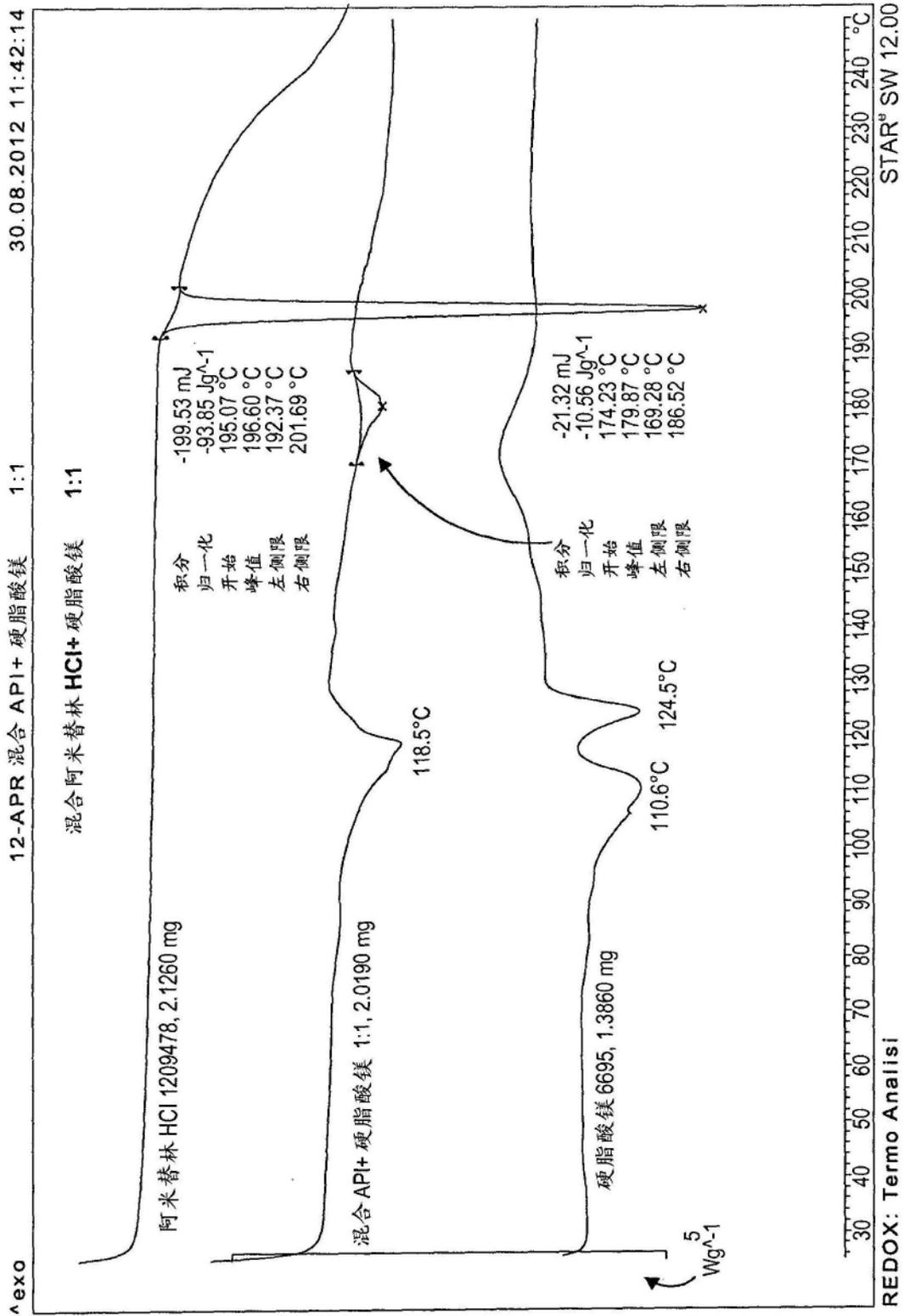


图79

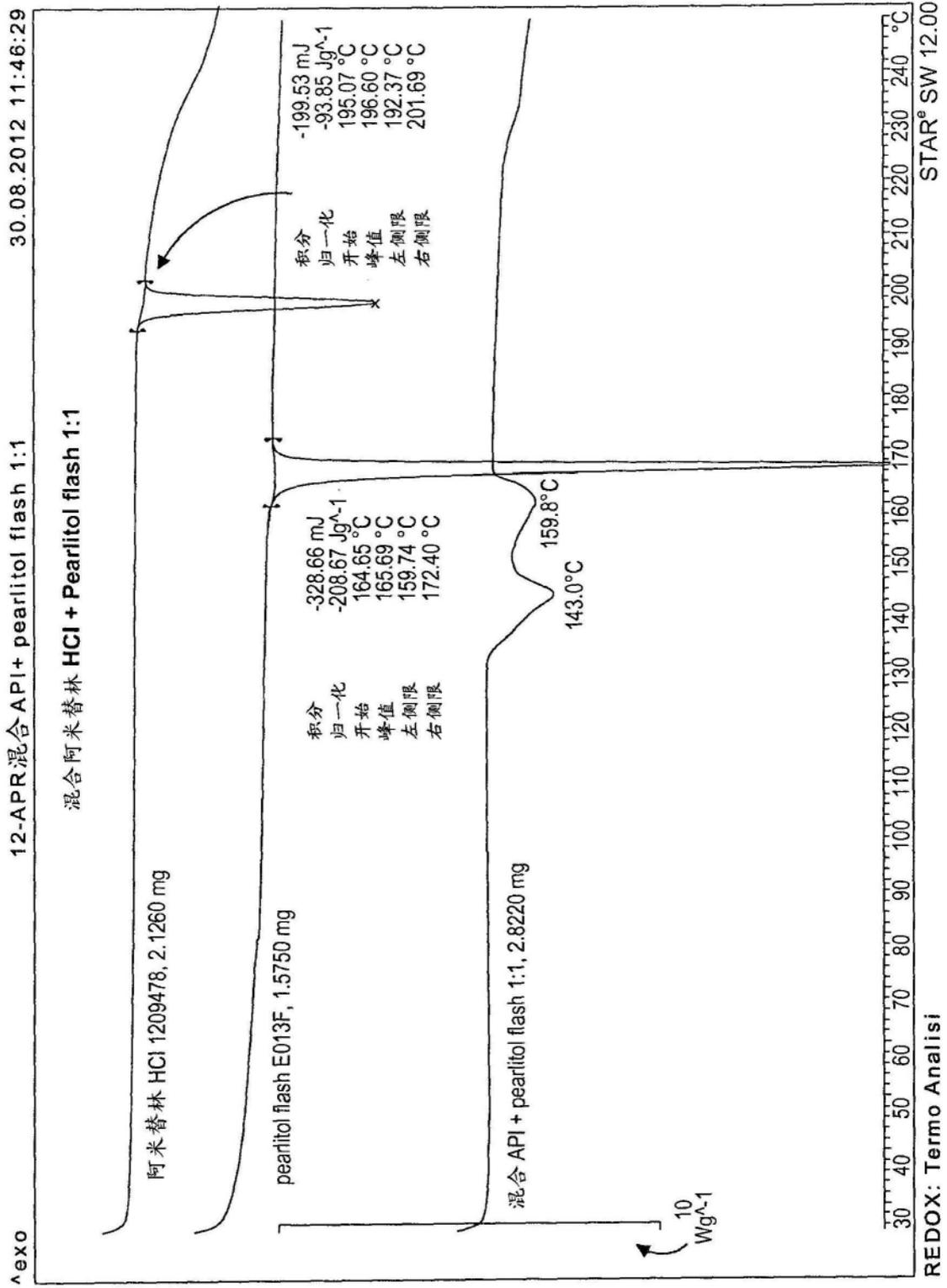


图80

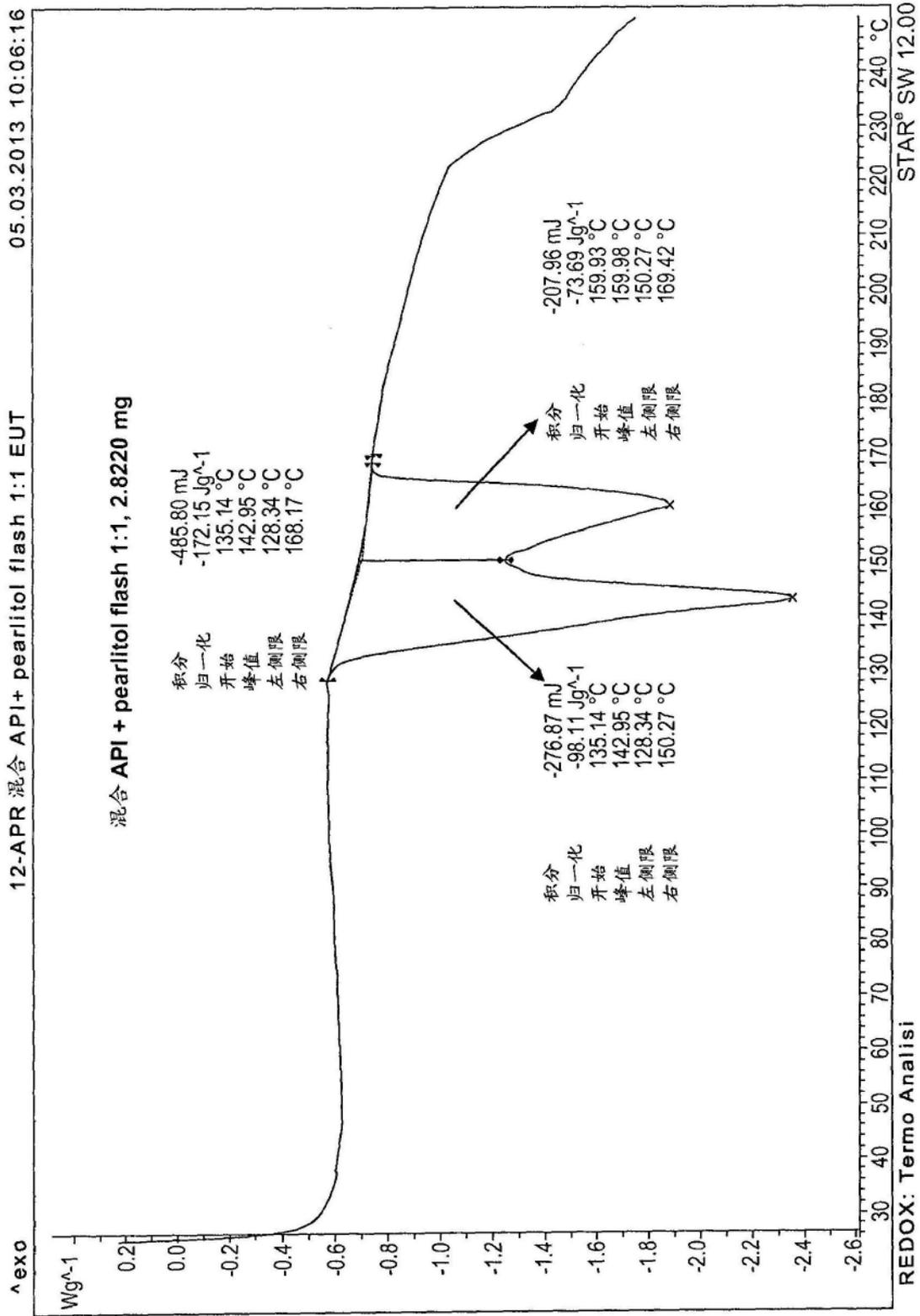


图81

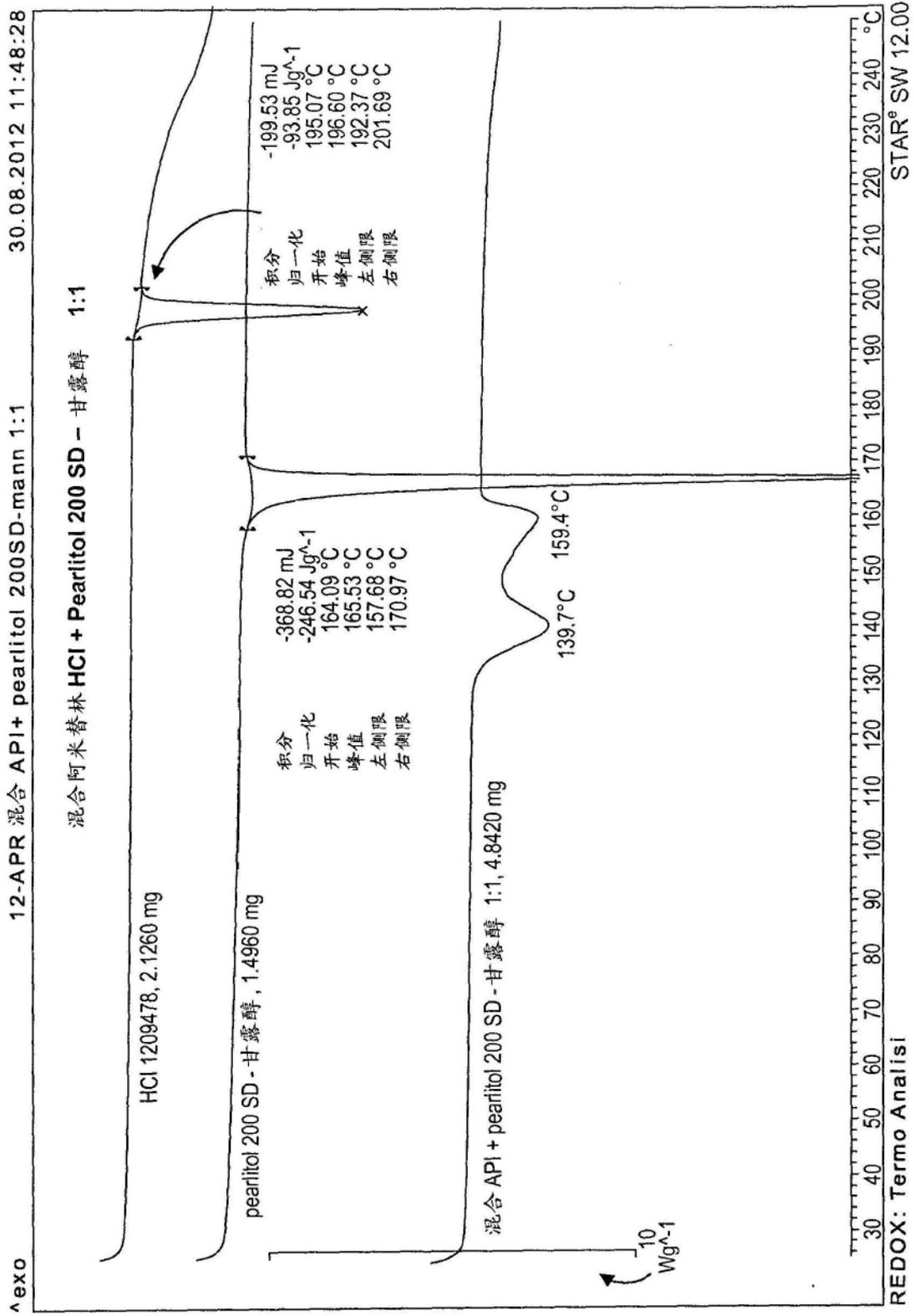


图82

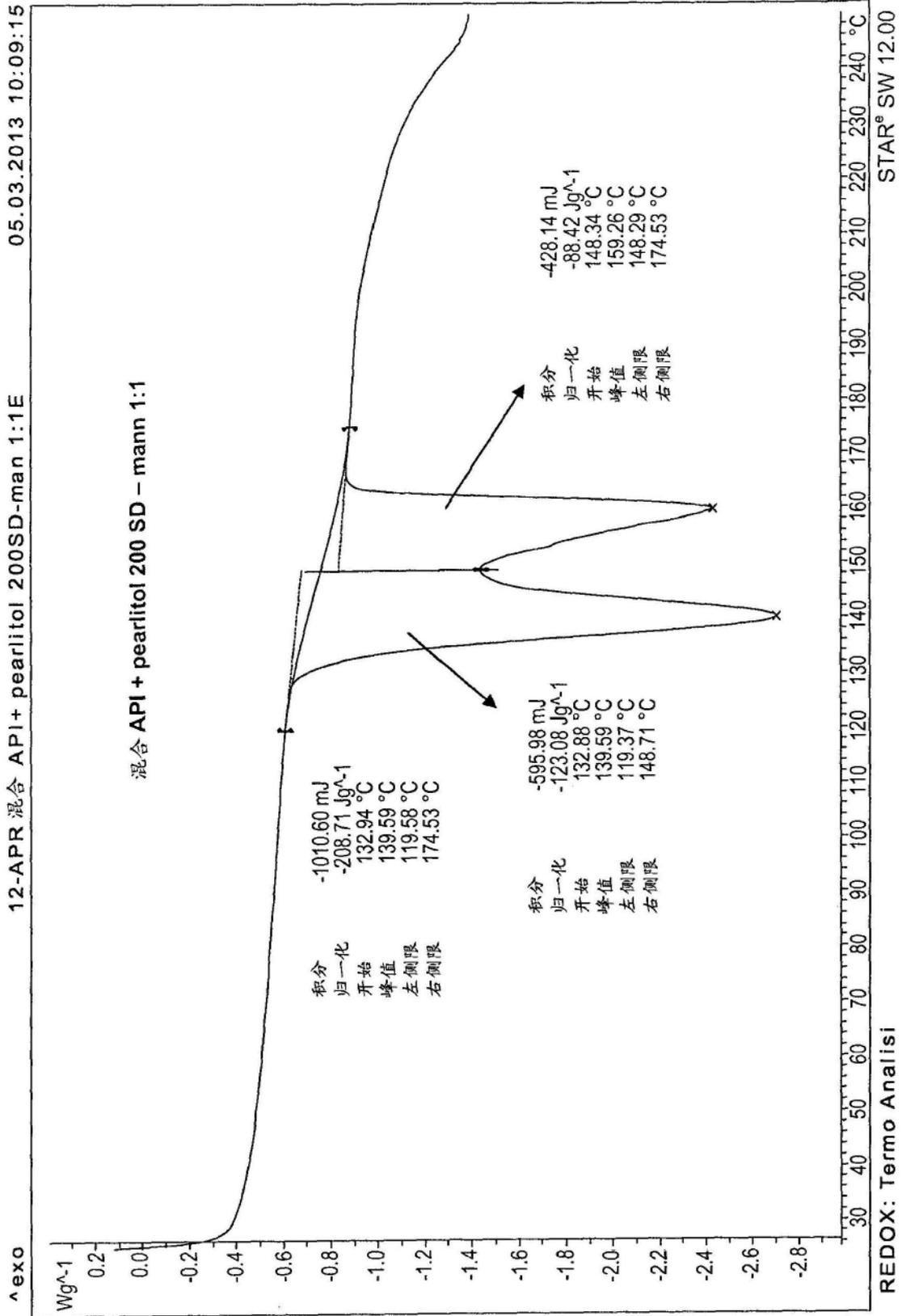


图83

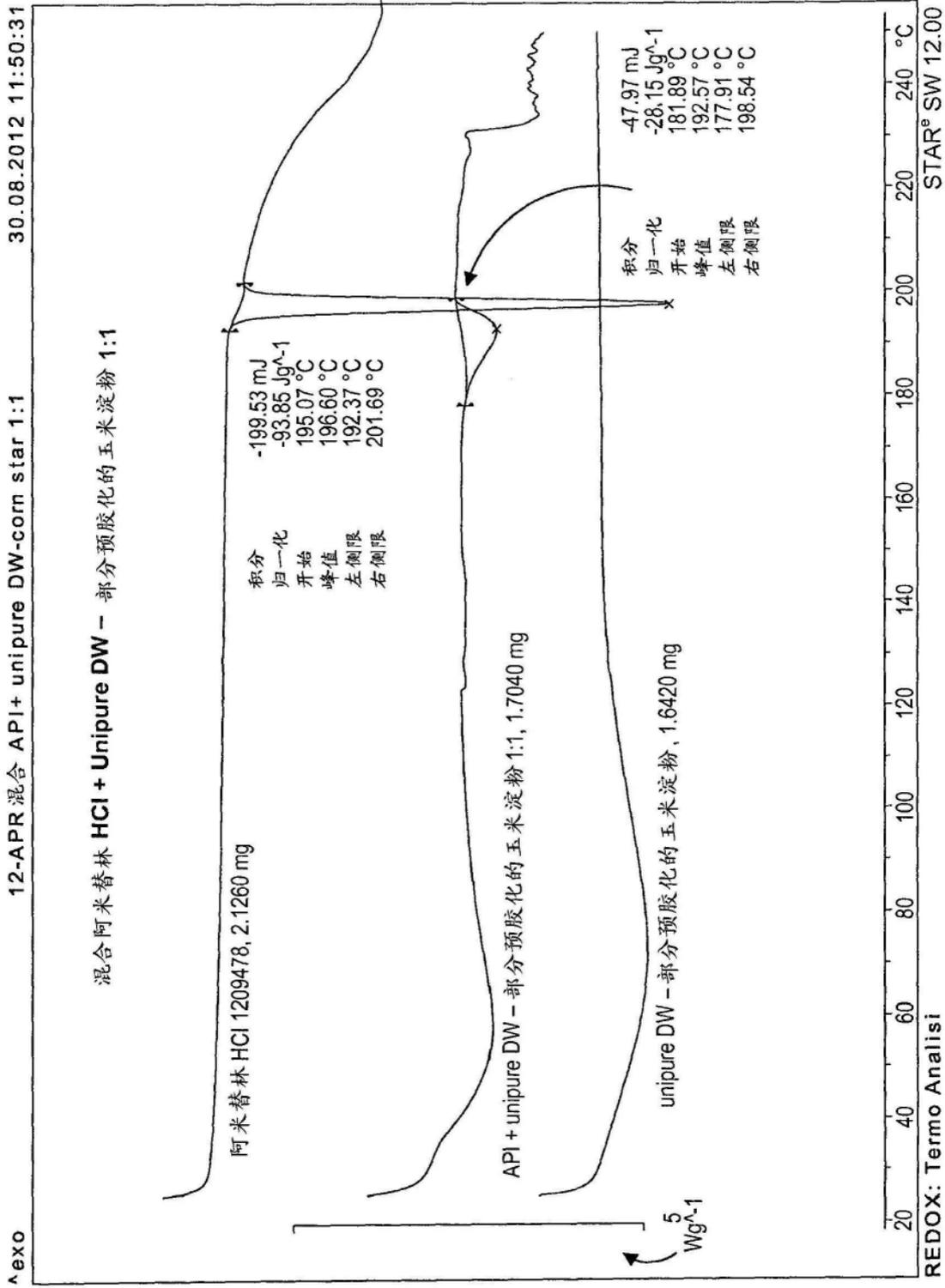


图84

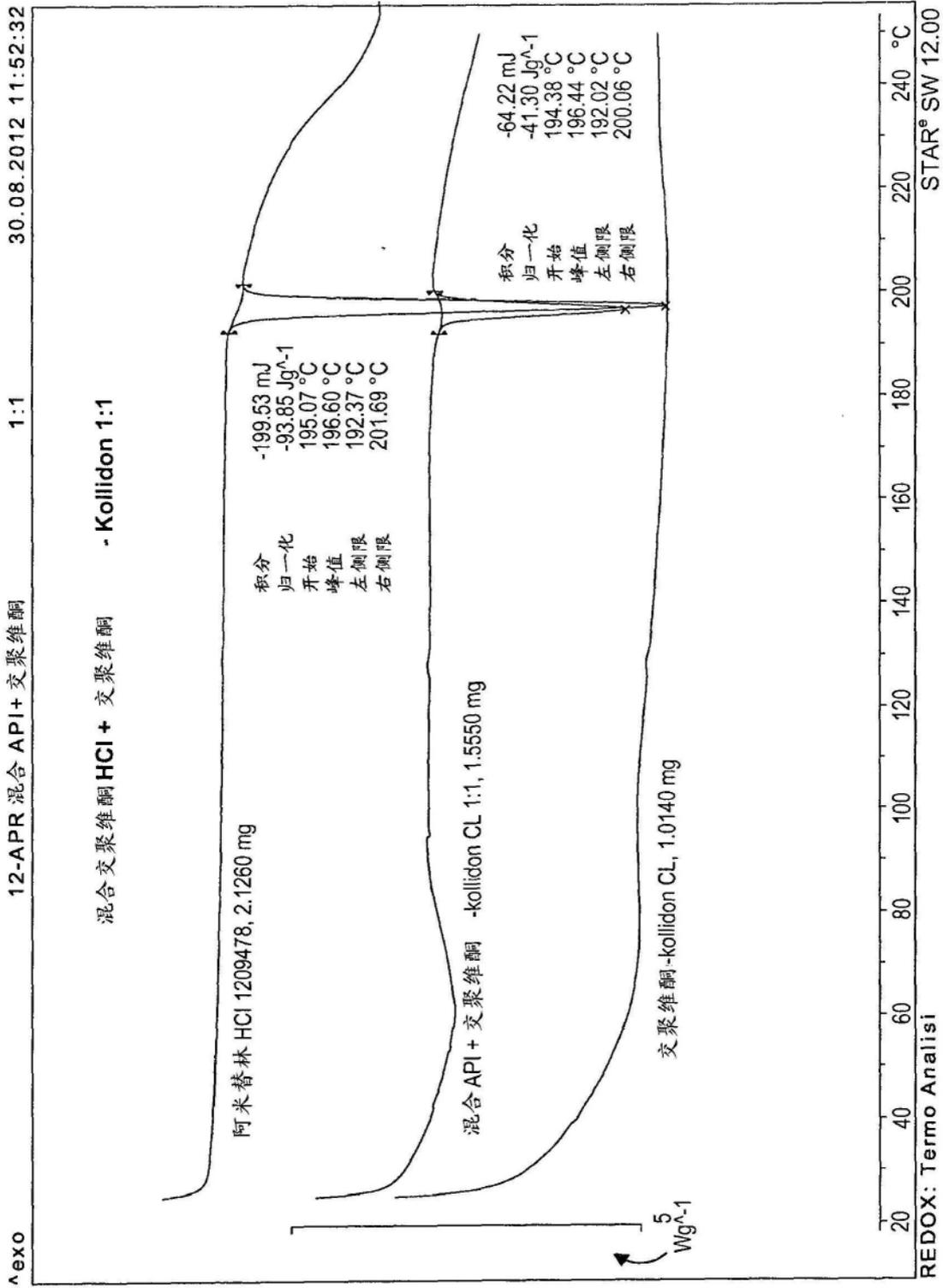


图85

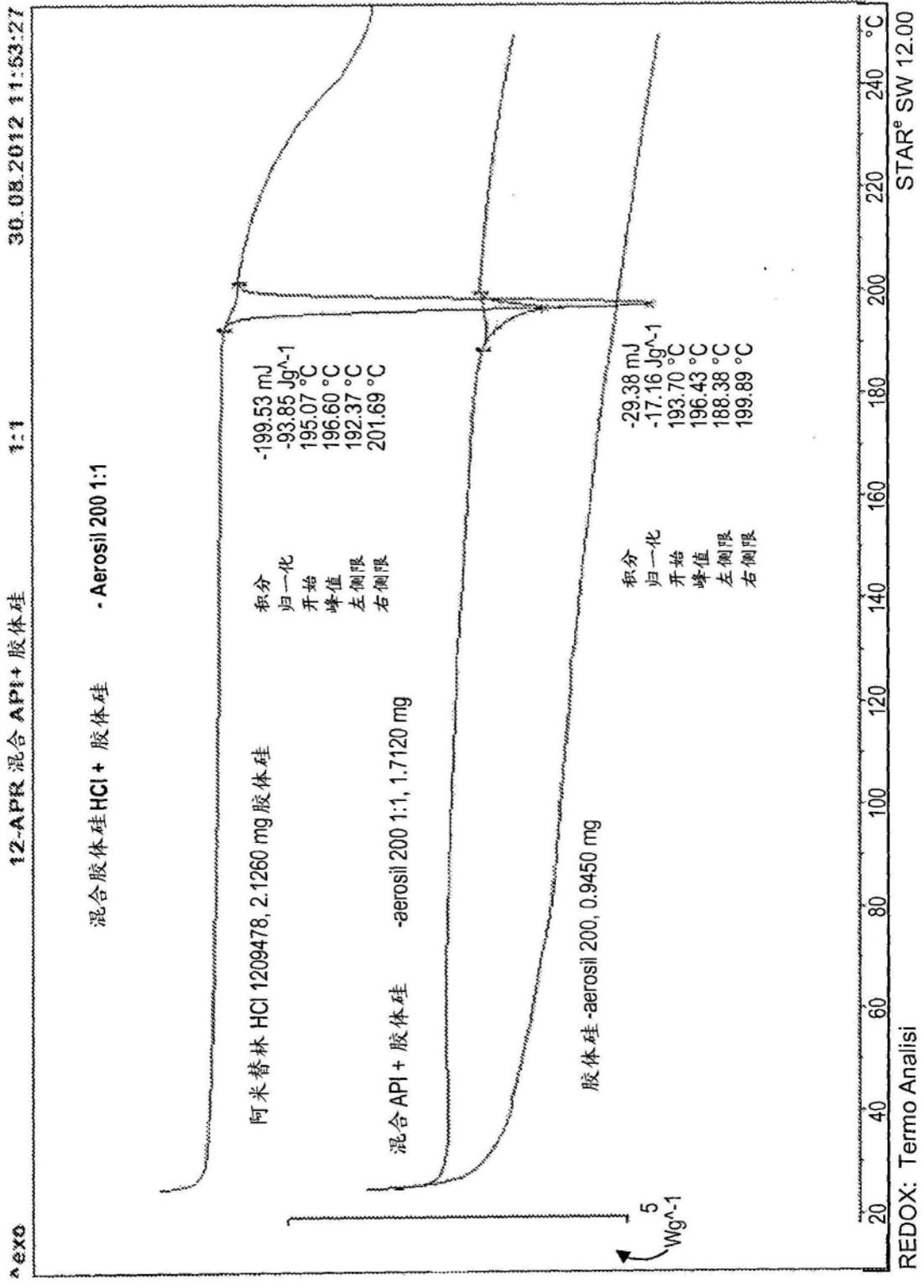


图86

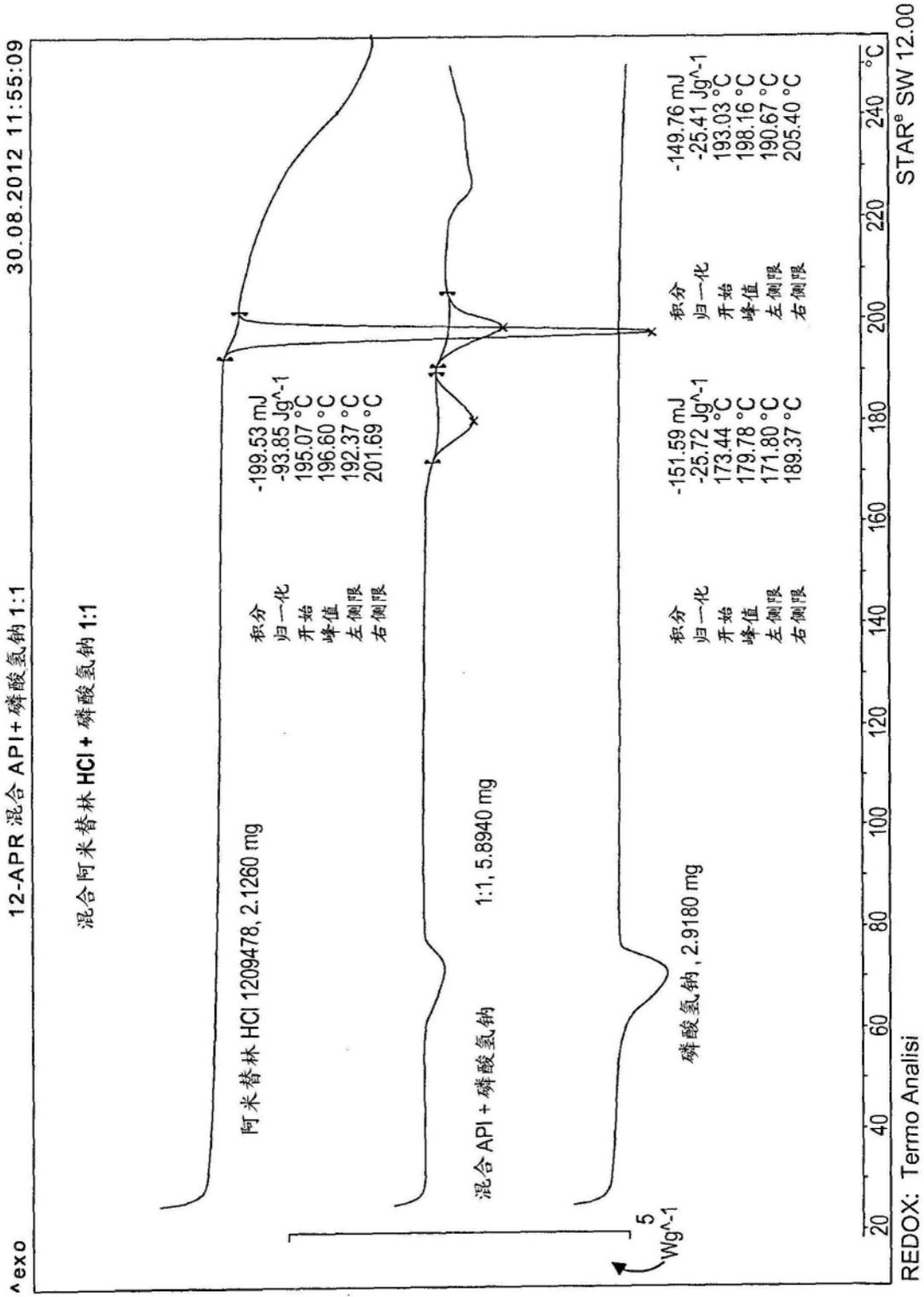


图87

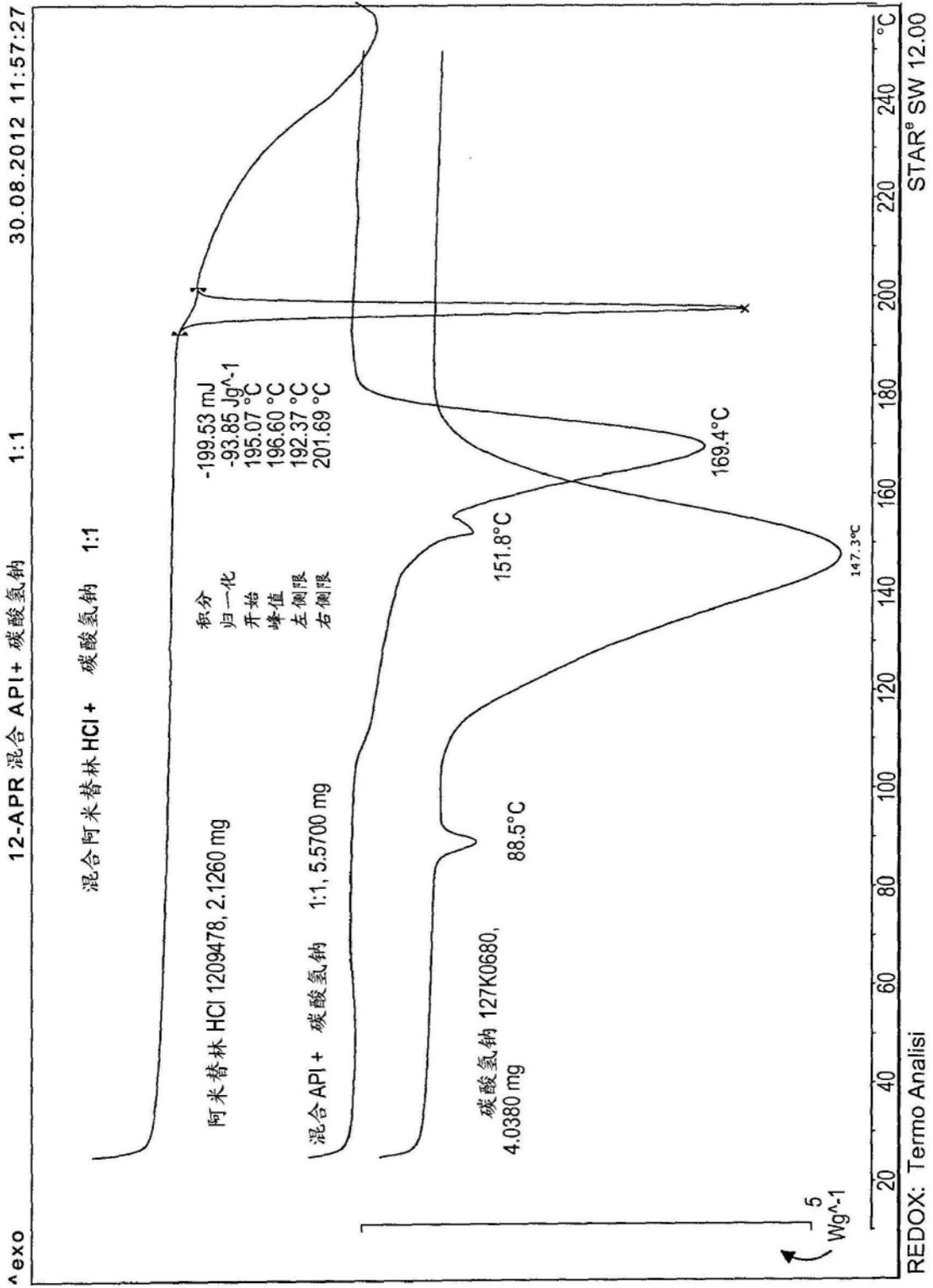


图88

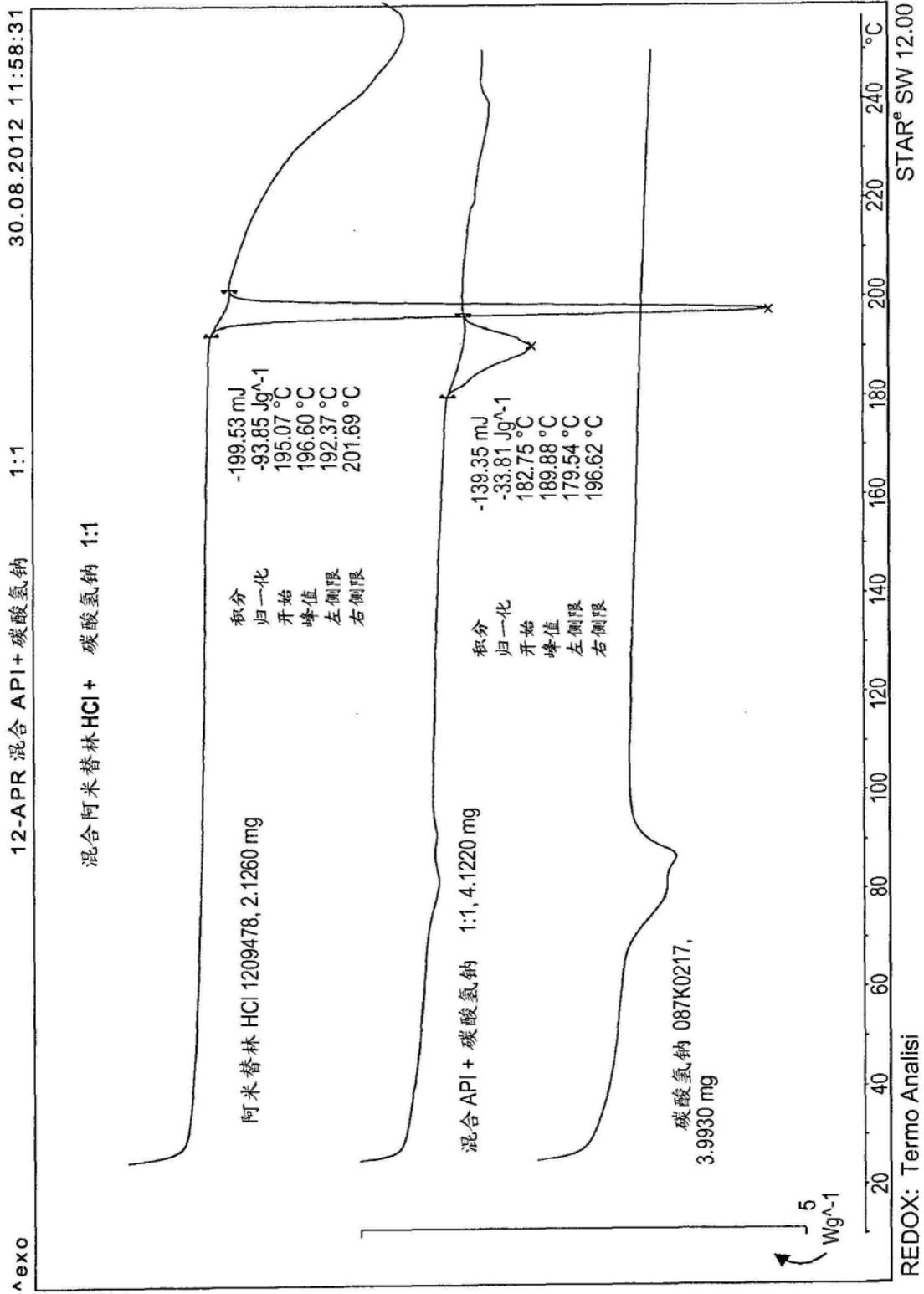


图89

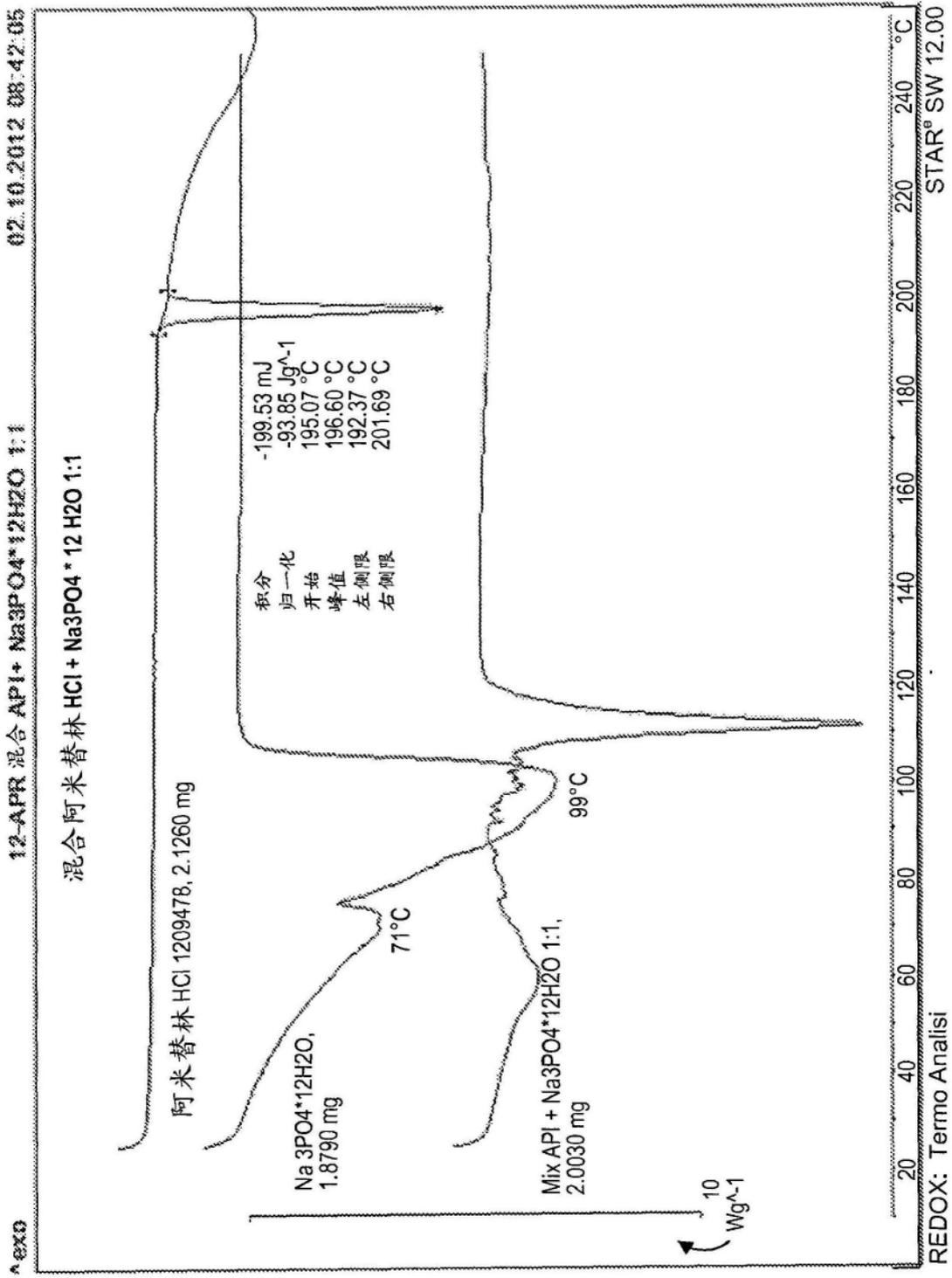


图90

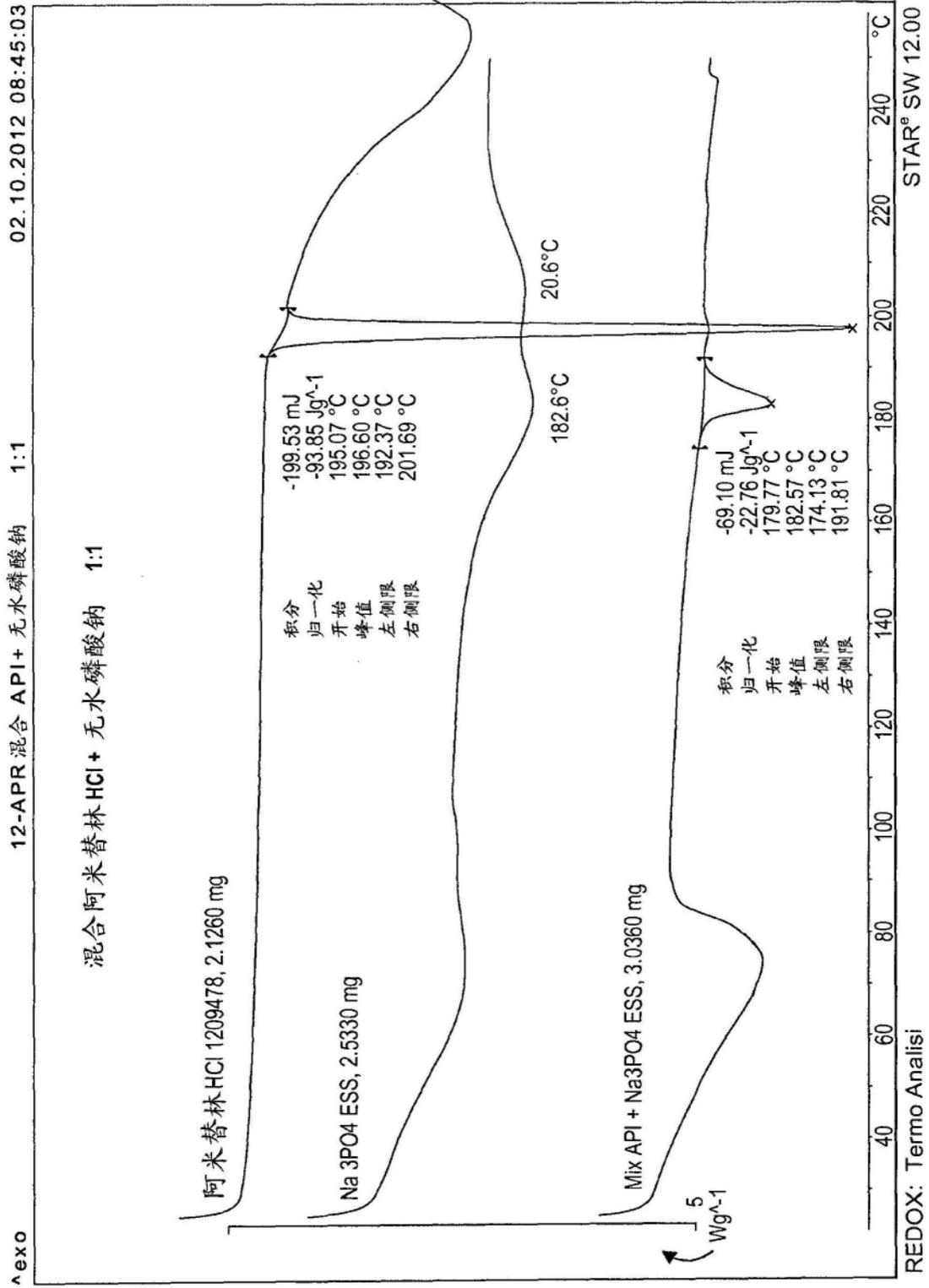


图91

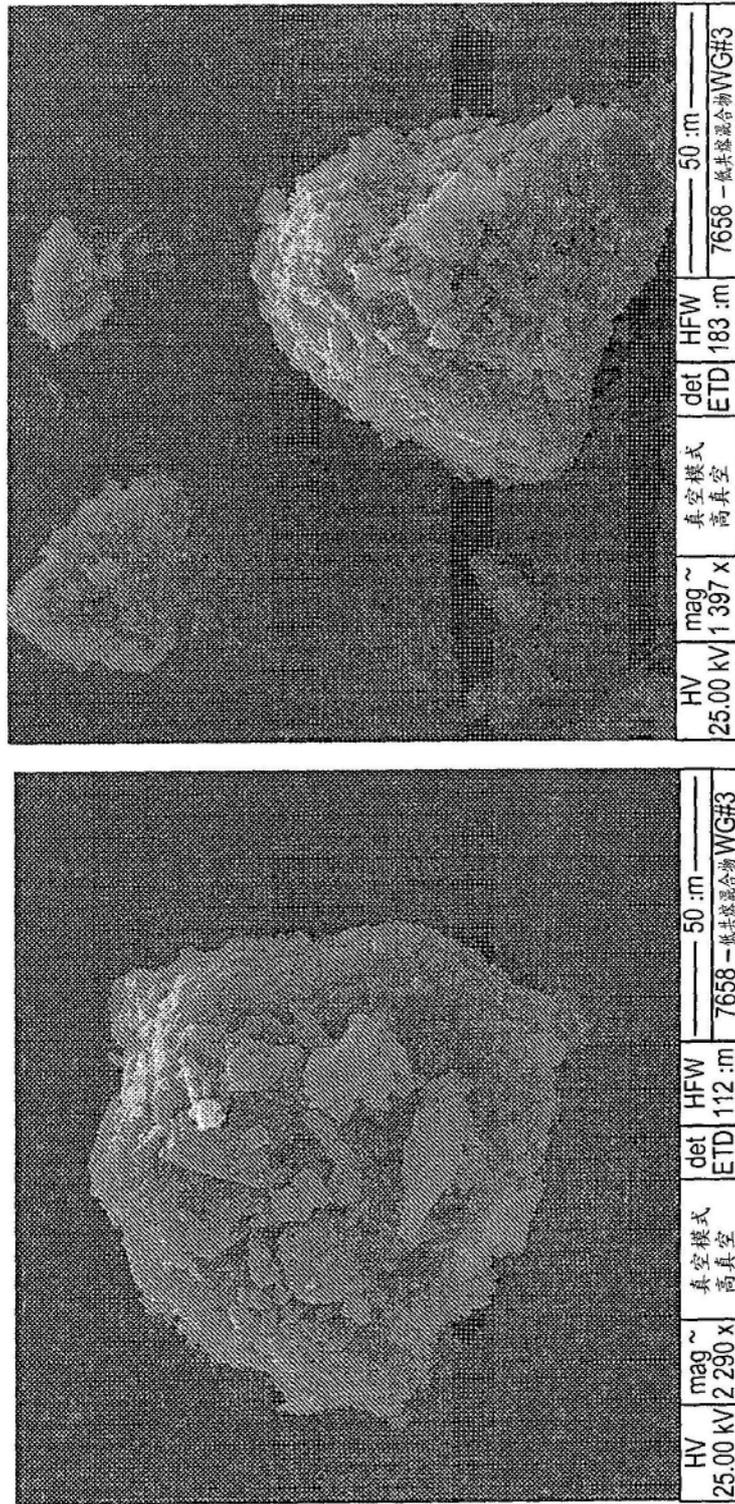


图92

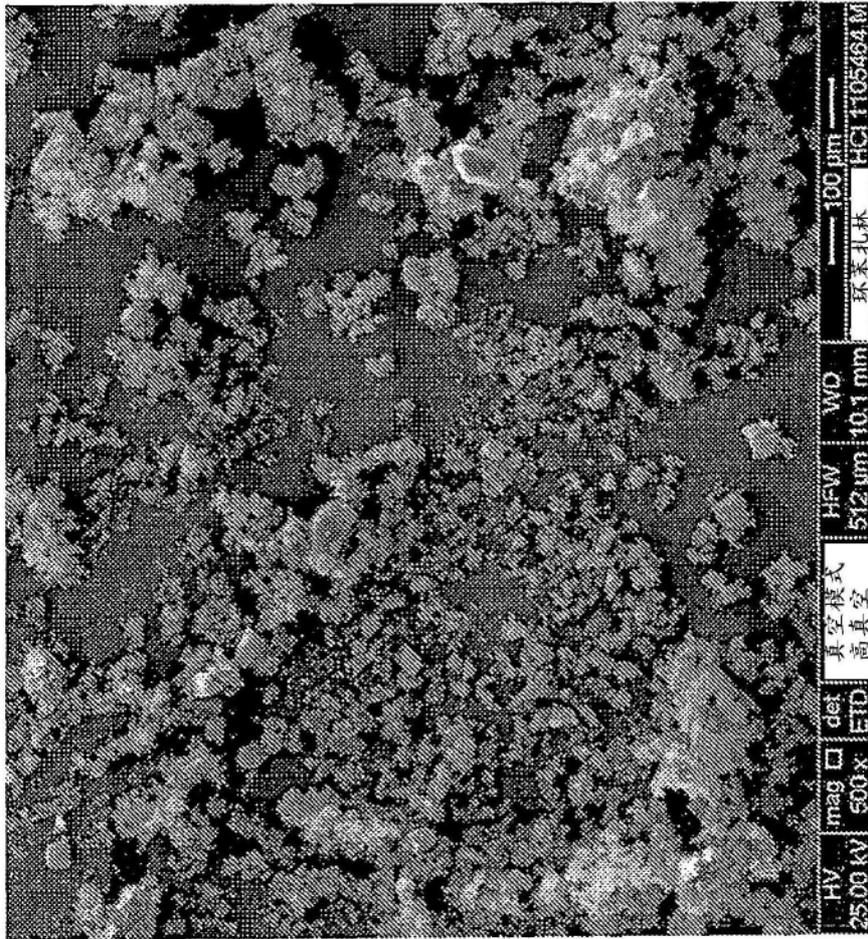


图93

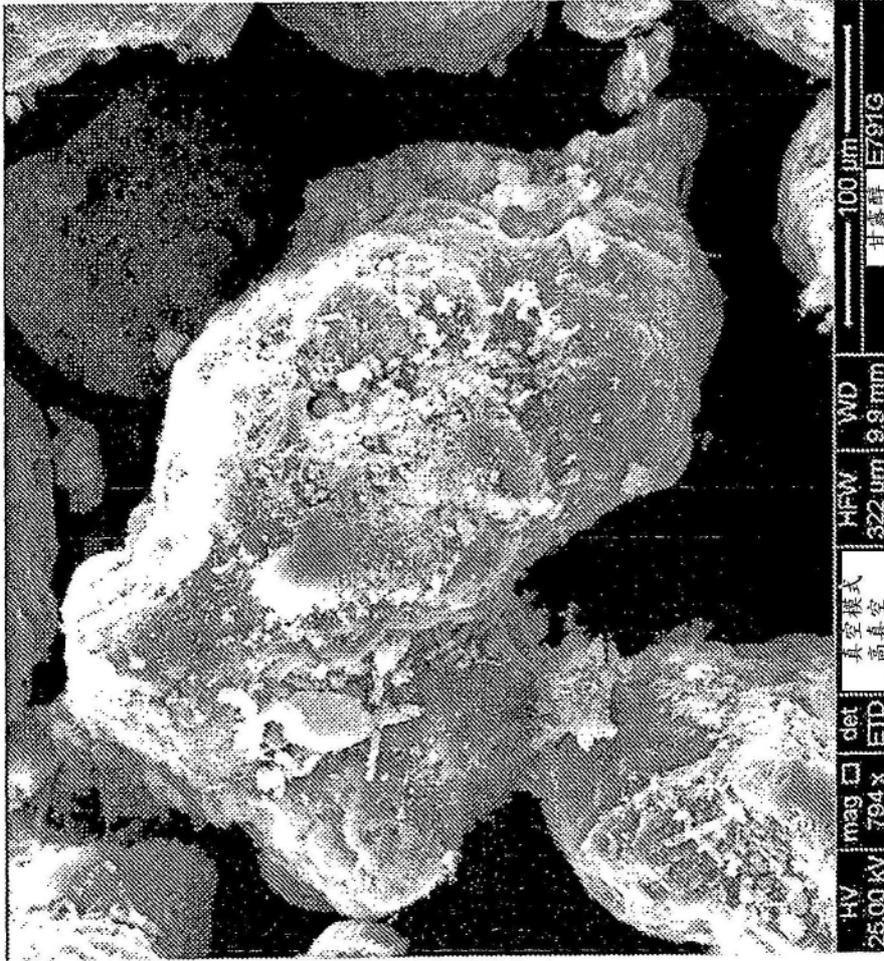


图94

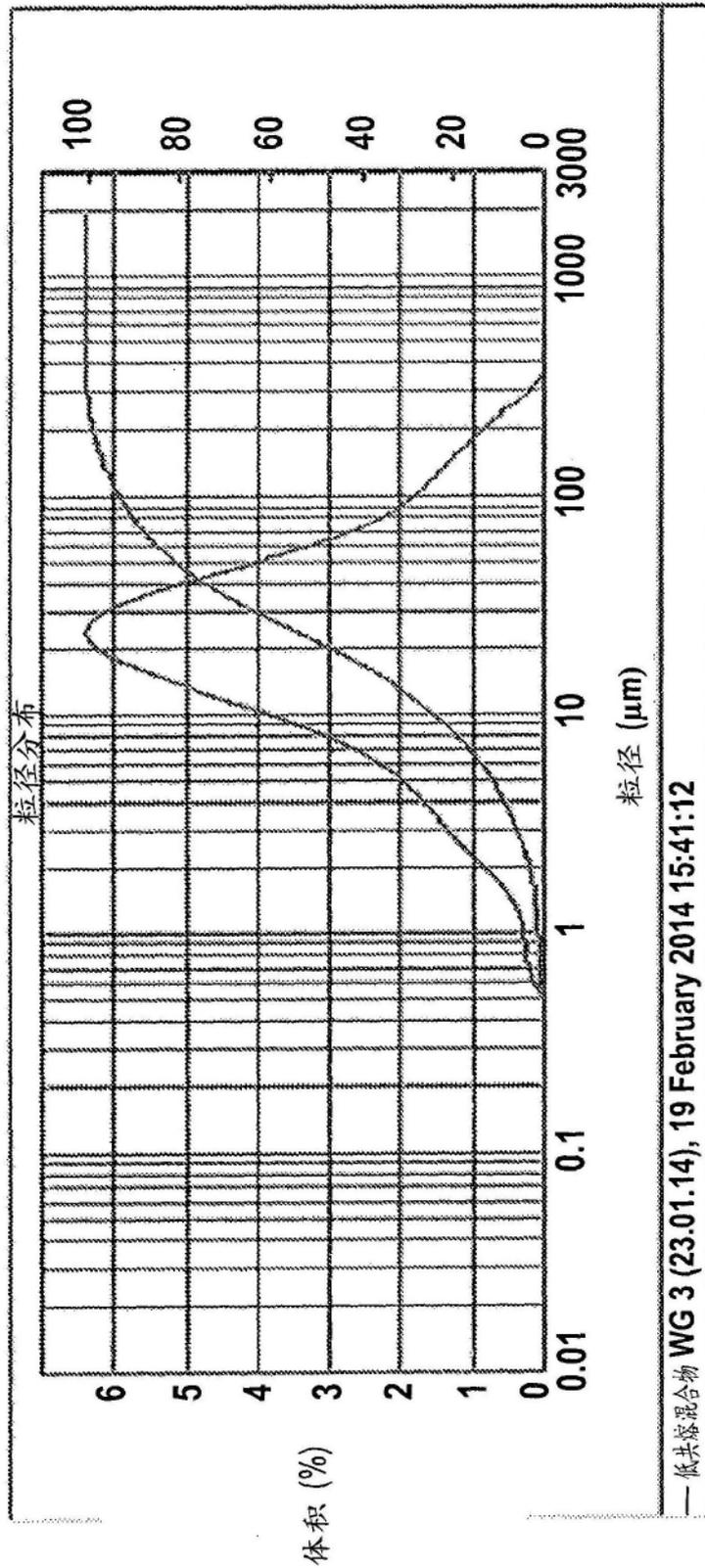


图95

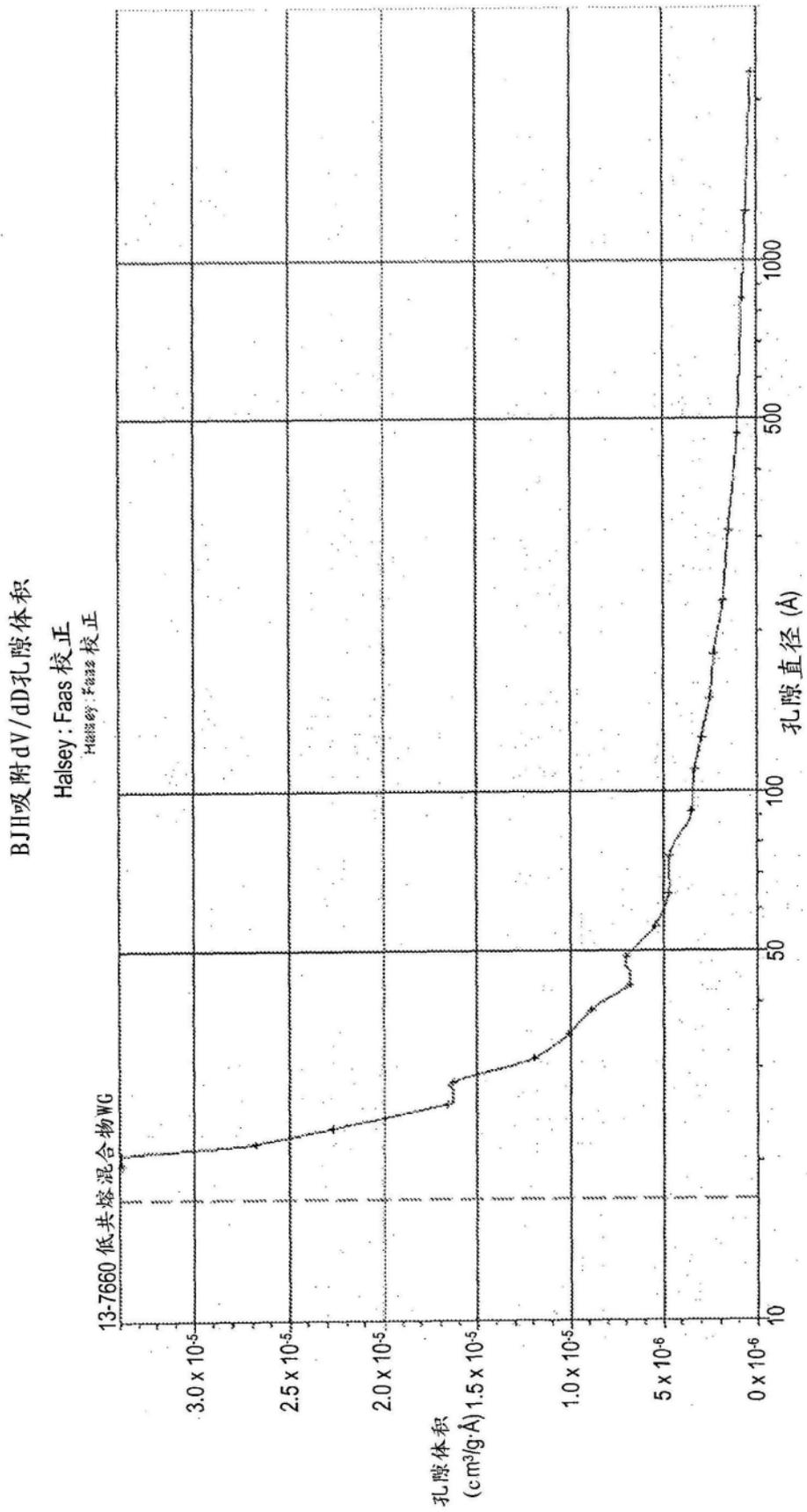


图96

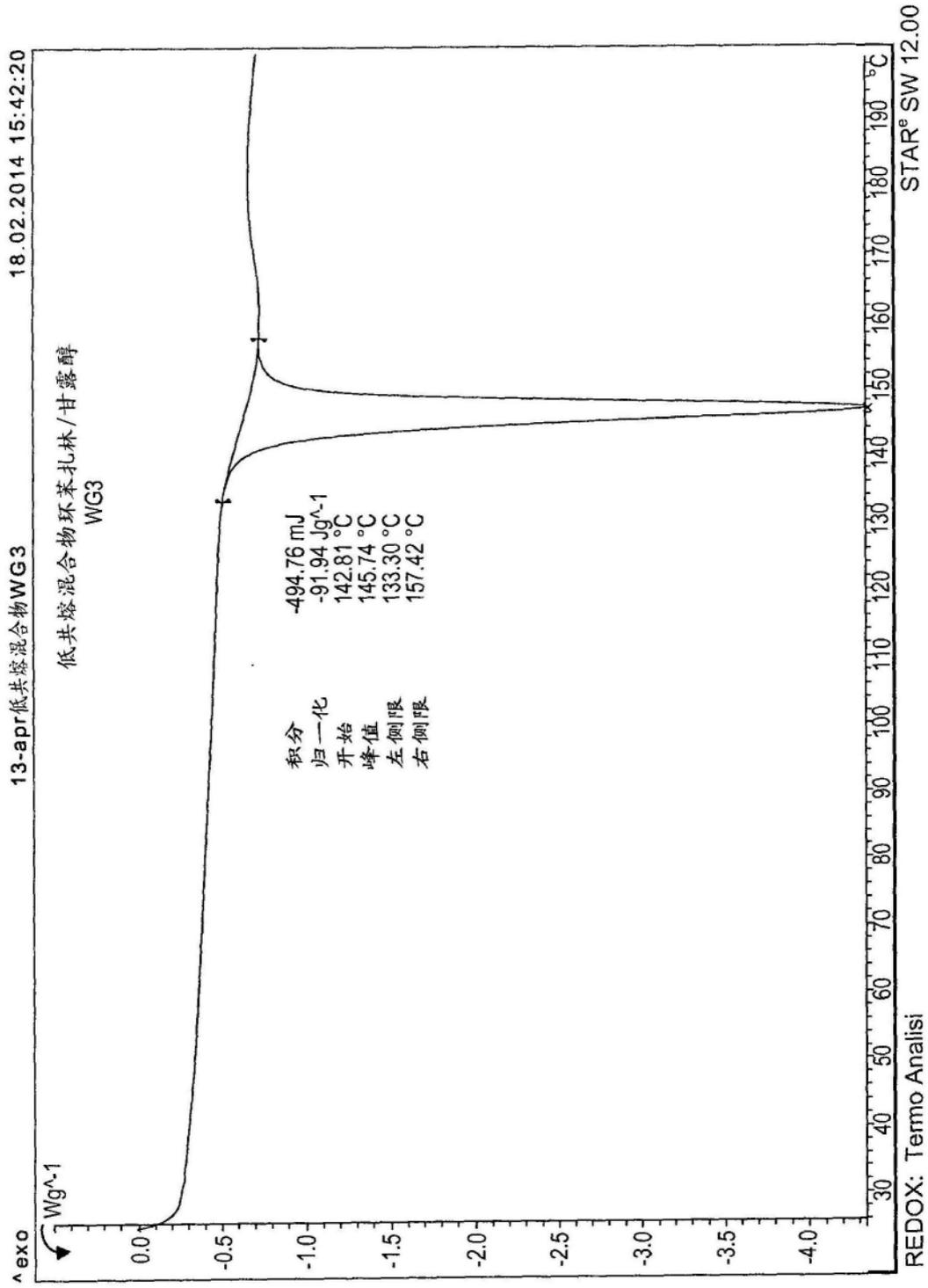


图97



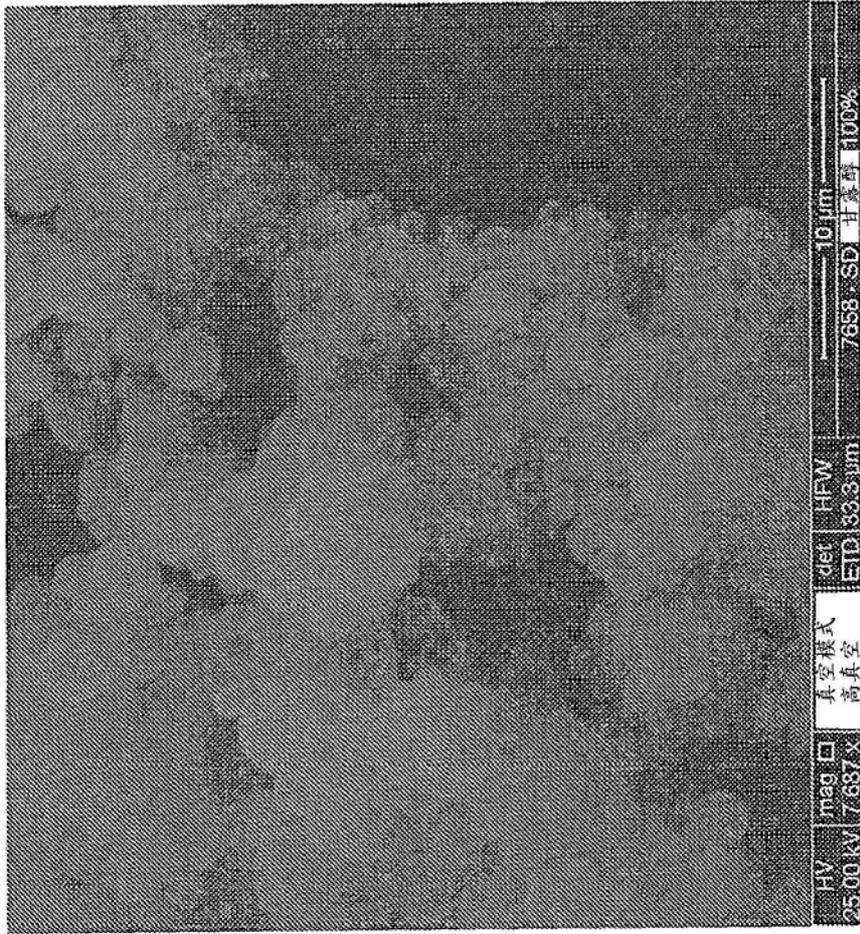


图99

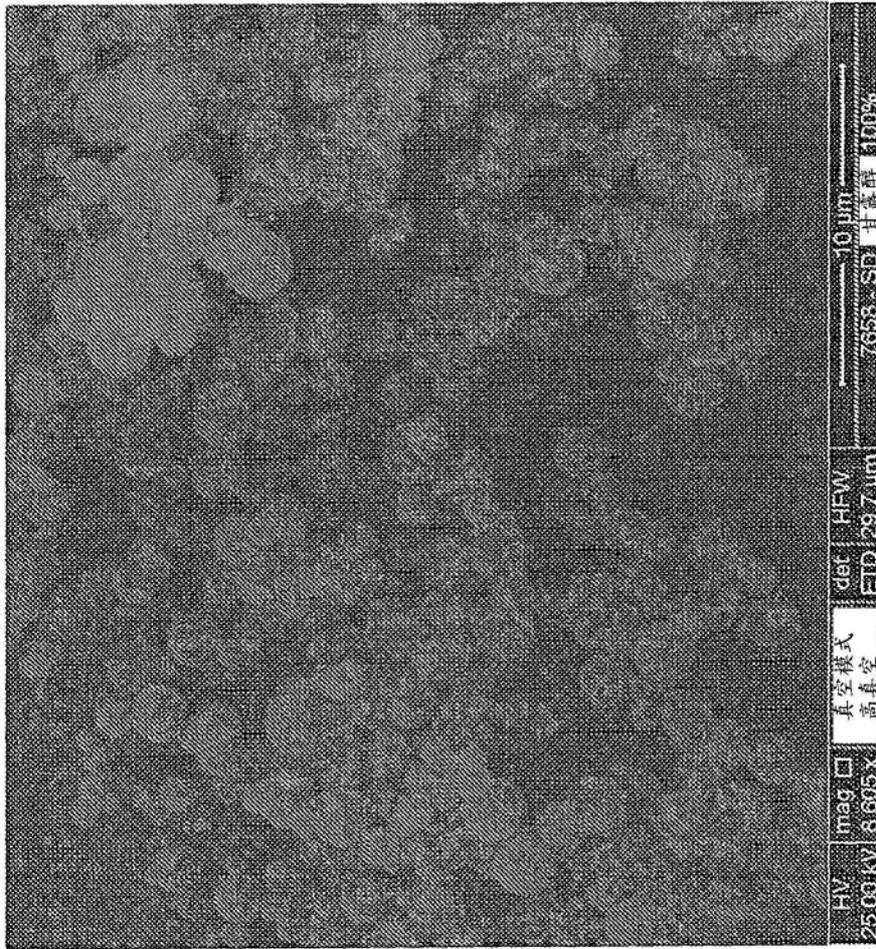


图100

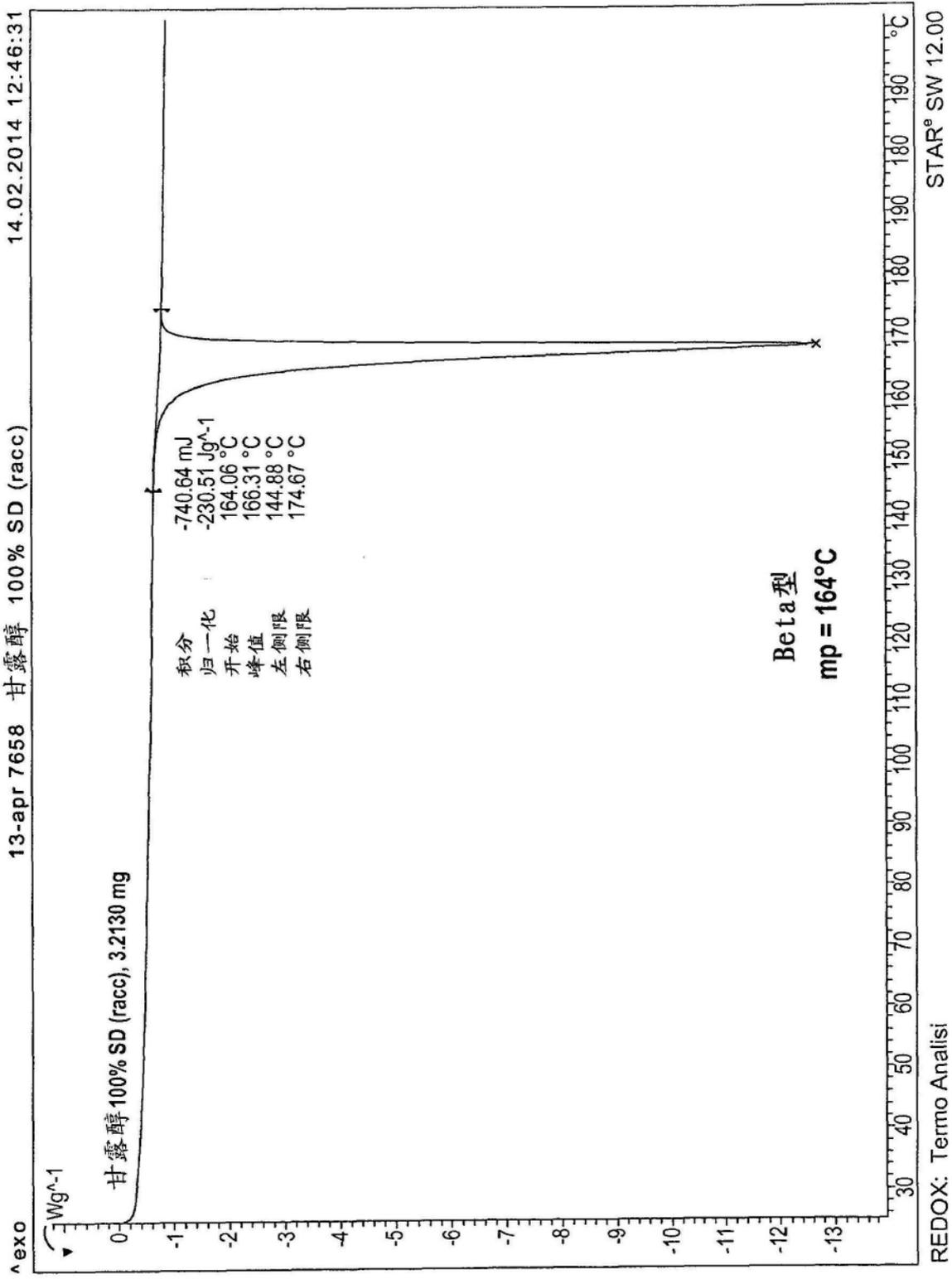


图101

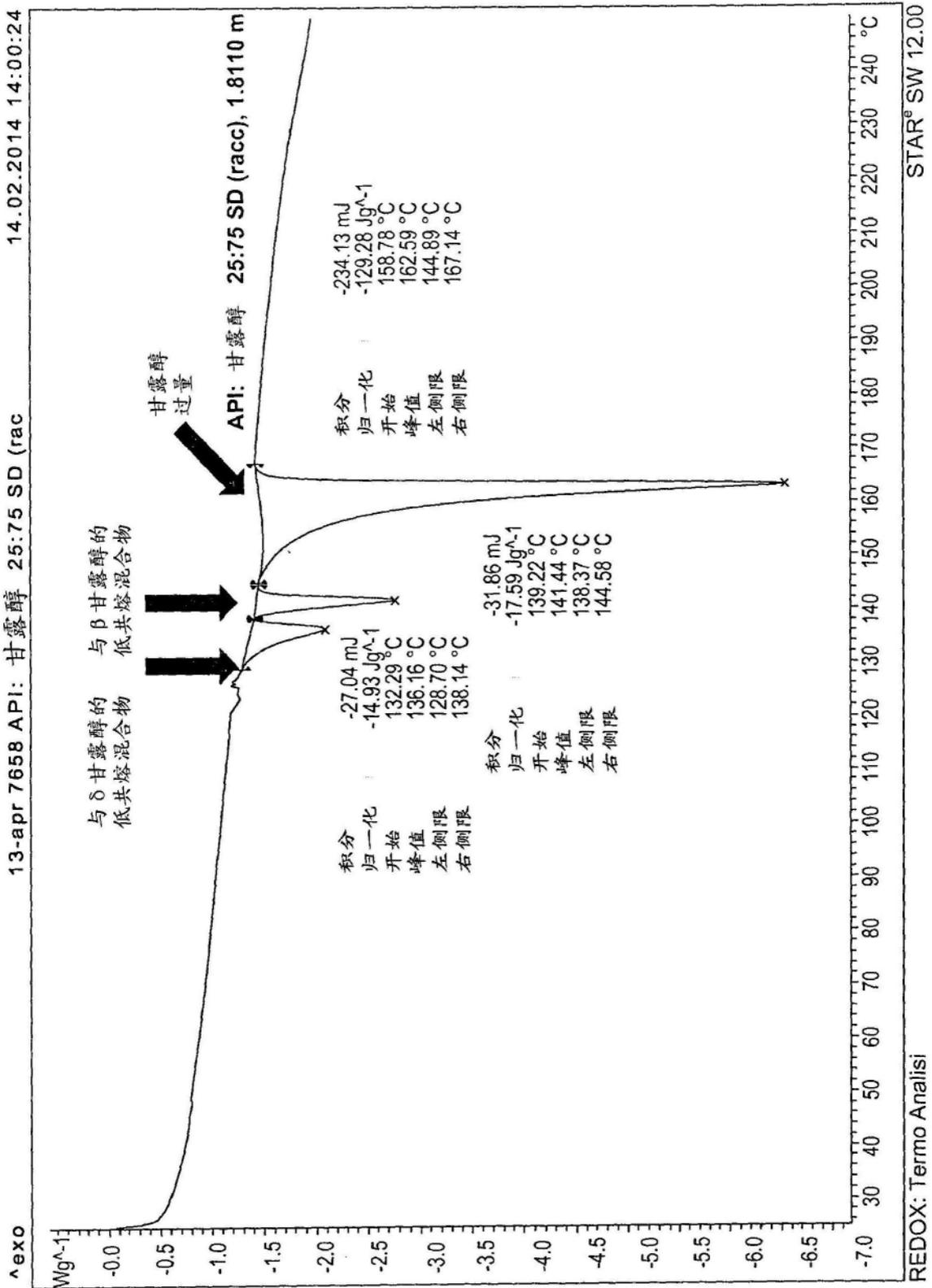


图102

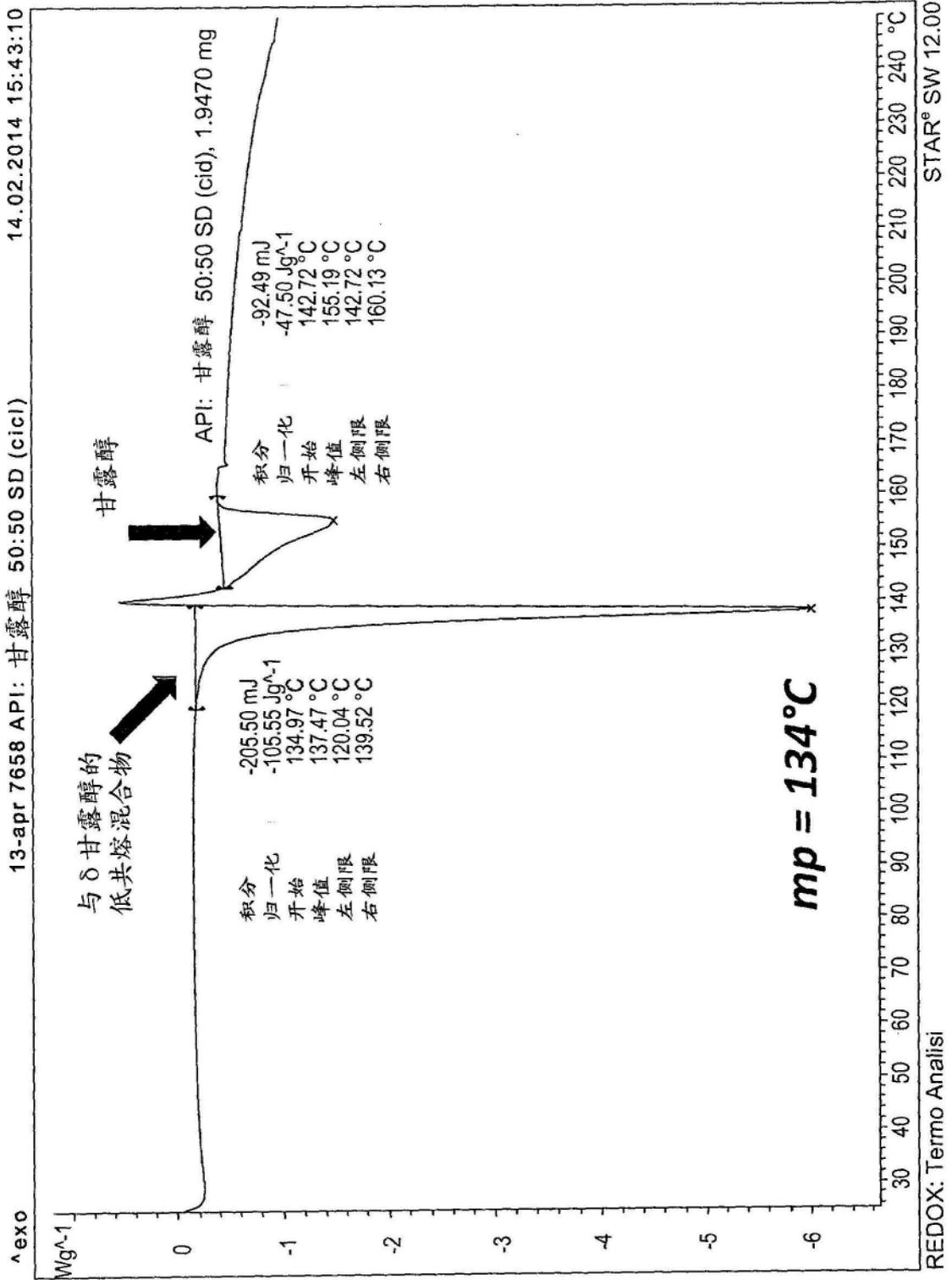


图103

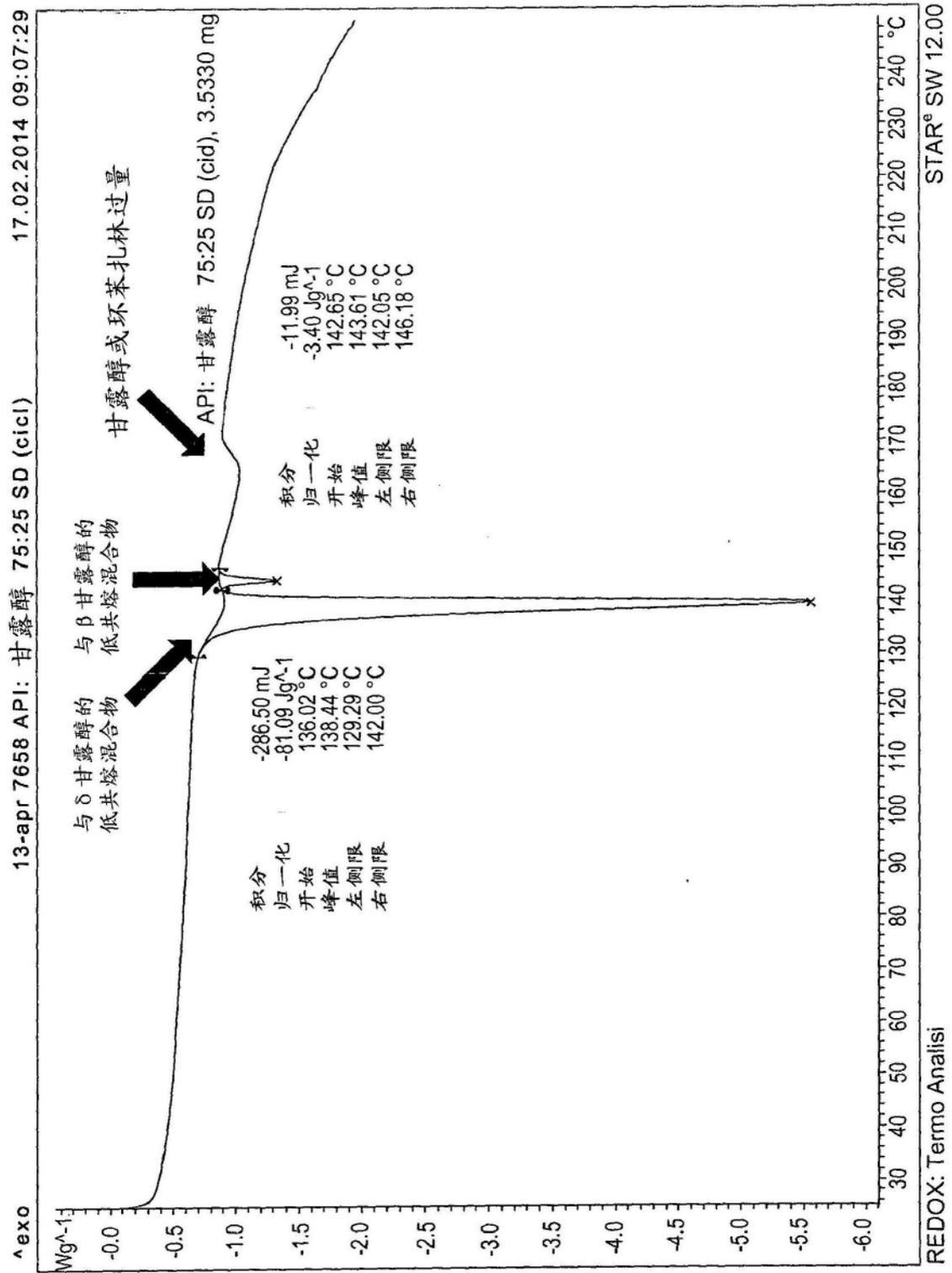


图104

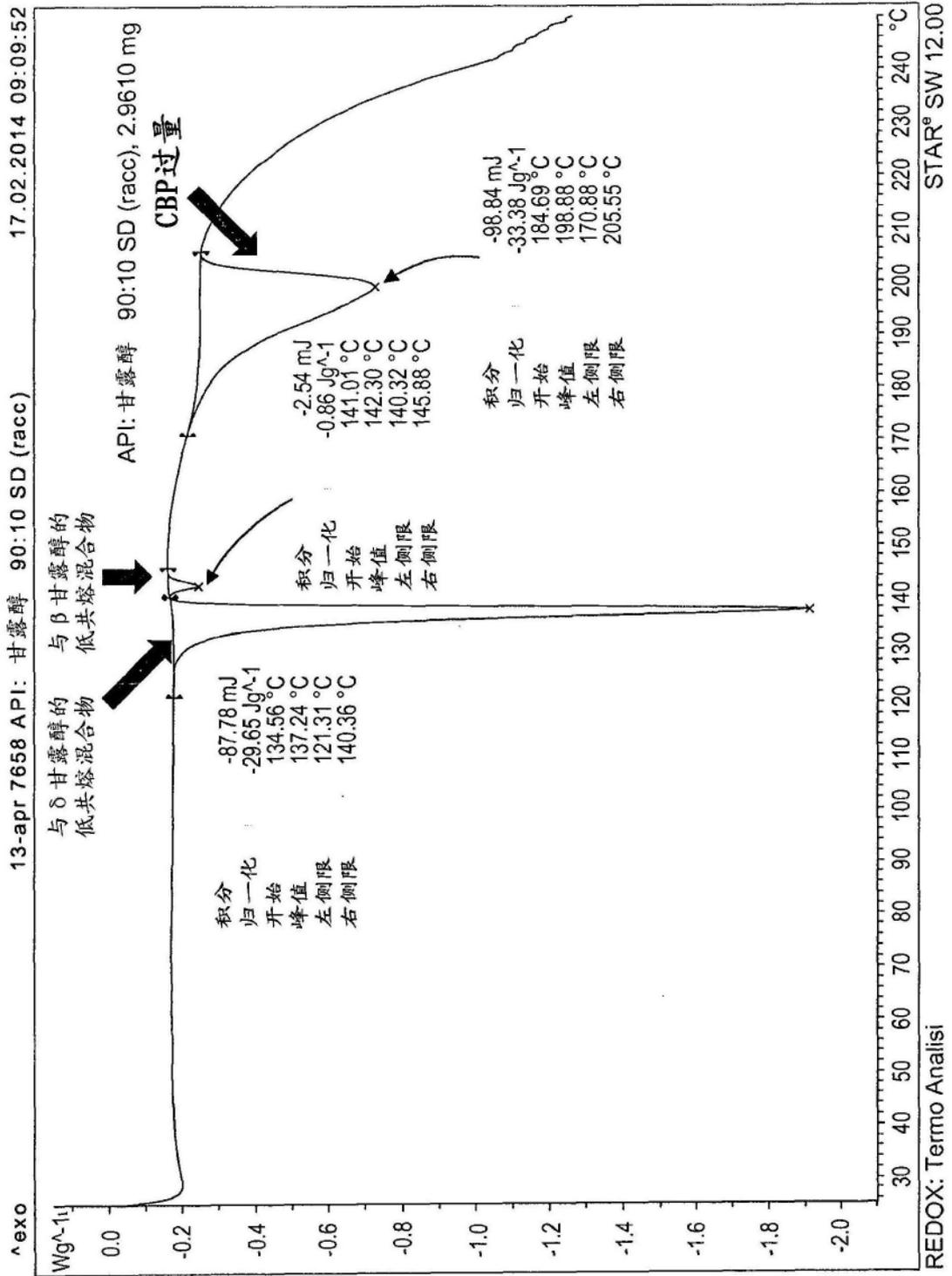


图105

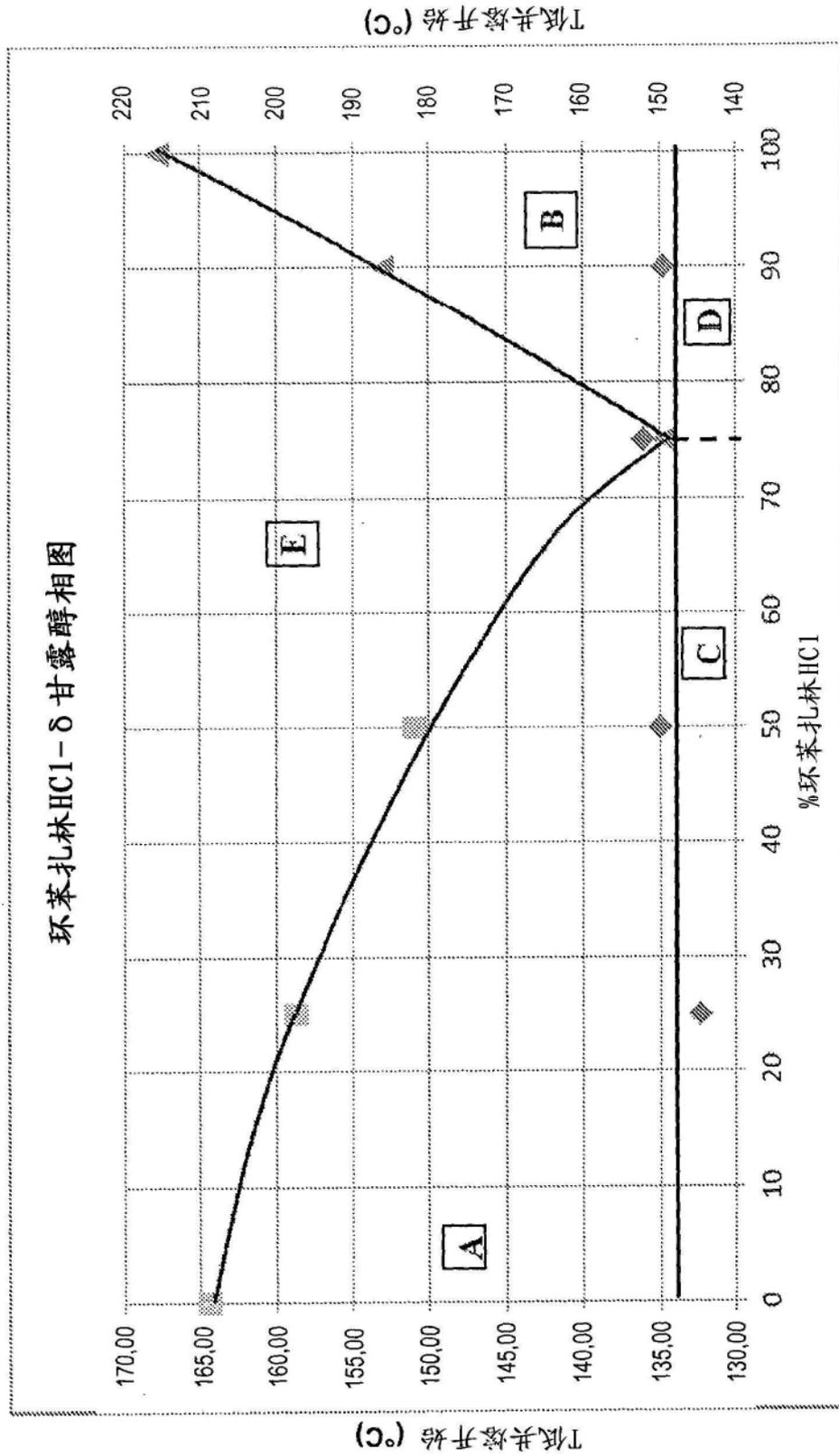


图106

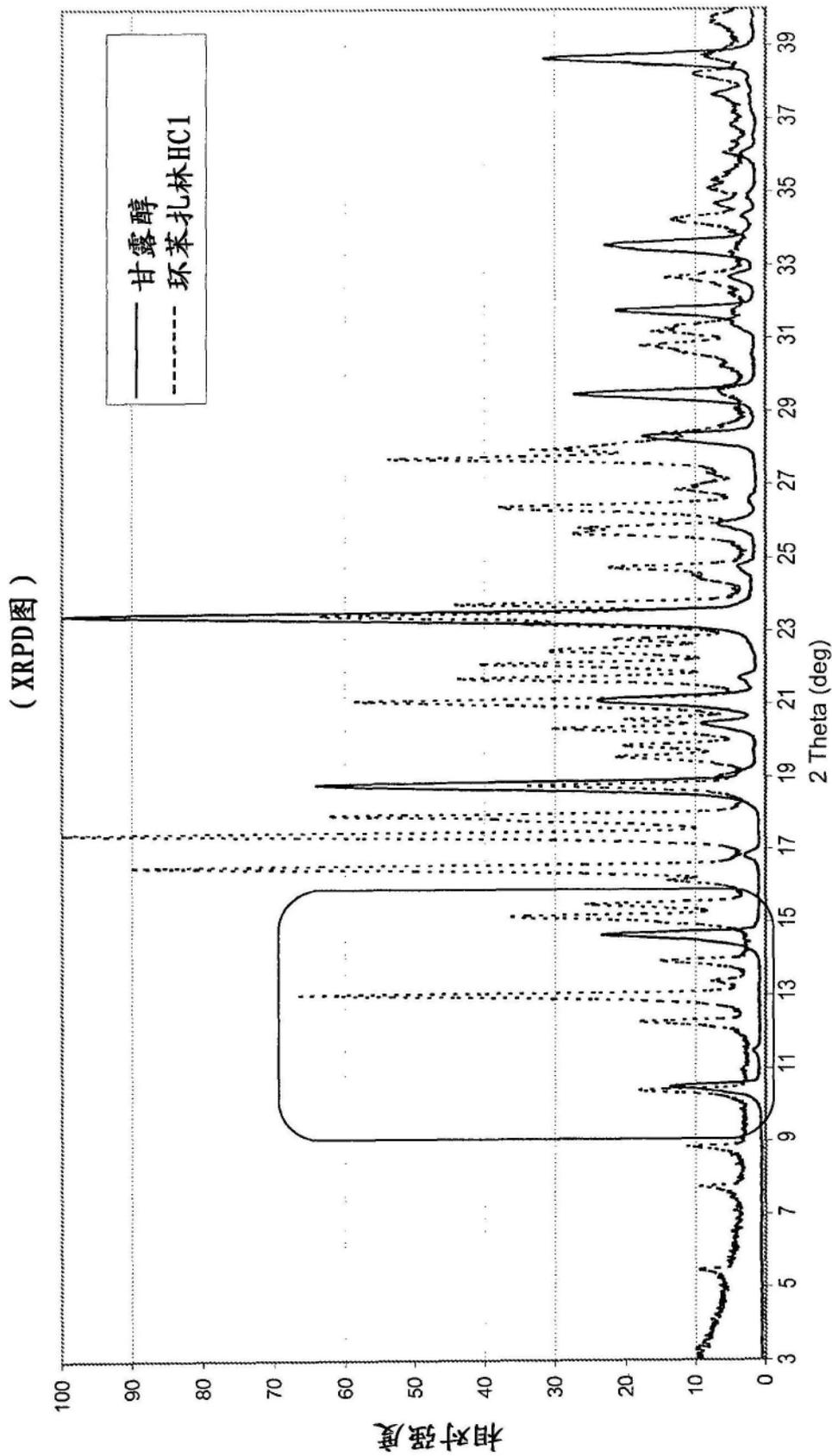


图107

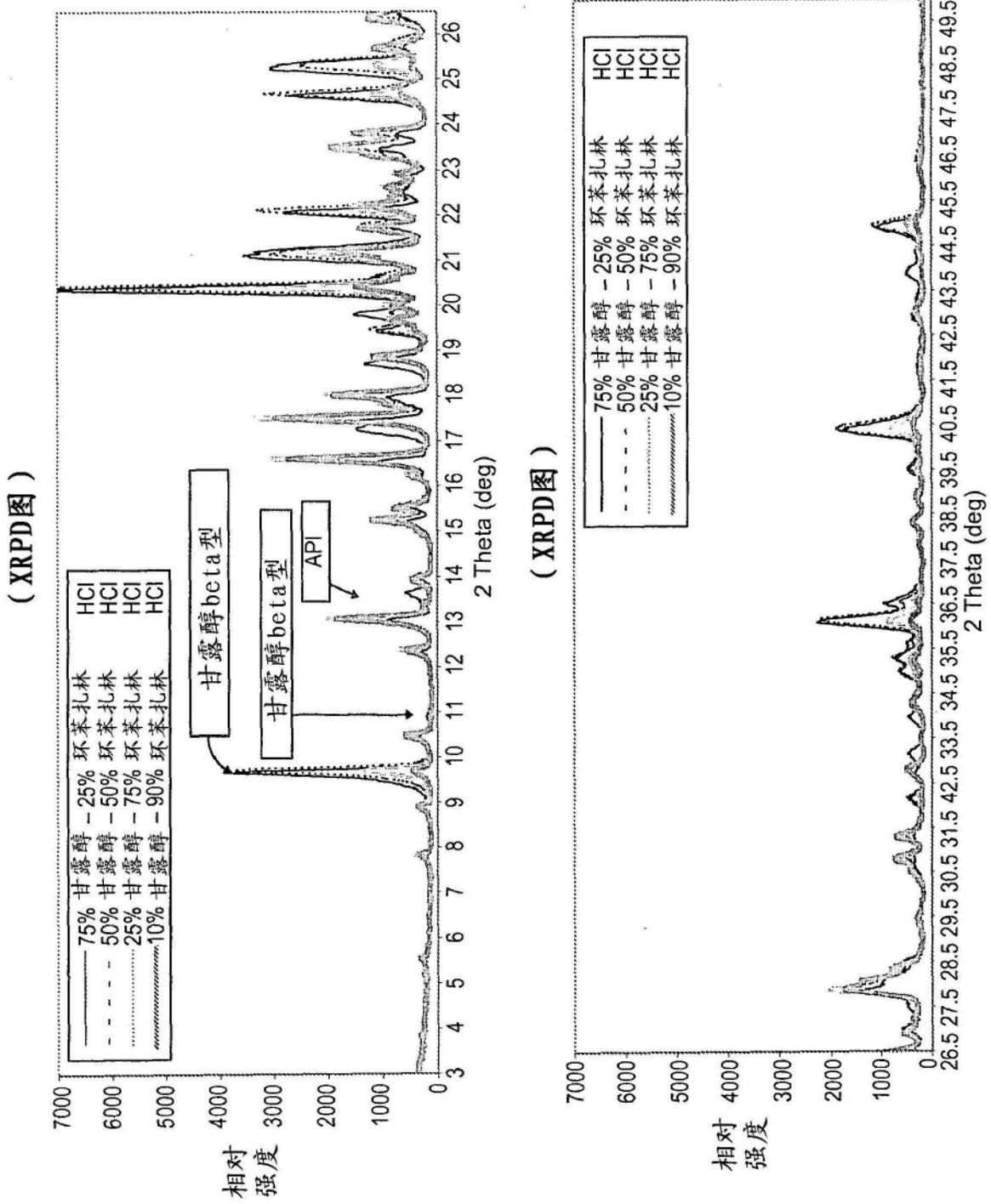


图108

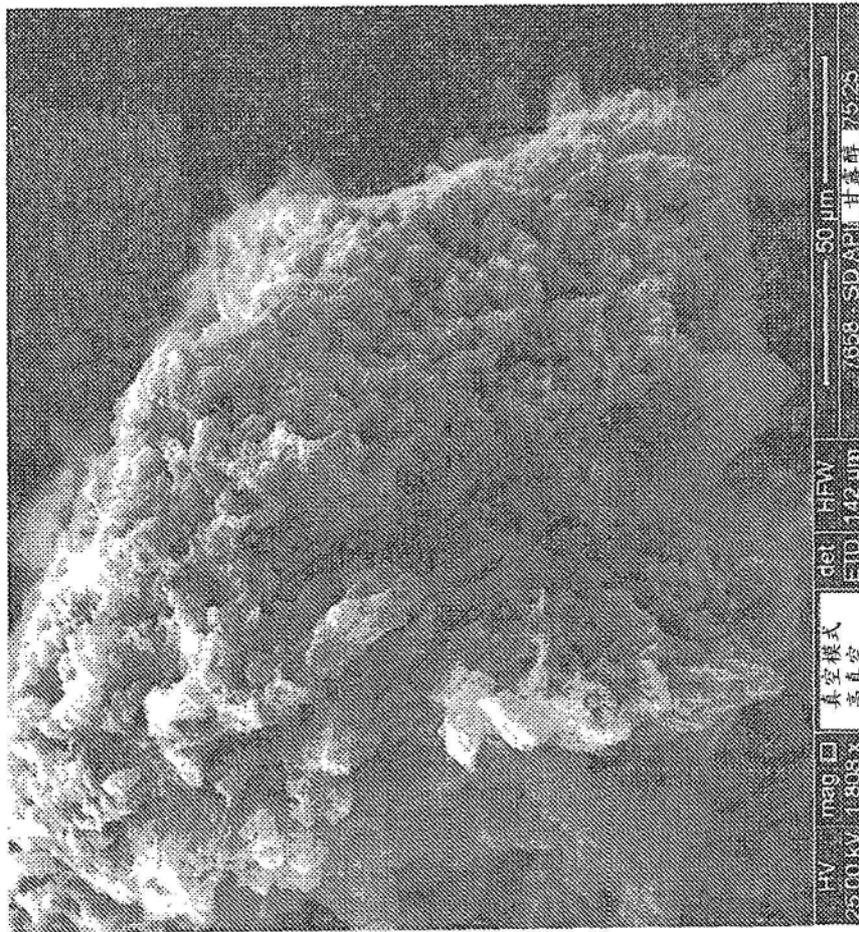


图109

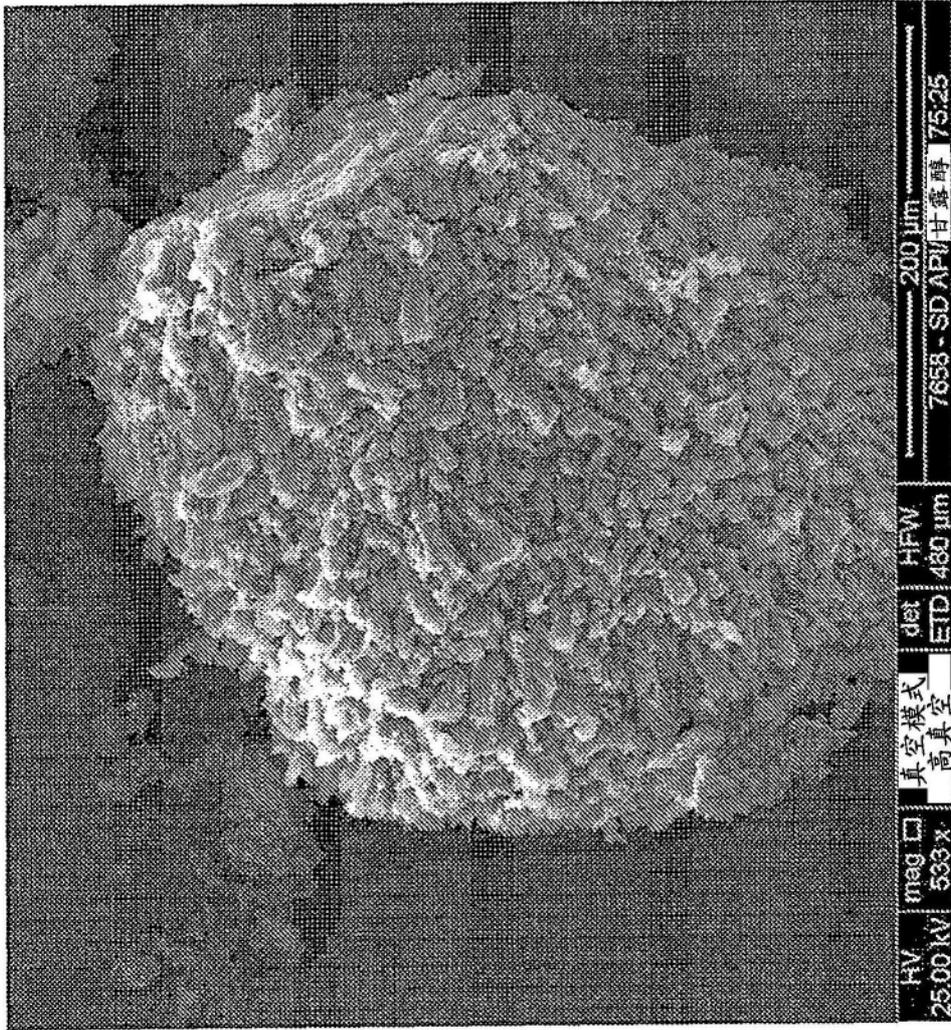


图110

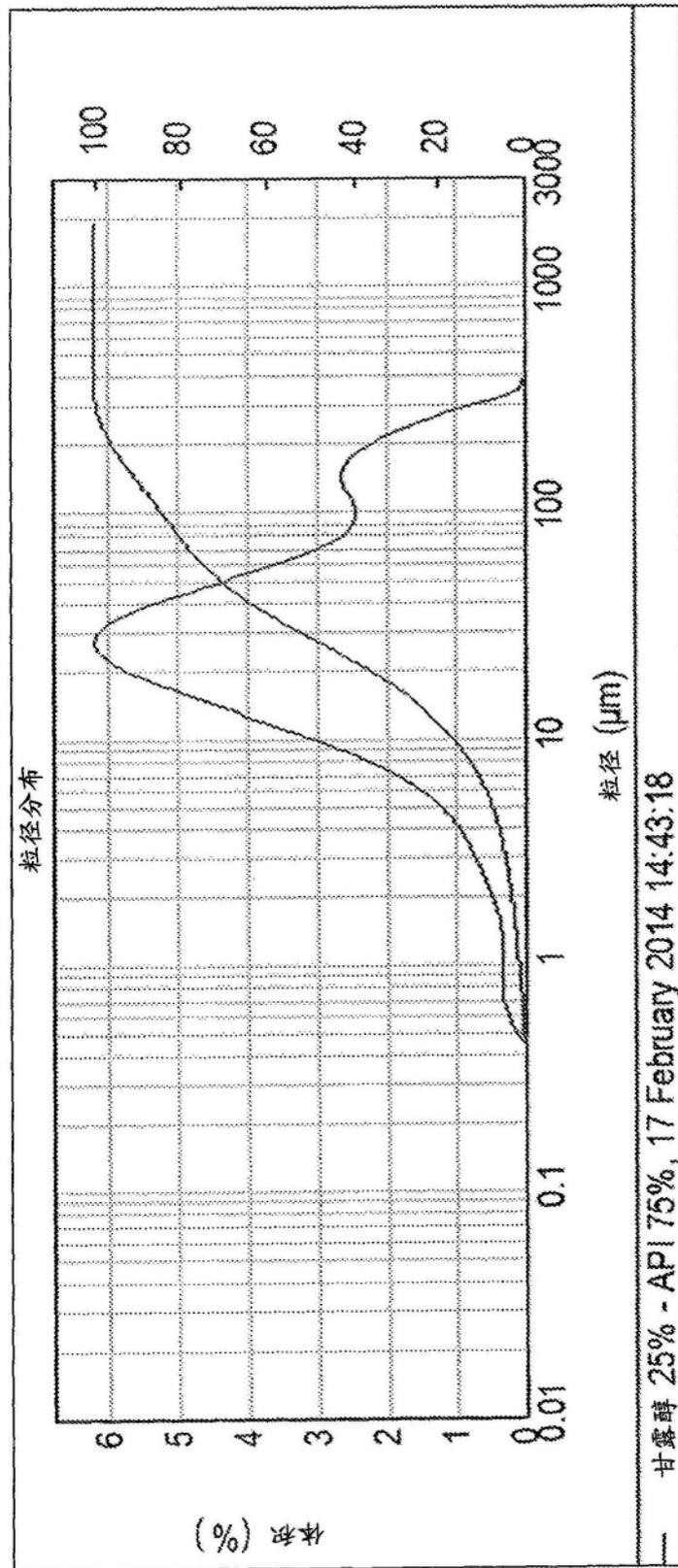


图111

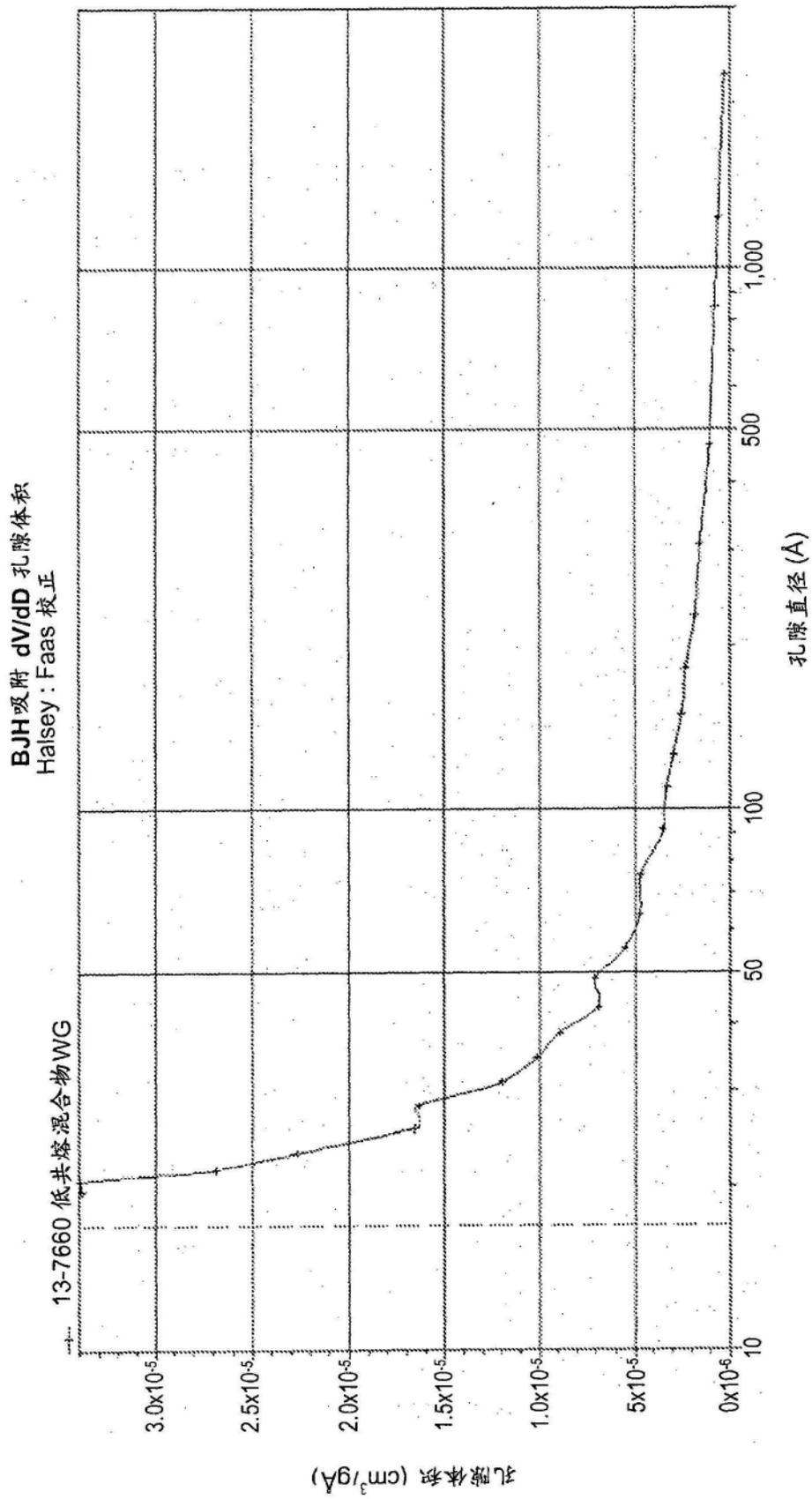


图112

(XRPD 图)

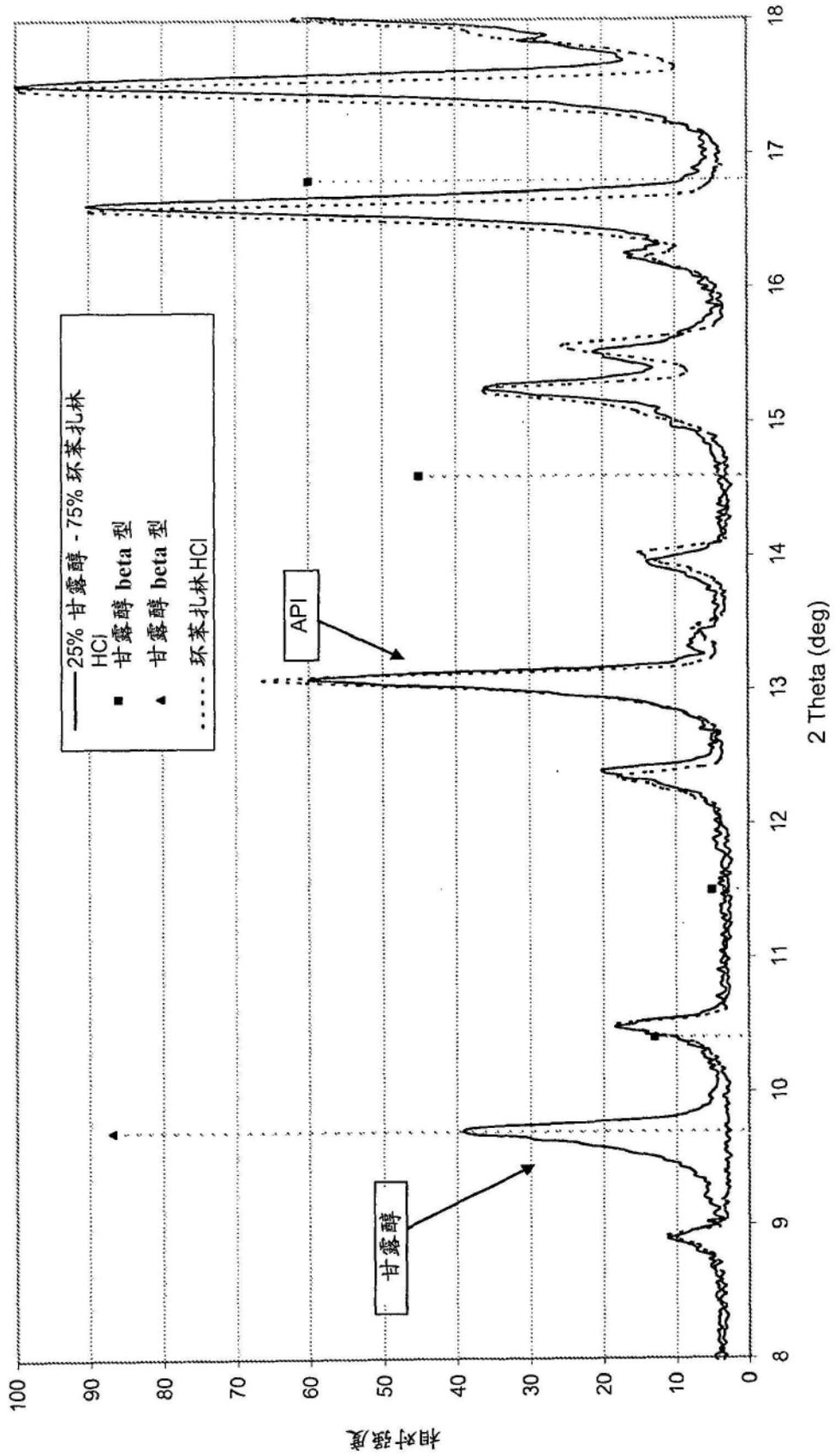


图113

(XRPD 图)

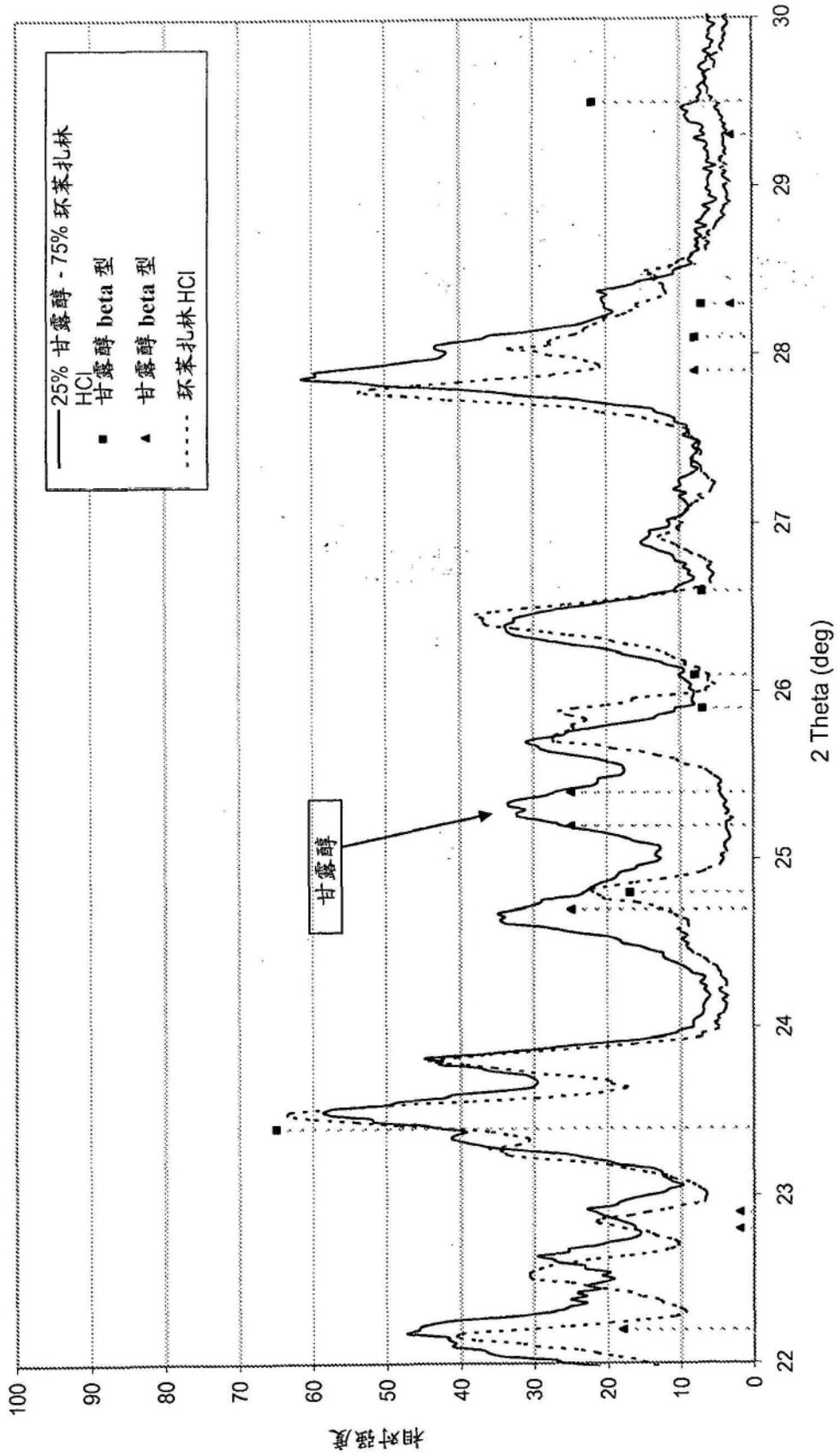


图114

(XRPD 图)

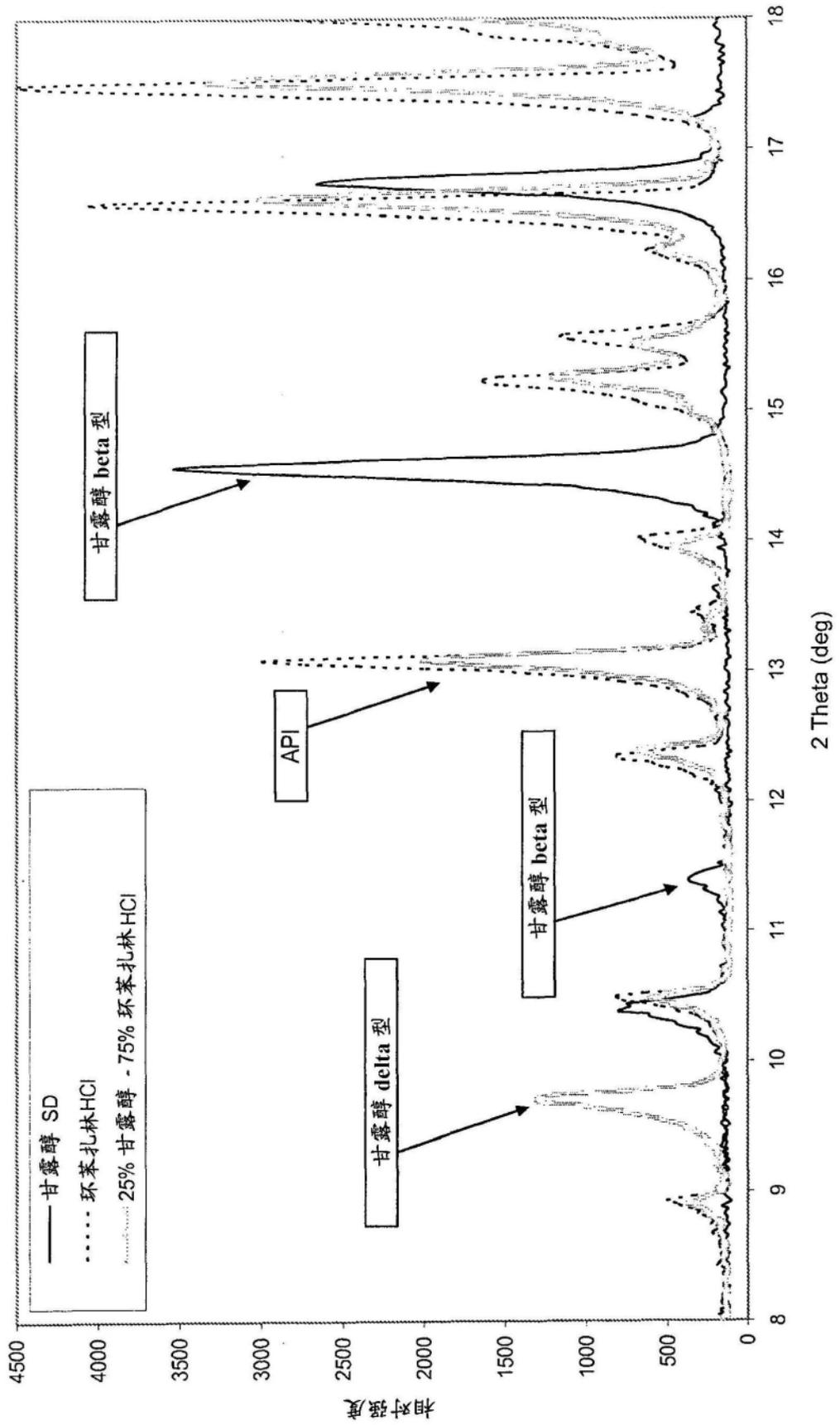


图115

(XRPD 图)

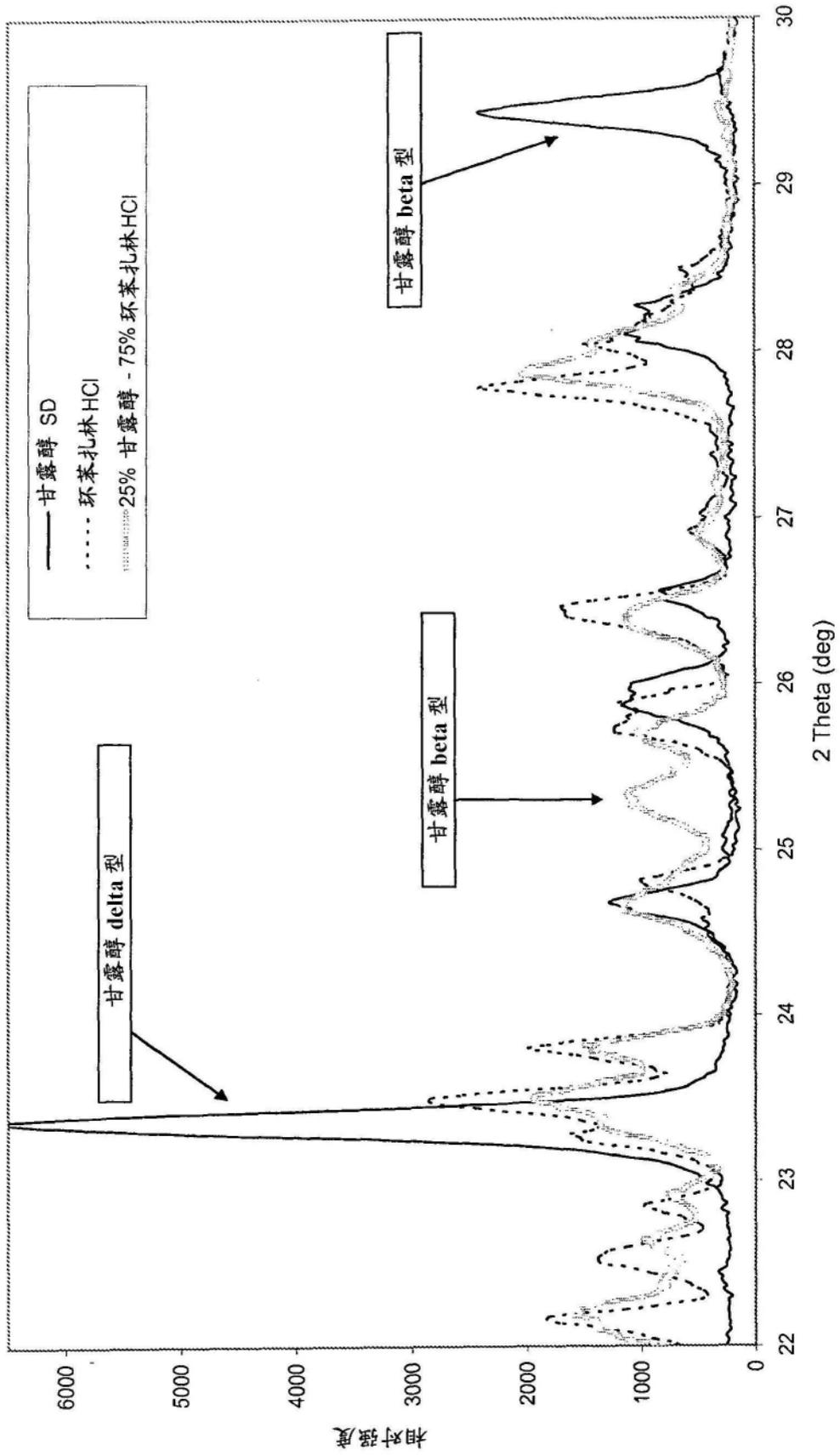


图116

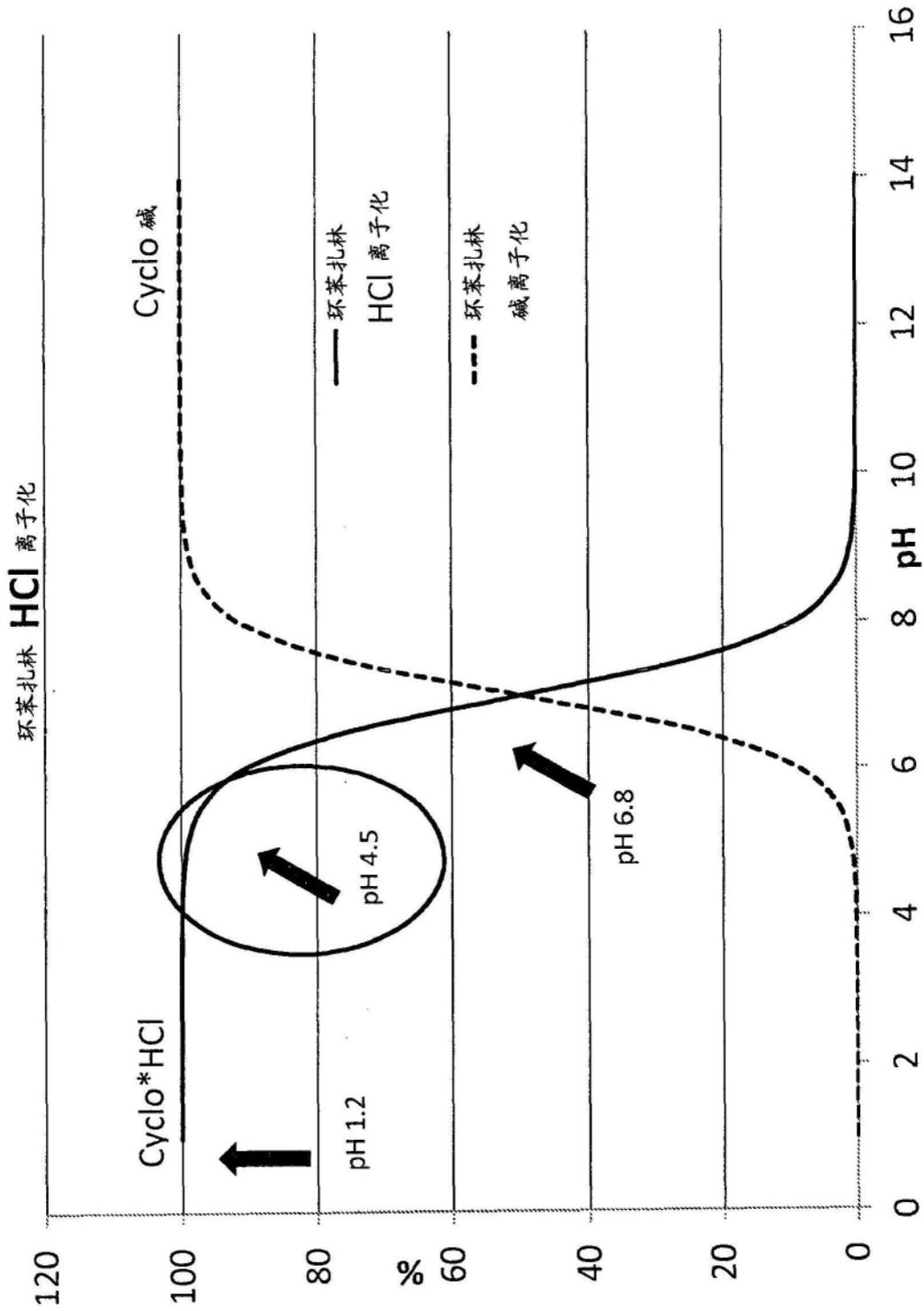


图117

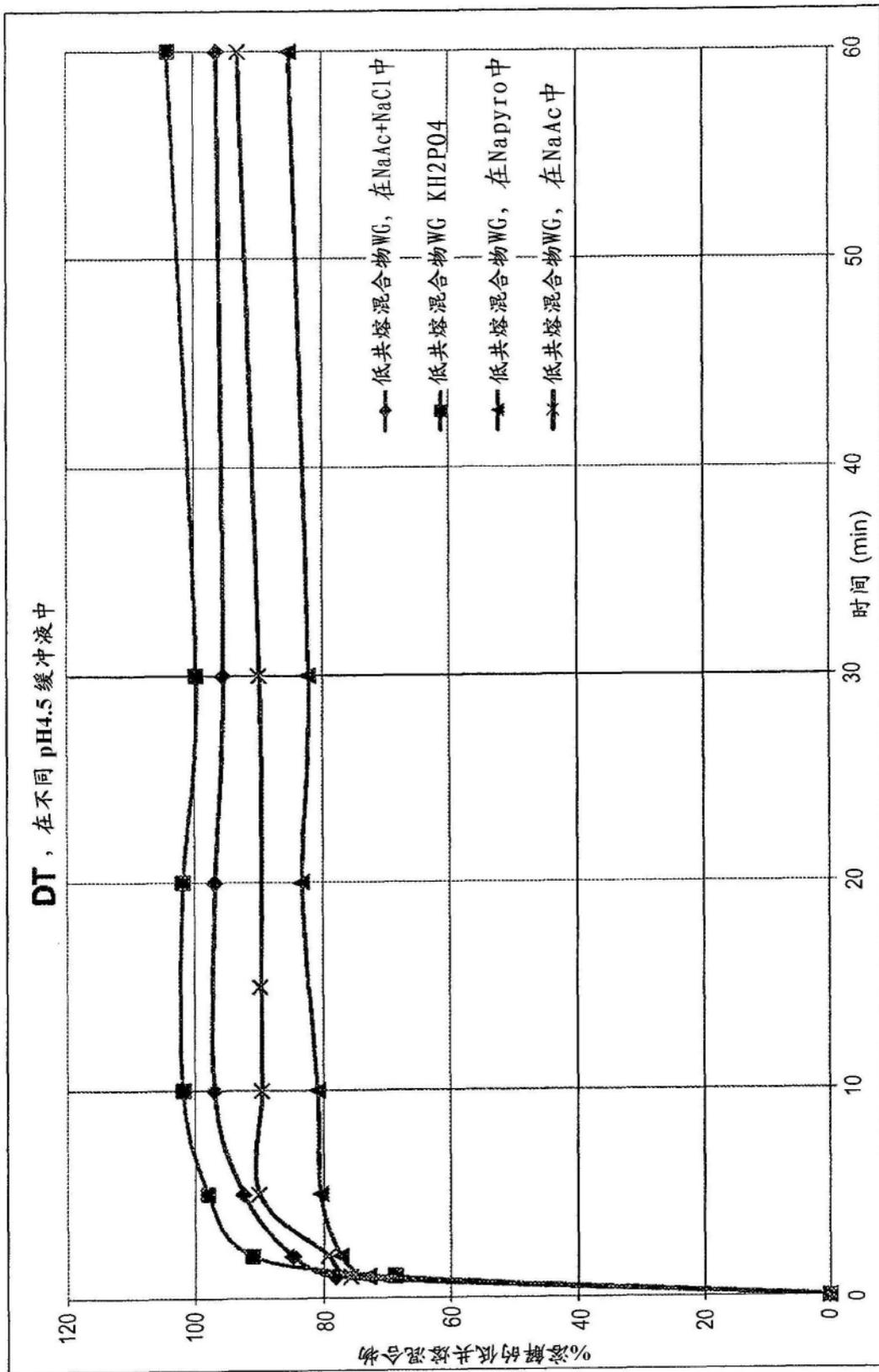


图118

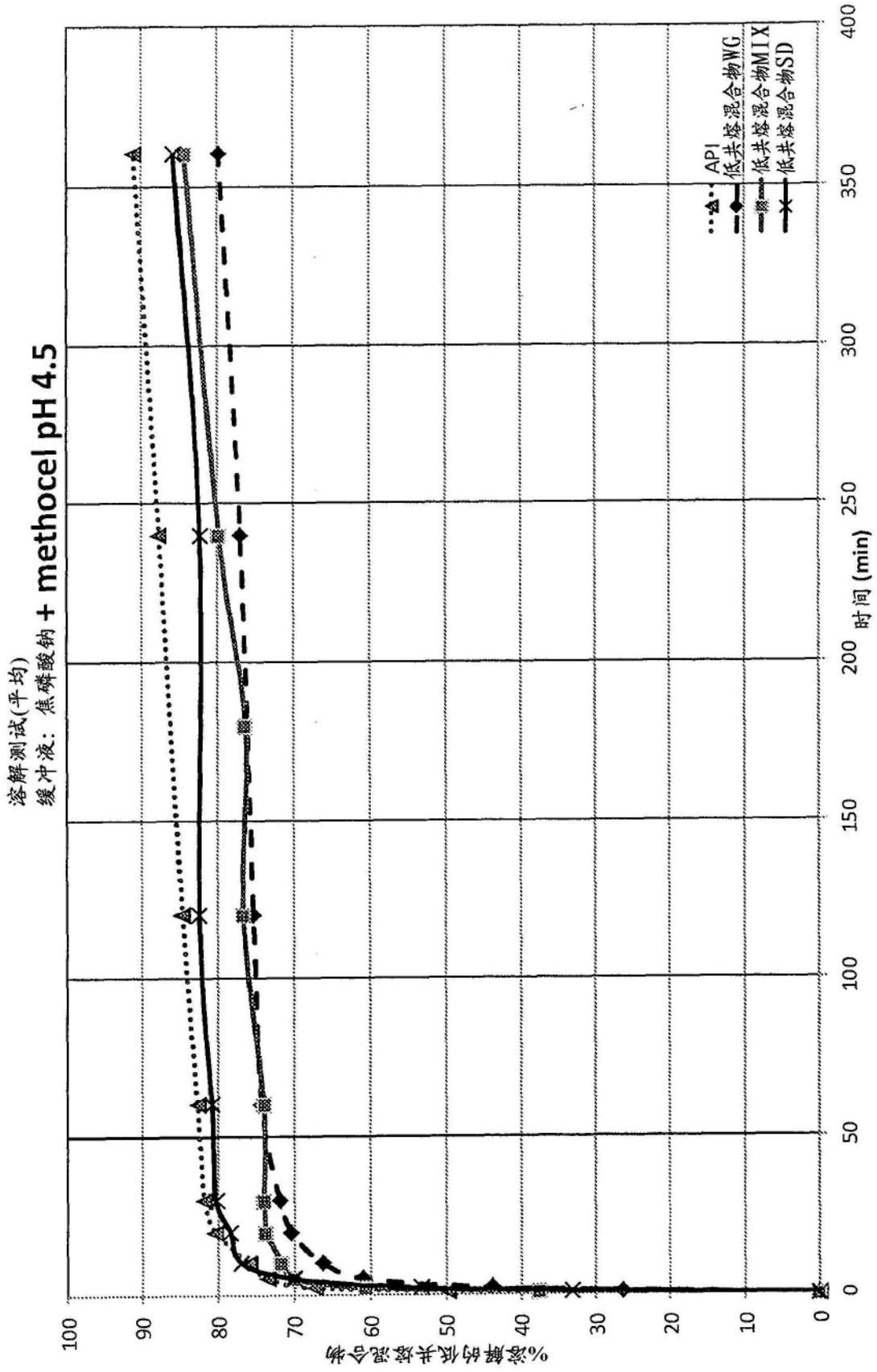


图119

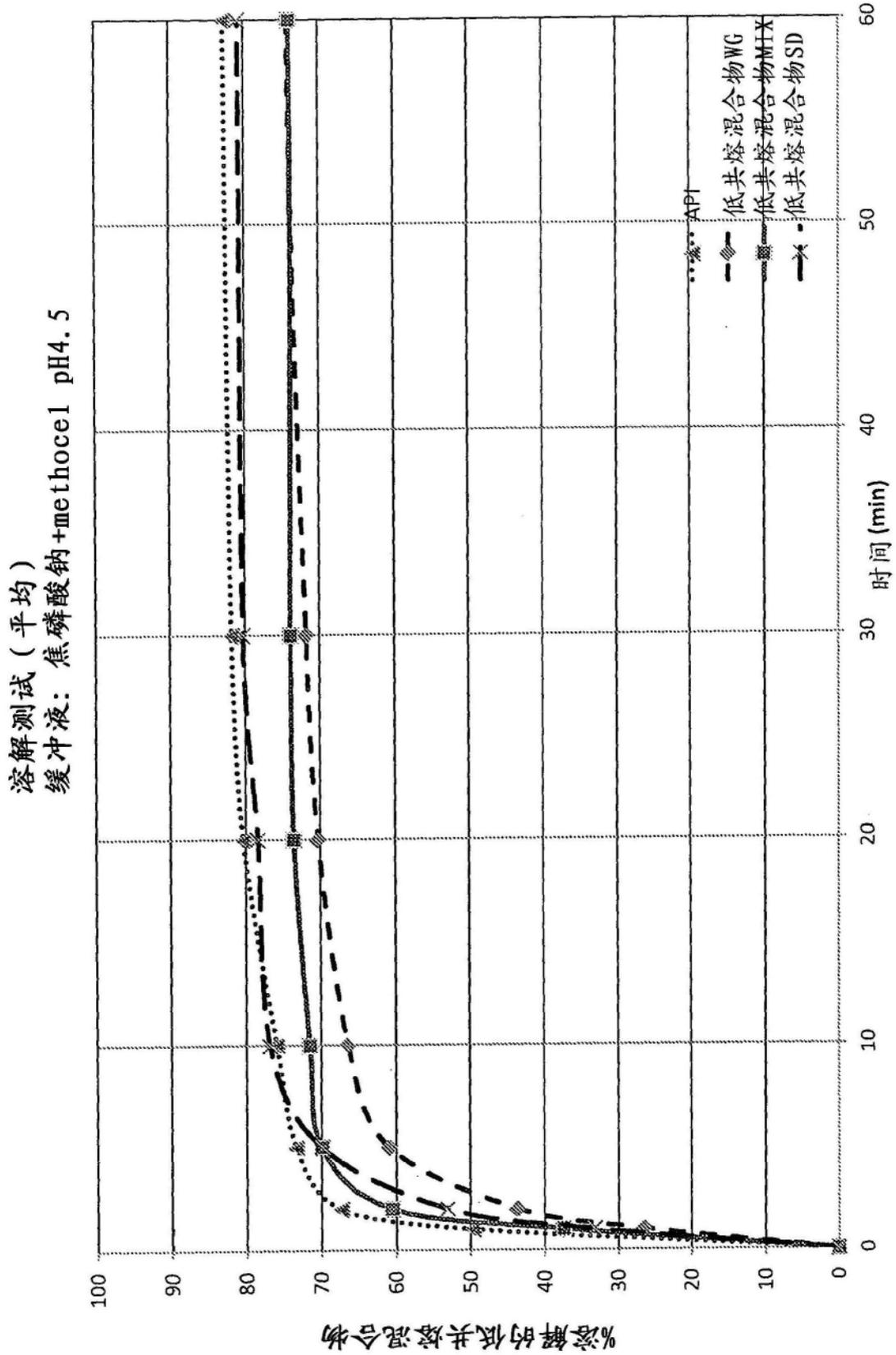


图120