

【發明說明書】

【中文發明名稱】

供穿黏膜吸收之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TRANSMUCOSAL ABSORPTION

【技術領域】

【先前技術】

環苳普林(Cyclobenzaprine)或3-(5H-二苯并[a,d]環庚烯-5-亞基)-N,N-二甲基-1-丙胺首次由美國食品與藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)於1977年批准用於治療局部性急性肌肉痙攣。(Katz, W. 等人, Clinical Therapeutics 10:216-228 (1988))。阿米替林(Amitriptyline)或3-(10,11-二氫-5H-二苯并[a,d]環庚烯-5-亞基)-N,N-二甲基-1-丙胺首次由美國食品與藥品管理局批准用於治療抑鬱。

後續研究已顯示環苳普林亦可用於治療纖維肌痛症候群、創傷後壓力疾患(PTSD)、創傷性腦損傷(TBI)、廣泛性焦慮疾患及抑鬱。此外,已研究環苳普林作為改良睡眠品質之藥劑、作為睡眠增深劑或用於治療睡眠障礙之效用。然而,儘管FDA批准之治療法解決疼痛及情緒問題,但目前沒有解決與纖維肌痛症候群相關之受干擾睡眠及疲勞之FDA批准之治療。利用環苳普林之治療可尤其用於治療由以下引起、因其加重或與其相關之睡眠障礙或用於治療由睡眠障礙引起或因其加重之疾病及該疾病之症狀:纖維肌痛症候群、持久疲勞、慢性疲勞、慢性疲勞症候群、睡眠疾患、心因性疼痛疾患、慢性疼痛症候群

(II型)、藥物投與、自體免疫疾病、緊迫或焦慮。例如參見美國專利第 6,395,788號及第6,358,944號，其以引用的方式併入本文中。

儘管環苳普林具有廣泛治療有用性，但環苳普林在經口投與後被緩慢吸收至血流中，且達成期望效應可耗時大約1小時至2小時。若期望該效應儘快發生，則患者必須等待該效應發生，此對於作為睡眠輔助之應用係不合意的且對於患有肌肉痙攣症狀並尋求緩解之患者係不合意的。部分由於經口環苳普林之作用發作緩慢，故纖維肌痛患者有時絕望地試圖藉助使用處方鎮靜劑或安眠藥來應對與纖維肌痛相關之非恢復性睡眠，該等處方鎮靜劑或安眠藥不能有效治療與纖維肌痛相關之睡眠品質問題，且可上癮。儘管環苳普林具有廣泛之治療有效性，但環苳普林經常在個體中引起疲勞、嗜睡、昏沉感覺或認知損害，該等現象在正常覺醒期間係不合意的。亦僅推薦環苳普林用於短期使用，此乃因未顯示其在長期投與期間提供益處。部分地由於環苳普林並非慢性治療，故纖維肌痛患者有時絕望地試圖藉助使用鴉片鎮痛劑應對與纖維肌痛相關之疼痛，該等鴉片鎮痛劑不能有效地治療纖維肌痛疼痛且可上癮。對各種調配物中之環苳普林之研究已得到如下結論：經口投與後環苳普林之緩慢且延遲之吸收導致經設計以在每日療法中靶向睡眠中之大腦之睡前用藥的不合意特徵。因此，期望經改良之環苳普林調配物。

【發明內容】

在一些實施例中，本發明提供包含環苳普林之組合物，其中該組合物適宜用於穿黏膜吸收。在一些實施例中，本發明提供包含環苳普林及鹼化劑之組合物，其中該組合物適宜用於穿黏膜吸收。

在一些實施例中，本發明提供包含阿米替林之組合物，其中該組合物適宜用於穿黏膜吸收。在一些實施例中，本發明提供包含阿米替林及鹼化劑之組合物，其中該組合物適宜用於穿黏膜吸收。

在某些實施例中，該化劑係選自由以下組成之群：磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈣、碳酸氫鈣、TRIS緩衝液、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、乙酸鉀、乙酸鈉、檸檬酸二鉀、檸檬酸三鉀及檸檬酸三鈉。

在某些實施例中，該穿黏膜吸收為經口吸收。在某些實施例中，該組合物適宜用於舌下投與。在其他實施例中，該組合物係呈選自由舌下錠劑、舌下薄膜、舌下粉劑及舌下噴霧液組成之群之形式。

在某些實施例中，該組合物適宜用於經頰投與。在其他實施例中，該組合物係呈選自由經頰錠劑、菱形錠劑、經頰粉劑及經頰噴霧液組成之群之形式。

在某些實施例中，該穿黏膜吸收為鼻內吸收。在其他實施例中，該組合物係呈鼻噴霧液之形式。在某些實施例中，該穿黏膜吸收為肺部吸收。在其他實施例中，該組合物係呈選自由霧化組合物及可吸入乾粉劑組成之群之形式。

在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後10分鐘具有大於或等於 $50 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後15分鐘具有大於或等於 $125 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在

於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後20分鐘具有大於或等於 $150 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後30分鐘具有大於或等於 $300 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後45分鐘具有大於或等於 $450 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後1小時具有大於或等於 $600 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後2小時具有大於或等於 $700 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後2.5 (150 min)小時具有大於或等於 $750 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後3小時具有大於或等於 $850 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後3.3小時(200 min)具有大於或等於 $900 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後3.7 (220 min)小時具有大於或等於 $950 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後4小時具有大於或等於 $1000 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收

投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後4.33 (260 min)小時具有大於或等於 $1000 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後4.67小時(280 min)具有大於或等於 $1050 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後5小時具有大於或等於 $1000 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後5.5小時具有大於或等於 $1000 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後6小時具有大於或等於 $900 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後8小時具有大於或等於 $700 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後10小時具有小於或等於 $650 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後12小時具有小於或等於 $500 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後14小時具有小於或等於 $500 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後16小時具有小於或等於 $350 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿

米替林在投與後18小時具有小於或等於 $350 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後20小時具有小於或等於 $300 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後22小時具有小於或等於 $300 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後24小時具有小於或等於 $300 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後36小時具有小於或等於 $200 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後48小時具有小於或等於 $150 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後72小時具有小於或等於 $100 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後30分鐘具有大於或等於 $2.0 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後45分鐘具有大於或等於 $2.0 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後1小時具有大於或等於 $2.0 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後2小時具有大於或等於 $2.0 \pm 25\% \times 10^{-9}$

mL^{-1} 之 dnC^* 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後3小時具有大於或等於 $2.0 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC^* 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後8小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC^* 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後10小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC^* 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後12小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC^* 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後14小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC^* 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後16小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC^* 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後18小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC^* 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後20小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC^* 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後22小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC^* 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後24小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC^* 。

在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $5 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1} \text{ hr}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-8\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $20 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1} \text{ hr}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC_{max} *。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $37 \pm 25\% \text{ ng hr L}^{-1}$ 之部分 $\text{AUC}_{0-20\text{min}}$ 、大於或等於 $128 \pm 25\% \text{ ng hr L}^{-1}$ 之 $\text{AUC}_{0-30\text{min}}$ 、大於或等於 $333 \pm 25\% \text{ ng hr L}^{-1}$ 之 $\text{AUC}_{0-45\text{min}}$ 、大於或等於 $614 \pm 25\% \text{ ng hr L}^{-1}$ 之 $\text{AUC}_{0-1\text{h}}$ 、大於或等於 $2098 \pm 25\% \text{ ng hr L}^{-1}$ 之 $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ 、大於或等於 $2955 \pm 25\% \text{ ng hr L}^{-1}$ 之 $\text{AUC}_{0-2.5\text{h}}$ 、大於或等於 $3931 \pm 25\% \text{ ng hr L}^{-1}$ 之 $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $23 \pm 25\% \text{ ng hr L}^{-1}$ 之部分 $\text{AUC}_{0-20\text{min}}$ 、大於或等於 $86 \pm 25\% \text{ ng hr L}^{-1}$ 之 $\text{AUC}_{0-30\text{min}}$ 、大於或等於 $223 \pm 25\% \text{ ng hr L}^{-1}$ 之 $\text{AUC}_{0-45\text{min}}$ 、大於或等於 $405 \pm 25\% \text{ ng hr L}^{-1}$ 之 $\text{AUC}_{0-1\text{h}}$ 、大於或等於 $1478 \pm 25\% \text{ ng hr L}^{-1}$ 之 $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ 、大於或等於 $2167 \pm 25\% \text{ ng hr L}^{-1}$ 之 $\text{AUC}_{0-2.5\text{h}}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-20\text{min}}$ 為約 $0.02 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-30\text{min}}$ 為約 $0.05 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-45\text{min}}$ 為約 $0.15 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-1\text{h}}$ 為約 $0.25 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-2\text{h}}$ 為約 $0.9 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-2.5\text{h}}$ 為約 $1.2 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-3\text{h}}$ 為約 $1.5 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{3.3\text{h}}$ 為約 $1.8 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-3.7\text{h}}$ 為約 $2.3 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr}$

mL^{-1} ， $\text{dnAUC}_{0-4\text{h}}$ 為約 $2.6 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-4.3\text{h}}$ 為約 $3.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-4.7\text{h}}$ 為約 $3.3 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-5\text{h}}$ 為約 $3.7 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-5.5\text{h}}$ 為約 $4.2 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-6\text{h}}$ 為約 $4.7 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-8\text{h}}$ 為約 $6.30 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-12\text{h}}$ 為約 $20 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ，且 $\text{dnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 為約 $25 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。

在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-20\text{min}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $3.5 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-30\text{min}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $10 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-45\text{min}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $18 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-1\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $60 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-2\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $85 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-2.5\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $115 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-3\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有

大於或等於 $135 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{3.3\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $160 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-3.7\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $180 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-4\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $210 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-4.3\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $230 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-4.7\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $250 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-5\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $290 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-5.5\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $330 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-6\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $440 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-8\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $1500 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-12\text{h}}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $1800 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dbmnAUC}_{0-\text{Inf}}$ 。

在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後8小時具有 $C_{\max}$ 之50%或更少之血漿濃度。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後12小時具有 $C_{\max}$ 之50%或更少之血漿濃度。

在一些實施例中，環苳普林係以0.1 mg至10 mg、例如0.1 mg至5 mg之量存在於本發明組合物中。在某些實施例中，該環苳普林係以約2.4 mg、小於約2.4 mg、約4.8 mg或小於約4.8 mg之量存在。在某些實施例中，該環苳普林係以約2.8 mg、小於約2.8 mg、約5.6 mg或小於約5.6 mg之量存在。在某些實施例中，該環苳普林係以約4.5 mg、小於約5 mg、約9 mg或小於約10 mg之量存在。

在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供大於或等於10 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供大於或等於15 ng/mL、大於或等於20 ng/mL、大於或等於25 ng/mL或大於或等於30 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供大於或等於2.5 ng/mL、大於或等於3 ng/mL、大於或等於4 ng/mL、大於或等於10 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供大於或等於2.74 ng/mL、大於或等於3.20 ng/mL、大於或等於5.13 ng/mL或大於或等於10.27 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與

時，該組合物提供高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於10 ng/mL、大於或等於15 ng/mL、大於或等於20 ng/mL、大於或等於25 ng/mL或大於或等於30 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。在一些與反覆、重複、每日及長期投藥相關之實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於10 ng/mL、大於或等於15 ng/mL、大於或等於20 ng/mL、大於或等於25 ng/mL或大於或等於30 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於2.74 ng/ml、大於或等於3.20 ng/ml、大於或等於5.13 ng/ml或大於或等於10.27 ng/ml之環苳普林 $C_{\max}$ 。在一些與反覆、重複、每日及長期投藥相關之實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於10 ng/ml、大於或等於15 ng/ml、大於或等於20 ng/ml、大於或等於25 ng/ml或大於或等於30 ng/ml之環苳普林 $C_{\max}$ 。

在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供小於4.70小時之環苳普林 $t_{\max}$ 。

在一些實施例中，組合物之特徵在於，當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供截至在投與後8小時使 $C_{\max}$ 降低至少50%、至少60%、至少70%、至少80%之環苳普林血漿含量。

在一些實施例中，本發明提供用於治療有需要之個體之疾病或病狀之方法，該方法包含藉由穿黏膜吸收投與本文所闡述之組合物。

實例性疾病或病狀為創傷後壓力疾患(PTSD)。在其他實施例中，組合物投與治療創傷事件後PTSD之發展、創傷事件後PTSD之起始、創傷事件後PTSD之鞏固或創傷事件後PTSD之延續。在某些實施例中，該疾病或病狀係選自由以下組成之群：纖維肌痛、抑鬱、創傷性腦損傷、睡眠疾患、非恢復性睡眠、慢性疼痛、肌肉痙攣、急性疼痛及焦慮疾患。

在一些實施例中，可用於本發明方法之鹼化劑係選自由以下組成之群：磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈣、碳酸氫鈣、TRIS緩衝液、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、乙酸鉀、乙酸鈉、檸檬酸三鉀、檸檬酸二鉀、檸檬酸三鈉及檸檬酸二鈉。

在一些實施例中，本發明方法中之經口吸收為舌下吸收。在某些實施例中，該組合物係呈選自由舌下錠劑、舌下薄膜、舌下粉劑及舌下噴霧液組成之群之形式。

在一些實施例中，本發明方法中之經口吸收為經頰吸收。在某些實施例中，該組合物係選自由經頰錠劑、菱形錠劑、經頰粉劑及經頰噴霧液組成之群。

在一些實施例中，可用於本發明方法之穿黏膜吸收為鼻內吸收。在某些實施例中，該組合物係呈鼻噴霧液之形式。

在一些實施例中，可用於本發明方法之穿黏膜吸收為肺部吸收。在某些實施例中，該組合物係呈選自由霧化組合物及可吸入乾粉劑組成之群之形式。

在一些實施例中，本發明提供其中該環苺普林或阿米替林具有

如下dnC*之方法：在投與後15分鐘大於或等於 $8.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後30分鐘大於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後45分鐘大於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後1小時大於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後2小時大於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 或在投與後3小時大於或等於 $1.0 \times \text{mL}^{-1}$ 。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後8小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後10小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後12小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後14小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後16小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後18小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後20小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後22小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後24小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後10分鐘具有大於或等於 $50 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在

一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後20分鐘具有大於或等於 $150 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後30分鐘具有大於或等於 $300 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後45分鐘具有大於或等於 $450 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後1小時具有大於或等於 $600 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後2小時具有大於或等於 $700 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後2.5小時具有大於或等於 $750 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後3小時具有大於或等於 $850 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後3.3小時具有大於或等於 $900 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後3.7小時具有大於或等於 $950 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後4小時具有大於或等於 $1000 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後4.33小時具有大於或等於 $1050 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後4.67小時具有小於或等於 $1050 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該

環苳普林或阿米替林在投與後5小時具有小於或等於 $1000 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後5.5小時具有小於或等於 $1000 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後6小時具有小於或等於 $900 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後8小時具有小於或等於 $700 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後12小時具有小於或等於 $500 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後16小時具有小於或等於 $350 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後24小時具有小於或等於 $300 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後36小時具有小於或等於 $180 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後48小時具有小於或等於 $140 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林在投與後72小時具有小於或等於 $90 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*的方法。

在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $5 \text{ mL}^{-1} \text{ hr}$ 之dnAUC_{0-8h}的方法。在一些實施例中，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $20 \text{ mL}^{-1} \text{ hr}$ 之dnAUC_{0-∞h}。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC_{max}*的方法。在一些實施例中，本發明提供其中

該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $6.3 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-8\text{h}}$ 的方法。在一些實施例中，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $25 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 。在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $1.1 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC_{max} 的方法。

在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林或阿米替林具有如下血漿濃度之方法：在投與後4小時 C_{max} 之50%或更少、在投與後6小時 C_{max} 之50%或更少、在投與後8小時 C_{max} 之50%或更少或在投與後12小時 C_{max} 之50%或更少。

在一些實施例中，本發明提供其中該環苳普林係以0.1 mg至10 mg之量存在於該組合物中的方法。在某些實施例中，該環苳普林係以0.1 mg至5 mg之量、例如以約2.4 mg之量、以小於約2.4 mg之量、以約4.8 mg之量、或以小於約4.8 mg之量、或以約2.8 mg之量、以小於約2.8 mg之量、以約5.6 mg之量、或以小於約5.6 mg之量、以約9.0 mg之量、以小於約10 mg之量存在於該組合物中。

在一些實施例中，本發明提供其中組合物提供如下環苳普林 C_{max} 之方法：大於或等於10 ng/mL、大於或等於15 ng/mL、大於或等於20 ng/mL、大於或等於25 ng/mL、大於或等於30 ng/mL、大於或等於40 ng/mL、大於或等於50 ng/mL、大於或等於60 ng/mL、大於或等於70 ng/mL、大於或等於80 ng/mL、大於或等於90 ng/mL、大於或等於100 ng/mL、大於或等於120 ng/mL、大於或等於140 ng/mL、大於或等於150 ng/mL、大於或等於160 ng/mL、大於或等於170 ng/mL、大於或等於180 ng/mL、大於或等於190 ng/mL、大於或等於200 ng/mL、大

於或等於220 ng/mL、大於或等於240 ng/mL、大於或等於260 ng/mL或大於或等於280 ng/mL。在一些實施例中，本發明提供其中組合物提供如下環苳普林 $C_{\max}$ 之方法：大於或等於2.74 ng/ml、大於或等於3.20 ng/ml、大於或等於5.13 ng/ml、大於或等於10.27 ng/ml、大於或等於2 ng/ml、大於或等於3 ng/ml。

在一些實施例中，本發明提供其中組合物提供如下環苳普林 $C_{\max}$ 之方法：高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於10 ng/mL、高於基線含量大於或等於15 ng/mL、高於基線含量大於或等於20 ng/mL、高於基線含量大於或等於25 ng/mL、高於基線含量大於或等於30 ng/mL、高於基線含量大於或等於40 ng/mL、高於基線含量大於或等於50 ng/mL、高於基線含量大於或等於60 ng/mL、高於基線含量大於或等於70 ng/mL、高於基線含量大於或等於80 ng/mL、高於基線含量大於或等於90 ng/mL、高於基線含量大於或等於100 ng/mL、高於基線含量大於或等於120 ng/mL、高於基線含量大於或等於140 ng/mL、高於基線含量大於或等於150 ng/mL、高於基線含量大於或等於160 ng/mL、高於基線含量大於或等於170 ng/mL、高於基線含量大於或等於180 ng/mL、高於基線含量大於或等於190 ng/mL、高於基線含量大於或等於200 ng/mL、高於基線含量大於或等於220 ng/mL、高於基線含量大於或等於240 ng/mL、高於基線含量大於或等於260 ng/mL或高於基線含量大於或等於280 ng/mL。在一些與反覆、重複、每日及長期投藥相關之實施例中，本發明提供其中組合物提供如下環苳普林 $C_{\max}$ 之方法：高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於10 ng/mL、高於基線含量大於或等於15 ng/mL、高

於基線含量大於或等於 20 ng/mL、高於基線含量大於或等於 25 ng/mL、高於基線含量大於或等於 30 ng/mL、高於基線含量大於或等於 40 ng/mL、高於基線含量大於或等於 50 ng/mL、高於基線含量大於或等於 60 ng/mL、高於基線含量大於或等於 70 ng/mL、高於基線含量大於或等於 80 ng/mL、高於基線含量大於或等於 90 ng/mL、高於基線含量大於或等於 100 ng/mL、高於基線含量大於或等於 120 ng/mL、高於基線含量大於或等於 140 ng/mL、高於基線含量大於或等於 150 ng/mL、高於基線含量大於或等於 160 ng/mL、高於基線含量大於或等於 170 ng/mL、高於基線含量大於或等於 180 ng/mL、高於基線含量大於或等於 190 ng/mL、高於基線含量大於或等於 200 ng/mL、高於基線含量大於或等於 220 ng/mL、高於基線含量大於或等於 240 ng/mL、高於基線含量大於或等於 260 ng/mL 或高於基線含量大於或等於 280 ng/mL。在一些實施例中，本發明提供其中組合物提供如下環苳普林 $C_{\max}$ 之方法：高於基線含量大於或等於 2.74 ng/ml、高於基線含量大於或等於 3.20 ng/ml、高於基線含量大於或等於 5.13 ng/ml、高於基線含量大於或等於 10.27 ng/ml、高於基線含量大於或等於 2 ng/ml、高於基線含量大於或等於 3 ng/ml、10 ng/ml、高於基線含量大於或等於 15 ng/ml、高於基線含量大於或等於 20 ng/ml、高於基線含量大於或等於 25 ng/ml、高於基線含量大於或等於 30 ng/ml、高於基線含量大於或等於 40 ng/ml。

在一些實施例中，本發明提供其中組合物提供如下環苳普林 $t_{\max}$ 之方法：小於 4 小時、小於 3 小時、小於 2 小時、小於 1 小時、小於 45 分鐘、小於 30 分鐘、小於 15 分鐘、小於 10 分鐘或小於 5 分鐘。

在一些實施例中，本發明提供其中該組合物提供如下環苳普林血漿含量之方法：截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少50%、截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少60%、截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少70%、截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少80%、截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少90%或截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少95%。

在一些實施例中，本發明提供用於穿黏膜投與之包含環苳普林之組合物，該組合物包含約2 mg至約20 mg之環苳普林或其鹽，該調配物提供在投與後約0.05至約2.5小時約20至約200 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 及在投與後約22至約26小時約1至約5 ng/mL之最小環苳普林血漿濃度，其中該組合物係經4天或更長時間之每日投與來投與。在一些實施例中，本發明提供用於穿黏膜投與之包含環苳普林之組合物，該組合物包含約2 mg至約20 mg之環苳普林或其鹽，該調配物提供在投與後約2小時至約5.0小時約1.0 ng/ml至約30.0 ng/ml之環苳普林 $C_{\max}$ 及在投與後約22小時至約26小時約1 ng/mL至約5 ng/mL之最小血漿濃度，其中該組合物係經4天或更長時間之每日投與來投與，且其中在睡眠之2小時內投與該組合物。

在一些實施例中，本發明提供用於穿黏膜投與之包含環苳普林之組合物，該組合物包含約2 mg至約20 mg之環苳普林或其鹽，該調配物提供在投與後約22小時至約26小時約 $100 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 至約 $1000 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之環苳普林 $\text{dn}C_{\min(24)}^*$ ，其中該組合物係經4天或更長時間之每日投與來投與，且其中在睡眠之2小時內投與該組合物。在一些實施例中，本發明提供用於穿黏膜投與之包含環苳普林之組合物，該組合物包含約2 mg至約20 mg之環苳普林或其鹽，該調配

物提供在投與後24小時或介於22小時至約26小時之間小於或等於 $300 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之環苳普林 $\text{dnC}_{\min(24)}^*$ (使用24小時處706.55 pg/mL之平均 $\text{C}_{\min(24)}$ 計算，且該 $\text{dnC}_{\min(24)}^*$ 為 $((706.55 \text{ pg/mL})/(2.4 \text{ mg})) = 294.40 \text{ pg}/(\text{mg mL})$ 或 $300 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$)，其中該組合物係經4天或更長時間之每日投與來投與，且其中在睡眠之2小時內投與該組合物。

在一些實施例中，本發明提供減輕人類患者之纖維肌痛症狀之方法，該方法包含投與包含約2 mg至約20 mg之阿米替林或其鹽之穿黏膜劑量調配物，該調配物提供在投與後約0.05小時至約2.5小時約20 ng/mL至約200 ng/mL之阿米替林 $\text{C}_{\max}$ 及在投與後約22小時至約26小時約1 ng/mL至約5 ng/mL之最小血漿濃度，其中該組合物係經4天或更長時間之每日投與來投與，且其中在睡眠之2小時內投與該組合物。

在一些實施例中，本發明提供減輕人類患者之纖維肌痛症狀之方法，該方法包含投與包含約2.4 mg之環苳普林或其鹽之穿黏膜劑量調配物，該調配物在單一劑量研究中提供在投與後約4.70小時約2.74 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 之環苳普林 $\text{C}_{\max}$ 及在投與後約24小時約706.55 ng mL^{-1} 之最小血漿濃度，其中該組合物係經4天或更長時間之每日投與來投與，且其中在睡眠之2小時內投與該組合物。

在一些實施例中，本發明提供減輕人類患者之PTSD症狀之方法，該方法包含投與包含約2 mg至約20 mg之環苳普林或其鹽之穿黏膜劑量調配物，該調配物提供在投與後約2小時至約5.0小時約1.0 ng/ml至約30.0 ng/ml之環苳普林 $\text{C}_{\max}$ 及在投與後約22小時至約26小時約1 ng/mL至約5 ng/mL之最小血漿濃度，其中該組合物係經4天或更

長時間之每日投與來投與，且其中在睡眠之2小時內投與該組合物。

在一些實施例中，本發明提供減輕人類患者之肌肉痙攣及急性痛性肌肉骨骼病狀之症狀(包括局部疼痛及運動限制)之方法，該方法包含投與包含約2 mg至約20 mg之環苳普林或其鹽之穿黏膜劑量調配物，該調配物提供在投與後約2小時至約5.0小時約1.0 ng/ml至約30.0 ng/ml之環苳普林 C_{max} 。

在一些實施例中，本發明提供用於穿黏膜投與之包含阿米替林之組合物，該組合物包含約2 mg至約25 mg之阿米替林或其鹽，該調配物提供在投與後約0.05小時至約2.5小時約20 ng/mL至約200 ng/mL之阿米替林 C_{max} 及在投與後約22小時至約26小時約1 ng/mL至約5 ng/mL之最小阿米替林血漿濃度，其中該組合物係經4天或更長時間之每日投與來投與。在一些實施例中，本發明提供用於穿黏膜投與之包含阿米替林之組合物，該組合物包含約2 mg至約25 mg之阿米替林或其鹽，該調配物提供在投與後約0.05小時至約5小時約20 ng/mL至約200 ng/mL之阿米替林 C_{max} 及在投與後約22小時至約26小時約1 ng/mL至約5 ng/mL之最小阿米替林血漿濃度，其中該組合物係經4天或更長時間之每日投與來投與。

在一些實施例中，本發明提供減輕人類患者之纖維肌痛症狀之方法，該方法包含投與包含約2 mg至約25 mg之阿米替林或其鹽之穿黏膜劑量調配物，該調配物提供在投與後約0.05小時至約2.5小時約20 ng/mL至約200 ng/mL之阿米替林 C_{max} 及在投與後約22小時至約26小時約1 ng/mL至約5 ng/mL之最小血漿濃度，其中該組合物係經4天或更長時間之每日投與來投與，且其中在睡眠之2小時內投與該組合物。

在一些實施例中，本發明提供減輕人類患者之纖維肌痛症狀之方法，該方法包含投與包含約7.5 mg至約50 mg之阿米替林或其鹽之穿黏膜劑量調配物，該調配物提供在投與後約2小時至約5小時約3 ng/ml至約90 ng/ml之阿米替林C_{max}及在投與後約22小時至約26小時約3 ng/ml至約15 ng/ml之最小阿米替林血漿濃度，其中該組合物係經4天或更長時間之每日投與來投與。

本發明之一些實施例係：

1. 一種包含環苳普林之組合物，其中該組合物適宜用於穿黏膜吸收。
2. 一種包含環苳普林及鹼化劑之組合物，其中該組合物適宜用於穿黏膜吸收。
3. 一種包含阿米替林之組合物，其中該組合物適宜用於穿黏膜吸收。
4. 一種包含阿米替林及鹼化劑之組合物，其中該組合物適宜用於穿黏膜吸收。
5. 如實施例2及4中任一實施例之組合物，其中該鹼化劑係選自由以下組成之群：磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈣、碳酸氫鈣、TRIS緩衝液、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、乙酸鉀、乙酸鈉、檸檬酸二鉀、檸檬酸三鉀、檸檬酸二鈉及檸檬酸三鈉。
6. 如實施例1至5中任一實施例之組合物，其中該穿黏膜吸收為經口吸收。
7. 如實施例6之組合物，其中該組合物適宜用於舌下投與。

8. 如實施例7之組合物，其中該組合物係呈選自由舌下錠劑、舌下薄膜、舌下粉劑及舌下噴霧液組成之群之形式。

9. 如實施例6之組合物，其中該組合物適宜用於經頰投與。

10. 如實施例9之組合物，其中該組合物係呈選自由經頰錠劑、菱形錠劑、經頰粉劑及經頰噴霧液組成之群之形式。

11. 如實施例1至5中任一實施例之組合物，其中該穿黏膜吸收為鼻內吸收。

12. 如實施例11之組合物，其中該組合物係呈鼻噴霧液之形式。

13. 如實施例1至5中任一實施例之組合物，其中該穿黏膜吸收為肺部吸收。

14. 如實施例13之組合物，其中該組合物係呈選自由霧化組合物及可吸入乾粉劑組成之群之形式。

15. 如實施例1至14中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後15分鐘具有大於或等於 $0.1 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

16. 如實施例1至15中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後30分鐘具有大於或等於 $0.5 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

17. 如實施例1至16中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後45分鐘具有大於或等於 $1.5 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

18. 如實施例1至17中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後1小時具有大於或等於

$4.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

19. 如實施例1至18中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後2小時具有大於或等於 $5.2 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

20. 如實施例1至19中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後3小時具有大於或等於 $9.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

21. 如實施例1至20中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後10小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

22. 如實施例1至21中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後12小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

23. 如實施例1至22中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後14小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

24. 如實施例1至23中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後16小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

25. 如實施例1至24中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後18小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

26. 如實施例1至25中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜

吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $0.02 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-20\text{min}}$ 、大於或等於 $0.05 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-30\text{min}}$ 、大於或等於 $0.14 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-45\text{min}}$ 、大於或等於 $0.26 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-1\text{h}}$ 、大於或等於 $0.87 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-2\text{h}}$ 或大於或等於 $1.23 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-2.5\text{h}}$ 。

27. 如實施例1至26中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $20 \text{ mL}^{-1} \text{ hr}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 。

28. 如實施例1至27中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 之 $\text{dnC}_{\text{max}}^*$ 。

29. 如實施例1至28中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後4小時具有 C_{max} 之50%或更少之血漿濃度。

30. 如實施例1至29中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後6小時具有 C_{max} 之50%或更少之血漿濃度。

31. 如實施例1至30中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後8小時具有 C_{max} 之50%或更少之血漿濃度。

32. 如實施例1至31中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後12小時具有 C_{max} 之50%

或更少之血漿濃度。

33. 如實施例1至32中任一實施例之組合物，其中該環苳普林係以0.1 mg至10 mg之量存在。

34. 如實施例33之組合物，其中該環苳普林係以0.1 mg至5 mg之量存在。

35. 如實施例34之組合物，其中該環苳普林係以約2.4 mg之量存在。

36. 如實施例34之組合物，其中該環苳普林係以小於約2.4 mg之量存在。

37. 如實施例34之組合物，其中該環苳普林係以約4.8 mg之量存在。

38. 如實施例34之組合物，其中該環苳普林係以小於約4.8 mg之量存在。

39. 如實施例1至38中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供大於或等於10 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

40. 如實施例39之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供大於或等於15 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

41. 如實施例40之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供大於或等於20 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

42. 如實施例41之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供大於或等於25 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

43. 如實施例42之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供大於或等於30 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

44. 如實施例1至43中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於10 ng/mL之環苳普林 C_{max} 。

45. 如實施例44之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於15 ng/mL之環苳普林 C_{max} 。

46. 如實施例45之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於20 ng/mL之環苳普林 C_{max} 。

47. 如實施例46之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於25 ng/mL之環苳普林 C_{max} 。

48. 如實施例47之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於30 ng/mL之環苳普林 C_{max} 。

49. 如實施例1至48中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供小於4小時之環苳普林 t_{max} 。

50. 如實施例49之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供小於3小時之環苳普林 t_{max} 。

51. 如實施例50之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供小於2小時之環苳普林 t_{max} 。

52. 如實施例51之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供小於1小時之環苳普林 t_{max} 。

53. 如實施例52之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供小於45分鐘之環苳普林 $t_{\max}$ 。

54. 如實施例53之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供小於30分鐘之環苳普林 $t_{\max}$ 。

55. 如實施例54之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供小於15分鐘之環苳普林 $t_{\max}$ 。

56. 如實施例1至55中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少50%之環苳普林血漿含量。

57. 如實施例56之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少60%之環苳普林血漿含量。

58. 如實施例57之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少70%之環苳普林血漿含量。

59. 如實施例58之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少80%之環苳普林血漿含量。

60. 如實施例59之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少90%之環苳普林血漿含量。

61. 如實施例60之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少95%之環苳普林血漿含量。

62. 一種用於治療有需要之個體之疾病或病狀之方法，其包含藉由穿黏膜吸收投與如實施例1至61中任一實施例之組合物。

63. 如實施例62之方法，其中該疾病或病狀為創傷後壓力疾患(PTSD)。

64. 如實施例63之方法，其中該組合物之投與治療創傷事件後PTSD之發展。

65. 如實施例63之方法，其中該組合物之投與治療創傷事件後PTSD之起始。

66. 如實施例63之方法，其中該組合物之投與治療創傷事件後PTSD之鞏固。

67. 如實施例63之方法，其中該組合物之投與治療創傷事件後PTSD之延續。

68. 如實施例之方法62，其中該疾病或病狀係選自由以下組成之群：纖維肌痛、抑鬱、創傷性腦損傷、睡眠疾患、非恢復性睡眠、慢性疼痛、肌肉痙攣及焦慮疾患。

69. 如實施例62至68中任一實施例之方法，其中該鹼化劑係選自由以下組成之群：磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈣、碳酸氫鈣、TRIS緩衝液、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、乙酸鉀、乙酸鈉、檸檬酸二鉀、檸檬酸三鉀、檸檬酸二鈉及檸檬酸三鈉。

70. 如實施例62至69中任一實施例之方法，其中該經口吸收為舌下吸收。

71. 如實施例70之方法，其中該組合物係呈選自由舌下錠劑、舌下薄膜、舌下粉劑及舌下噴霧液組成之群之形式。

72. 如實施例62至69中任一實施例之方法，其中該經口吸收為經頰吸收。

73. 如實施例72之方法，其中該組合物係選自由經頰錠劑、菱形

錠劑、經頰粉劑及經頰噴霧液組成之群。

74. 如實施例62至73中任一實施例之方法，其中該穿黏膜吸收為鼻內吸收。

75. 如實施例74之方法，其中該組合物係呈鼻噴霧液之形式。

76. 如實施例62至73中任一實施例之方法，其中該穿黏膜吸收為肺部吸收。

77. 如實施例76之方法，其中該組合物係呈選自由霧化組合物及可吸入乾粉劑組成之群之形式。

78. 如實施例62至77中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後20分鐘具有大於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

79. 如實施例62至78中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後30分鐘具有大於或等於 $2.5 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

80. 如實施例62至79中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後45分鐘具有大於或等於 $3.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

81. 如實施例62至80中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後1小時具有大於或等於 $4.2 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

82. 如實施例62至81中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後2小時具有大於或等於 $6.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

83. 如實施例62至82中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後3小時具有大於或等於 $7.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

84. 如實施例62至83中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後3.3小時具有大於或等於 $8.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

85. 如實施例62至84中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿

米替林在投與後12小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC^* 。

86. 如實施例62至85中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後14小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC^* 。

87. 如實施例62至86中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後16小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC^* 。

88. 如實施例62至87中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後18小時具有小於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之 dnC^* 。

89. 如實施例62至88中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $0.02 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-20\text{min}}$ 、大於或等於 $0.05 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-30\text{min}}$ 、大於或等於 $0.14 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-45\text{min}}$ 、大於或等於 $0.26 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-1\text{h}}$ 、大於或等於 $0.87 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-2\text{h}}$ 或大於或等於 $1.23 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-2.5\text{h}}$ 。

90. 如實施例62至89中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $20 \text{ mL}^{-1} \text{ hr}^{-1}$ 之 $\text{dnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 。

91. 如實施例62至90中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林具有大於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 之 $\text{dnC}_{\text{max}}^*$ 。

92. 如實施例62至91中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後4小時具有 C_{max} 之50%或更少之血漿濃度。

93. 如實施例62至92中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後6小時具有 C_{max} 之50%或更少之血漿濃度。

94. 如實施例62至93中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後8小時具有 C_{max} 之50%或更少之血漿濃度。

95. 如實施例62至94中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後12小時具有 $C_{\max}$ 之50%或更少之血漿濃度。

96. 如實施例62至95中任一實施例之方法，其中該環苳普林係以0.1 mg至10 mg之量存在於該組合物中。

97. 如實施例96之方法，其中該環苳普林係以0.1 mg至5 mg之量存在於該組合物中。

98. 如實施例97之方法，其中該環苳普林係以約2.4 mg之量存在於該組合物中。

99. 如實施例98之方法，其中該環苳普林係以小於約2.4 mg之量存在。

100. 如實施例99之方法，其中該環苳普林係以約4.8 mg之量存在。

101. 如實施例100之方法，其中該環苳普林係以小於約4.8 mg之量存在。

102. 如實施例62至101中任一實施例之方法，其中該組合物提供大於或等於10 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

103. 如實施例102之方法，其中該組合物提供大於或等於15 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

104. 如實施例103之方法，其中該組合物提供大於或等於20 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

105. 如實施例104之方法，其中該組合物提供大於或等於25 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

106. 如實施例105之方法，其中該組合物提供大於或等於30

ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

107. 如實施例62至106中任一實施例之方法，其中該組合物提供高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於10 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

108. 如實施例107之方法，其中該組合物提供高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於15 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

109. 如實施例108之方法，其中該組合物提供高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於20 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

110. 如實施例109之方法，其中該組合物提供高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於25 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

111. 如實施例110之方法，其中該組合物提供高於在即將投與前個體中之環苳普林之基線含量大於或等於30 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 。

112. 如實施例62至111中任一實施例之方法，其中該組合物提供小於4小時之環苳普林 $t_{\max}$ 。

113. 如實施例112之方法，其中該組合物提供小於3小時之環苳普林 $t_{\max}$ 。

114. 如實施例113之方法，其中該組合物提供小於2小時之環苳普林 $t_{\max}$ 。

115. 如實施例114之方法，其中該組合物提供小於1小時之環苳普林 $t_{\max}$ 。

116. 如實施例115之方法，其中該組合物提供小於45分鐘之環苳普林 $t_{\max}$ 。

117. 如實施例116之方法，其中該組合物提供小於30分鐘之環苳

普林 $t_{\max}$ 。

118. 如實施例117之方法，其中該組合物提供小於15分鐘之環苳普林 $t_{\max}$ 。

119. 如實施例62至118中任一實施例之方法，其中該組合物提供截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少50%之環苳普林血漿含量。

120. 如實施例119之方法，其中該組合物提供截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少60%之環苳普林血漿含量。

121. 如實施例120之方法，其中該組合物提供截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少70%之環苳普林血漿含量。

122. 如實施例121之方法，其中該組合物提供截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少80%之環苳普林血漿含量。

123. 如實施例122之方法，其中該組合物提供截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少90%之環苳普林血漿含量。

124. 如實施例123之方法，其中該組合物提供截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少95%之環苳普林血漿含量。

125. 一種用於穿黏膜投與之包含環苳普林之組合物，該組合物包含約2 mg至約20 mg之環苳普林或其鹽，該組合物提供在投與後約0.05至約2.5小時約20 ng/mL至約200 ng/mL之環苳普林 $C_{\max}$ 及在投與後約22小時至約26小時約1 ng/mL至約5 ng/mL之最小環苳普林血漿濃度，其中該組合物係經4天或更長時間之每日投與來投與。

126. 一種減輕人類患者之纖維肌痛症狀之方法，其包含投與包含約2 mg至約20 mg之環苳普林或其鹽之穿黏膜劑量調配物，該調配物提供在投與後約0.05小時至約2.5小時約20 ng/mL至約200 ng/mL之

環苳普林 $C_{\max}$ 及投與後約22小時至約26小時約1 ng/mL至約5 ng/mL之最小血漿濃度，其中該調配物係經4天或更長時間之每日投與來投與，且其中在睡眠之2小時內投與該調配物。

127. 一種用於穿黏膜投與之包含阿米替林之組合物，該組合物包含約2 mg至約25 mg之阿米替林或其鹽，該組合物提供在投與後約0.05小時至約2.5小時約20 ng/mL至約200 ng/mL之阿米替林 $C_{\max}$ 及在投與後約22小時至約26小時約1 ng/mL至約5 ng/mL之最小阿米替林血漿濃度，其中該組合物係經4天或更長時間之每日投與來投與。

128. 一種減輕人類患者之纖維肌痛症狀之方法，其包含投與包含約2 mg至約25 mg之阿米替林或其鹽之穿黏膜劑量調配物，該調配物提供在投與後約0.05小時至約2.5小時約20 ng/mL至約200 ng/mL之阿米替林 $C_{\max}$ 及在投與後約22小時至約26小時約1 ng/mL至約5 ng/mL之最小血漿濃度，其中該調配物係經4天或更長時間之每日投與來投與，且其中在睡眠之2小時內投與該調配物。

129. 如實施例1至14中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後20分鐘具有大於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

130. 如實施例1至14中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後20分鐘具有大於或等於 $157.60 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

131. 如實施例1至14中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後30分鐘具有 $2.5 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

132. 如實施例1至14中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後45分鐘具有大於或等於 $3.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

133. 如實施例1至14中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後60分鐘具有大於或等於 $4.2 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

134. 如實施例1至14中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後2小時具有大於或等於 $6.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

135. 如實施例1至14中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後2.5小時具有大於或等於 $6.5 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

136. 如實施例1至14中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該環苳普林或阿米替林在投與後3小時具有大於或等於 $7.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

137. 如實施例1至32中任一實施例之組合物，其中該環苳普林係以2.8 mg之量存在。

138. 如實施例1至32中任一實施例之組合物，其中該環苳普林係以5.6 mg之量存在。

139. 如實施例1至32中任一實施例之組合物，其中該環苳普林係以小於約9 mg之量存在。

140. 如實施例62至77中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後20分鐘具有大於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之

dnC*。

141. 如實施例62至77中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後30分鐘具有大於或等於 $2.5 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

142. 如實施例62至77中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後45分鐘具有大於或等於 $3.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

143. 如實施例62至77中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後1小時具有大於或等於 $4.2 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

144. 如實施例62至77中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後2小時具有大於或等於 $6.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

145. 如實施例62至77中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後2.5小時具有大於或等於 $6.5 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

146. 如實施例62至77中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後2.5小時具有大於或等於 $727.67 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

147. 如實施例62至77中任一實施例之方法，其中該環苳普林或阿米替林在投與後3小時具有大於或等於 $7.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 之dnC*。

148. 如實施例1至38中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供大於或等於2 ng/mL之環苳普林C_{max}。

149. 如實施例1至43中任一實施例之組合物，其中當藉由穿黏膜吸收投與時，該組合物提供高於在即將投與前個體中之環苳普林之基

線含量大於或等於2 ng/mL之環苳普林 C_{max} 。

【圖式簡單說明】

圖1a繪示在禁食條件下利用5 mg之環苳普林HCl立即釋放錠劑經口(PO)治療後10個健康人類受試者中之平均血漿環苳普林濃度 $\pm$ 標準偏差及平均血漿去甲環苳普林濃度 $\pm$ 標準偏差之線形圖。

圖1b繪示在禁食條件下利用5 mg之環苳普林HCl立即釋放錠劑PO治療後10個健康人類受試者中之平均血漿環苳普林濃度 $\pm$ 標準偏差及平均血漿去甲環苳普林濃度 $\pm$ 標準偏差之對數圖。

圖2繪示雌性比格魯犬血漿中之平均環苳普林濃度 $\pm$ 標準偏差隨時間之線形圖。環苳普林係藉由鼻胃(NG)管經口(PO)投與至胃中、經舌下投與或經靜脈內(IV)投與。

圖3繪示雌性比格魯犬血漿中之平均環苳普林濃度 $\pm$ 標準偏差隨時間之半對數圖。環苳普林係藉由NG管經口(PO)投與、經舌下投與或經靜脈內投與。

圖4繪示在IV投與環苳普林HCl後雌性比格魯犬血漿中之平均環苳普林濃度 $\pm$ 標準偏差-時間曲線，其將利用異丙酚(propofol)進行前驅麻醉及不進行前驅麻醉之經治療犬之平均值(IV調查)與來自圖2中IV數據之犬之平均值相比較。

圖5繪示在舌下投與環苳普林HCl溶液後雌性比格魯犬血漿中之平均環苳普林濃度 $\pm$ 標準偏差-時間曲線，其將利用異丙酚進行前驅麻醉及不進行前驅麻醉之經治療犬之平均值(舌下調查)與來自圖2中舌下數據之犬之平均值相比較。

圖6繪示雌性比格魯犬血漿中之平均環苳普林濃度 $\pm$ 標準偏差隨

時間之線形圖。環苳普林係於含有或缺少鹼化劑 K_2HPO_4 之錠劑中經舌下投與。

圖7繪示雌性比格魯犬血漿中之平均環苳普林濃度 $\pm$ 標準偏差隨時間之對數圖。環苳普林係於具有及不具有鹼化劑 K_2HPO_4 之錠劑中經舌下投與。

圖8繪示顯示在向人類投與之環苳普林HCl之研究期間所實施之每日評估之圖表。

圖9繪示顯示在向人類PO投與5 mg環苳普林HCl立即釋放錠劑後之研究期間所實施之每小時評估之圖表。

圖10繪示顯示在投與舌下(SL，僅受試者7)、經口(PO，群組平均值)及靜脈內(IV，群組平均值)劑量之環苳普林後0 hr至1 hr之環苳普林血漿濃度-時間曲線之圖表。

圖11繪示顯示在投與舌下(僅受試者7)、經口(群組平均值)及靜脈內(群組平均值)劑量之環苳普林後0 hr至24 hr之環苳普林血漿濃度-時間曲線之圖表。

圖12繪示顯示在投與pH 7.1 (除受試者7及10以外所有受試者之平均值)、pH 3.5 (除受試者4以外所有受試者之平均值)之舌下環苳普林及經口(群組平均值)環苳普林後0 hr至24 hr之平均環苳普林血漿濃度-時間曲線之圖表。

圖13繪示顯示在投與舌下(僅受試者7)、經口(群組平均值)及靜脈內(群組平均值)劑量之環苳普林後0 hr至24 hr之去甲環苳普林血漿濃度-時間曲線之圖表。

圖14繪示顯示在投與2.4 mg (圖14a)及4.8 mg (圖14b)之舌下環苳

普林及5 mg之經口環苳普林後0 hr至2 hr之環苳普林血漿濃度之圖表。

圖15繪示顯示在投與4.8 mg之舌下環苳普林及5 mg之經口環苳普林後0 hr至8 hr之環苳普林血漿濃度之圖表。

圖16繪示顯示在投與2.4 mg及4.8 mg之舌下環苳普林後0 hr至8 hr之環苳普林血漿濃度之圖表。

圖17繪示顯示在投與2.4 mg含及不含磷酸鹽之舌下環苳普林後0 hr至2 hr (圖17a)及0 hr至8 hr (圖17b)之環苳普林血漿濃度之圖表。

圖18繪示環苳普林(圓形)及去甲環苳普林(三角形)於人類中樞神經系統中所表現之血清素(5-HT_{1A}，圖18a；5-HT_{2A}，圖18b；5-HT_{2B}，圖18c；5-HT_{2C}，圖18d；)、組胺H₁ (H₁) (圖18e)、腎上腺素 α_{1A} (α_{1A}) (圖18f)、毒蕈鹼M₁ (M₁) (圖18g)及多巴胺(dopamine) D₁ (D₁) (圖18h)受體上之平衡結合研究。

圖19繪示環苳普林(圓形)及去甲環苳普林(三角形)於人類中樞神經系統中所表現之去甲腎上腺素(NE)、5-HT及多巴胺(D)轉運體上之平衡結合研究。

圖20繪示環苳普林(圓形)及去甲環苳普林(三角形)於人類中樞神經系統中所表現之血清素(5-HT_{1A}，圖20a；5-HT_{2A}，圖20b；5-HT_{2B}，圖20c；5-HT_{2C}，圖20d)、組胺H₁ (H₁) (圖20e)、腎上腺素 α_{1A} (α_{1A}) (圖20f)、毒蕈鹼M₁ (M₁) (圖20g)及多巴胺D₁ (D₁) (圖20h)受體上之G蛋白依賴性信號轉導研究。

圖21繪示環苳普林(圓形)及去甲環苳普林(三角形)於人類中樞神經系統中所表現之血清素(5-HT_{2A}) (圖21d)、組胺H₁ (H₁) (圖21a)、腎

上腺素 α_{1B} (α_{1A}) (圖21b)及毒蕈鹼 M_1 (M_1) (圖21c)受體上之非G蛋白依賴性信號轉導研究。

【實施方式】

其他申請案之交叉參考

本申請案主張2012年6月15日申請之美國臨時申請案61/660,593、2012年7月3日申請之美國臨時申請案61/667,774、2012年11月12日申請之美國臨時申請案61/725,402及2013年3月15日申請之美國臨時申請案61/792,900之優先權。該等申請案之揭示內容以引用的方式全文併入本文中。

除非本文另有定義，否則本申請案中所使用之科學及技術術語應具有熟習此項技術者通常理解之含義。一般而言，本文中所闡述與藥理學、細胞與組織培養、分子生物學、細胞與癌症生物學、神經生物學、神經化學、病毒學、免疫學、微生物學、遺傳學及蛋白質與核酸化學結合使用之命名法及該等領域之技術為業內所熟知且常用之彼等。

除非另有說明，否則通常根據業內熟知且在整個本說明書中所引用並論述之各種一般及更具體參考文獻中所闡述之習用方法實施本發明之方法及技術。

本文所使用之化學術語係根據業內習用用法使用，如「The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms」，Parker S.編輯，McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985)所例示。

本申請案中所提及之以上及任何其他出版物、專利及公開專利申請案中之所有均明確地以引用的方式併入本文中。若出現矛盾，則

以本說明書(包括其具體定義)為準。

在整個本說明書中，詞語「包含」(「comprise」)或其變化形式(例如，「comprises」或「comprising」)將理解為暗指包括所述整數(或分量)或整數(或分量)之群組而非排除任何其他整數(或分量)或整數(或分量)之群組。

除非上下文另外明確指明，否則單數形式「一」(「a」、「an」)及「該」包括複數。

術語「包括」係用於意指「包括但不限於」。「包括」及「包括但不限於」可互換使用。

「患者」、「受試者」或「個體」可互換使用，且係指人類或非人類動物。該等術語包括哺乳動物，例如人類、靈長類動物、家畜(包括牛、豬等)、伴侶動物(例如犬、貓等)及齧齒類動物(例如小鼠及大鼠)。

「治療」病狀或患者係指採取措施以獲得有益或期望結果，包括臨床結果。有益或期望臨床結果包括(但不限於)一或多種與本文所闡述疾病或病狀相關之症狀之緩和或改善。

向受試者「投與」物質、化合物或藥劑或「其之投與」可使用熟習此項技術者所已知之各種方法中之一者來實施。例如，化合物或藥劑可經舌下或可經鼻內、藉由吸入至肺內或經直腸投與。投與亦可實施(例如)一次、複數次及/或在一或多個延長之時期內實施。在一些態樣中，投與包括直接投與(包括自投)與及間接投與(包括開藥之行為)二者。例如，如本文中所使用，指導患者自投與藥物或由另一個人投與藥物及/或向患者提供藥物處方之內科醫師向該患者投與該藥

物。

本發明提供用於投與化合物供穿黏膜吸收之組合物及方法。該等組合物及方法與經口投與化合物相比較具有許多驚人藥物動力學益處，此顯著導致化合物於胃、小腸及結腸中之吸收。

本文中所闡述之每一實施例可個別地或與本文中所闡述之任一其他實施例組合使用。

化合物

可用於本發明實施例之化合物包括環苳普林及阿米替林。在某些實施例中，該等化合物係經微粉化。在替代實施例中，該等化合物未經微粉化。在一些實施例中，該等化合物可以一或多種晶體同種型存在。

本文中所使用之「環苳普林」包括環苳普林及環苳普林之醫藥上可接受之鹽(例如環苳普林HCl)。在一些實施例中，環苳普林可藉由共價添加離胺酸或藉由與結合白蛋白來修飾。

本文中所使用之「阿米替林」包括阿米替林及阿米替林之醫藥上可接受之鹽(例如阿米替林HCl)。在一些實施例中，阿米替林可藉由共價添加離胺酸或藉由與結合白蛋白來修飾。

劑量

藥物或藥劑之「治療有效量」係當向受試者投與時將具有預期治療效應(例如減輕纖維肌痛或創傷後壓力疾患(PTSD)之症狀或治療纖維肌痛或創傷後壓力疾患(PTSD)之發展)之藥物或藥劑之量。完全治療效應不必藉由投與一個劑量而發生，且可僅在投與一系列劑量後發生。通常，可不定期地實施環苳普林療法以緩和所關注之症狀，且

可改變投藥頻率以根據需要進行投藥。因此，可在一或多次投與中投與治療有效量。受試者所需要之精確有效量將取決於(例如)受試者之大小、健康及年齡、認知損害之性質及程度、及經選擇用於投與之治療法或治療法組合，及投與模式。熟習此項技術者可容易地藉由常規實驗確定給定情況之有效量。通常，向受試者投與之環苳普林或阿米替林之治療有效量係介於0.1 mg與20.0 mg之間、介於0.1 mg與5.0 mg之間、介於0.1 mg與4.0 mg之間、或介於0.1 mg與3.0 mg之間、或介於1 mg與50 mg之間或介於1 mg與75 mg之間。在一些實施例中，治療有效量為約0.1 mg、0.5 mg、1.0 mg、1.1 mg、1.2 mg、1.3 mg、1.4 mg、1.5 mg、1.6 mg、1.7 mg、1.8 mg、1.9 mg、2.0 mg、2.1 mg、2.2 mg、2.3 mg、2.4 mg、2.5 mg、2.6 mg、2.7 mg、2.8 mg、2.9 mg、3.0 mg、3.1 mg、3.2 mg、3.3 mg、3.4 mg、3.5 mg、3.6 mg、3.7 mg、3.8 mg、3.9 mg、4.0 mg、4.1 mg、4.2 mg、4.3 mg、4.4 mg、4.5 mg、4.6 mg、4.7 mg、4.8 mg、4.9 mg、5.0 mg、5.1 mg、5.2 mg、5.3 mg、5.4 mg、5.5 mg、6.0 mg、6.5 mg、7.0 mg、7.5 mg、8.0 mg、8.5 mg、9.0 mg、9.5 mg、10.0 mg、11.0 mg、12.0 mg、13.0 mg、14.0 mg、15.0 mg、16.0 mg、17.0 mg、18.0 mg、19.0 mg或20.0 mg。在一些實施例中，治療有效量為約21.0 mg、22.0 mg、23.0 mg、24.0 mg、25.0 mg、26.0 mg、27.0 mg、28.0 mg、28.0 mg、29.0 mg、30.0 mg、31.0 mg、32.0 mg、33.0 mg、34.0 mg、35.0 mg、36.0 mg、37.0 mg、38.0 mg、39.0 mg、40.0 mg、41.0 mg、42.0 mg、43.0 mg、44.0 mg、45.0 mg、46.0 mg、47.0 mg、48.0 mg、49.0 mg或50.0 mg。在一些實施例中，阿米替林係以1 mg至25 mg、例如1

mg至10 mg之量存在於本發明組合物中。在某些實施例中，阿米替林係以約8 mg、小於約16 mg、約16 mg或小於約24 mg之量存在。

投與

向受試者投與物質、化合物或藥劑之適當方法將取決於(例如)受試者之年齡、在投與時受試者活動抑或不活動、在投與時受試者是否正在經歷疾病或病狀之症狀、症狀之程度以及化合物或藥劑之化學及生物性質(例如溶解度、消化率、生物可用度、穩定性及毒性)。在一些實施例中，投與該化合物用於穿黏膜吸收。在不進行實驗之情況下無法預測本發明化合物之藉助穿黏膜遞送之吸收性質。本發明化合物之用於穿黏膜吸收之適宜性係驚人特徵。穿黏膜吸收可藉助任何黏膜進行。實例性黏膜包括口腔黏膜(例如頰黏膜及舌下黏膜)、鼻黏膜、直腸黏膜及肺黏膜。在一些實施例中，組合物適宜用於黏膜投與。在一些實施例中，組合物係調配用於穿黏膜吸收。

投與用於穿黏膜吸收之組合物之方法為業內所熟知。例如，組合物可藉助經頰錠劑、菱形錠劑、經頰粉劑及經頰噴霧液投與用於經頰吸收。組合物可藉助舌下錠劑、舌下薄膜、液體、舌下粉劑及舌下噴霧液投與用於舌下吸收。組合物可藉助鼻噴霧投與用於鼻內吸收。組合物可藉助霧化組合物及可吸入乾燥粉劑投與用於肺部吸收。當經由噴霧或霧化組合物投與時，組合物可利用鹽水製備成溶液，採用苧醇或其他適宜防腐劑，或包括吸收促進劑(增強生物可用度)、碳氟化合物及/或其他增溶劑或分散劑。

劑量及投藥方案可由熟習此項技術者根據治療受試者之需要來確定。熟習此項技術者可考慮如下因素：例如受試者之年齡或體重、

所治療之疾病或病狀之嚴重性及受試者對治療之反應。可(例如)根據需要或每日投與本發明組合物。在一些實施例中，可在即將睡眠之前或在睡眠前若干小時投與組合物。睡眠前投與可因在所治療之疾病或病狀之症狀發作前提供治療效應而為有益的。可在不同時期內進行投藥。例如，投藥方案可持續1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週或更長時間。在一些實施例中，投藥方案可持續1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。

治療用途

本發明化合物可用於治療或預防纖維肌痛症候群(亦稱為纖維組織炎)之發展(例如參見Moldofsky等人，J Rheumatol 38(12):2653-2663 (2011)及Thomas, J Rheumatol 38(12):2499-2500 (2011))。纖維肌痛為慢性非發炎性風濕疾患。美國風濕病學會(The American College of Rheumatology，ACR)於1990年發佈纖維肌痛之分類準則(Wolfe, F.等人，Arthritis and Rheumatism 33:160-172 (1990))。隨後，發佈對ACR準則之修改(Wolfe等人，J Rheumatol 38(6):1113-22 (2011))。診斷準則亦已由稱為「風濕病臨床試驗之結果量測」(「Outcome Measures in Rheumatology」 clinical trials)或OMERACT之工作組之國際網絡發佈(Mease P,等人，J Rheumatol. 2009;36(10):2318-29)。纖維肌痛傳統上係以僵硬性或彌散性疼痛、痛、肌肉酸痛、睡眠障礙或疲勞為特徵。疼痛通常為廣泛性的，且通常位於具體「壓痛點」，當碰觸時其可引起廣泛性疼痛及肌肉痙攣。其他症狀包括精神及情緒障礙(例如較差注意力及易怒)、神經精神性症候群(例如抑鬱及焦慮)、關節腫

脹、頭痛、麻木。纖維肌痛係與睡眠不解乏、疲倦、嗜眠、逆流、精神模糊及認知損害(包括多任務處理困難)相關。纖維肌痛亦經常與睡眠疾患、疲勞、非恢復性睡眠、焦慮及抑鬱共存。本發明之組合物及方法可用於治療上文所識別病狀中之任一者及其任一組合。

一些從業醫師進一步將纖維肌痛分成兩類-原發性或繼發性-相伴纖維肌痛。通常，原發性纖維肌痛症候群可視為在不存在另一顯著病狀之情況下發生之纖維肌痛，而繼發性-相伴纖維肌痛可視為在存在另一顯著醫學疾患之情況下發生之纖維肌痛，該另一顯著醫學疾患可已由患者之纖維肌痛引起或或僅與其相關。繼發性或相伴纖維肌痛可包括患有經典或明確的類風濕性關節炎、膝或手之骨關節炎、下背疼痛症候群、頸部疼痛症候群、癌痛症候群、顳顎關節疾患、偏頭痛、停經、創傷後壓力疾患及間質性膀胱炎或疼痛膀胱症候群(或其組合)之患者中之纖維肌痛。

本發明化合物亦可用於治療或預防創傷事件後PTSD症狀之發展(起始、鞏固或延續)。創傷事件係定義為涉及實際或有可能的死亡或嚴重損傷或對身體完整性之其他威脅的直接個人經驗；或目擊之事件涉及死亡、損傷或對另一個人之身體完整性之威脅；或瞭解到家庭成員或其他親密夥伴所經歷之意外或暴力死亡、嚴重傷害，或死亡或損傷之威脅。直接經歷之創傷事件包括(但不限於)軍事作戰、暴力個人侵害(性侵害、身體攻擊、盜竊、行兇搶劫)、被綁架、被當作人質、恐怖襲擊、折磨、監禁為戰俘或監禁於集中營中、自然或人為災害、嚴重的汽車事故或被診斷有威脅生命之疾病。對於兒童，性創傷事件可包括無威脅性或實際暴力或損傷之發育不適當之性經驗。目擊事件

包括(但不限於)觀察到另一人因暴力侵害、事故、戰爭或災害而受到嚴重損傷或非自然死亡，或意外目擊死屍或身體部分。所獲悉之其他人所經歷之事件可包括(但不限於)家庭成員或親密朋友所經歷之暴力個人侵害、嚴重事故或嚴重損傷、獲悉家庭成員或親密朋友之突發、意外死亡，或獲悉其孩子患有威脅聲明之疾病。當壓力源為人為設計(例如折磨或強姦)時，該疾患可尤為嚴重或持久。**PTSD**症狀之起始通常在創傷事件後立即發生，在此期間**PTSD**之症狀出現並變得愈來愈嚴重。**PTSD**如何發展之一種理論為存在一種「獲悉」或加固過程，在此期間創傷記憶根植於心裏。由於該等記憶變得更穩固(稱為鞏固之過程)，故諸如瞬間重曆其境及夢魘等症狀在嚴重性及頻率方面增加。在此關鍵時間期間之干擾可防止一些患者患上完全型**PTSD**。**PTSD**症狀之鞏固通常發生在創傷事件後之數週或數月期間。個人對彼事件之記憶可鞏固成以增加之頻率重新經歷之極生動且具體之記憶，例如瞬間重曆其境或夢魘。在此期間，過度反應症狀及回避性行為可變得愈來愈嚴重且失能。在創傷記憶被鞏固後，可發生**PTSD**症狀之延續，且再經歷症狀(瞬間重曆其境及夢魘)及過度反應症狀變得持久，並保持於在功能上使患者失能之位準下。

本發明之組合物及方法可用於在創傷事件後以不同時間間隔治療不同時期之**PTSD**發展。例如，治療**PTSD**之起始期可需要在創傷事件後不久(例如在第一週內、在第二週內、在第三週內或在第四週內或更遲)投與本發明組合物。相比之下，當治療**PTSD**之鞏固期時，熟習此項技術者可能夠在創傷事件後稍後且在症狀發展期間後期(例如在第一個月內、在第二個月內或在第三個月內或更遲)投與本發明組

合物。PTSD之延續期可利用在創傷事件後3個月或更長時間(例如在第三個月內、在第四個月內、在第五個月內或更遲)所投與之本發明組合物來治療。由於在起始、鞏固或延續期進行治療，PTSD症狀將得以改善或消除。

本發明之組合物及方法亦可用於治療創傷性腦損傷(TBI)。TBI係與睡眠疾患、睡眠障礙、疲勞、非恢復性睡眠、焦慮及抑鬱相關。本發明之組合物及方法亦可用於與治療TBI組合或獨立於其來治療以上病狀中之任一者。

本發明之組合物及方法亦可用於治療慢性創傷性腦病(CTE)。CTE係與睡眠疾患、睡眠障礙、疲勞、非恢復性睡眠、焦慮及抑鬱相關。本發明之組合物及方法亦可用於與治療CTE組合或獨立於其來治療以上病狀中之任一者。

本發明之組合物及方法可用於治療睡眠疾患或睡眠障礙。「睡眠疾患」可係四種主要睡覺功能障礙類別中之任一者(DSM-IV，第551頁至第607頁；亦參見The International Classification of Sleep Disorders: (ICSD) Diagnostic and Coding Manual, 1990, American Sleep Disorders Association)。一種類別(原發性睡眠疾患)包含並非由另一精神疾患、物質或一般醫學病狀所導致之睡眠疾患。其包括(但不限於)原發性失眠、原發性睡眠過度、發作性睡病、晝夜節律性睡眠疾患、夢魘疾患、睡眠驚恐疾患、夢遊疾患、REM睡眠行為疾患、睡眠麻痺、日/夜顛倒及其他相關疾患；物質誘導之睡眠疾患；及由一般醫學病狀導致之睡眠疾患。原發性失眠非恢復性睡眠係由DSM-IV-TR闡述為一類原發性失眠，其中主要問題係醒來感覺不解乏(unrefreshed

或nonrefreshed)。第二類別包含可歸因於物質(包括醫藥及濫用藥物)之彼等睡眠疾患。第三類別包含由一般醫學病狀對睡眠/喚醒系統之效應引起之睡眠障礙。第四類別之睡眠疾患包含由可辨識精神疾患(例如情緒或焦慮疾患)造成之彼等。第五類別之睡眠疾患包含闡述為非恢復性睡眠之彼等。非恢復性睡眠之一種定義在DSM-IV-TR中係定義為原發性失眠(A1.3)，其中主要問題係醒來感覺不解乏。每一類別之睡眠疾患之症狀為業內已知。「睡眠障礙」可係解乏睡眠之損害。可基於患者對醒來後疲勞之自我闡述的感覺或患者對較差品質睡眠之報告進行此一臨床診斷。良好品質睡眠之該等妨礙可闡述為可與以下相關之淺眠或頻繁醒來：非REM睡眠中循環交替模式(CAP) A2或A3速率或循環持續時間之增加或經正規化CAP A2 + A3(其係藉由CAP (A2+A3)/CAP (A1+A2+A3)來測定)之增加(例如參見Moldofsky等人，J Rheumatol 38(12):2653-2663 (2011) 及 Thomas, J Rheumatol 38(12):2499-2500 (2011))、非REM睡眠中之 α 節律污染或在深度身體恢復性睡眠期間缺少 δ 波。該等「睡眠障礙」可或可不上升至DSM-IV中所定義之「睡眠疾患」之位準，但其可共同分享一或多種症狀。睡眠障礙之症狀為業內所已知。已知症狀尤其為在醒著時昏沉或迷糊感覺、疲倦、精疲力盡的感覺及難以集中精力。可利用本發明之方法及組合物治療之睡眠相關病狀尤其為睡眠異常(例如內因性睡眠疾患，例如睡眠狀態錯覺、精神生理性失眠、特發性失眠、阻塞性睡眠呼吸中止症候群、中樞性睡眠呼吸中止症候群、中樞性肺泡換氣不足症候群、多動腿症候群及週期性肢體抽動疾患；外因性睡眠疾患，例如環境性睡眠疾患、調適性睡眠疾患、設定限制性睡眠疾患、興奮劑依賴

性睡眠疾患、酒精依賴性睡眠疾患、毒素誘發性睡眠疾患、入睡相關性疾患、催眠依賴性睡眠疾患、不適當的睡眠衛生、高空性失眠、睡眠不足症候群、夜食症候群及夜飲症候群；及晝夜節律性睡眠疾患，例如時差症候群、延遲睡眠階段症候群、進階睡眠階段症候群、輪班工作睡眠疾患、非24小時睡眠-喚醒疾患及不規律睡眠-喚醒模式)、異睡症(例如覺醒性疾患，例如夢遊、意識不清的覺醒及睡眠驚恐；及睡眠-喚醒過渡期的疾患，例如節律性運動疾患、夢囈及睡驚及夜間腿部痛性痙攣)及與醫學或精神病狀或疾患相關之睡眠疾患。

鹼化劑

本發明組合物除了可用於本發明組合物之化合物之外可包括鹼化劑。本文所使用之「鹼化劑」係指提高含有可用於本發明之組合物及方法之化合物(例如環苳普林HCl或阿米替林HCl)之溶液之pH的藥劑(例如提高黏膜表面附近液體之局部pH之物質，包括磷酸二氫鉀(磷酸一鉀、單鹼性磷酸鉀、 KH_2PO_4)、磷酸氫二鉀(磷酸二鉀、二鹼性磷酸鉀、 K_2HPO_4)、磷酸三鉀(K_3PO_4)、磷酸二氫鈉(磷酸一鈉、單鹼性磷酸鈉、 NaH_2PO_4)、磷酸氫二鈉(磷酸二鈉、二鹼性磷酸鈉、 Na_2HPO_4)、磷酸三鈉(Na_3PO_4)、碳酸氫鹽或碳酸鹽、檸檬酸二鉀、檸檬酸三鉀、檸檬酸二鈉、檸檬酸三鈉、硼酸鹽、氫氧化物、矽酸鹽、硝酸鹽、溶解氨、一些有機酸之共軛鹼(包括碳酸氫鹽)及硫化物)。所關注溶液為覆蓋黏膜之水性材料層。因此，鹼化劑有時為錠劑中之成份(及賦形劑)，且鹼化劑在錠劑分散於黏液材料中時、在調配物各部分溶解於黏液材料中時及在錠劑溶解於黏液材料中之後的一段時間期間發揮其作用。驚人地，將鹼化劑添加至本發明組合物中改良該組合

物之藥物動力學性質。此係由作為可用於本發明之方法及組合物中之一特定化合物之環苳普林HCl來例示。對環苳普林HCl具有特定效應之鹼化劑為磷酸氫二鉀(K_2HPO_4)。對環苳普林HCl具有特定效應之另一鹼化劑為磷酸二氫鉀(KH_2PO_4)。對環苳普林HCl具有特定效應之另一鹼化劑為磷酸氫二鈉(Na_2HPO_4)。對環苳普林HCl具有特定效應之另一鹼化劑為檸檬酸三鉀。對環苳普林HCl具有特定效應之另一鹼化劑為檸檬酸三鈉。在一些實施例中，阿米替林HCl為可用於本發明之方法及組合物中之特定化合物。對阿米替林HCl具有特定效應之鹼化劑為 K_2HPO_4 。對阿米替林HCl具有特定效應之另一鹼化劑為 Na_2HPO_4 。對阿米替林HCl具有特定效應之另一鹼化劑為 KH_2PO_4 。對阿米替林HCl具有特定效應之另一鹼化劑為檸檬酸三鉀。對阿米替林HCl具有特定效應之另一鹼化劑為檸檬酸三鈉。

環苳普林HCl之胺基團在25°C下具有大約8.5之酸離解常數(或pKa)，此指示在pH 8.5下，該化合物係50%經電離或質子化(且50%未經電離或游離鹼)(M. L. Cotton、G. R. B. Down, Anal. Profiles Drug Subs. 17, 41-72 (1988))。10 gm/100 mL (0.32莫耳濃度(molar))至30 gm/100 mL (0.96莫耳濃度)之環苳普林HCl之水溶液之pH係介於大約3.1與3.3之間，從而提供其中幾乎所有環苳普林係經電離且可溶之狀態。瞭解此知識之熟習此項技術者將由此指望將環苳普林維持於較低pH下，從而使其溶解度最大化。然而，由於其電荷，經電離環苳普林可不具有藉由且越過黏膜表面之最佳吸收。此問題係藉由組合環苳普林與鹼化劑來解決。的確，已發現組合環苳普林HCl與鹼化劑(例如磷酸氫二鉀(K_2HPO_4)或磷酸二氫鉀(KH_2PO_4))改良用於穿黏膜吸收之

包含環苳普林之組合物之藥物動力學性質。在含有環苳普林及鹼化劑之經口及靜脈內溶液之實驗中，將pH調整至約pH 7.1至pH 7.4。在含有環苳普林及鹼化劑之錠劑調配物之實驗中，當將錠劑溶解於水中時，添加鹼化劑導致較高pH。組合環苳普林與鹼化劑亦增強環苳普林藉由穿黏膜吸收之攝取。諸如 K_2HPO_4 或 KH_2PO_4 等鹼化劑對包含環苳普林之組合物穿黏膜之藥物動力學性質之效應係顯著的，此乃因在7.4下以2.5 mg/ml存於溶液中且含有 K_2HPO_4 或 KH_2PO_4 之環苳普林HCl似乎接近於其飽和點(於其飽和點處，環苳普林脫離溶液或變得不可溶)，大概此乃因環苳普林游離鹼之濃度相對於經電離環苳普林而有所增加。不希望受理論限制，鹼化劑可增加黏膜附近之微環境之pH並在黏膜表面處將更多環苳普林變成未經電離或游離鹼狀態，此有助於驅動環苳普林越過黏膜並進入血流中，從而抵消由鹼化劑於黏膜附近溶液中之作用所造成之環苳普林溶解度之任何降低。不希望受理論限制，鹼化劑可創建涉及游離鹼之水合作用之過渡狀態，以使得游離鹼於在黏膜表面附近原位形成並越過黏膜。

可用於本發明之組合物及方法之鹼化劑可係增加含有可用於本發明之方法及組合物之化合物之溶液之pH的任何藥劑。實例性鹼化劑包括磷酸二氫鉀(磷酸一鉀、單鹼性磷酸鉀、 KH_2PO_4)、磷酸氫二鉀(磷酸二鉀、二鹼性磷酸鉀、 K_2HPO_4)、磷酸三鉀(K_3PO_4)、磷酸二氫鈉(磷酸一鈉、單鹼性磷酸鈉、 NaH_2PO_4)、磷酸氫二鈉(磷酸二鈉、二鹼性磷酸鈉、 Na_2HPO_4)、磷酸三鈉(Na_3PO_4)、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈣、碳酸氫鈣、TRIS緩衝液、碳酸鉀、碳酸氫鉀、乙酸鉀、乙酸钠、檸檬酸鉀及檸檬酸鈉。在一些實施例中，本發明組合物具有

1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1.7、1.8、1.9或2.0之化合物(例如環苳普林或阿米替林)對鹼化劑之莫耳比。在一些實施例中，環苳普林 HCl (2.4 mg, MW 275.387)對K₂HPO₄ (1.05 mg, MW 174.2)之比為0.69。

環苳普林及阿米替林代謝

在於人類中靜脈內(IV)濃注投與後環苳普林迅速地在脈管系統分佈(Hucker等人，J Clin Pharmacol 17:719-727 (1977)；Hucker等人，Drug Metab Dispos 6:659-672 (1978)；Till等人，Annu Rev Pharmacol Toxicol 40:581-616 (2000)；及Winchell等人，J Clin Pharmacol 42:61-69 (2002))。在3分鐘至30分鐘內環苳普林於血漿中之量為小於每一輸注劑量之理論初始濃度(C_{init})之5%，且3分鐘時間點產生相對較高C_{init}。此資訊合起來顯示，環苳普林迅速地在血漿中分配。由於大於95%之所注射環苳普林在上述四次研究中之每一者之第一時間點之前自血漿清除，故其並不提供關於在血漿中分佈之IV環苳普林之第一階段之半衰期的資訊，唯有確定第一階段之半衰期之上限明顯地小於3分鐘至5分鐘。

阿米替林在結構上與環苳普林相關，且與環苳普林之不同在於在化學上在中央環庚基環中缺少C10-C11雙鍵。然而，化學結構之變化可影響藥物對正常或病變組織以及吸收、配置、代謝及分泌之作用。阿米替林及其去甲基代謝物去甲替林(nortriptyline)分別為三環抗抑鬱劑(TCA) Elavil®及Pamelor®之活性醫藥成份。諸如環苳普林等阿米替林迅速地在血漿中分配。環苳普林或阿米替林之IV投與或阿米替林之IV投與之藥物動力學可藉由含有血漿「中央」隔室及「周邊」

隔室之二隔室模型來闡述。

環苳普林或阿米替林在已經測試之任一調配物中對於纖維肌痛而言均非有效的長期治療，例如目前可用調配物在6個月治療中無效 (Carette, S. Arthritis Rheum. 1994 Jan;37(1):32-40)。環苳普林在12週研究中對於纖維肌痛而言並非有效治療 (Bennett 等人， Arthritis Rheum.31: 1535-1542 (1988))。一般而言，不推薦環苳普林用於長期使用。假設疲勞、嗜睡及昏沉之副效應壓倒環苳普林或阿米替林之治療效應，但尚不知如何縮短環苳普林或阿米替林之血漿半衰期。另外，首次顯示環苳普林之無效可歸因於環苳普林藉由肝之代謝。儘管已知阿米替林可代謝成去甲替林，且已報告去甲替林之經延遲血漿半衰期 (Bhatt, Biomed Chromatogr 24(11):1247-54 (2010))，但不瞭解去甲替林累積可降低睡前阿米替林作為慢性治療之效力之方式。

環苳普林可廣泛代謝，且在人類中主要藉由腎以N+-葡萄糖醛酸酐偶聯物分泌。分子中脂肪族四級胺基團之葡萄糖醛酸苷化導致四級銨連接之葡萄糖醛酸酐代謝物(即N+-葡萄糖醛酸酐) (Hucker等人， Drug Metab Dispos 6:659-672 (1978)； Hawes, Drug Metab Dispos 26:830-837 (1998))。相比於環苳普林，已更詳細地且在最近一些時間研究阿米替林，且發現酶UDP-葡萄糖醛酸苷基-轉移酶(UGT) UGT2B10為高親和力組份(Zhou等人， Drug Metab Dispos 38:863-870 (2010))，而UGT1A4為人類肝微粒體(HLM)中用於葡萄糖醛酸苷化之低親和力酶 (Breyer-Pfaff 等人， Drug Metab Dispos 25:340-345 (1997)； Nakajima等人， Drug Metab Dispos 30:636-642 (2002))。有可能環苳普林係由UGT2B10且在較小程度上由UGT1A4以類似方式代謝

為環苳普林-N+-葡萄糖醛酸酐。

環苳普林亦係主要由肝酶P450 3A4及1A2 N-去甲基化為3-(5H-二苯并[a,d]環庚烯-5-亞基)-N-甲基-1-丙胺(去甲環苳普林) (Wong等人, J Anal Toxicol 19:218-224 (1995))。阿米替林以類似方式經受P450介導之至去甲替林之N-去甲基化。去甲替林佔以單一劑量或慢性攝入阿米替林之受試者中之血漿阿米替林加去甲替林含量之相當大百分比, 而除在劑量過度之情形下以外未預先量測人類血漿中之去甲環苳普林 (Hucker等人, Drug Metab Dispos 6:659-672 (1978); Wong等人, J Anal Toxicol 19:218-224 (1995))。

先前, 已實施並公開許多顯示與中樞神經系統周邊組織中之各種受體結合之環苳普林、阿米替林及去甲替林的研究。吾人進行該等分子(環苳普林、阿米替林及去甲替林)以及去甲環苳普林(據吾人所知其以前從未研究過)之結合親和力之系統分析, 並測定該等分子於各種受體上之 K_i 。以藉由闡述於以下之方法研究與以下活體結合之環苳普林、去甲環苳普林、阿米替林及去甲替林: 腎上腺素 α -2A (Langin等人, Eur J Pharmacol 167: 95-104 (1989)、-2B及-2C受體(Devedjian等人, Eur J Pharmacol 252: 43-49 (1994))、組胺H1受體(Smit等人, Brit. J. Pharmacol 117: 1071-1080 (1996))、蕁毒鹼M1及M2受體(Dorje等人, J Pharmacol Exp Ther 256: 727-733 (1991))及5-HT1A (Mulheron等人, J Biol Chem 269: 12954-12962 (1994))、5-HT2A (Bonhaus等人, Brit J Pharmacol 115: 622-628 (1995))及5-HT2C受體(Stam等人, Eur J Pharmacol 269:339-348 (1994))。結合常數 K_i 係列示於下表1中。在活體外, 環苳普林及去甲環苳普林呈現對以下受體之高親和力結合

(K_i)：5HT2a (5.2 nM及13 nM)及5HT2c (分別5.2 nM及43 nM)、 α -腎上腺素 α -1A (5.6 nM及34 nM)、 α -2B (K_i = 21 nM及150 nM)及 α -2C (K_i = 21 nM及48 nM)；H1 (1.3 nM及5.6 nM)；及M1 (7.9 nM及30 nM)。如環苳普林一樣，去甲環苳普林為5HT2a (IC_{50} = 92 nM)之 Ca^{+} 動員之功能性拮抗劑。環苳普林亦為5HT2b (IC_{50} = 100 nM)之拮抗劑。環苳普林及去甲環苳普林為5HT2c (IC_{50} = 0.44 μ M及1.22 μ M)及 α -2A (IC_{50} = 4.3 μ M及6.4 μ M)之功能性拮抗劑。相比之下，環苳普林及去甲環苳普林二者均為5HT1a (EC_{50} = 5.3 μ M及3.2 μ M)之功能性激動劑。環苳普林對5HT2b之拮抗劑活性係同與心瓣膜病變沒有任何關聯一致。已知5HT2a及H-1之拮抗劑對睡眠及睡眠維持具有效應。腎上腺素拮抗劑可對自主神經機能異常具有效應。

不希望受理論限制，假設與對纖維肌痛、PTSD、TBI及睡眠障礙之效應相關之環苳普林之原發性活性係與5-HT2a結合。在10個接受5 mg經口(PO)立即釋放環苳普林HCl之健康禁食受試者中經168 hr量測血漿環苳普林及去甲環苳普林。環苳普林之經口生物可用度係與所公開結果類似(C_{max} = 4.12 ng mL⁻¹， t_{max} = 3.5 h， $AUC_{0-\infty}$ = 103.1 ng hr mL⁻¹)，但血漿去甲環苳普林意外地較高且持久(C_{max} = 1.27ng mL⁻¹， t_{max} = 24.0 h， $AUC_{0-\infty}$ = 169.5 ng hr mL⁻¹)。首次計算在經口攝入5 mg環苳普林HCl之立即釋放錠劑後去甲環苳普林於人類血漿中之半衰期(72.8小時)，其顯著長於相同研究中環苳普林之半衰期(31.0小時)。

不希望受理論限制，假設對於睡前或每日一次使用(其中中療法目標係使環苳普林含量在一天內顯著改變)，去甲環苳普林之累積在經延長時期內干擾環苳普林治療之效力。在慢性睡前投藥方案中生物

活性去甲環苳普林之累積可影響對環苳普林療法之反應。不希望受理論限制，假設5-HT_{2A}及其他受體之慢性佔據導致控制神經元信息傳導及反應性之塑性之各種機制之適應。發現去甲環苳普林對於5-HT_{2a}具有13.2 nM K_i ，且環苳普林對於5HT_{2A}具有5.1 nM K_i ，此指示去甲環苳普林與環苳普林競爭結合至5-HT_{2A}。類似地，去甲替林對於5-HT_{2A}具有16 nM K_i ，且阿米替林對於5-HT_{2A}具有2.5 nM K_i ，此指示去甲替林與阿米替林競爭結合至5-HT_{2A}。儘管環苳普林及阿米替林係親和性比去甲環苳普林及去甲替林更強之5-HT_{2A}結合劑，但去甲環苳普林及去甲替林之濃度因其較長半衰期及累積而更大，尤其在按照每日投藥時間表重複投藥時。藉由投與用於穿黏膜吸收之環苳普林或阿米替林，該環苳普林或阿米替林避免肝中之首渡代謝，從而分別減少或消除在腸及肝中藉由p450代謝形成之去甲環苳普林或去甲替林。因此，環苳普林及阿米替林可在比目前可能的治療方案更久之治療方案期間有效投與，且不累積去甲基化代謝物。不希望受理論限制，假設去甲環苳普林及去甲替林之長半衰期係歸因於去甲環苳普林-N+-葡萄糖醛酸酐及去甲替林之不穩定性(在試圖合成去甲環苳普林-N+-葡萄糖醛酸酐時所觀測到)及可能地人類酶之失能，該等人類酶包括形成可於腎中分泌之-N+-葡萄糖醛酸酐代謝物之UDP-葡萄糖醛酸苷基-轉移酶(UGT) UGT2B10及UGT1A4。由於在治療投藥後未量測動物血漿中之去甲環苳普林且先前未知去甲環苳普林之長半衰期，且由於未知去甲環苳普林與CNS及周邊組織中之5-HT_{2A}或其他受體結合，故穿黏膜投藥對降低去甲環苳普林及增加環苳普林之治療潛能具有驚人且新穎的益處。相比之下，已知在攝入阿米替林或去甲替林後

去甲替林之長半衰期，且據信去甲替林於血漿中及於作用部位之長半衰期在治療抑鬱及嚴重抑鬱疾患中為優勢。

表1： 環苳普林、去甲環苳普林、阿米替林及去甲替林對各種受體之結合親和力

	Ki (nM)									
	α 2A	α 2B	α 2C	H1	M1	M2	5-HT1A	5-HT2A	5-HT2C	
環苳普林	360	21	25	1.3	7.9	250	1100	5.2	43	
去甲環苳普林	1800	150	48	5.6	30	76	76	13	43	
阿米替林	250	3.6	14	0.6	4.3	61	220	2.5	28	
去甲替林	1000	23	15	2.8	24	140	100	16	16	
	α 1A	α 1B	D1	D2S	D3	D4.4	D5	5-HT5A	5-HT6	5-HT7
環苳普林	5.6	9.1	12	120	34	180	60	730	480	67
去甲環苳普林	34	11	57	410	98	250	280	1600	1400	140

藥物動力學性質

除避免去甲環苳普林產生之益處以外，可用於本發明之組合物及方法之化合物之穿黏膜吸收對該化合物之藥物動力學性質具有許多有益效應。穿黏膜遞送允許本發明化合物比經口投與時更迅速地吸收，導致達環苳普林或阿米替林於血漿中之治療濃度之時間更短。在一些實施例中，本發明組合物於小於3.3小時、小於3小時、小於2.5小時、小於2小時、小於1小時、小於45分鐘、小於30分鐘或小於20分鐘處提供環苳普林或阿米替林於血漿中之治療濃度。在一些實施例中，本發明組合物於小於或等於3.3小時、小於或等於3小時、小於或等於2.5小時、小於或等於2小時、小於或等於1小時、小於或等於45分鐘、小於或等於30分鐘或小於或等於20分鐘之時間處提供相對於經口劑量環苳普林或阿米替林於血漿中增加之濃度。在一些實施例中，本

發明組合物於0分鐘至3.3小時、0分鐘至3小時、0分鐘至2.5小時、0分鐘至2小時、0分鐘至1小時、0分鐘至45分鐘、0分鐘至30分鐘或0分鐘至20分鐘之時間處提供相對於經口劑量環苳普林或阿米替林於血漿中增加之AUC。在一些實施例中，本發明組合物於小於或等於3.3小時、小於或等於3小時、小於或等於2.5小時、小於或等於2小時、小於或等於1小時、小於或等於45分鐘、小於或等於30分鐘或小於或等於20分鐘之時間處提供相對於經口劑量環苳普林或阿米替林於血漿中增加之劑量正規化之濃度(dnC*)。在一些實施例中，本發明組合物於0小時至3.3小時、0小時至3小時、0小時至2.5小時、0小時至2小時、0小時至1小時、0小時至45分鐘、0小時至30分鐘、或0小時至20分鐘之時間處提供相對於經口劑量環苳普林或阿米替林於血漿中增加之劑量正規化之AUC (dnAUC*)。穿黏膜遞送允許本發明化合物比經口投與時更迅速地吸收，導致達最大濃度或 t_{max} 之時間更短。在一些實施例中，本發明組合物提供小於5小時、小於4小時、小於3.5小時、小於3小時、小於2.5小時、小於2小時、小於1.5小時、小於1小時、小於45分鐘、小於30分鐘、小於15分鐘、小於10分鐘或小於5分鐘之環苳普林或阿米替林之 t_{max} 。在一些實施例中，本發明組合物提供約5小時、約4小時、約3小時、約2.5小時、約2小時、約1.5小時、約1小時、約45分鐘、約30分鐘、約15分鐘、約10分鐘或約5分鐘之環苳普林或阿米替林之 t_{max} 。

與經口投與相比較，穿黏膜吸收亦產生較高化合物血漿濃度。當觀測多個個體時，血漿濃度可為個別血漿濃度或平均血漿濃度。藉由穿黏膜吸收產生之較高血漿濃度可藉由量測所投與化合物之血漿濃

度或藉由計算血漿濃度與所投與劑量之比來測定，該比係經劑量正規化之血漿濃度(C)或 dnC^* ，以 mL^{-1} 量測。 dnC^* 係藉由測定血漿含量對所投與劑量之比來計算。例如，若投與2.4 mg之環苳普林或阿米替林，且血漿含量於3小時處為2.4 ng/mL，則3小時處之 dnC^* 為 $((2.4 \text{ ng/mL})/(2.4 \text{ mg})) = 1.0 \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 。 dnC^* 可於固定時間點處或於可變時間點處(例如與 C_{max} 相應之時間點)量測。在攝入5 mg立即釋放環苳普林後環苳普林於血漿中之經劑量正規化之濃度(環苳普林 dnC^*)為：

於20 min處為0.00；於30 min處為 $1.95 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於45 min處為 $19.31 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於1小時處為 $50.00 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於2小時處為 $378.65 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於2.5小時(150 min)處為 $510.94 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於3小時處為 $625.29 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1} \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於3.3小時(200 min)處為 $698.49 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於3.67小時(220 min)處為 $818.31 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於4小時處為 $848.33 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於4.33小時(260 min)處為 $968.09 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於4.67小時(280 min)處為 $933.95 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於5小時處為 $932.86 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於5.5小時(330 min)處為 $920.94 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於6小時處為 $953.40 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於8小時處為 $801.23 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於12小時處為 $516.73 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於16小時處為 $347.39 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於24小時處為 $320.44 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於36小時處為 $233.66 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於48小時處為 $199.41 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；且於72小時處為136.80。在攝入2.4 mg含磷酸鹽之舌下環苳普林後環苳普林於血漿中之經劑量正規化之濃度(即環苳普林 dnC^*)為：

於20 min處為 $157.60 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於30 min處為 $301.60 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於45 min處為 $432.58 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於1小時處為 $598.85 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於2小時處為 $683.58 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於2.5小時(150 min)處為 $727.67 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於3小時

處為 $840.33 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1} \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於3.3小時(200 min)處為 $923.58 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於3.67小時(220 min)處為 $952.71 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於4小時處為 $1012.35 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於4.33小時(260 min)處為 $1030.10 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於4.67小時(280 min)處為 $1038.58 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於5小時處為 $990.90 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於5.5小時(330 min)處為 $1046.42 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於6小時處為 $911.07 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於8小時處為 $696.33 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於12小時處為 $504.90 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於16小時處為 $354.04 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於24小時處為 $294.40 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於36小時處為 $184.19 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；於48小時處為 $143.37 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ；且於72小時處為88.23。例如，可在投與後5分鐘、在投與後10分鐘、在投與後15分鐘、在投與後20分鐘、在投與後30分鐘、在投與後45分鐘、在投與後1小時、在投與後2小時、在投與後3小時、在投與後4小時、在投與後5小時、在投與後6小時、在投與後7小時、在投與後8小時、在投與後9小時、在投與後10小時、在投與後11小時或在投與後12小時量測dnC*。例如，dnC*值可為約或大於約 $8.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 、 $0.001 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $0.01 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $0.05 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $0.1 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $0.5 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $10.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $50.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 或 $100.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $125.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $150.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $175.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $200.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $300.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $400.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $500.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、 $600.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 或 $700.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 。例如，dnC*值在投與後10分鐘為約或大於或等於 $50 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後15分鐘大於或等於 $125 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後

20分鐘大於或等於 $150 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後30分鐘大於或等於 $300 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後45分鐘大於或等於 $450 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後1小時大於或等於 $600 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後2小時大於或等於 $700 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後2.5小時大於或等於 $750 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後3小時大於或等於 $850 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後3.3小時大於或等於 $900 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後3.7小時大於或等於 $950 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後4小時大於或等於 $1000 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後4.33小時大於或等於 $1050 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後4.67小時大於或等於 $1050 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後5小時小於或等於 $1000 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後5.5小時小於或等於 $1000 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後6小時小於或等於 $900 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後8小時小於或等於 $700 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後10小時小於或等於 $650 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後12小時小於或等於 $500 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後14小時小於或等於 $400 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後16小時小於或等於 $350 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後18小時小於或等於 $340 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後20小時小於或等於 $320 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後22小時小於或等於 $310 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後24小時小於或等於 $300 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小在投與後36小時於或等於 $180 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、在投與後48小時小於或等於 $140 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 或在投與後72小時小於或等於 $90 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 。

在一些實施例中，可在投與後10小時、在投與後11小時、在投與後12小時、在投與後13小時、在投與後14小時、在投與後15小時、在投與後16小時、在投與後17小時、在投與後18小時、在投與後19小時、在

投與後20小時、在投與後21小時、在投與後22小時、在投與後23小時、在投與後24小時或在投與後36小時量測dnC*。例如，dnC*值可為約或小於約 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-8} \text{ mL}^{-1}$ 、 $0.7 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 、 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 、 $2.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 、 $3.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 、 $4.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 、 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 、 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 或 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 。在一些實施例中，dnC*值可與單一投藥相關。在一些實施例中，dnC*值可與多劑量方案(例如反覆每日投與)相關。在一些實施例中，用於計算dnC*之血漿濃度可經調整以反映基線血漿濃度(例如由反覆每日投與導致之基線血漿含量)。 $C_{\max}$ 係定義為在投與後本發明化合物之峰值血漿濃度。若於與 $C_{\max}$ 相應之時間點處計算dnC*值，則該值可或者稱為經劑量正規化之 $C_{\max}$ 或 $\text{dn}C_{\max}^*$ 。在一些實施例中， $\text{dn}C_{\max}^*$ 為大於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1.5 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、大於或等於 $2.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、大於或等於 $2.5 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、大於或等於 $3.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、大於或等於 $3.5 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、大於或等於 $4.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、大於或等於 $4.5 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、大於或等於 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 。

與經口投與相比較，穿黏膜吸收亦產生較高化合物血漿濃度。當觀測多個個體時，血漿濃度可為個別血漿濃度或平均血漿濃度。由穿黏膜吸收產生之較高血漿濃度可藉由量測所投與化合物之血漿濃度或藉由計算血漿濃度*身體質量乘積與所投與劑量之比來測定，該比係經劑量正規化且經身體質量正規化之血漿濃度(C)或 $\text{dbmn}C^*$ ，以 kg mL^{-1} 量測。 $\text{dbmn}C^*$ 係藉由測定血漿含量乘以身體質量乘積對所投與劑量之比來計算。例如，若向70 kg動物投與2.4 mg環苳普林或阿米替

林，且血漿含量於15分鐘處為4.8 ng/mL，則15分鐘處之dbmnC*為 $((4.8 \text{ ng/mL}) \times (70 \text{ kg}) / (2.4 \text{ mg})) = \text{dbmnC}_{(0.25\text{h})}^* = 140.0 \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 。

可於固定時間點處或於可變時間點處(例如與C_{max}相應之時間點)量測dbmnC*。例如，可在投與後5分鐘、在投與後10分鐘、在投與後15分鐘、在投與後30分鐘、在投與後45分鐘、在投與後1小時、在投與後2小時、在投與後3小時、在投與後4小時、在投與後5小時、在投與後6小時、在投與後7小時、在投與後8小時、在投與後9小時、在投與後10小時、在投與後11小時或在投與後12小時量測dbmnC*。例如，dbmnC*值可為約或大於約 $80.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $0.01 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $0.1 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $0.5 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $10.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $50.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $100.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $500.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 或 $1000.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $1250.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $1500.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $1750.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $2000.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $3000.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $4000.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $5000.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、 $6000.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 或 $7000.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 。在一些實施例中，可在投與後10小時、在投與後11小時、在投與後12小時、在投與後13小時、在投與後14小時、在投與後15小時、在投與後16小時、在投與後17小時、在投與後18小時、在投與後19小時、在投與後20小時、在投與後21小時、在投與後22小時、在投與後23小時、在投與後24小時或在投與後36小時量測dbmnC*。例如，dbmnC*值可為約或小於約 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-8} \text{ mL}^{-1}$ 、 $0.7 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 、 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-7}$

mL^{-1} 、 $2.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 、 $3.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 、 $4.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 、 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-7} \text{ mL}^{-1}$ 、 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 或 $5.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 。在一些實施例中，dbmnC*值可與單一投藥相關。在一些實施例中，dbmnC*值可與多劑量方案(例如反覆每日投與)相關。在一些實施例中，用於計算dbmnC*之血漿濃度可經調整以反映基線血漿濃度(例如由反覆每日投與導致之基線血漿含量)。C_{max}係定義為在投與後本發明化合物之峰值血漿濃度。若於與C_{max}相應之時間點處計算dbmnC*值，則該值可或者稱為經劑量且經身體質量正規化之C_{max}或dbmnC_{max}*。在一些實施例中，dbmnC_{max}*為大於或等於 $10.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、大於或等於 $15 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、大於或等於 $20 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、大於或等於 $25 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、大於或等於 $30 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、大於或等於 $35 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、大於或等於 $40 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、大於或等於 $45 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、大於或等於 $50 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 。在一些實施例中，dbmnC_{max}*為大於或等於 $100.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、大於或等於 $150 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、大於或等於 $200 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、大於或等於 $250 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、大於或等於 $300 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、大於或等於 $350 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、大於或等於 $400 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、大於或等於 $450 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、大於或等於 $500 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 。

如上文所闡述，C_{max}係定義為在投與後本發明化合物之峰值血漿濃度。藉由投與用於穿黏膜吸收之本發明組合物，可獲得比經口投與該組合物時更高之C_{max}值。在一些實施例中，組合物提供大於或等於10 ng/mL、大於或等於11 ng/mL、大於或等於12 ng/mL、大於或等於

13 ng/mL、大於或等於14 ng/mL、大於或等於15 ng/mL、大於或等於16 ng/mL、大於或等於17 ng/mL、大於或等於18 ng/mL、大於或等於19 ng/mL、大於或等於20 ng/mL、大於或等於21 ng/mL、大於或等於22 ng/mL、大於或等於23 ng/mL、大於或等於24 ng/mL、大於或等於25 ng/mL、大於或等於26 ng/mL、大於或等於27 ng/mL、大於或等於28 ng/mL、大於或等於29 ng/mL、大於或等於30 ng/mL、大於或等於31 ng/mL、大於或等於32 ng/mL、大於或等於33 ng/mL、大於或等於34 ng/mL、大於或等於35 ng/mL、大於或等於36 ng/mL、大於或等於37 ng/mL、大於或等於38 ng/mL、大於或等於39 ng/mL、大於或等於40 ng/mL、大於或等於50 ng/mL、大於或等於60 ng/mL、大於或等於70 ng/mL、大於或等於80 ng/mL、大於或等於90 ng/mL、大於或等於100 ng/mL、大於或等於120 ng/mL、大於或等於140 ng/mL、大於或等於160 ng/mL、大於或等於180 ng/mL、或大於或等於200 ng/mL之化合物 $C_{\max}$ 。

可在投與第一劑量之本發明組合物後或在投與任一劑量後量測 $C_{\max}$ 。然而，由於本發明之組合物及方法可用於延長治療方案，故可用於該組合物及方法之化合物之血漿含量在投藥之間可不返回至0 (即循環中可存在基線含量之化合物)。因此，組合物可提供可與該化合物之基線含量相比較而非視為與0 ng/mL之起始血漿濃度相比較之絕對數值的 $C_{\max}$ 。在一些實施例中，組合物提供高於該化合物之基線含量(例如血漿濃度)大於或等於10 ng/mL、大於或等於11 ng/mL、大於或等於12 ng/mL、大於或等於13 ng/mL、大於或等於14 ng/mL、大於或等於15 ng/mL、大於或等於16 ng/mL、大於或等於17 ng/mL、大

於或等於18 ng/mL、大於或等於19 ng/mL、大於或等於20 ng/mL、大於或等於21 ng/mL、大於或等於22 ng/mL、大於或等於23 ng/mL、大於或等於24 ng/mL、大於或等於25 ng/mL、大於或等於26 ng/mL、大於或等於27 ng/mL、大於或等於28 ng/mL、大於或等於29 ng/mL、大於或等於30 ng/mL、大於或等於31 ng/mL、大於或等於32 ng/mL、大於或等於33 ng/mL、大於或等於34 ng/mL、大於或等於35 ng/mL、大於或等於36 ng/mL、大於或等於37 ng/mL、大於或等於38 ng/mL、大於或等於39 ng/mL、大於或等於40 ng/mL、大於或等於50 ng/mL、大於或等於60 ng/mL、大於或等於70 ng/mL、大於或等於80 ng/mL、大於或等於90 ng/mL、大於或等於100 ng/mL、大於或等於120 ng/mL、大於或等於140 ng/mL、大於或等於160 ng/mL、大於或等於180 ng/mL、或大於或等於200 ng/mL之化合物 $C_{\max}$ ，如在即將進行第二投與之前所量測。本文中所使用之「在即將投與之前」意指在投與之1小時、45分鐘、30分鐘、15分鐘、10分鐘、5分鐘或1分鐘內。

由於藉助舌下投與達成較高 $C_{\max}$ 值，與藉由經口投與提供之AUC相比較，化合物之血漿濃度隨時間之曲線下面積(AUC)亦較大。可在兩個具體時間點(例如 AUC_{0-8h})或在0至無限之外推時間內($AUC_{0-\infty h}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 或 AUC_{inf})量測AUC。AUC通常係以 $ng \cdot hr \cdot mL^{-1}$ 之單位給出，因此(例如)在圖1中關於接受5 mg立即釋放環苳普林錠劑之人類受試者之實驗中， $AUC_{0-\infty h}$ 係經測定為 $103.1 \pm 35.8 \text{ ng} \cdot \text{hr} \cdot \text{mL}^{-1}$ 且 AUC_{0-168h} 為 $92.2 \pm 29.9 \text{ ng} \cdot \text{hr} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。在另一實例中，在關於比格魯犬之實驗中，2.4 mg含有鹼化劑之環苳普林舌下錠劑之0至0.75 h之劑量導致135.6

ng hr mL^{-1} 之 $\text{AUC}_{0-0.75 \text{ h}}$ 。在相同實驗中，對於含有鹼化劑之舌下錠劑， $\text{AUC}_{0-\infty \text{ h}}$ 為 $179.0 \pm 50.2 \text{ ng hr mL}^{-1}$ 且 $\text{AUC}_{0-10 \text{ h}}$ 為 $176.6 \pm 49.9 \text{ ng hr mL}^{-1}$ 。在比格魯犬實驗中，對於2.4 mg缺少鹼化劑之舌下錠劑， $\text{AUC}_{0-0.75 \text{ h}}$ 為 $82.4 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-\infty \text{ h}}$ 為 $155.4 \pm 64.6 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ，且 $\text{AUC}_{0-10 \text{ h}}$ 為 $151.6 \pm 64.0 \text{ ng hr mL}^{-1}$ 。在平均劑量為1.79 mg之i.v.環苳普林之比格魯犬實驗(圖2及3)中， $\text{AUC}_{0-\infty \text{ h}}$ 為 $44.9 \pm 4.15 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ，且 $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ 為 $43.5 \pm 3.77 \text{ ng hr mL}^{-1}$ 。在平均劑量為1.79 mg之環苳普林舌下溶液之比格魯犬實驗(圖2及3)中， $\text{AUC}_{0-\infty \text{ h}}$ 為 $129.1 \pm 36.4 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ，且 $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ 為 $126.9 \pm 37.1 \text{ ng hr mL}^{-1}$ 。相比之下，在來自文獻之實例中，向人類投與2.5、5.0或10 mg (70 kg human中之10 mg等效於比格魯犬中之0.14 mg/kg)環苳普林立即釋放錠劑導致分別 $11.1 \text{ ng hr mL}^{-1}$ 、 $23.0 \text{ ng hr mL}^{-1}$ 及 $45.9 \text{ ng hr mL}^{-1}$ 之 $\text{AUC}_{0-8 \text{ h}}$ 及分別 $44.2 \text{ ng hr mL}^{-1}$ 、 $89.5 \text{ ng hr mL}^{-1}$ 及 $178.2 \text{ ng hr mL}^{-1}$ 之 $\text{AUC}_{0-\infty \text{ h}}$ (Winchell G.A.等人，「Cyclobenzaprine pharmacokinetics, including the effects of age, gender and hepatic insufficiency」, J. Clin. Pharmacol 2002 42:61)。在一些實施例中，例如，在2.4 mg投藥下， $\text{AUC}_{0-20 \text{ min}}$ 為約 $0.04 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-30 \text{ min}}$ 為約 $0.13 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-45 \text{ min}}$ 為約 $0.33 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-1 \text{ h}}$ 為約 $0.61 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-2 \text{ h}}$ 為約 $2.10 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-2.5 \text{ h}}$ 為約 $2.95 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-3 \text{ h}}$ 為約 $3.93 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-3.3 \text{ h}}$ 為約 $4.66 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-3.7 \text{ h}}$ 為約 $5.46 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-4 \text{ h}}$ 為約 $6.27 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-4.3 \text{ h}}$ 為約 $7.12 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-4.7 \text{ h}}$ 為約 $7.99 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-5 \text{ h}}$ 為約 $8.81 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-5.5 \text{ h}}$ 為約 $10.06 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-6 \text{ h}}$ 為約 $11.27 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-8 \text{ h}}$ 為約 $15.11 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}}$ 為約 50.30 ng hr

mL^{-1} ， $\text{AUC}_{0-\text{Inf}}$ 為約 $60.97 \text{ ng hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例(利用TNX-102 SL 2.8)中， $\text{AUC}_{0-20\text{min}}$ 為約 $0.04 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-30\text{min}}$ 為約 $0.15 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-45\text{min}}$ 為約 $0.39 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-1\text{h}}$ 為約 $0.72 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ 為約 $2.45 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-2.5\text{h}}$ 為約 $3.45 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$ 為約 $4.59 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-3.3\text{h}}$ 為約 $5.44 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-3.7\text{h}}$ 為約 $6.37 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ 為約 $7.32 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-4.3\text{h}}$ 為約 $8.30 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-4.7\text{h}}$ 為約 $9.32 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-5\text{h}}$ 為約 $10.27 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-5.5\text{h}}$ 為約 $11.74 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ 為約 $13.14 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ 為約 $17.63 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ 為約 $58.68 \text{ ng hr mL}^{-1}$ ， $\text{AUC}_{0-\text{Inf}}$ 為約 $71.13 \text{ ng hr mL}^{-1}$ 。亦可將AUC與所投與之劑量相比較，以得到AUC對劑量比，其有時被稱為經劑量正規化之AUC或dnAUC。上文及圖1中所闡述之人類數據之經劑量正規化之 $\text{dnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 為 $20.6 \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。上文所闡述之比格魯犬數據之經劑量正規化之 $\text{AUC}_{0-0.75\text{h}}$ ($\text{dnAUC}_{0-0.75\text{h}}$)為 $\text{dnAUC}_{0-0.75\text{h}} = 135.66 \text{ ng hr mL}^{-1} / 2.4 \text{ mg} = 56.5 \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在平均劑量為 1.79 mg 之IV環苳普林之比格魯犬實驗(圖2及3)中， $\text{dnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 為 $25.04 \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 且 $\text{dnAUC}_{0-24\text{h}}$ was $24.2 \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在平均劑量為 1.79 mg 之舌下環苳普林溶液之比格魯犬實驗(圖2及3)中， $\text{dnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 為 $71.95 \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 且 $\text{dnAUC}_{0-24\text{h}}$ 為 $70.72 \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。上文所闡述之人類數據之經劑量正規化之 $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ ($\text{dnAUC}_{0-8\text{h}}$) (來自Winchell等人)對於 2.5 mg 、 5.0 mg 及 10 mg 環苳普林劑量分別為 $4.4 \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、 $4.6 \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 及 $4.6 \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。上文所闡述之人類數據之經劑量正規化之 $\text{dnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ (來自Winchell等人)分別為對於 2.5 mg 、 5.0 mg 及 10 mg 環苳普林劑量 $17.7 \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、 $17.9 \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 及 $17.8 \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施

例中， $\text{dnAUC}_{0-20\text{min}}$ 為約 $0.02 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-30\text{min}}$ 為約
 $0.05 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-45\text{min}}$ 為約 $0.15 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ，
 $\text{dnAUC}_{0-1\text{h}}$ 為約 $0.25 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-2\text{h}}$ 為約 $0.90 \pm 25\% \times 10^{-6}$
 hr mL^{-1} ， $\text{dnAUC}_{0-2.5\text{h}}$ 為約 $1.2 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-3\text{h}}$ 為約 $1.6 \pm$
 $25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{3.3\text{h}}$ 為約 $1.8 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-3.7\text{h}}$
 為約 $2.3 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-4\text{h}}$ 為約 $2.6 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ，
 $\text{dnAUC}_{0-4.3\text{h}}$ 為約 $3.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-4.7\text{h}}$ 為約 $3.3 \pm 25\% \times 10^{-6}$
 hr mL^{-1} ， $\text{dnAUC}_{0-5\text{h}}$ 為約 $3.7 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-5.5\text{h}}$ 為約 $4.2 \pm$
 $25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-6\text{h}}$ 為約 $4.7 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-8\text{h}}$ is
 $6.3 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ， $\text{dnAUC}_{0-12\text{h}}$ 為約 $20 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ ，and
 $\text{dnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 為約 $25 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-8\text{h}}$
 係大於或等於 $5 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $6 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、
 大於或等於 $7 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $8 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、
 大於或等於 $9 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $10 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、
 大於或等於 $11 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $12 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、
 大於或等於 $13 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $14 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、
 大於或等於 $15 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $16 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、
 大於或等於 $17 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $18 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或
 大於或等於 $19 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-8\text{h}}$ 係大於
 或等於 $20 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $22 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大
 於或等於 $24 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $26 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、
 大於或等於 $28 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $30 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。
 在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-8\text{h}}$ 係大於或等於 $40 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於

或等於 $50 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $60 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $70 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $80 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $90 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-8\text{h}}$ 係大於或等於 $100 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $120 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $140 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $160 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $180 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $200 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-10\text{h}}$ 係大於或等於 $5 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $6 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $7 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $8 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $9 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $10 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $11 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $12 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $13 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $14 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $15 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $16 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $17 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $18 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $19 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-10\text{h}}$ 係大於或等於 $20 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $22 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $24 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $26 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $28 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $30 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-10\text{h}}$ 係大於或等於 $40 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $50 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $60 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $70 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $80 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $90 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-10\text{h}}$ 係大於或等於 $100 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $120 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、

大於或等於 $140 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $160 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $180 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $200 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-12\text{h}}$ 係大於或等於 $20 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $30 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $40 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $50 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $60 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $70 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-12\text{h}}$ 係大於或等於 $80 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $90 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $100 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $120 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $160 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $180 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-24\text{h}}$ 係大於或等於 $24 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、或大於或等於 $25 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $30 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $35 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $40 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $50 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $60 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $70 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $80 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $90 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-24\text{h}}$ 係大於或等於 $100 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $110 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $120 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $130 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $140 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $150 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-24\text{h}}$ 係大於或等於 $160 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $170 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $180 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $190 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $200 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $210 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。

mL^{-1} 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-24\text{h}}$ 係大於或等於 $220 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $240 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $250 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $260 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $270 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $280 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 係大於或等於 $24 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、或大於或等於 $25 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $30 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $35 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $40 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $50 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $60 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $70 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $80 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $90 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 係大於或等於 $100 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $110 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $120 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $130 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $140 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $150 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 係大於或等於 $160 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $170 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $180 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $190 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $200 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $210 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 係大於或等於 $220 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $240 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $250 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $260 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $270 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $280 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 。

亦可將AUC與身體質量之乘積與所投與之劑量相比較，以得到

AUC乘以身體質量乘積與劑量之間之比，其在本文中被稱為經劑量且經身體質量正規化之AUC或dbmnAUC。上文及圖1中所闡述之人類數據之經劑量且經身體質量正規化之dbmnAUC_{0-∞h}對於70 kg人類為大約 $140.6 \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。上文所闡述之比格魯犬數據之經劑量且經身體質量正規化之AUC_{0-0.75 h} (dbmnAUC_{0-0.75 h}) (比格魯犬之平均身體質量為12.5 kg)為dbmnAUC_{0-0.75 h} = $12.5 \text{ kg} \times 135.6 \text{ ng hr mL}^{-1} / 2.4 \text{ mg} = 708 \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在平均劑量為1.79 mg之IV環苳普林之比格魯犬實驗(圖2及3)中，dbmnAUC_{0-∞h}為 $12.5 \text{ kg} \times 25.04 \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 且dbmnAUC_{0-24h}為 $314 \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在平均劑量為1.79 mg之舌下環苳普林溶液之比格魯犬實驗(圖2及3)中，dbmnAUC_{0-∞h}為 $12.5 \text{ kg} \times 71.95 \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 且dbmnAUC_{0-24h}為 $886 \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。上文所闡述之人類數據之dbmnAUC_{0-8 h} (來自Winchell等人，假定70 kg人類)對於2.5 mg、5.0 mg及10 mg環苳普林劑量分別為大約 $70 \text{ kg} \times 4.4 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1} = 308 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、 $322 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 及 $322 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。上文所闡述之人類數據之經劑量正規化之dbmnAUC_{0-∞h} (來自Winchell等人)對於2.5 mg、5.0 mg及10 mg環苳普林劑量分別為 $70 \text{ kg} \times 17.7 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1} = 1239 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、 $1253 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 及 $1246 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中，dbmnAUC_{0-20min}為約 $1.1 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ，dbmnAUC_{0-30min}為約 $3.7 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ，dbmnAUC_{0-45min}為約 $9.7 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ，dbmnAUC_{0-1h}為約 $18 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ，dbmnAUC_{0-2h}為約 $62 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ，dbmnAUC_{0-2.5h}為約 $86 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ，dbmnAUC_{0-3h}為約 $115 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr}$

mL^{-1} ， $\text{dbmnAUC}_{3.3\text{h}}$ 為約 $135 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ， $\text{dbmnAUC}_{0-3.7\text{h}}$ 為約 $160 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ， $\text{dbmnAUC}_{0-4\text{h}}$ 為約 $180 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ， $\text{dbmnAUC}_{0-4.3\text{h}}$ 為約 $210 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ， $\text{dbmnAUC}_{0-4.7\text{h}}$ 為約 $230 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ， $\text{dbmnAUC}_{0-5\text{h}}$ 為約 $260 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ， $\text{dbmnAUC}_{0-5.5\text{h}}$ 為約 $290 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ， $\text{dbmnAUC}_{0-6\text{h}}$ 為約 $330 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ， $\text{dbmnAUC}_{0-8\text{h}}$ 為 $440 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ， $\text{dbmnAUC}_{0-12\text{h}}$ 為約 $1500 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ ，且 $\text{dbmnAUC}_{0-\text{Inf}}$ 為約 $1800 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-8\text{h}}$ 為大於或等於 $350 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-8\text{h}}$ 為大於或等於 $400 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $500 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $600 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $700 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $800 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、或大於或等於 $900 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-8\text{h}}$ 為大於或等於 $1000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1200 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1400 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1600 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1800 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $2000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-10\text{h}}$ 為大於或等於 $400 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $500 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $600 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $700 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $800 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $900 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-10\text{h}}$ 為大於或等於 $1000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1200 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1400 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1600 \pm$

$25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1800 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、或大於或等於 $2000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-12\text{h}}$ 為大於或等於 $500 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $600 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $700 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $800 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $900 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-12\text{h}}$ 為大於或等於 $1000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1200 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1400 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1600 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1800 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $2000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-24\text{h}}$ 為大於或等於 $500 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $600 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $700 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $800 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $900 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-24\text{h}}$ 為大於或等於 $1000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1100 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1200 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1300 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1400 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $1500 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-24\text{h}}$ 為大於或等於 $1600 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1700 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1800 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1900 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $2000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $2100 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-24\text{h}}$ 為大於或等於 $2200 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $2400 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $2500 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $2600 \pm$

$25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $2700 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $2800 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 為大於或等於 $240 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $250 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $300 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $35 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $400 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $500 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $600 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $700 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $800 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $900 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 為大於或等於 $1000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1100 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1200 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1300 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1400 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $1500 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 為大於或等於 $1600 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1700 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1800 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $1900 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $2000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $2100 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 為大於或等於 $2200 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $2400 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $250 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $2600 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $2700 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $2800 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 為大於或等於 $5000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $10000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $15000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 20000

$\pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $25000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $30000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnAUC}_{0-\infty\text{h}}$ 為大於或等於 $35000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $40000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $45000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $50000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 、大於或等於 $55000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 或大於或等於 $60000 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg hr mL}^{-1}$ 。

在一些實施例中，本發明組合物係產生生物等效於本文中所闡述之組合物之效應者。生物等效性可藉由 AUC、 C_{max} 、 t_{max} 、平均吸收時間、代謝物血漿濃度、平均時間處間、速率常數、速率特性及正規化至 AUC 之 C_{max} 來測定。生物等效性之實例性測試為 C_{max} 及/或 AUC 之信賴區間，且給定化合物之為大約 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、101%、102%、103%、104%、105%、106%、107%、108%、109%、110%、115%、120% 或 125%。

在一些實施例中，本發明方法係產生生物等效於本文中所闡述之組合物之效應者。生物等效性可藉由 AUC、 C_{max} 、 t_{max} 、平均吸收時間、代謝物血漿濃度、平均時間處間、速率常數、速率特性及正規化至 AUC 之 C_{max} 來測定。生物等效性之實例性測試為 C_{max} 及/或 AUC 之信賴區間，且給定化合物之為大約 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、101%、102%、103%、104%、105%、106%、107%、108%、109%、110%、115%、120% 或 125%。

在一些實施例中，本發明之方法及組合物允許所投與之化合物(包括化合物之生物活性代謝物)比經口投與化合物時更迅速地自血漿移除。此係有益的，此乃因化合物之清除可幫助減少副效應。例如，若受試者在睡前獲取包含環苳普林或阿米替林之舌下組合物，則該環苳普林或阿米替林可迅速地經吸收，但實質上截至受試者醒來時代謝並分泌，從而使醒時所感覺到之疲勞、嗜睡及昏沉最小化。在一些實施例中，化合物之血漿含量截至在投與後4小時、在投與後5小時、在投與後6小時、在投與後7小時、在投與後8小時、在投與後9小時、在投與後10小時、在投與後11小時、在投與後12小時、在投與後13小時、在投與後14小時或在投與後15小時降低 $C_{\max}$ 之至少50%。在一些實施例中，化合物之血漿含量截至 $t_{\max}$ 後4小時降低 $C_{\max}$ 之至少50%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少55%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少60%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少65%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少70%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少75%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少80%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少85%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少90%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少91%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少92%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少93%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少94%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少95%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少96%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少97%、截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少98%或截至 $t_{\max}$ 後4小時 $C_{\max}$ 之至少99%。在一些實施例中，化合物血漿含量截至投與後8小時降低 $C_{\max}$ 之至少50%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之至少55%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之至少60%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之至少65%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之至少70%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之

至少75%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之至少80%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之至少85%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之至少90%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之至少91%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之至少92%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之至少93%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之至少94%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之至少95%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之至少96%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之至少97%、截至投與後8小時 $C_{\max}$ 之至少98%、截至投與後8小時或 $C_{\max}$ 之至少99%。在一些實施例中，化合物血漿含量截至投與後4小時降低 $C_{\max}$ 之至少50%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少55%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少60%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少65%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少70%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少75%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少80%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少85%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少90%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少91%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少92%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少93%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少94%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少95%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少96%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少97%、截至投與後4小時 $C_{\max}$ 之至少98%、截至投與後4小時或 $C_{\max}$ 之至少99%。

在一些實施例中，本發明之組合物或方法提供增加之 $C_{\max}$ 及降低之 $t_{\max}$ 與環苳普林或阿米替林之增加之清除的組合。例如，本發明之組合物或方法可提供在投與後約0.05小時至約2.5小時約20 ng/mL至約200 ng/mL之 $C_{\max}$ ，同時亦提供在投與後約22小時至約26小時之約1 ng/mL至約5 ng/mL最小血漿濃度，其中該組合物係經4天或更長時間之每日投與來投與。在一些實施例中，在睡眠之2小時內投與組合

物。在一些實施例中，方法係用於減輕人類患者之纖維肌痛症狀。

在一些實施例中，本發明之方法及組合物允許化合物比化經口投與物時更迅速地自血漿移除。此係有益的，此乃因當藉由每夜投藥及在長期投藥時間表中投與時，化合物之清除可幫助減少環苳普林或阿米替林自身體之累積。最小濃度或 $C_{\min}$ 可藉由量測所投與化合物之血漿濃度來測定，可於固定時間點處或於可變時間點處(例如於與 $C_{\max}$ 相應之時間點後之時間點處，例如 $C_{\max}$ 後23小時)量測。可在單一劑量後或在反覆、多次或長期投藥後(例如在每日投藥中)量測 $C_{\min}$ 。例如，可在投與後3小時、在投與後4小時、在投與後5小時、在投與後6小時、在投與後7小時、在投與後8小時、在投與後9小時、在投與後10小時、在投與後11小時或在投與後12小時量測 $C_{\min}$ 。在一些實施例中，可在投與後10小時、在投與後11小時、在投與後12小時、在投與後13小時、在投與後14小時、在投與後15小時、在投與後16小時、在投與後17小時、在投與後18小時、在投與後19小時、在投與後20小時、在投與後21小時、在投與後22小時、在投與後23小時、在投與後24小時或在投與後36小時量測 $C_{\min}$ 。在一些實施例中，組合物提供小於或等於10 pg/mL、小於或等於11 pg/mL、小於或等於12 pg/mL、小於或等於13 pg/mL、小於或等於14 pg/mL、小於或等於15 pg/mL、小於或等於16 pg/mL、小於或等於17 pg/mL、小於或等於18 pg/mL、小於或等於19 pg/mL、小於或等於20 pg/mL、小於或等於21 pg/mL、小於或等於22 pg/mL、小於或等於23 pg/mL、小於或等於24 pg/mL、小於或等於25 pg/mL、小於或等於26 pg/mL、小於或等於27 pg/mL、小於或等於28 pg/mL、小於或等於29 pg/mL、小於或等於30 pg/mL、小

於或等於31 pg/mL、小於或等於32 pg/mL、小於或等於33 pg/mL、小於或等於34 pg/mL、小於或等於35 pg/mL、小於或等於36 pg/mL、小於或等於37 pg/mL、小於或等於38 pg/mL、小於或等於39 pg/mL、小於或等於40 pg/mL、小於或等於50 pg/mL、小於或等於60 pg/mL、小於或等於70 pg/mL、小於或等於80 pg/mL、小於或等於90 pg/mL、小於或等於100 pg/mL、小於或等於120 pg/mL、小於或等於140 pg/mL、小於或等於160 pg/mL、小於或等於180 pg/mL或小於或等於200 pg/mL之化合物C_{min}。在一些實施例中，組合物提供小於或等於100 pg/mL、小於或等於110 pg/mL、小於或等於120 pg/mL、小於或等於130 pg/mL、小於或等於140 pg/mL、小於或等於150 pg/mL、小於或等於160 pg/mL、小於或等於170 pg/mL、小於或等於180 pg/mL、小於或等於190 pg/mL、小於或等於200 pg/mL、小於或等於210 pg/mL、小於或等於220 pg/mL、小於或等於230 pg/mL、小於或等於240 pg/mL、小於或等於250 pg/mL、小於或等於260 pg/mL、小於或等於270 pg/mL、小於或等於280 pg/mL、小於或等於290 pg/mL、小於或等於300 pg/mL、小於或等於310 pg/mL、小於或等於320 pg/mL、小於或等於330 pg/mL、小於或等於340 pg/mL、小於或等於350 pg/mL、小於或等於360 pg/mL、小於或等於370 pg/mL、小於或等於380 pg/mL、小於或等於390 pg/mL、小於或等於400 pg/mL、小於或等於500 pg/mL、小於或等於600 pg/mL、小於或等於700 pg/mL、小於或等於800 pg/mL、小於或等於900 pg/mL、小於或等於1.0 ng/mL、小於或等於1.20 ng/mL、小於或等於1.40 ng/mL、小於或等於1.60 ng/mL、小於或等於1.80 ng/mL或小於或等於2.00

ng/mL之化合物 $C_{\min}$ 。在一些實施例中，組合物提供小於或等於3.0 ng/mL、小於或等於4.0 ng/mL、小於或等於5.0 ng/mL、小於或等於6.0 ng/mL、小於或等於7.0 ng/mL、小於或等於8.0 ng/mL或小於或等於10.0 ng/mL之化合物 $C_{\min}$ 。24小時處之最小濃度或 $C_{\min(24)}$ 可藉由量測最後一個劑量後大約24小時或在即將進行下一劑量之前所投與化合物之血漿濃度來測定。 $C_{\min(24)}$ 作為血漿值或藉由計算 $C_{\min(24)}$ 與所投與劑量之比係顯著的，該比係經劑量正規化之最小血漿濃度或 $dnC_{\min(24)}^*$ 。 $dnC_{\min(24)}^*$ 係藉由測定血漿含量對所投與劑量之比來計算。例如，在PO投與5.0 mg於立即釋放錠劑中之環苳普林之研究(圖1中所顯示)中，在24小時處平均 $C_{\min(24)}$ 為1.384 ng/mL且 $dnC_{\min(24)}^*$ 為 $((1.384 \text{ ng/mL})/(5.0 \text{ mg})) = 0.27680 \text{ ng}/(\text{mg mL})$ 或 $0.27680 \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 。在另一實例中，在投與2.4 mg於舌下錠劑中之環苳普林之研究中，在24小時處平均 $C_{\min(24)}$ 為706.55 ng/mL且 $dnC_{\min(24)}^*$ 為 $((706.55 \text{ ng/mL})/(2.4 \text{ mg})) = 294.40 \text{ ng}/(\text{mg mL})$ 或 $0.29440 \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $dnC_{\min(24)}^*$ 為小於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.9 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.8 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.7 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.6 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.5 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.4 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 或小於或等於 $0.3 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $dnC_{\min(24)}^*$ 為小於或等於 $240 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $220 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $200 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $180 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $160 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $140 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $120 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $100 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $80 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 。

$25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $60 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $40 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $20 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 或小於或等於 $10 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dnC}_{\min(24)}^*$ 為小於或等於 $9 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $9 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $7 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $6 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $5 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $4 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $3 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $2 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 或小於或等於 $1 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 。

經劑量且經身體質量正規化之 $\text{C}_{\min}$ 或 $\text{dbmnC}_{\min}^*$ 係藉由測定血漿含量與身體質量之乘積對所投與劑量之比來計算。在每日投藥時間表(例如睡前投藥時間表)中，24小時處之 $\text{dbmnC}_{\min}^*$ 或 $\text{dbmnC}_{\min(24)}^*$ 可藉由在最後一個劑量後大約24小時或在即將進行下一劑量之前量測所投與化合物之血漿濃度來測定。 $\text{dbmnC}_{\min}^*$ 可藉由量測所投與化合物之血漿濃度來測定，可於固定時間點處(例如在投與後24小時($\text{C}_{\min(24)}^*$))或於可變時間點處(例如於與 $\text{C}_{\max}$ 相應之時間點後之時間點，例如 $\text{C}_{\max}$ 後23小時)量測。例如，在PO投與5.0 mg於立即釋放錠劑中之環苳普林之研究(圖1中所顯示)中，在24小時處平均 $\text{C}_{\min(24)}^*$ 為1.384 ng/mL，且假定70 kg人類，近似 $\text{dbmnC}_{\min(24)}^*$ 為 $70 \text{ kg} \times ((1.384 \text{ ng/mL}) / (5.0 \text{ mg})) = 19.4 \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 。例如，在投與2.4 mg於舌下錠劑中之環苳普林之研究中，在24小時處平均 $\text{C}_{\min(24)}$ 為706.55 ng/mL，且 $\text{dnC}_{\min(24)}^*$ 為 $((706.55 \text{ ng/mL}) / (2.4 \text{ mg})) = 294.40 \text{ ng}/(\text{mg mL})$ 或 $294.40 \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ ，且假定70 kg人類，近似 $\text{dbmnC}_{\min(24)}^*$ 為 $70 \text{ kg} \times ((706.55 \text{ ng/mL}) / (2.4 \text{ mg})) = 20.608 \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnC}_{\min(24)}^*$ 為小於

或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.9 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.8 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.7 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.6 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.5 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.4 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 或小於或等於 $0.3 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnC}_{\min(24)}^*$ 為小於或等於 $240 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $220 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $200 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $180 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $160 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $140 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $120 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $100 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $80 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $60 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $40 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $20 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 或小於或等於 $10 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， $\text{dbmnC}_{\min(24)}^*$ 為小於或等於 $9 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $9 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $7 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $6 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $5 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $4 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $3 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $2 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 或小於或等於 $1 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 。

在一些實施例中，本發明之方法及組合物允許化合物被吸收至血漿中，而不進行降低藉由 p450 進行之去甲基化之程度之腸或肝代謝。此係有益的，此乃因藉由 p450 進行之去甲基化將環苳普林轉變成去甲環苳普林並將阿米替林轉變成去甲替林，去甲環苳普林及去甲替林具有長半衰期。降低二級胺代謝物去甲環苳普林及去甲替林之濃度係有益的，此乃因三級胺環苳普林及去甲替林可更迅速地自血漿及自

身體清除，且當藉由每夜投藥及在長期投藥時間表中投與時，化合物之清除可幫助減少起作用之化合物(藥物加代謝物)自身體之累積。代謝物之血漿濃度對所投與藥劑之劑量之比係該代謝物之經劑量正規化之濃度或 dnC_{met}^* 。去甲環苳普林之血漿濃度對所投與環苳普林之劑量之比係去甲環苳普林之經劑量正規化之濃度或 $dnC_{met}(norcycl)^*$ 。去甲替林之血漿濃度對所投與米替林之劑量之比係去甲替林之經劑量正規化之濃度或 $dnC_{met}(nortrip)^*$ 。可在單一劑量後或在多個劑量後於化合物投與後各個時間處量測 dnC_{met}^* 。可於固定時間點處或於可變時間點處(例如與 C_{max} 相應之時間點)量測 dnC_{met}^* 。例如，可在投與後5分鐘、在投與後10分鐘、在投與後15分鐘、在投與後30分鐘、在投與後45分鐘、在投與後1小時、在投與後2小時、在投與後3小時、在投與後4小時、在投與後5小時、在投與後6小時、在投與後7小時、在投與後10小時、在投與後11小時或在投與後12小時量測 dnC_{met}^* 。在一些實施例中，可在投與後10小時、在投與後11小時、在投與後12小時、在投與後13小時、在投與後14小時、在投與後15小時、在投與後16小時、在投與後17小時、在投與後18小時、在投與後19小時、在投與後20小時、在投與後21小時、在投與後22小時、在投與後23小時、在投與後24小時或在投與後36小時量測 dnC_{met}^* 。在每日投藥時間表(例如睡前投藥時間表)中，24小時處之 dnC_{met}^* 或 $dnC_{met(24)}^*$ 可藉由量測最後一個劑量後大約24小時或在即將進行下一劑量之前所投與化合物之血漿濃度來測定。例如，在投與5.0 mg於立即釋放錠劑中之環苳普林且在24小時處去甲環苳普林之平均血漿濃度為1.227 ng/mL之研究中， $dnC_{met(24)}(norcycl)^*$ 為 $((1.227 \text{ ng/mL})/(5.0 \text{ mg})) = 0.245 \text{ ng/(mL)}$

mg)或 $0.245 \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 。預期多次投藥環苳普林或阿米替林之 dnC_{met} ₍₂₄₎*較高。在一些實施例中， dnC_{met} ₍₂₄₎*為小於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.9 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.8 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.7 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.6 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.5 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.4 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 或小於或等於 $0.3 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， dnC_{met} ₍₂₄₎*為小於或等於 $240 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $220 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $200 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $180 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $160 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $140 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $120 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $100 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $80 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $60 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $40 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $20 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 或小於或等於 $10 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 。在一些實施例中， dnC_{met} ₍₂₄₎*為小於或等於 $9 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $9 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $7 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $6 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $5 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $4 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $3 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 、小於或等於 $2 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 或小於或等於 $1 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ mL}^{-1}$ 。

身體質量與去甲環苳普林之血漿濃度之乘積對所投與環苳普林之劑量之比為去甲環苳普林之經劑量且經身體質量正規化之濃度或 $\text{dbmnC}_{\text{met}}(\text{norcycl})^*$ 。身體質量與去甲替林之血漿濃度之乘積對所投與阿米替林之劑量之比係去甲替林之經劑量且經身體質量正規化之濃度或 $\text{dbmnC}_{\text{met}}(\text{nortrip})^*$ 。可在單一劑量後或在多個劑量後於化合物投

與後各個時間處量測 $\text{dbmnC}_{\text{met}}^*$ 。可於固定時間點處或於可變時間點處(例如與 C_{max} 相應之時間點)量測 $\text{dbmnC}_{\text{met}}^*$ 。例如，可在投與後5分鐘、在投與後10分鐘、在投與後15分鐘、在投與後30分鐘、在投與後45分鐘、在投與後1小時、在投與後2小時、在投與後3小時、在投與後4小時、在投與後5小時、在投與後6小時、在投與後7小時、在投與後10小時、在投與後11小時或在投與後12小時量測 $\text{dbmnC}_{\text{met}}^*$ 。在一些實施例中，可在投與後10小時、在投與後11小時、在投與後12小時、在投與後13小時、在投與後14小時、在投與後15小時、在投與後16小時、在投與後17小時、在投與後18小時、在投與後19小時、在投與後20小時、在投與後21小時、在投與後22小時、在投與後23小時、在投與後24小時或在投與後36小時量測 $\text{dbmnC}_{\text{met}}^*$ 。在每日投藥時間表(例如睡前投藥時間表)中，24小時處之 $\text{dbmnC}_{\text{met}}^*$ 或 $\text{dbmnC}_{\text{met}(24)}^*$ 可藉由量測在最後一個劑量後大約24小時或在即將進行下一劑量之前所投與化合物之血漿濃度來測定。例如，在投與5.0 mg於立即釋放錠劑中之環苳普林且在24小時處去甲環苳普林之平均血漿濃度為1.227 ng/mL且人類之平均身體質量經估算為70 kg之研究中， $\text{dbmnC}_{\text{met}(24)}^*$ (norcycl)*為 $70 \text{ kg} \times ((1.227 \text{ ng/mL}) / (5.0 \text{ mg})) = 17.2 \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 。預期多次投藥環苳普林或阿米替林之 $\text{dbmnC}_{\text{met}(24)}^*$ 較高。在一些實施例中， $\text{dbmnC}_{\text{met}(24)}^*$ 為小於或等於 $1.0 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.9 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.8 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.7 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.6 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.5 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $0.4 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 或小於或等於 $0.3 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 。在一些實施例中，

dbmnC_{met(24)}* 為小於或等於 $240 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $220 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $200 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $180 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $160 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $140 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $120 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $100 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $80 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $60 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $40 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $20 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 或小於或等於 $10 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 。在一些實施例中，dbmnC_{met(24)}* 為小於或等於 $9 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $9 \pm 25\% \times 10^{-6} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $7 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $6 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $5 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $4 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $3 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 、小於或等於 $2 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 或小於或等於 $1 \pm 25\% \times 10^{-9} \text{ kg mL}^{-1}$ 。

賦形劑

在一些實施例中，本發明組合物可用作醫藥。在一些實施例中，本發明提供本發明組合物用於製造醫藥之用途。在一些實施例中，在本發明組合物中包括一或多種賦形劑可係有益的。熟習此項技術者應瞭解任一賦形劑之選擇可影響任何其他賦形劑之選擇。例如，特定賦形劑之選擇可避免使用一或多種其他賦形劑，此乃因賦形劑之組合將產生不期望效應。熟習此項技術者將能夠根據經驗確定本發明調配物中是否包括其他賦形劑(若存在)。例如，本發明化合物可與至少一種醫藥上可接受之載劑組合，例如溶劑、增積劑、結合劑、保濕劑、崩解劑 (disintegrating agent)、溶液阻滯劑、崩解劑

(disintegrant)、助流劑、吸收加速劑、潤濕劑、增溶劑、潤滑劑、甜味劑或矯味劑。「醫藥上可接受之載劑」係指與調配物之其他成份相容且對接受者無害之任一稀釋劑或賦形劑。可基於期望投與途徑參照標準醫藥實踐選擇醫藥上可接受之載劑。

增積劑

在一些實施例中，在本發明組合物中包括增積劑係有益的。增積劑係常用於醫藥組合物中，以向組合物添加體積。增積劑為業內所熟知。因此，本預期文中所闡述之增積劑並不包括所有增積劑，但僅提供可用於本發明之組合物及方法中之實例性增積劑。

實例性增積劑可包括碳水化合物、糖醇、胺基酸及糖酸。增積劑包括(但不限於)單-、二-或多-碳水化合物、澱粉、醛糖、酮糖、胺糖、甘油醛、阿拉伯糖(arabinose)、來蘇糖、戊糖、核糖、木糖、半乳糖、葡萄糖、己糖、艾杜糖(idose)、甘露糖、塔羅糖(talose)、庚糖、葡萄糖、果糖、甲基 α -D-葡萄糖吡喃糖苷、麥芽糖、內酯、山梨糖、赤藻糖、蘇糖、阿拉伯糖、阿洛糖(allose)、阿卓糖(altrose)、古洛糖(gulose)、艾杜糖、塔羅糖、赤藻酮糖、核酮糖、木酮糖、阿洛酮糖、塔格糖(tagatose)、葡糖胺、半乳糖胺、聚阿拉伯糖(arabinan)、聚果糖、聚海藻糖、聚半乳糖、聚半乳糖醛酸、葡聚糖、甘露聚糖、木聚糖、菊糖、聚果糖、岩藻聚糖、角叉菜膠(carrageenan)、半乳卡羅聚糖(galactocarolose)、果膠、直鏈澱粉、聚三葡萄糖、肝糖、支鏈澱粉、纖維素、微晶纖維素、石膽素、幾丁質、瓊脂糖、角蛋白、軟骨素、皮膚素、透明質酸、三仙膠(xanthan gum)、蔗糖、海藻糖、聚葡萄糖、乳糖、醛糖醇、肌醇、山梨糖醇、

甘露醇、甘胺酸、醛糖酸、羰基糖蒜、醛糖二酸、葡萄糖酸、異抗壞血酸、抗壞血酸、葡萄糖二酸、葡萄糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖二酸、半乳糖醛酸、甘露糖醛酸、神經胺酸、果膠酸、玉米澱粉及海藻酸。

崩解劑

在一些實施例中，在本發明組合物中包括崩解劑可係有益的。崩解劑幫助瓦解固體組合物，從而有助於遞送活性醫藥組合物。崩解劑為業內所熟知。一些崩解劑已稱為超級崩解劑，此乃因其具有快速性質，且可在本發明之上下文中用作崩解劑。因此，預期本文中所闡述之崩解劑並不包括所有崩解劑，但僅提供可用於本發明之組合物及方法中之實例性崩解劑。實例性崩解劑包括交聯聚維酮(crospovidone)、微晶纖維素、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙酸澱粉鈉、鈣羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮、低碳烷基取代之羥丙基纖維素、苯茛二酮414 (Indion 414)、澱粉、預糊化澱粉、碳酸鈣、樹膠、海藻酸鈉及Pearlitol Flash®。Pearlitol Flash® (Roquette)係經具體設計用於經口可分散錠劑(ODT)之甘露糖醇-玉米澱粉崩解劑。某些崩解劑具有具有發泡品質。

助流劑

在一些實施例中，在本發明組合物中包括助流劑可係有益的。助流劑幫助粉劑自由流動之能力。助流劑為業內所熟知。因此，預期本文中所闡述之助流劑並不包括所有助流劑，但僅提供可用於本發明之組合物及方法中之實例性助流劑。實例性助流劑包括膠質二氧化矽(silica, silicon dioxide)、硬脂酸鎂、澱粉、滑石、甘油二十二酸酯、

DL-白胺酸、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鈣及硬脂酸鈉。

潤滑劑

在一些實施例中，在本發明組合物中包括潤滑劑可係有益的。潤滑劑有助於使組合物之組份免於凝集。潤滑劑為業內所熟知。因此，預期本文中所闡述之潤滑劑並不包括所有潤滑劑，但僅提供可用於本發明之組合物及方法中之實例性潤滑劑。實例性潤滑劑包括硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸、硬酯鹽富馬酸鈉、植物性脂肪酸、滑石、礦物油、輕質礦物油、氫化植物油(例如花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄欖油、玉米油、紅花油、菜籽油、椰子油及大豆油)、二氧化矽、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯。

甜味劑

在一些實施例中，在本發明組合物中包括甜味劑可係有益的。甜味劑有助於藉由賦予該組合物甜味來改良組合物之適口性。甜味劑為業內所熟知。因此，預期本文中所闡述之甜味劑並不包括所有甜味劑，但僅提供可用於本發明之組合物及方法中之實例性甜味劑。實例性甜味劑包括(但不限於)選自以下之化合物：糖(saccharide)家族，例如單糖、二糖、三糖、多糖及寡糖；糖(sugar)，例如蔗糖、葡萄糖(玉米糖漿)、右旋糖、轉化糖、果糖、麥芽糊精及聚右旋糖；糖精及其鹽，例如鈉鹽及鈣鹽；環己胺磺酸及其鹽；二肽甜味劑；氯化糖衍生物，例如蔗糖素及二氫查酮；糖醇，例如山梨糖醇、山梨糖醇糖漿、甘露醇、木糖醇、六-間苯二酚及諸如此類；及其組合。亦可使用氫化澱粉水解產物以及3,6-二氫-6-甲基-1-1,2,3-噁噻嗪-4-酮-2,2-二氧化物之鉀鹽、鈣鹽及鈉鹽。

矯味劑

在一些實施例中，在本發明組合物中包括矯味劑可係有益的。矯味劑有助於藉由賦予該組合物更合意味道來改良該組合物之適口性。矯味劑為業內所熟知。因此，預期本文中所闡述之矯味劑並不包括所有矯味劑，但僅提供可用於本發明之組合物及方法中之實例性矯味劑。實例性矯味劑包括(但不限於)自然及/或合成(即人工)化合物，例如薄荷、綠薄荷、冬青、薄荷醇、櫻桃、草莓、西瓜、葡萄、香蕉、桃、鳳梨、杏、梨、樹莓、檸檬、葡萄柚、柑橘、李、蘋果、萊姆(lime)、果汁潘趣(fruit punch)、百香果、石榴、巧克力(例如白、牛乳、黑)、香草、焦糖、咖啡、榛子、桂皮、其組合及諸如此類。

著色劑

著色劑可用於將組合物用顏色編碼，以例如指示其中之治療劑之類型及劑量。著色劑為業內所熟知。因此，預期本文中所闡述之著色劑並不包括所有著色劑，但僅提供可用於本發明之組合物及方法中之實例性著色劑。實例性著色劑包括(但不限於)天然及/或人工化合物，例如FD & C著色劑、天然濃縮果汁、顏料(例如氧化鈦、二氧化矽及氧化鋅)、其組合及諸如此類。

組合療法

如上文所闡述，本發明之組合物及方法可用於治療PTSD、抑鬱、纖維肌痛、創傷性腦損傷、睡眠疾患、非恢復性睡眠、慢性疼痛及焦慮疾患。所闡述之任一治療方法亦可與精神治療干擾組合以改良治療結果。實例性精神治療干擾旨在修改創傷記憶或減少對創傷記憶之情緒反應，包括心理疏泄、認知行為療法及眼動減敏感及再經歷療

法、系統減敏感法、放鬆訓練、生物回饋、認知處理療法、壓力免疫訓練、自我肯定訓練、暴露療法、組合之壓力免疫訓練及暴露療法、組合之暴露療法及放鬆訓練及認知療法。在每一情形下，干擾目標涉及修改創傷記憶或減少對創傷記憶之情緒反應。預期結果通常為改良PTSD症狀或減少症狀發生率，如在生理學反應、焦慮、抑鬱及疏離感方面所證實。

在本發明之一些實施例中，將組合物與可進一步緩和PTSD、抑鬱、纖維肌痛、創傷性腦損傷、睡眠疾患、非恢復性睡眠、慢性疼痛或焦慮疾患之症狀之藥物組合。該等藥物包括 α -1-腎上腺素受體拮抗劑、 β -腎上腺素拮抗劑、抗痙攣劑、選擇性血清素重攝取抑制劑、血清素-去甲腎上腺素重攝取抑制劑及止痛劑。實例性抗痙攣劑包括卡巴馬平(carbamazepine)、加巴潘汀(gabapentin)、樂命達(lamotrigine)、奧卡西平(oxcarbazepine)、普瑞巴林(pregabalin)、噻加賓(tiagabine)、妥泰(topiramate)及丙戊酸。實例性 α -1-腎上腺素受體拮抗劑為哌唑嗪(prazosin)。實例性選擇性血清素重攝取抑制劑或血清素-去甲腎上腺素重攝取抑制劑包括安非它酮(bupropion)、西酞普蘭(citalopram)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)、依他普蘭(escitalopram)、氟西汀(floxetine)、依他普蘭、氟伏沙明(flvoxamine)、米那普侖(milnacipran)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、曲唑酮(trazodone)及文拉法辛(venlafaxine)。實例性鎮痛劑包括普瑞巴林、加巴潘汀、醋胺酚(acetaminophen)、特拉嗎竇(tramadol)及非類固醇抗炎藥物(例如布洛芬(ibuprofen)及萘普生鈉(naproxen sodium))。可與本發明組合物組合

使用之其他藥物包括羥丁酸鈉、佐沛眠(zolpidem)、普拉克索(pramipexole)、莫達非尼(modafinil)、替馬西洋(temazepam)、紮來普隆(zaleplon)及阿莫達非尼(armodafinil)。

應理解，本發明之已闡述之實施例僅用於例示本發明原理之一些應用。熟習此項技術者可基於本文中所呈現之教示做出許多修改，而不背離本發明之真正精神及範圍。

闡釋以下實例來代表本發明。該等實例不應理解為限制本發明之範圍，此乃因鑒於本揭示內容、圖及隨附申請專利範圍，該等及其他等效實施例將顯而易見。

實例

實例1

為研究環苳普林代謝，以用於經口投與之5 mg錠劑向10個健康人類受試者投與環苳普林HCl立即釋放(Watson，生物等效於鹽酸環苳普林(Flexeril) 5 mg)，且在0.5小時、1小時、1.5小時、2小時、2.5小時、3小時、3小時20分鐘、3小時40分鐘、4小時、4小時20分鐘、4小時40分鐘、5小時、5.5小時、6小時、8小時、12小時、16小時、24小時、36小時、48小時、72小時、96小時及168小時(1週)處量測環苳普林及去甲環苳普林血漿濃度(表2、圖1a及1b)。亦研發並驗證用於測定人類EDTA K₃血漿中之環苳普林及去甲環苳普林之高效液相層析法。所使用條件係如下：

流動相A (MPA)及1號自動進樣器沖洗液： Milli-Q型水/甲醇(40/60)、甲酸銨5 mM、甲酸0.1% (0.1:100)

流動相B (MPB)及2號自動進樣器沖洗溶液： 甲醇(100%)

緩衝溶液：Trizma®鹼 500 mM，pH 11.0

溶解溶液：溶解溶液：Milli-Q型水/甲醇(50/50)

溶劑遞送模組：Hewlett Packard 1100系列，Agilent (Montréal, Canada)

層析模式：逆相

等度/梯度模式：梯度

時間表計劃：

時間(min.)	MPA (%)	MPB (%)
0.00	100	0
0.50	100	0
0.51	0	100
1.50	0	100
1.51	100	0
3.50	100	0

流動相A流速：1.000 mL/min

背壓：130巴(bar，大約)

CTC PAL (HTC-xt)* (定子洗滌裝置)

注射巨集：

樣品撿拾

將針浸於洗滌液1中

樣品注射

利用溶劑2進行閥清潔

利用溶劑2進行後清潔

利用溶劑1進行閥清潔

利用溶劑1進行後清潔

(定子洗滌)

自動進樣器方法：

氣隙體積(mL)：3 閥清潔時間(溶劑2) (s)：2

前部體積(mL)：0 後清潔時間(溶劑2) (s)：2

後部體積(mL)：0 閥清潔時間(溶劑1) (s)：3

充填速度($\mu\text{L/s}$)：5 後清潔時間(溶劑1) (s)：3

吸動延遲(ms)：3000 定子洗滌：1

注射至LC VLV1 延遲定子洗滌(s)：120

注射速度(mL/s)：5 定子洗滌時間(溶劑2) (s)：5

注射前延遲(ms)：500 定子洗滌時間(溶劑1) (s)：5

注射後延遲(ms)：500 方法注射器(μL)：100

針隙閥清潔(mm)：3

注：溶劑1與1號自動進樣器沖洗液相對應，且溶劑2與2號自動進樣器沖洗液相對應。因此，先用甲醇且最後用流動相A實施閥洗滌、後洗滌及定子洗滌。

自動進樣器迴路：100 μL ，不銹鋼

注射體積：20 μL

注射溫度：室溫

預管柱過濾器：Supelco過濾器0.5 μm

管柱：供應商/製造商ACE

商標/型號 ACE 3 C18

長度×寬度(mm) 30×4.6

粒徑(μm) 3

管柱溫度：室溫

滯留時間(各批次之間滯留時間可變。在不利用雙重注射之情況下獲得滯留時間(不包括：黏合劑))：

環苳普林：1.05分鐘

去甲環苳普林：1.16分鐘

內標準物A：1.05分鐘

內標準物B：1.15分鐘

自動進樣器運行時間：3.50分鐘(省時模式開啟)

採集時間：3.50分鐘

檢測器參數

來源：TurboIonSpray

分流比：不適用

電離模式：正離子

API 5000 (可經改良以使層析條件、敏感性或重現性最佳化

輔助氣體壓力(GS2)：70 psi

霧化氣體壓力(GS1)：50 psi

氣簾氣體壓力：45 psi

CAD氣體：4

接口加熱器(Ihe)：開啟

TurboIonSpray溫度：450°C

離子噴霧電壓(ISV)：1800

狀態檔案參數：DP = 70；EP = 10；

(環苳普林) CE = 55；CXP = 12

狀態檔案參數：DP = 65；EP = 10；

(去甲環苳普林) CE = 48；CXP = 12

狀態檔案參數：DP = 70；EP = 10；

(內標準物A) CE = 55；CXP = 12

狀態檔案參數：DP = 65；EP = 10；

(內標準物B) CE = 48；CXP = 12

大容量採集參數：

分析物：MRM停留時間= 150 msec；暫停時間= 5 msec

IS：MRM停留時間= 90 msec；暫停時間= 5 msec

環苳普林276.4 ® 215.2 amu

去甲環苳普林262.4 ® 215.2 amu

內標準物A 279.2 ® 215.1 amu

內標準物B 265.4 ® 215.2 amu

積分參數(可改變以使峰積分最佳化)

	環苳普林	去甲環苳普林	內標準物A	內標準物B
噪音臨限：	2	2	1	1
面積臨限：	4	4	2	2
RT窗(sec)：	30	30	30	30
聚束因子：	1	2	2	2
平滑度：	1	1	1	1
分離寬度：	0	0	0	0
分離高度：	0	0	0	0

校準參數

峰屬性：面積

校準方程式：y = mx + b

校準回歸：線性

加權因子：1/C2

決定因子：r2

使用自動化液-液萃取程序自0.200 mL等份試樣之人類EDTA K₃血漿萃取環苳普林及去甲環苳普林，且然後將其注射至配備有串聯質譜檢測器之液相層析儀中。定量係基於分析物與其適宜經標記內標準物之峰面積比。實施加權(1/C2)之線性回歸以測定分析物之濃度。此驗證報告中所呈現之所有回歸及圖均係由MDS Sciex Analyst 1.4.2版及Thermo Electron Corporation Watson LIMS軟體7.0.0.01b版生成。方法驗證之結果係可接受的，此證實該方法適宜用於測定人類EDTA K₃血漿中對於環苳普林而言在50 pg/mL至10000 pg/mL之範圍內且對於去甲環苳普林而言在5 pg/mL至1000 pg/mL之範圍內之環苳普林及去甲環苳普林。量測血漿中之環苳普林及去甲環苳普林。對表現重組人類受體之細胞系實施平衡受體結合分析，該等重組人類受體經表現以測定環苳普林及去甲環苳普林對人類血清素5-HT1a、5-HT2a、5-HT2b、5-HT2c、5-HT5a及5-HT6受體、腎上腺素α-1A、腎上腺素α-2(A、B、C)、組胺H1及蕁毒鹼M1及M2受體之本質效能。在配體誘導之細胞內鈣動員中分析所選擇受體。

血漿中去甲環苳普林之量意外地較高，且此發現與所採用之相對於文獻中之不檢測去甲環苳普林之方法經改良的方法相關。另外，去甲環苳普林之半衰期意外地較長。環苳普林之 $t_{\max}$ 係經計算為大約3.5小時($AUC_{0-\infty h} = 103.1 \pm 35.8 \text{ ng hr mL}^{-1}$)，且去甲環苳普林之 $t_{\max}$ 係經計算為大約24.0小時($AUC_{0-\infty h} = 169.5 \pm 94.3 \text{ ng hr mL}^{-1}$)。此外，環

苳普林對去甲環苳普林之比比預期降得更迅速，在24小時內達到1.1:1，且截至72小時降至1:2（表3）。此係由去甲環苳普林之驚人地長之半衰期來支持，該半衰期係經計算為大約73小時(72.75 ± 27.71 h)，與對於環苳普林而言大約31小時(30.95 ± 7.18 h)相比較。該等數據指示去甲環苳普林在已消除大部分環苳普林後很久仍保持於受試者之系統中。在活體外，環苳普林及去甲環苳普林呈現對以下受體之高親和力結合(K_i)：5-HT2a (5.2 nM及13 nM)及5-HT2c (5.2 nM及43 nM)、腎上腺素 α -1A (5.6 nM及34 nM)、 α -2B ($K_i = 21$ nM及150 nM)及 α -2C ($K_i = 21$ nM及48 nM)；H1 (1.3 nM及5.6 nM)；M1 (7.9 nM及30 nM)。在功能上，去甲環苳普林為5-HT2a ($IC_{50} = 92$ nM)之Ca⁺動員之拮抗劑。環苳普林為5-HT2B ($IC_{50} = 100$ nM)之功能性拮抗劑，此同與心瓣膜病變沒有任何關聯一致。環苳普林及去甲環苳普林為5-HT2c ($IC_{50} = 0.44$ μ M及1.22 μ M)及 α -2A ($IC_{50} = 4.3$ μ M及6.4 μ M)之功能性拮抗劑。相比之下，顯示CBP及nCBP二者均為5-HT1a ($EC_{50} = 5.3$ μ M及3.2 μ M)之功能性激動劑。

表2：環苳普林及去甲環苳普林血漿濃度

小時	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3
血漿環苳普林濃度(pg/mL)	低於檢測極限	102	896	1999	3061	3206	3416
血漿去甲環苳普林濃度(pg/mL)	低於檢測極限	5	63	193	391	505	610
小時	3.33	3.67	4	4.33	4.67	5	5.5
血漿環苳普林濃度(pg/mL)	3634	3538	3574	3680	3480	3469	3245
血漿去甲環苳普林濃度(pg/mL)	703	730	753	681	722	773	839

小時	6	8	12	16	24	36	48
血漿環苳普林濃度(pg/mL)	3142	2578	1962	1486	1384	831	707
血漿去甲環苳普林濃度 (pg/mL)	928	967	1114	1118	1227	1166	1075
小時	72	96	168				
血漿環苳普林濃度(pg/mL)	394	227	26				
血漿去甲環苳普林濃度 (pg/mL)	820	659	278				

表3：環苳普林:去甲環苳普林比

小時	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3
比	N/A	22.5	14.3	10.4	7.8	6.4	5.6
小時	3.33	3.67	4	4.33	4.67	5	5.5
比	5.2	4.8	4.7	5.4	4.8	4.5	3.9
小時	6	8	12	16	24	36	48
比	3.4	2.7	1.8	1.3	1.1	0.7	0.7
小時	72	96	168				
比	0.5	0.3	0.1				

實例2

為確保自活體內研究採集之數據之準確度，首先研發用於分析可用於本發明之組合物及方法中之活性醫藥成份的活體外分析方法甚為重要。因此，如下文所闡述研發用於分析比格魯犬中之環苳普林之LC-MS/MS分析方法。

如下製備試劑：

具有0.1%甲酸之甲醇/UHQ水20/80 v/v：將20 mL甲醇(VWR)與80 mL UHQ水(ADME)及0.1 mL甲酸(Merck)混合。

碳酸鹽緩衝液(Na_2CO_3 0.1 M/ NaHCO_3 0.1 M 50/50 v/v (pH 9.8))：將2.65g NaHCO_3 稀釋於250 mL UHQ水中，以製得0.1 M NaHCO_3 。將2.1 g NaHCO_3 稀釋於250 mL UHQ水中，以製得0.1 M NaHCO_3 。藉由混合250 mL 0.1 M Na_2CO_3 及250 mL 0.1 M NaHCO_3 來製備最終溶液。

使用Analyst® 1.5.1 (Applied Biosystems)軟體捕捉並積分層析峰面積。使用Watson® 7.2.0.03 (Thermo Electro公司)軟體用於濃度計算、數據分析、用於儲存濃度數據及統計計算。使用Excel® (2003) (Microsoft)用於殘留(carry over)之統計計算。

使用經標記環苳普林(^{13}C , $^2\text{H}_3$)環苳普林HCl) (Alsachim)作為環苳普林HCl (Alsachim)參照樣品之內標準物(IS)。考慮到個別校正因子，在將確定量溶解於深色燒瓶中適當體積之溶劑中後，根據表4及5製備環苳普林及IS標準溶液。若需要，漩渦混合該等溶液並對其進行超音波處理，直至完全溶解為止。

表4：標準溶液

	環苳普林	內標準物
儲備溶液(mg/mL)	1	1
溶劑	甲醇	甲醇
容器	玻璃	玻璃

在製備後將該等溶液等分，儲存於 $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下，且在使用後丟棄每一等份試樣。

表5：經稀釋之環苳普林溶液

摻加溶液(來自表4) 濃度(μg/mL)	所使用體積(mL)	溶劑	最終體積(mL)	最終濃度(μg/mL)
1000	0.05	甲醇	5	10
10	0.25	甲醇	5	0.5
10	0.2	甲醇	5	0.4
10	0.15	甲醇	5	0.3
10	0.125	甲醇	5	0.25
10	0.05	甲醇	5	0.1
0.5	0.5	甲醇	5	0.05
0.5	0.25	甲醇	5	0.025
0.5	0.1	甲醇	5	0.01
0.1	0.15	甲醇	5	0.003
0.1	0.05	甲醇	5	0.001

表6：經稀釋之內標準物溶液

摻加溶液濃度 (μg/mL)	所使用體積(mL)	溶劑	最終體積(mL)	最終濃度(μg/mL)
1000	0.025	甲醇	2.5	10
10	0.125	甲醇	5	0.25

在聚丙烯微量離心管中，將20 μl環苳普林之適當稀釋溶液添加至先前在0℃與9℃之間以3500 rpm離心大約5 min之200 μl肝素鋰比格魯犬血漿(在本文中亦稱為空白犬血漿)中，如下：

表7：校準標準物之製備

摻加溶液濃度 (μg/mL)	0.001	0.003	0.01	0.025	0.05	0.1	0.25	0.3	0.4	0.5
所添加體積(μl)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
空白犬血漿之體積(μl)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200

環苳普林於血漿中之濃度(ng/mL)	0.1	0.3	1	2.5	5	10	25	30	40	50
--------------------	-----	-----	---	-----	---	----	----	----	----	----

表8：空白及雙空白之製備

樣品	S0	S0SI
所添加甲醇之體積(μl)	20	20
空白犬血漿之體積(μl)	200	200

表9：品質對照之製備

所使用之摻加溶液(μg/mL)	0.001	0.003	0.25	0.4
所添加溶液之體積(μl)	20	20	20	20
空白犬血漿之體積(μl)	200	200	200	200
環苳普林於血漿中之濃度(ng/mL)	0.1	0.3	25	40

每日製備校準標準物及品質對照樣品。

如下實施萃取程序：將20 μl [¹³C, ²H₃]環苳普林以0.25 μg/mL或對於S0而言20 μl甲醇添加至200 μl空白犬血漿中。向此溶液中，添加200 μl碳酸鹽緩衝液，並將其漩渦混合10秒。隨後，將1000 μl己烷添加至此溶液中，並以180 rpm混合10分鐘，然後在0℃至9℃之間以3500 rpm離心5分鐘。將有機相轉移於聚丙烯管中，並在氮氣流下在40℃下乾燥。將200 μl具有0.1%甲酸之甲醇/水(20/80, v/v)添加至乾殘留物中，然後對其進行超音波處理約5分鐘，並漩渦混合10秒。然後將該混合物轉移至聚丙烯板中，在0℃至9℃之間以3500 rpm離心5分鐘，並儲存於0℃至9℃之間，然後注射至LC-MS/MS系統中。然後使用下文所顯示之參數實施層析法。

表10：層析參數

HPLC管柱	Onyx monolithic Phenomenex C 18 100×3.0 mm
預管柱	-
管柱溫度(°C)	40
管柱烘箱之類型	CTO-20AC, Shimadzu

表11：自動進樣器參數

自動進樣器之類型	SIL-20AC, Shimadzu
注射體積(μl)	10
自動進樣器溫度(°C)	4
沖洗體積(μl)	300
沖洗液	乙腈/水(70/30, v/v)
沖洗模式	抽吸後

表12：注射器參數

注射器之類型	LC-20AD, Shimadzu		
流速 mL/min	1		
流動相	梯度：		
	時間(min)	通道A	通道B
	0	30	70
	1	90	10
	1.8	90	10
	1.9	30	70
	4	30	70
	通道A：甲醇+ 0.1%甲酸		
	通道B：水 + 0.1%甲酸		
	LC-MS/MS		
檢測模式	API4000		
檢測器之類型			

表 13：其他參數

運行時間(min)	4
滯留時間	
環苳普林	約1.6 min
[¹³ C, ² H ₃]環苳普林	約1.6 min

表 14：環苳普林與 [¹³C, ²H₃]環苳普林在 HPLC 參數方面之比較

分析物	母離子 (m/z)	子離子 (m/z)	停留 (msec)	DP (V)	CE(eV)	CXP (V)	EP (V)
環苳普林	276.2	216.3	100	70	33	14	10
[¹³ C, ² H ₃]環苳普林	280.3	216.3	100	70	33	14	10

表 15：採集參數

電離模式：ESI+

表 16：串聯質譜儀調諧條件

CAD (psi) (碰撞氣體)	4
CUR (psi) (氣簾氣體)	25
GS1 (psi) (離子源氣體1)	50
GS2 (psi) (離子源氣體2)	60
IS (V) (離子噴霧電壓)	5500
TEM (°C) (溫度)	550

在 HPLC 方法研發期間所收集之數據係闡述於以下各表中。特定而言，該等數據顯示，當比較環苳普林峰面積與空白樣品時，在連續批次中不殘留環苳普林(表 17)。該等數據亦顯示，當比較空白樣品中 [¹³C, ²H₃]環苳普林 HCl 面積與內標準物面積時，殘留僅在第一批次中較明顯。然而，在 0.1% 干擾下，殘留程度微不足道(表 18)。

表 17：定量下限(LLOQ)樣品與在定量上限(ULOQ)樣品後注射之空白樣品中之環苳普林面積之比較

批次識別	S0中之環苳普林峰之面積	LLOQ校準標準物(LLOQ)中之環苳普林峰之面積	干擾%
1	無峰	1268	0.0
2	無峰	1268	0.0
3	無峰	1268	0.0

表 18：S0SI樣品中之[¹³C, ²H₃]環苳普林HCl面積與在ULOQ樣品後注射之空白樣品中之內標準物面積的比較

批次識別	S0中之 ¹³ C, ² H ₃ 環苳普林峰之面積	S0SI中之 ¹³ C, ² H ₃ 環苳普林峰之面積	干擾%
1	255	303814	0.1
2	無峰	303814	0.0
3	無峰	303814	0.0

表 19：經反算之犬血漿環苳普林濃度(ng/mL)及回歸參數

濃度(ng/mL)	0.1000	0.3000	1.000	2.500	5.000	10.00	25.00	30.00	40.00	50.00	斜率	截距	R ²
第1批	0.09639	0.3322	1.009	2.495	4.89	10.19	25.38	28.78	39.74	47.85	0.03996	0.0005901	0.9978
第2批	0.0940	0.3643	0.9103	2.302	5.066	10.16	26.4	29.81	40.61	45.98	0.03914	0.001496	0.9908
n	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
總平均值	0.09521	0.3483	0.9597	2.399	4.978	10.18	25.89	29.3	40.18	46.92	0.03955	0.001043	0.9943
偏差%	-4.79	16.1	-4.03	-4.04	-0.44	1.8	3.56	-2.33	0.45	-6.16			

表20：犬血漿中環苳普林分析之批次內(重複性)精確度及偏差

量測	曲線 編號	D 0.1000 ng/mL	E 0.3000 ng/mL	F 25.00 ng/mL	G 40.00 ng/mL
個別批次	1	0.1079 0.1172 0.1131 0.1181 0.1161 0.1298	0.3143 0.3253 0.2969 0.3312 0.3419 0.3295	25.03 25.57 25.51 25.95 25.05 25.58	39.07 40.04 40.26 40.11 39.61 41.21
批次內平均值		0.117	0.3232	25.45	40.05
批次內SD		0.007265	0.01568	0.3525	0.7138
批次內CV%		6.21	4.85	1.39	1.78
批次內偏差%		17	7.73	1.8	0.13
N		6	6	6	6
個別批次	2	0.1013 0.1069 0.07961 0.1076 0.0942 0.09532	0.31 0.3208 0.2957 0.3177 0.3312 0.3486	25.9 26.7 26.34 26.01 26.49 27.41	43.98 42.82 43.4 42.63 43.95 43.44
批次內平均值		0.09749	0.3207	26.48	43.37
批次內SD		0.0104	0.0181	0.5459	0.5594
批次內CV%		10.67	5.64	2.06	1.29
批次內偏差%		-2.51	6.9	5.92	8.43
N		6	6	6	6

表21：犬血漿中環苳普林分析之批次間(重現性)精確度及偏差

曲線 編號	D 0.1000 ng/mL	E 0.3000 ng/mL	F 25.00 ng/mL	G 40.00 ng/mL
1	0.1079	0.3143	25.03	39.07
	0.1172	0.3253	25.57	40.04
	0.1131	0.2969	25.51	40.26
	0.1181	0.3312	25.95	40.11
	0.1161	0.3419	25.05	39.61
	0.1298	0.3295	25.58	41.21
2	0.1013	0.31	25.9	43.98
	0.1069	0.3208	26.7	42.82
	0.07961	0.2957	26.34	43.4
	0.1076	0.3177	26.01	42.63
	0.0942	0.3312	26.49	43.95
	0.09532	0.3486	27.41	43.44
實驗平均濃度(ng/mL)	0.1073	0.3219	25.96	41.71
批次間SD	0.01332	0.01619	0.6924	1.838
批次間CV%	12.41	5.03	2.67	4.41
批次間偏差%	7.3	7.3	3.84	4.28
N	12	12	12	12

實例3

在濃度反應關係以及批次內及批次間偏差精確度方面，使用± 25%之允收準則(除定量下限(LLOQ)以外，LLOQ係設定於± 30%之允收準則下)驗證上文所闡述之LC-MS/MS分析方法。如上文所闡述使用環苳普林HCl及內標準物(IS) [¹³C, ²H₃]環苳普林HCl。

為驗證LC-MS/MS方法，將目標LLOQ設定為0.1 ng/mL。定量上限(ULOQ)由此與為LLOQ之500倍或50 ng/mL之最大值相對應。該方法需要200 µl之鋰肝素血漿樣品體積，且該萃取為利用己烷之液液萃

取。使用 HPLC 系統及用於 MS/MS 檢測之 API4000® (Applied Biosystems)並利用「Onyx monolithic Phenomenex C18 100×3.0 mm」管柱注射萃取物。無任何數據自計算排除。使用所觀測到之平均濃度與標稱濃度之間之差異估算該方法之準確度。使用變異係數估算該方法之精確度。

將環苳普林 HCl 以四個濃度摻入空白犬血漿中：LLOQ、3×LLOQ、0.5×ULOQ 及 0.8×ULOQ。基於 2 個不同批次在 LLOQ 至最多 ULOQ 之範圍內之濃度下自校準標準物測定濃度-反應關係。使用至少 8 個分析當天製備之不同於 0 之校準點用於每一校準曲線。每一校準曲線分析一個未經摻加之空白犬血漿樣品(S0)及兩個僅摻加有內標準物之樣品(S0SI)。在根據校準曲線回歸擬合之結果定性期間確定加權因子。使用充分闡述濃度-反應關係之最簡單模式。

目標允收準則包括對於 75% 之校準標準物介於標稱值之 $\pm 30.00\%$ 之間(對於 LLOQ 濃度值)及介於標稱值之 $\pm 25.00\%$ 之間(對於其他濃度值)之偏差。偏差 % 係量測為 $((C_{\text{meas}} - C_n)/C_n) \times 100$ ，其中 C_{meas} 係經量測或經反算之濃度，且 C_n 係標稱濃度。最低及最高值包括於校準曲線中，且僅在經反算之偏差不包含於標稱值之 $\pm 25.00\%$ 內時才自最終校準曲線排除校準標準物(除 LLOQ 及 ULOQ 以外)。使用此方法，對於每一 S0 及 S0SI 樣品，在專用於環苳普林之多重反應監測(MRM)跡線中環苳普林滯留時間處之干擾應低於 LLOQ 校準標準物中之環苳普林峰面積之 30.00%，且對於每一 S0 樣品，專用於內標準物之 MRM 跡線中內標準物滯留時間處之干擾應低於 S0SI 中之內標準物峰面積之 2.00%。若不滿足該等準則，則應對 3×LLOQ 新鮮 QC 樣品實施已記錄

調查，以評估對環苳普林經量測濃度之可能影響，從而得出關於分析批次定性之結論。包括分析批或分析批次之準則之總結係於下表22中給出。

表22：允收準則

系列說明	QC樣品允收準則	校準曲線允收準則
具有24個新鮮QC樣品(4個濃度值，一式六份)之系列	至少67% (24個中之16個)之QC樣品應具有介於± 25.00% (或對於LLOQ濃度值而言± 30.00%)之間之偏差 允收準則內每個位準有至少2個QC	應將至少75%之校準標準物(包括LLOQ及ULOQ)考慮進去來計算校準曲線回歸參數 S0SI及S0樣品中環苳普林滯留時間處之可能干擾峰面積應為LLOQ校準標準物中環苳普林峰面積之< 30.00% S0樣品中內標準物滯留時間處之可能干擾峰面積應為之S0SI樣品中內標準物峰面積之< 2.00%

基於2個不同批次針對每一濃度值在犬血漿中測試該分析方法之批次內及批次間精確度及偏差。對於每一濃度，在同一批次內一式六份地萃取QC樣品。精確度%係量測為(標準偏差/Cmean)×100。使用所有QC結果用於精確度及平均偏差計算，除非任一結果因經界定分析問題而遭到拒絕。為滿足允收準則，針對每一濃度計算精確度，且除LLOQ (其中< 30.00%係可接受的)以外，其應為< 25.00% (對於每一重複性測試利用n=6且對於重現性測試利用n=12計算)。亦計算平均偏差，且其在LLOQ下應在± 30.00%內且對於其他可接受之濃度在± 25.00%內(對於每一重複性測試利用n=6且對於重現性測試利用n=12計算)。

在至少一個校準曲線之最後一個較高校準標準物(ULOQ)後立即將一S0樣品注射三次。檢查MRM層析圖在環苳普林及IS之滯留時間處是否存在峰，且量測所有峰之面積。為滿足允收準則，在每一S0中在專用於環苳普林之MRM跡線中環苳普林滯留時間處所獲得之峰面積應小於在第一校準標準物(LLOQ)中針對環苳普林所獲得之峰面積之30.00%。在每一S0中在專用於內標準物之MRM跡線中內標準物滯留時間處所獲得之峰面積應小於在S0SI中針對內標準物所獲得之峰面積之2.00%。

使用Watson® 7.2.0.03直接自在藉由Analyst® 1.5.1自動積分層析圖後所獲得之峰面積計算環苳普林濃度。藉由利用在相同條件下製備並每日在自動積分後評估之加權校準曲線進行內插來計算QC樣品之濃度。濃度之結果一旦被接受即以「ng/mL」表示。除殘留(其係利用Excel®來計算)以外，利用Watson® 7.2.0.03計算統計量(平均值、SD、精確度及偏差)。

實例4

為研究本發明之組合物及方法之效應，研發一種方案以估計在向雌性比格魯犬單一經口、舌下或靜脈內投與環苳普林鹽酸鹽後未經改變之環苳普林血漿濃度之位準。如表23中所概述來設計該方案。

該活體內方案使用上文所闡述之分析方法來測試環苳普林HCl，其中校準範圍為0.1 ng/mL至50 ng/mL。該方法需要200 µl之鋰肝素血漿樣品體積。該萃取為利用己烷之液液萃取，且使用HPLC系統及用於MS/MS檢測之API4000® (Applied Biosystems)並「Onyx monolithic Phenomenex C18 100×3.0 mm」管柱注射萃取物。

表23：在活體內研究設計

動物	5只非初次實驗之雌性比格魯犬
化合物	環苳普林鹽酸鹽
投與途徑	藉由鼻胃管(NG)經口 舌下(SL) 靜脈內(IV)
投與劑量	0.14 mg/kg (與70 kg人類中之10 mg劑量相對應)
調配物濃度	NG：0.028 mg/mL 舌下：2.5 mg/mL IV：0.14 mg/mL
媒劑	磷酸一鉀(KH ₂ PO ₄)之水溶液，pH 7.4
投與體積	NG：5 mL/kg 舌下：0.056 mL/kg IV：1 mL/kg

為檢驗在生物樣品分析期間該方法之品質，以3×LLOQ、0.5×ULOQ及0.8×ULOQ濃度值一式兩份地製備新鮮QC樣品。每一分析系列係由以下組成：1個未經摻加之空白鋰肝素比格魯犬血漿樣品(S0)、2個僅摻加有內標準物之空白鋰肝素比格魯犬血漿樣品(S0SI)、8個校準標準物、最少6個品質對照(QC)樣品(其一式兩份地覆蓋3個不同環苳普林濃度，分佈於整個系列中及該系列之結束時)及所分析之生物樣品。

使用下文所闡述之準則驗證校準曲線：75%之校準標準物之偏差應為標稱值之± 25.00%且對於LLOQ而言為± 30.00%；最低及最高值必須包括於校準曲線中；且若經反算之濃度並非標稱值之± 25.00%，則應自最終校準線排除該校準標準物。若需要，使用下文所闡述之準則實施額外調查：在每一S0SI中，環苳普林滯留時間處之可能干擾應

低於LLOQ校準標準物中環苳普林峰面積之30.00%。若不滿足該等準則，則應對投藥前及3×LLOQ QC樣品實施調查，以評估對所量測之環苳普林濃度及因此對分析批次驗證之可能影響。

若至少67%之QC樣品具有標稱濃度之 $\pm 25.00\%$ 之偏差範圍，則認為系列係有效的。另外，任何被拒絕QC樣品應不與該系列之最後的分析QC樣品相對應。因此，認為僅在有效QC樣品之間所量測之濃度係有效的。若稀釋係必需的，則將添加經稀釋QC，以驗證稀釋程序。若2個QC中之至少1個具有標稱濃度之 $\pm 25.00\%$ 之偏差範圍，則經稀釋濃度將係有效的。

使用Watson® 7.2.0.03直接自在藉由Analyst® 1.5.1自動積分後之層析圖計算樣品之濃度，並以ng/mL表示。將使用個別濃度計算(當可計算時，即 $n \geq 2$)平均血漿濃度，並將利用相應標準偏差值及變異係數來表示(當可計算時，即 $n \geq 3$) (其中 $CV(\%) = (SD/\text{平均值}) \times 100$)。將個別血漿濃度針對每一犬及預定取樣時間以列表顯示。將低於LLOQ之濃度指定為「BLQ」。將所有BLQ濃度用0來替代以計算濃度之敘述統計量。

使用KINETICA® (Version 4.3 (Thermo Electron公司))實施藥物動力學分析。使用獨立模式(非隔室分析)。除介於可估計濃度之間之BLQ值(其可看作遺漏值)以外，將吸收階段中之所有BLQ值用0來代替，然後計算藥物動力學變量。忽略終點BLQ值。計算以下藥物動力學參數：

$C_{\max}$ (ng/mL)：所觀測到之最大血漿濃度(對於經口及舌下投與)

$T_{\max}$ (h)：自投與以來發現最大血漿濃度之時間(對於經口及舌下

投與)。

AUC_t (ng/(mL×h))：藉由梯形法則量測之自投與至於時間 t 處所觀測之最後一個濃度之血漿濃度時間曲線下面積。

AUC_{inf} (ng/mL×h)：自投與直至無限之血漿濃度時間曲線下面積，其中對末期進行外推。此亦可以 $AUC_{0-\infty}$ 來代表。

$\%AUC_{extra}$ ：經外推AUC之百分比，計算為 $(AUC_{inf} - AUC_t) / AUC_{inf} \times 100$

$T_{1/2}^*$ (h)：消除之半衰期，計算為 $\ln 2 / K_{el}$

K_{el}^* (1/h)：藉由使用Kinetica®軟體對隨時間變化之終點濃度之對數進行線性回歸來估計。

Cl及Cl/F* (L/h)：表觀血漿清除率，計算為劑量/ AUC_{inf}

V_d 及 V_d/F^* (L)：表觀分佈體積，計算為Cl/ K_{el}

絕對生物可用度F% (%) = ((藉由血管外投與之AUC)/藉由IV投與之AUC)×100

*只有在 $\%AUC_{extra}$ 低於20%且消除階段含有3個時間點時才計算該等參數。

實例5

為測試本文中所闡述之本發明方法及組合物之效應，在比格魯犬中投與環苳普林HCl設計之方案。該方案係闡述於下文中。

使用5只非初次實驗之雌性犬，每一隻犬藉由經口投與經由至胃之鼻胃管(NG)投與、舌下投與(SL)及藉由靜脈內(IV)投與接受測試物質。在每一投與類型之間有至少2週之「清除」期。如下抽取血液樣品：

第1期：經口投與

投與0.14 mg/kg (在5 mL/kg之體積及0.028 mg/mL之溶液濃度下)之單一NG劑量。在投藥前、且然後在投與後30 min、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、8小時、10小時、12小時及24小時獲取血液樣品(每只動物總共12個血液樣品)。

第2期：舌下投與

在至少2週之清除期後，使用異丙酚(6.5 mg/kg IV)使犬鎮靜。然後將給予其0.14 mg/kg (在0.056 mL/kg之體積及2.5 mg/mL之溶液濃度下)之單一舌下劑量。在投藥前、且然後在投與後10 min、20 min、30 min、1小時、2小時、3小時、4小時、6小時、8小時、10小時及24小時獲取血液樣品(每只動物總共12個血液樣品)。投與後，動物不能獲取任何水，持續30分鐘。

第3期：靜脈內投與

至少2週之清除期後，給予犬0.14 mg/kg (在1 mL/kg之體積下、大約30 sec之濃注及0.14 mg/mL之溶液濃度)之單一IV劑量。投藥前、且然後在投與後10 min、20 min、30 min、1小時、2小時、3小時、4小時、6小時、8小時、10小時及24小時獲取血液樣品(每只動物總共12個血液樣品)。

血液取樣係經設計以使動物痛苦最小化並確保生物樣品之品質，並係改編自在犬中實施之研究中所常用之基礎程序。使用含有鋰肝素之真空管自頸靜脈收集系列血液樣品(1個管大約5 mL)。密封每一管後，手動攪動血液樣品，並儲存於冰上直至離心為止(在取樣30分鐘內)。在4°C下將該等樣品以1500 g離心10分鐘。將每一管之整個

所得血漿獲得立即轉移至經適當標記之聚丙烯管中(3個各自至少500 μ l之血漿等份試樣)，將該等管直立儲存於大約-80°C下並避光直至生物分析為止。

在每一次投與前使犬禁食過夜，且在每一次治療後4小時給予犬食物。對於三種投與途徑(PO、舌下及IV)中之每一者，以0.14 mg/kg投藥環苳普林HCl。在三種途徑中之每一者中，使用磷酸鉀緩衝液(pH 7.4)作為媒劑。

在該等試驗中，使用自HARLAN或CEDS獲得之重12 kg至18 kg之雌性比格魯犬。在日光照明及 $18 \pm 3^\circ\text{C}$ 之受控室溫下將該等犬以組為單位圈養於可自由獲取食物及水之犬舍中。在藥物動力學相期間，將犬單個圈養於大約1 m^2 或2 m^2 之建築面積中。在此相期間，在7:00與19:00之間在 $18 \pm 3^\circ\text{C}$ 之受控室溫下將動物房維持在人工照明下(12小時)。

實例6

在純淨水(表24)及利用NaOH將溶液調整至pH 7.4之含有單鹼性磷酸鉀(KH_2PO_4)之水溶液二者中測試環苳普林HCl之溶解度。根據目前USP (USP 34)製備(KH_2PO_4)溶液(表25)。簡言之，將50 mL之0.2 M單鹼性磷酸鉀(KH_2PO_4)與39.1 mL之0.2 M NaOH混合，且添加水以使該溶液達200 mL之最終體積。在該測試期間，針亦對每一次添加量測該溶液之pH之變化。對100 mL樣品實施該測試，每次向10 g之初始等份試樣中添加5 g環苳普林HCl。僅在完全溶解所添加量之環苳普林HCl後量測每一pH值。所量測值係報告於下表中。文獻中所報告之環苳普林HCl之溶解度數據(對於100 g水為30 g)係與使用 KH_2PO_4 水溶液

(pH 7.4)作為溶劑一致。

表24：於純淨水(體積= 100 mL)中之溶解

所添加環苳普林HCl之克數	pH值	體積莫耳濃度
0	5.80	0
10	3.31	0.32
15	3.24	0.48
20	3.16	0.64
25	3.11	0.80
30	3.07	0.96

表25：於磷酸鹽緩衝溶液pH 7.4 (體積= 100 mL)中之溶解

所添加環苳普林HCl之克數	pH值	體積莫耳濃度
0	7.37	0
10	6.43	0.32
15	6.29	0.48
20	6.21	0.64
25	6.15	0.80
30	6.10	0.96

根據涉及上文所闡述之臨床前研究之方案，經投與用於舌下途徑之溶液必須在2.5 mg/mL之濃度下(溶劑：KH₂PO₄水溶液，pH 7.4，如上文所闡述)。所投與之環苳普林HCl溶液之體積為0.056 mL/kg。參照可用文獻並預期在設置初步調配物後收集數據，假定每一隻犬之平均重量為10 kg。因此在舌下投與之環苳普林HCl溶液之量為0.56 mL，等效於1.4 mg之環苳普林HCl。

為模仿動物舌下之環境pH，考慮到可用文獻中之標準程序並進行修改(例如參見UNI EN 12868:2002)，製備人工唾液。簡言之，在利用磁攪拌器攪動下將4.2 g碳酸氫鈉、500 mg氯化鈉、200 g碳酸鉀及

30 mg亞硝酸銀溶解至900 mL純淨水中。該溶液之最終pH係介於約pH 8與pH 9之間，使用乳酸使其酸化至大約pH 5.5。

為考慮動物舌下不同可能體積之唾液，將0.56 mL與向犬投與之劑量相對應之環苳普林HCl溶液(溶劑：H₂O；鹼化劑：KH₂PO₄水溶液，pH 7.4，如上文所闡述)添加至1 mL、3 mL及5 mL唾液中，且如表26中所闡述p量測H值。代替單獨環苳普林HCl (表24)將不含鹼化劑之調配物添加至唾液中時實施相同pH量測。

表26：於人工唾液中之環苳普林HCl溶液之pH量測

與劑量相對應之溶液 (0.56 mL 含有 KH ₂ PO ₄ 及 2.5 mg/mL 環苳普林 HCl之水溶液)	1 mL人工唾液	3 mL人工唾液	5 mL人工唾液
	pH=7.19	pH=7.04	pH=6.73

表27：於人工唾液中之環苳普林HCl錠劑(對照：缺少鹼化劑)之pH量測

1個錠劑(與2.4 mg環苳普林HCl相對應)	1 mL人工唾液	3 mL人工唾液	5 mL人工唾液
	pH=5.40	pH=5.47	pH=5.51

為如上文所闡述將錠劑投與後舌下之pH增加至與KH₂PO₄水溶液(pH 7.4)儘可能類似之pH值，將K₂HPO₄添加至錠劑調配物中。已藉由對藉由將缺少K₂HPO₄鹼化劑之調配物之錠劑溶解於人工唾液中所獲得之溶液進行pH試驗來測定該量。藉由將1.05 mg K₂HPO₄添加至對照調配物(缺少K₂HPO₄鹼化劑)中，獲得表28中所示之結果。

表28：於人工唾液中之環苳普林HCl錠劑(含有鹼化劑)之pH量測

1個錠劑(與2.4 mg 環苳普林HCl相對應)	1 mL人工唾液	3 mL人工唾液	5 mL人工唾液
	pH=7.11	pH=6.83	pH=6.56

實例7

經調配用於舌下投與之實例性組合物為經設計以在舌下快速崩解之舌下錠劑。為研發此類組合物，研究環苳普林HCl之蓋倫製劑(galenic)性質。溶解度測試證實，略偏鹼性介質(例如， KH_2PO_4 水溶液pH 7.4，如上文所闡述)為環苳普林HCl之可能溶劑。

藥典並未界定舌下劑型之規範，故選擇初步賦形劑庫，以獲得崩解時間符合關於口服可分散形式之USP規範(於30秒內崩解)之錠劑。此規範為一個調配物目標，但並非強制性規範。基於此特徵，已選擇崩解劑(交聯聚維酮)及高度可口之崩解劑(Pearlitol Flash)。基於上文所闡述 KH_2PO_4 水溶液(pH 7.4)之特徵，將化學計量比之 K_2HPO_4 引入一種初步調配物中作為鹼化劑。另外，產生缺少鹼化劑之調配物。對於每一調配方法，測試來自2個不同供應商之各批環苳普林HCl，旨在選擇最好實施批以供進一步測試。在兩種情形下藉由乾燥混合、僅在最後一個混合步驟中添加潤滑劑獲得最終混合。由於活性成份之濃度較低，施加逐漸稀釋方法。

於配備有4 mm打孔機之GP1壓錠機上實施壓錠階段。打孔機選擇考慮到投與方法，此乃因其影響錠劑之直徑及形狀二者，以順從舌下途徑及穿黏膜吸收。針對下文中所報告之所有標準參數測試最終混合及相應錠劑。如表35中所闡述製造兩種含有 K_2HPO_4 作為鹼化劑之調配物。該等調配物之不同僅在於其使用來自不同供應商之環苳普林HCl。每一調配物之分析結果係總結於表36中。

表35：含有鹼化劑之環苳普林HCl調配物

組份	商業名稱	功能	供應商	原型A (mg/標籤)	原型B (mg/標籤)
環苳普林HCl	環 苳 普 林 HCl	活 性 成 份	Dipharma	2.40	-
環苳普林HCl	環 苳 普 林 HCl	活 性 成 份	Sifavitor	-	2.40
甘露醇及玉米澱粉	Pearlitol Flash	崩解劑	Roquette	31.55	31.55
交聯聚維酮	Kollidon CL	崩解劑	BASF	2.00	2.00
膠質二氧化矽	Aerosil 200	助流劑	Evonik	0.50	0.50
硬酯醯富馬酸 鈉	Lubrisanaq	潤滑劑	Pharma Trans Sanaq	0.50	0.50
磷酸氫二鉀	磷酸氫二鉀	鹼化劑	VWR	1.05	1.05
總重量				38.00	38.00

表36：含有鹼化劑之環苳普林HCl調配物之分析結果

分析	規範	原型A	原型B
粉劑			
分佈	TBD	分析= 96.2% SD= 3.5 RSD= 3.7%	分析= 99.9% SD= 6.5 RSD= 6.5%
體密度	/	0.53 g/mL	0.50 g/mL
振實密度(300次)	/	0.60 g/mL	0.59 g/mL
卡爾指數(Carr’s Index)	/	12.28%	15.00%
豪斯納比(Hausner Ratio)	/	1.14	1.18
錠劑			
含量均勻性	AV <15	13.1	13.7
分析	95%至105%	99.4%	103.8%

純度：			
雜質1		不存在	不存在
雜質2		不存在	不存在
雜質3		不存在	不存在
雜質4	TBD	0.097	0.129
總未知物		不存在	不存在
每一其他雜質		0.097	0.129
崩解測試	TBD	54’’	40’’
硬度	待界定	32.40N	20.20N
脆度測試	< 1.0%	0.3%	0.3%
KF	待界定	1.50%	1.36%

* 將初步分析條件施加至該等初步試驗；TBD：待測定

如下文表37中所闡述製造缺少K₂HPO₄鹼化劑之調配物。該等調配物之分析結果係闡述於表38中。

表37：缺少鹼化劑之環苳普林HCl調配物

組份	商業名稱	功能	供應商	原型C (mg/標籤)	原型D (mg/標籤)
環苳普林HCl	環 苳 普 林 HCl	活性成份	Dipharma	2.40	-
環苳普林HCl	環 苳 普 林 HCl	活性成份	Sifavitor	-	2.40
甘露醇及玉米澱粉	Pearlitol Flash	崩解劑	Roquette	32.60	32.60
交聯聚維酮	Kollidon CL	崩解劑	BASF	2.00	2.00
膠質二氧化矽	Aerosil 200	助流劑	Evonik	0.50	0.50
硬酯醯富馬酸鈉	Lubrisanaq	潤滑劑	Pharma Trans Sanaq	0.50	0.50
總重量				38.00	38.00

表38：含有鹼化劑之環苳普林HCl調配物之分析結果

分析	規範	原型C	原型D
粉劑			
分佈	TBD	分析= 102.8% SD= 2.3 RSD= 2.2%	分析= 102.2% SD= 2.6 RSD= 2.5%
體密度	/	0.52 g/mL	0.51 g/mL
振實密度(300次)	/	0.59 g/mL	0.58 g/mL
卡爾指數	/	12.07%	11.86%
豪斯納比	/	1.14	1.14
錠劑			
含量均勻性	AV <15	4.7	7.5
分析	95%至105%	102.2%	98.8%
純度： 雜質1 雜質2 雜質3 雜質4 每一其他雜質 總雜質	TBD	不存在 不存在 不存在 0.085 不存在 0.085	不存在 不存在 不存在 0.115 不存在 0.115
崩解測試	TBD	1' 5"	42"
硬度	待界定	31.4N	20.80N
脆度測試	< 1.0%	0.2%	0.3%
KF	待界定	1.41%	1.31%

* 將初步分析條件施加至該等初步試驗； TBD：待測定

基於該等分佈、分析及含量均勻性結果，兩種調配物經識別為適宜的。

實例8

為評估上文所闡述調配物之穩定性，將原型A、B、C、D維持於50℃壓力條件下30天。該等結果係分別闡述於下文表39及40中。亦在15天內測試來自每一製造商之不含賦形劑之環苳普林HCl，如表41中所顯示。總而言之，該等調配物係穩定的，尤其考慮到高壓儲存條件時如此。含有K₂HPO₄鹼化劑之調配物與缺少K₂HPO₄鹼化劑之調配物之間之差異極小。

表39：於50℃下30天之含有鹼化劑之環苳普林HCl調配物

原型之純度特性(%)	含有鹼化劑之原型A		含有鹼化劑之原型B	
	T0*	T30天	T0*	T30天
雜質1 (RT = 約56')	不存在	不存在	不存在	不存在
雜質2 (RT = 約6')	不存在	0.006%	不存在	0.008%
雜質4 (RT = 約15')	不存在	不存在	不存在	不存在
每一未知雜質	不存在	0.014%	不存在	0.010%
-未知3 (RT= 約7.5')	0.003%	0.018%	0.003%	0.019%
-未知5 (RT=約11.1')	0.034%	0.002%	0.028%	0.011%
-未知1 (RT = 約16')	不存在	0.115%	不存在	0.107%
-未知2 (RT= 約17.5')	不存在	不存在	不存在	不存在
-未知4 (RT = 約26')				
總雜質	0.037%	0.155%	0.031%	0.147%

*所獲得之關於儲存於室溫下之樣品的數據

表40：於50℃下30天之不含鹼化劑之環苳普林HCl調配物

原型之純度特性(%)	原型C		原型D	
	T0*	T30天	T0*	T30天
雜質1 (RT = 約56')	不存在	不存在	不存在	不存在
雜質2 (RT = 約6')	0.004%	0.006%	0.005%	0.008%
雜質4 (RT = 約15')	不存在	不存在	不存在	不存在
每一未知雜質				
-未知3 (RT= 約7.5')	0.003%	0.011%	不存在	0.009%

-未知5 (RT= 約11.1')	0.002%	0.017%	0.004%	0.018%
-未知1 (RT = 約16')	不存在	不存在 0.040%	0.018%	0.011%
-未知2 (RT= 約17.5')	0.037%	不存在%	0.019%	0.163%
-未知4 (RT = 約26')	0.011%		0.004%	不存在%
總雜質	0.053%	0.068%	0.045%	0.068%

*所獲得之關於儲存於室溫下之樣品的數據

表41：來自兩個製造商之環苳普林HCl活性成份

API之純度特性(%)	環苳普林HCl (Sifavitor)		環苳普林HCl (Dipharma)	
	T0*	T15天	T0*	T15天
雜質1 (RT = 約56')	不存在	不存在	不存在	不存在
雜質2 (RT = 約6')	不存在	不存在	不存在	不存在
雜質4 (RT = 約15')	不存在	不存在	不存在	不存在
每一未知雜質				
-未知3 (RT= 約7.5')	不存在	不存在	0.028%	0.008%
-未知1 (RT = 約16')	0.020%	不存在	0.005%	不存在
-未知2 (RT = 約17.5')	不存在	0.019%	不存在	0.003%
總雜質	0.020%	0.019%	0.005%	0.003%

*所獲得之關於儲存於室溫下之樣品的數據

如上文所闡述，由Dipharma供應之經微粉化環苳普林HCl及由Sifavitor供應之未經微粉化環苳普林HCl在其蓋倫製劑活性及性質方面等效。為驗證此結論，在兩種調配物(含及不含K₂HPO₄鹼化劑)中使用由Dipharma供應之未經微粉化環苳普林HCl設計另一試驗。創建此調配物來比較由兩個不同製造商供應之未經微粉化環苳普林HCl之相同特徵(表42)。然後分析該調配物，並與先前調配物相比較，如表43中所顯示。

表42：未經微粉化環苳普林HCl調配物(含有鹼化劑)

組份	商業名稱	功能	供應商	環苳普林HCl (未經微粉化) (mg/標籤)
環苳普林HCl	環 苳 普 林 HCl	活性成份	Dipharma	2.40
甘露醇及玉米澱粉	Pearlitol Flash	崩解劑	Roquette	31.55
交聯聚維酮	Kollidon CL	崩解劑	BASF	2.00
膠質二氧化矽	Aerosil 200	助流劑	Evonik	0.50
硬酯醯富馬酸鈉	Lubrisanaq	潤滑劑	Pharma Trans Sanaq	0.50
K ₂ HPO ₄	K ₂ HPO ₄	鹼化劑	VWR	1.05
總重量				38.00

表43：未經微粉化環苳普林HCl調配物(含有K₂HPO₄鹼化劑)之分析

分析	規範	環苳普林HCl調配物 (Dipharma，未經微粉化)	環苳普林HCl調配物 (Dipharma，經微粉化)	環苳普林HCl調配物 (Sifavitor，未經微粉化)
分佈	TBD	分析= 97.5% SD= 4.5 RSD= 4.6%	分析= 96.2% SD= 3.5 RSD= 3.7%	分析= 99.9% SD= 6.5 RSD= 6.5%
錠劑				
分析	95% 至 105%	101.5%	99.4%	103.8%
崩 解 測試	< 30’’	17’’	54’’	40’’
硬度	TBD	27.20N	32.40N	20.20N

複製上文所闡述之對照環苳普林HCl調配物(缺少鹼化劑)，用未經微粉化環苳普林HCl替代微粉化環苳普林HCl (表44)。然後分析該調配

物，並與缺少K₂HPO₄鹼化劑之先前調配物相比較，如表45中所顯示。

表44：未經微粉化環苳普林HCl調配物(缺少鹼化劑)

組份	商業名稱	功能	供應商	環苳普林HCl (未經微粉化) (mg/標籤)
環苳普林HCl	環苳普林HCl	活性成份	Dipharma	2.40
甘露醇及玉米澱粉	Pearlitol Flash	崩解劑	Roquette	32.60
交聯聚維酮	Kollidon CL	崩解劑	BASF	2.00
膠質二氧化矽	Aerosil 200	助流劑	Evonik	0.50
硬酯鹽富馬酸鈉	Lubrisanaq	潤滑劑	Pharma Trans Sanaq	0.50
總重量				38.00

表45：未經微粉化環苳普林HCl調配物(對照：缺少鹼化劑)之分析

分析	規範	環苳普林HCl調配物 (Dipharma，未經微粉化)	環苳普林HCl調配物 (Dipharma，經微粉化)	環苳普林HCl調配物(Sifavitor，未經微粉化)
粉劑				
分佈	TBD	分析= 101.3% SD= 2.69 RSD= 2.65%	分析= 102.8% SD= 2.3 RSD= 2.2%	分析= 102.2% SD= 2.6 RSD= 2.5%
錠劑				
分析	95% 至 105%	106.9%	102.2%	98.8%
崩解測試	< 30''	20''	65''	42''
硬度	TBD	28.40N	31.40N	20.80N

總而言之，Dipharma批之未經微粉化環苳普林HCl對於所測試調

配物而言展示良好分佈及性能(例如，其在錠劑形式中具有特別低之崩解時間)。Dipharma批之微粉化環苳普林HCl對於所測試調配物而言展示良好分佈及性能，除一些為經微粉化粉劑典型特徵之靜電現象以外。Sifavitor批之未經微粉化環苳普林HCl對於所測試調配物而言展示良好分佈及性能。

於實例8中所報告且關於上文所報告調配物之所有分析結果皆係根據以下分析條件來實施：

分析

分析設備：配備有自動進樣器AS-1555、注射器PU-1580及檢測器UV-2075 Plus之HPLC JASCO

分析管柱：ALLTIMA C₁₈ 5 μm 150×4.6 mm或等效物

流動相：49.8%水

25%甲醇

25%乙腈

0.2%甲烷磺酸

利用二乙胺校正至pH 3.60 ± 0.10之流動相

流速：1.5 ml/min

波長：240 nm；

注射體積：10 μl

溫度：25°C

採集長度：8分鐘

溶劑：50%甲醇

50%磷酸鹽緩衝液：(將6.80 g/l磷酸二氫鉀及1.57 g/l氫氧化鈉溶

解於水中；若需要，利用氫氧化鈉1N校正至pH 7.40 ± 0.10)

環苳普林滯留時間：約5.0分鐘

產物標準物製備：於50 mL容量瓶中稱量約20 mg環苳普林HCl參照(或工作)標準物，並添加40 mL溶劑；進行超音波處理5分鐘，並利用溶劑稀釋至體積。將2.5 mL此溶液轉移於10 mL容量瓶中，並利用溶劑稀釋至體積(環苳普林HCl之濃度 = 約100 $\mu\text{g/mL}$)。

樣品製備(粉劑)：稱於100 mL容量瓶中量約160 mg環苳普林HCl粉劑，添加70 mL溶劑，利用磁攪拌器攪動10分鐘，並進行超音波處理5分鐘；利用溶劑稀釋至體積。在注射前利用具有親水0.45 μm PVDF膜之注射過濾器過濾。[環苳普林HCl之濃度為100 $\mu\text{g/mL}$]。

樣品製備(錠劑)：於100 mL容量瓶中稱量10個環苳普林HCl錠劑，添加80 mL溶劑，利用磁攪拌器攪動10分鐘，並進行超音波處理5分鐘；利用溶劑稀釋至體積。將4 mL轉移於10 mL容量瓶中，利用溶劑稀釋至體積。在注射前利用具有親水0.45 μm PVDF膜之注射過濾器過濾。[環苳普林HCl之濃度為100 $\mu\text{g/mL}$]。

純度

分析設備：配備有自動進樣器AS-1555、注射器PU-1580及檢測器UV-2075 Plus之HPLC JASCO

分析管柱：ALLTIMA C₁₈ 5 μm 150×4.6 mm或等效物

流動相：59.8%水

20%甲醇

20%乙腈

0.2%甲烷磺酸

利用二乙胺校正至pH 3.60 ± 0.10 之流動相

流速：2.0 ml/min

波長：240 nm；

注射體積：20 μ l

溫度：25°C

採集長度：60分鐘

溶劑：甲醇

滯留時間：約12.0分鐘

相關物質滯留時間：二苯并環庚烯酮(雜質1)：約56.0分鐘

甲醇(Carbinole，雜質2)：約6.0分鐘

阿米替林(雜質4)：約15.0分鐘

相關物質標準物製備(對於已知及未知雜質)：於100 mL容量瓶中稱量約10 mg環苳普林HCl參照(或工作)標準物及約10 mg環苳普林HCl雜質1、2、4參照(或工作)標準物，添加80 ml甲醇，並進行超音波處理10分鐘；利用甲醇稀釋至體積。

將1.0 mL此溶液轉移於100 ml容量瓶中，並利用溶劑稀釋至體積。雜質之濃度為1 μ g /mL，與0.1%相對應。

樣本製備：於10 mL容量瓶中精確稱量4個環苳普林HCl錠劑，添加5 mL溶劑，並進行超音波處理10分鐘；利用溶劑稀釋至體積。在注射前利用具有親水0.45 μ m PVDF膜之注射過濾器過濾。環苳普林HCl之濃度為約1000 μ g /mL。

自於調配物設置中收集之所有數據開始，製造含及不含鹼化劑之其他批之調配物。作為蓋倫製劑研發之最終步驟，根據表46及47中所報告之調配物製造較大實驗室批：

表46：含有鹼化劑之環苳普林HCl調配物

組份	商業名稱	功能	供應商	(mg/標籤)
環苳普林HCl*	環苳普林HCl	活性成份	Dipharma	2.40
甘露醇及玉米澱粉	Pearlitol Flash	崩解劑	Roquette	31.55
交聯聚維酮	Kollidon CL	崩解劑	BASF	2.00
膠質二氧化矽	Aerosil 200	助流劑	Evonik	0.50
硬酯鹽富馬酸鈉	Lubrisanaq	潤滑劑	Pharma Trans Sanaq	0.50
磷酸鉀二元	磷酸鉀二元	鹼化劑	VWR	1.05
總重量				38.00

表47：缺少鹼化劑之環苳普林HCl調配物

組份	商業名稱	功能	供應商	(mg/標籤)
環苳普林HCl*	環苳普林HCl	活性成份	Dipharma	2.40
甘露醇及玉米澱粉	Pearlitol Flash	崩解劑	Roquette	32.60
交聯聚維酮	Kollidon CL	崩解劑	BASF	2.00
膠質二氧化矽	Aerosil 200	助流劑	Evonik	0.50
硬酯鹽富馬酸鈉	Lubrisanaq	潤滑劑	Pharma Trans Sanaq	0.50
總重量				38.00

自含有鹼化劑之環苳普林HCl調配物開始來製造額外調配物。使用使用亦含有鹼化劑之塗覆混合物獲得此塗覆形式，如表48中所闡述。

表48：含有鹼化劑之環苳普林HCl調配物(經塗覆調配物)

組份	商業名稱	功能	供應商	(mg/標籤)
環苳普林HCl*	環苳普林HCl	活性成份	Dipharma	2.40
甘露醇及玉米澱粉	Pearlitol Flash	稀釋劑	Roquette	31.55
交聯聚維酮	Kollidon CL	崩解劑	BASF	2.00
膠質二氧化矽	Aerosil 200	助流劑	Evonik	0.50
硬酯鹽富馬酸鈉	Lubrisanaq	潤滑劑	Pharma Trans Sanaq	0.50
磷酸鉀二元	磷酸鉀二元	鹼化劑	VWR	1.05

塗覆混合物 (水、 歐巴代透明型 (Opadry Clear)、 磷酸鉀二元)	水 歐巴代透明型 磷酸鉀二元	塗覆層	APR Colorcon VWR	0.30
總重量				38.30

來自對存於不同包裝材料中之較大實驗室批之穩定性研究的時間零點數據係報告於表49中。

表49：穩定性研究，時間零點數據

參數	含鹼化劑之批 (核心)	缺少鹼化劑之批 (核心)	含鹼化劑之批 (經包覆)
外觀	白色至灰白色、 雙凸圓形錠劑	白色至灰白色、 雙凸圓形錠劑	白色至灰白色、 雙凸圓形錠劑
環苳普林HCl分析(%)	93.1	99.7	107.1
雜質A (%)	不存在	不存在	不存在
雜質B (%)	<LOQ	<LOQ	<LOQ
雜質C (%)	不存在	不存在	不存在
每一未知雜質(%)-Unk1 (RRT=0.83)	0.01	<LOQ	<LOQ 0.02
總雜質(%)	0.01	<LOQ	
於水中之pH	7.23	5.47	7.25
硬度(N)	28.80	37.40	43.20
崩解時間(sec)	26 (16 ; 23 ; 40 ; 21 ; 27 ; 31)	22 (18 ; 40 ; 16 ; 23 ; 20 ; 16)	64 (76 ; 76 ; 57 ; 59 ; 60 ; 57)
KF (%)	2.02	2.06	2.59

為研究缺少鹼化劑之批之加壓穩定性，將樣品儲存於40℃及50℃下，並在1週、2週、3週及4週後分析。來自1週時間點之數據係

報告於表50中。

表50：穩定性研究，1週，無鹼化劑

參數	暫行規範	1週，50℃	1週，40℃
雜質A (%)	0.2	<LOQ	不存在
雜質B (%)	0.2	<LOQ	<LOQ
雜質C (%)	0.2	不存在	不存在
每一未知雜質(%)- Unk 1 (RRt =0.83)	0.5	0.02	<LOQ
總雜質(面積)	2.0	0.02	<LOQ

根據以下經最佳化並驗證之條件實施自較大實驗室批開始所實施之所有分析：

純度

分析設備：配備有自動進樣器AS-2055、PU-2080及檢測器二極體陣列MD 2010 Plus之HPLC JASCO

分析管柱：SYMMETRY C18 5 μm 250×4.6 mm或等效物

流動相：25%甲醇、25%乙腈、50%丁胺緩衝液/CH₃COOH（於950 ml水中添加10 ml 99.5%丁胺，利用冰乙酸校正至pH 6.20 ± 0.10，並利用水稀釋至1 L之體積）

流速：1.5 mL/min

波長：239 nm；

注射體積：10 μl

溫度：28℃

採集長度：35分鐘

溶劑：流動相

滯留時間：雜質A（甲醇）約6’，雜質B（阿米替林）約14’，雜質C（二苯并環庚烯酮）約29’，環苳普林HCl約11’

對於相關物質標準製備(對於已知及未知雜質)：與100 mL容量瓶中稱量約10 mg環苳普林HCl參照(或工作)標準物及約10 mg環苳普林HCl雜質A、B及C參照(或工作)標準物，添加5 mL乙腈且然後75 mL溶劑；進行超音波處理5分鐘，並利用溶劑稀釋至體積。

將1.0 mL此溶液轉移於50 mL容量瓶中，並利用溶劑稀釋至體積，達2 µg /mL之最終雜質濃度。

LOQ位準：將1.0 mL最後溶液轉移於10 mL容量瓶中，並利用溶劑稀釋至體積，達0.2 µg /mL之雜質濃度。

對於樣品製備：10個精確稱量之環苳普林HCl錠劑置於25 mL容量瓶中(或將20個環苳普林HCl錠劑置於50 mL容量瓶中)，添加20 mL(或40 mL)溶劑，並進行超音波處理5分鐘；利用溶劑稀釋至體積。在注射前利用具有親水0.45 µm PVDF膜之注射過濾器過濾。環苳普林HCl之濃度為約1000 µg /mL。

分析

分析設備：配備有自動進樣器AS-1555、注射器PU-1580及檢測器UV-2075 Plus之HPLC JASCO

分析管柱：ALLTIMA C₁₈ 5 µm 150×4.6 mm或等效物

流動相： 49.8%水

25%甲醇

25%乙腈

0.2%甲烷磺酸

利用二乙胺校正至pH 3.60 ± 0.10之流動相

流速：1.5 ml/min

波長：240 nm；

注射體積：10 μ l

溫度：25°C

採集長度：8分鐘

溶劑：50%甲醇

50%磷酸緩衝液(將6.80 g/l磷酸二氫鉀及1.57 g/l氫氧化鈉溶解於水中；若需要，利用氫氧化鈉1N校正至pH 7.40 $\pm$ 0.10)

環苳普林滯留時間：約5.0分鐘

產物標準物製備：於50 mL容量瓶中稱量約20 mg環苳普林HCl參照(或工作)標準物，並添加40 mL溶劑；進行超音波處理5分鐘，並利用溶劑稀釋至體積。將2.5 mL此溶液轉移於10 mL容量瓶中，並利用溶劑稀釋至體積，達等於約100 μ g/mL之環苳普林HCl濃度。

樣品製備(粉劑)：稱於100 mL容量瓶中量約160 mg環苳普林HCl粉劑，添加70 mL溶劑，利用磁攪拌器攪動10分鐘，並進行超音波處理5分鐘；利用溶劑稀釋至體積。在注射前利用具有親水0.45 μ m PVDF膜之注射過濾器過濾，達100 μ g /mL之環苳普林HCl濃度。

樣品製備(錠劑)：於100 mL容量瓶中稱量10個環苳普林HCl錠劑，添加80 mL溶劑，利用磁攪拌器攪動10分鐘，並進行超音波處理5分鐘；利用溶劑稀釋至體積。將4 mL轉移於10 mL容量瓶中，利用溶劑稀釋至體積。在注射前利用具有親水0.45 μ m PVDF膜之注射過濾器過濾，達100 μ g /mL之環苳普林HCl濃度。

實例9

如實例4中所提及，設計研究以評估本發明之組合物及方法之效

應。該研究利用比格魯犬，向其經口、經舌下或經靜脈內投與環苳普林HCl。然後計算藥物動力學參數。研究設計之總結係如以下：

測試物質：環苳普林鹽酸鹽

投與途徑：經口(PO)、舌下及靜脈內(IV)

物種：比格魯犬

性別：雌性

基質：血漿

媒劑：利用NaOH調整至pH 7.4之KH₂PO₄水溶液

劑量：0.14 mg/kg (大約與70 kg人類中之10 mg劑量相對應)

調配物濃度：PO：0.028 mg/mL；舌下：2.5 mg/mL；IV：0.14 mg/mL

投與體積：PO：5 mL/kg；舌下：0.056 mL/kg；IV：1 mL/kg

針對所有三種投與途徑在禁食狀態下收集血液。對於PO投與，在0 h (在投藥前)且在投與後0.5 h、1 h、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、8 h、10 h、12 h及24 h收集血液。對於舌下及IV投與，在投藥前之後且在投與後10 min、20 min、0.5 h、1 h、2 h、3 h、4 h、6 h、8 h、10 h及24 h收集血液。實質上如上文所闡述實施環苳普林分析。簡言之，該方法涉及利用己烷之液-液萃取。使用HPLC系統及用於MS/MS檢測之API4000® (Applied Biosystems)並利用「Onyx monolithic Phenomenex C18 100×3.0 mm」管柱注射萃取物。該方法對於犬血漿中之環苳普林而言自0.1 ng/mL至50 ng/mL為線性的。在環苳普林於犬血漿中為0.3 ng/mL、25 ng/mL及40 ng/mL處製備品質對照樣品。自品質對照樣品分析所獲得之結果係在該方案中所界定之允收極限內，

從而驗證於血漿樣品中所量測之濃度。

靜脈內(IV)投與含有鹼化劑之環苳普林HCl溶液導致血漿濃度-時間曲線之驚人地動態之範圍及藉由鼻胃管投與之環苳普林之驚人地低之生物可用度。在先前比格魯犬實驗中，向比格魯犬(6.7 kg至8.2 kg)投與2 mg/kg環苳普林及放射性標記(Hucker, 1978 Drug Metabolism and Disposition 6(6):659)。劑量係以游離鹼表示，且因此應藉由MW游離鹼275 g/莫耳/MW HCl鹽312 g/莫耳來調整。因此，投與1.76 mg/kg環苳普林HCl。藉由呈用於靜脈內(IV)投藥之鹽水溶液形式或呈用於經口(PO)投藥之明膠膠囊形式來投與環苳普林。在Hucker研究中，藉由回收放射性當量之經¹⁴C標記環苳普林來量測環苳普林之血漿含量，故血漿含量「等效於」環苳普林之某些值(以μg/ml為單位)。藉由此方法，經口接受1.76 mg/kg環苳普林HCl之比格魯犬具有0.72 μg/ml [等效] (於0.5 h)、1.14 μg/ml [等效] (1 hr)、1.46 μg/ml [等效] (2 hr)、0.92 μg/ml [等效] (4 hr)、0.58 μg/ml [等效] (6 hr)、0.10 μg/ml [等效] (24 hr)之血漿含量，且藉由鹽水靜脈內注射接受2 mg/kg環苳普林之犬具有0.43 μg/ml [等效] (0.5 h)、0.53 μg/ml [等效] (1 hr)、0.60 μg/ml [等效] (2 hr)、0.55 μg/ml [等效] (4 hr)、0.45 μg/ml [等效] (6 hr)、0.12 μg/ml [等效] (24 hr)之血漿含量。在吾人之比格魯犬研究中，劑量為0.14 mg/kg，其為Hucker研究之劑量之大約1/12.6。僅出於比較Hucker及吾人之研究之藥物動力學特性之目的，假設劑量成比例，調整來自Hucker之數據以等效於0.14 mg/kg環苳普林HCl之劑量，且係顯示於表51中。

表51：藥物動力學之比較

Hucker 劑量針對0.14 mg/kg經調整			目前研究		
t	PO	IV	NG	IV	SL
0.167				21.07	122.3
0.33				17.33	81.03
0.5	57.1	34.1	0.32	14.3	52.3
1	90.5	42.1	0.41	9.0	40.8
2	115.9	47.6	0.33	6.5	15.0
4	73.0	43.7	0.21	3.2	5.8
6	46.0	35.7	0.15	1.7	3.4
24	7.9	9.5	-	0.1	0.1
所有血漿含量以ng/ml為單位					

比較揭露，在對劑量及對吾人研究之劑量比例性進行調整後，Hucker之明膠膠囊之PO生物可用度(於115.9 ng/ml下於2小時處之峰)遠高於經由鼻胃管(NG)投與之環苳普林經口溶液之生物可用度(於0.41 ng/ml下於1 h處之峰)。Hucker中IV投與之環苳普林之曲線自0.5 h至6 h相對平坦，在對劑量及對吾人研究之劑量比例性進行調整後，自0.5 h處之34.1 ng/ml變至47.6 ng/ml (於2小時處)變至35.7 ng/ml，而吾人之曲線在彼時期內係動態的並自52.3 ng/ml降低至3.4 ng/ml。Hucker未量測0.167 h或0.33 h之血漿含量，該等血漿含量在吾人研究中為最高血漿含量並顯示甚至更具動態之範圍。Hucker未研究舌下投與。

與PO投與相比較，舌下投與環苳普林HCl導致驚人地經改良之藥物動力學性質及生物可用度(表52、圖2及3；個別PO、舌下(SL)及IV數據：表53至56)。特定而言，當經舌下投與時，環苳普林C_{max}顯著較高，自大約0.48 ng/mL (PO)至大約137 ng/mL (SL)。T_{max}亦自1小時減少至10分鐘，且生物可用度自大約3.8%增加至292%。如同標準實踐一般，認為IV投與之生物可用度為100%。據信，舌下生物可用度

之可能解釋可為在應已記錄真IV C_{max}值後進行IV量測。無論如何，在比較PO與舌下投與之生物可用度中，存在幾乎77倍之增加。

表52：平均值 ± SD血漿藥物動力學參數

途徑	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [*] (h)	AUC _t (ng/mL·h)	AUC _{inf} (ng/mL·h)	%AUC _{extra}	K _{el} (1/h)	t _{1/2} (h)	CI ^{**} (L/h/kg)	Vd ^{**} (L/kg)	生物可用度 F%
PO	0.4782 ± 0.2616	1.00	1.591 ± 0.8142	3.626 ± 3.339	36.68 ± 28.68	0.4782	1.449	72.34	151.3	3.778 ± 2.294
舌下	136.6 ± 69.94	0.17	126.9 ± 37.05	129.1 ± 36.45	1.84 ± 1.81	0.2964 ± 0.1442	2.852 ± 1.437	1.158 ± 0.3288	5.260 ± 3.987	292.4 ± 84.97
IV	NA	NA	43.51 ± 3.766	44.94 ± 4.149	3.13 ± 1.77	0.1677 ± 0.07679	4.723 ± 1.685	3.138 ± 0.3068	21.27 ± 7.173	-

* 中位數
** 對於 PO 及舌下途徑而言，CI 及 Vd 為 CI/F 及 Vd/F
NA：不適用

表53：在經口投與環苳普林HCl後所量測之環苳普林血漿濃度

(ng/mL)											
時間 小時	犬1	犬2	犬3	犬4	犬5	低	高	平均值	S.D.	%CV	n
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NC	NC	5
0.5	0.2324	0.2011	0.2843	0.3300	0.5700	0.2011	0.5700	0.3236	0.1463	45.21	5
1	0.3215	0.2671	0.2033	0.3860	0.8486	0.2033	0.8486	0.4053	0.2568	63.36	5
2	0.242	0.2345	0.1859	0.6610	0.3261	0.1859	0.6610	0.3299	0.1918	58.14	5
3	0.2465	0.2756	0.206	0.2414	0.5494	0.2060	0.5494	0.3038	0.1395	45.92	5
4	0.1589	0.2057	0.1264	0.2193	0.3384	0.1264	0.3384	0.2097	0.08092	38.59	5
5	0.1570	0.1623	0.1035	0.1386	0.2119	0.1035	0.2119	0.1547	0.03942	25.48	5
6	0.1530	0.1326	BLQ	BLQ	0.1671	BLQ	0.1671	0.09054	0.08356	92.29	5
8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.1255	BLQ	0.1255	BLQ	NC	NC	5
10	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.1121	BLQ	0.1121	BLQ	NC	NC	5
12	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NC	NC	5
24	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NC	NC	5

表54：在舌下投與環苳普林HCl後所量測之環苳普林血漿濃度

(ng/mL)											
時間 小時	犬1	犬2	犬3	犬4	犬5	低	高	平均值	S.D.	%CV	n
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NC	NC	5
0.16667	38.94	86.95	164.9	244.6	76.21	38.94	244.6	122.3	82.30	67.28	5
0.33333	38.39	41.03	64.52	147.2	114.0	38.39	147.2	81.03	47.84	59.05	5
0.5	72.36	32.33	28.82	66.00	61.78	28.82	72.36	52.26	20.19	38.63	5
1	22.62	23.49	34.74	60.88	62.42	22.62	62.42	40.83	19.61	48.02	5
2	11.50	8.706	14.25	17.76	22.55	8.706	22.55	14.95	5.409	36.18	5
3	10.91	6.663	9.565	5.866	9.348	5.866	10.91	8.470	2.120	25.03	5
4	5.323	3.946	6.611	7.016	6.027	3.946	7.016	5.785	1.210	20.92	5
6	3.882	2.361	3.682	3.687	3.369	2.361	3.882	3.396	0.6072	17.88	5
8	2.573	1.430	1.085	0.7974	1.287	0.7974	2.573	1.434	0.6793	47.37	5
10	1.364	0.8100	0.5219	0.5297	0.7659	0.5219	1.364	0.7983	0.3427	42.93	5
24	BLQ	0.1430	0.2610	BLQ	BLQ	BLQ	0.2610	0.0808	0.1182	146.29	5

BLQ：低於定量極限(0.1 ng/mL)
斜體字：超出範圍(50 ng/mL)：給出以供指示之值

表55：在IV投與環苳普林HCl後所量測之環苳普林血漿濃度(ng/mL)

時間 小時	犬1	犬2	犬3	犬4	犬5	低	高	平均值	S.D.	%CV	n
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NC	NC	5
0.16667	15.41	18.56	17.38	25.48	28.52	15.41	28.52	21.07	5.633	26.73	5
0.33333	13.44	13.74	13.70	22.02	23.74	13.44	23.74	17.33	5.106	29.46	5
0.5	10.73	12.23	14.55	17.49	16.61	10.73	17.49	14.32	2.855	19.94	5
1	11.08	8.868	7.459	10.31	7.071	7.071	11.08	8.958	1.743	19.46	5
2	8.553	4.797	6.823	5.831	6.528	4.797	8.553	6.506	1.385	21.29	5
3	4.427	4.248	5.060	4.047	3.282	3.282	5.060	4.213	0.6440	15.29	5
4	5.139	1.881	3.879	2.989	1.866	1.866	5.139	3.151	1.394	44.24	5
6	1.682	1.963	2.193	1.663	0.9617	0.9617	2.193	1.693	0.4633	27.37	5
8	1.413	1.000	1.036	1.089	0.7013	0.7013	1.413	1.048	0.2537	24.21	5
10	0.8358	0.8134	0.6166	0.6831	0.2325	0.2325	0.8358	0.6363	0.2433	38.24	5
24	BLQ	0.1328	0.1787	0.1164	0.1216	BLQ	0.1787	0.1099	0.06617	60.21	5

BLQ：低於定量極限(0.1 ng/mL)

表56：在投與環苳普林HCl後之環苳普林藥物動力學參數

途徑	動物	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng/mL·h)	AUC _{0-t} (ng/mL·h)	%AUC _{extra}	K _{el} (1/h)	t _{1/2} (h)	Cl [*] (L/h/kg)	Vd [*] (L/kg)	生物可用度 F%
PO	犬1	0.3215	1.00	1.238	9.326	86.72	NC	NC	NC	NC	2.79
	犬2	0.2758	3.00	1.245	1.849	32.56	NC	NC	NC	NC	3.01
	犬3	0.2843	0.50	0.8647	1.165	25.81	NC	NC	NC	NC	1.88
	犬4	0.6610	2.00	1.646	1.935	14.97	0.4782	1.449	72.34	151.3	3.46
	犬5	0.8486	1.00	2.961	3.856	23.22	NC	NC	NC	NC	7.75
	N	5	5	5	5	5.00	1	1	1	1	5
	平均值	0.4782	1.50	1.591	3.626	36.68	0.4782	1.449	72.34	151.3	3.78
	Stdev	0.2616	1.00	0.8142	3.339	28.68	NC	NC	NC	NC	2.29
	%CV	54.71	66.67	51.17	92.09	78.21	NC	NC	NC	NC	60.74
	SEM	0.1170	0.45	0.3641	1.493	12.83	NC	NC	NC	NC	1.03
	調和平均值	0.3862	1.03	1.347	2.191	26.21	NC	NC	NC	NC	3.05
	幾何平均值	0.4266	1.25	1.454	2.724	30.27	NC	NC	NC	NC	3.35
	中位數	0.3215	1.00	1.245	1.935	25.81	NC	NC	NC	NC	3.01
	Min	0.2758	0.50	0.8647	1.165	14.97	NC	NC	NC	NC	1.88
	Max	0.8486	3.00	2.961	9.326	86.72	NC	NC	NC	NC	7.75
Sublingual	犬1	72.36	0.50	98.64	103.9	5.02	0.2615	2.651	1.348	5.155	222.11
	犬2	86.95	0.17	88.08	87.12	1.20	0.1365	5.077	1.607	11.77	208.22
	犬3	164.9	0.17	123.2	124.4	0.99	0.2126	3.260	1.125	5.294	268.00
	犬4	244.6	0.17	176.6	177.6	0.59	0.5084	1.364	0.7881	1.550	370.85
	犬5	114.0	0.33	150.1	152.2	1.39	0.3630	1.909	0.9196	2.533	392.93
	N	5	5	5	5	5.00	5	5	5	5	5
	平均值	136.6	0.27	126.9	129.1	1.84	0.2984	2.852	1.158	5.260	292.42
	Stdev	69.94	0.15	37.05	36.45	1.81	0.1442	1.437	0.3288	3.987	84.97
	%CV	51.22	55.90	29.19	28.24	98.30	48.65	50.39	28.40	75.79	29.06
	SEM	31.28	0.07	16.57	16.30	0.81	0.06448	0.6427	0.1470	1.783	38.00
	調和平均值	113.0	0.22	118.5	120.9	1.12	0.2430	2.339	1.085	3.316	273.56
	幾何平均值	123.7	0.24	122.6	124.9	1.37	0.2687	2.580	1.121	4.170	282.72
	中位數	114.0	0.17	123.2	124.4	1.20	0.2615	2.651	1.125	5.155	268.00
	Min	72.36	0.17	88.08	87.12	0.59	0.1365	1.364	0.7881	1.550	208.22
	Max	244.6	0.50	176.6	177.6	5.02	0.5084	5.077	1.607	11.77	392.93
IV	犬1	NA	NA	44.41	47.23	5.98	0.2960	2.342	2.964	10.01	-
	犬2	NA	NA	41.34	42.38	2.46	0.1274	5.441	3.303	25.93	-
	犬3	NA	NA	45.97	47.72	3.67	0.1020	6.798	2.934	28.77	-
	犬4	NA	NA	47.62	48.49	1.78	0.1348	5.141	2.887	21.41	-
	犬5	NA	NA	38.20	38.88	1.76	0.1781	3.891	3.601	20.21	-
	N	0	0	5	5	5.00	5	5	5	5	-
	平均值	NA	NA	43.51	44.94	3.13	0.1677	4.723	3.138	21.27	-
	Stdev	NA	NA	3.766	4.149	1.77	0.07879	1.685	0.3068	7.173	-
	%CV	NA	NA	8.655	9.232	56.64	45.80	35.68	9.776	33.73	-
	SEM	NA	NA	1.684	1.855	0.79	0.03434	0.7536	0.1372	3.208	-
	調和平均值	NA	NA	43.24	44.62	2.53	0.1468	4.134	3.115	18.56	-
	幾何平均值	NA	NA	43.37	44.78	2.79	0.1560	4.444	3.126	20.04	-
	中位數	NA	NA	44.41	47.23	2.46	0.1348	5.141	2.964	21.41	-
	Min	NA	NA	38.20	38.88	1.76	0.1020	2.342	2.887	10.01	-
	Max	NA	NA	47.62	48.49	5.98	0.2960	6.798	3.601	28.77	-

* 對於PO及舌下途徑而言，Cl及Vd為Cl/F及Vd/F

斜體字：%AUC_{extra}>20%：給出以供指示之值

NC：未計算

NA：不適用

為進一步調查舌下生物可用度經量測大於100%之原因，提出若干額外假定。該等包括異丙酚(在舌下途徑中用作麻醉劑)與環苳普林之間之分析相互作用、環苳普林至用於投與之裝置之結合，及肝內異丙酚與環苳普林之間之活體內酶促競爭。

為解決肝內存在異丙酚與環苳普林之間之活體內酶促競爭的假定，在利用或不利用異丙酚之情況下，經舌下或藉由IV治療4隻犬，如以下：1隻犬係在不利用異丙酚進行前驅麻醉之情況下藉由IV來治療；1隻犬係在利用異丙酚進行前驅麻醉之情況下藉由IV來治療；1隻犬係在不利用異丙酚進行前驅麻醉之情況下經舌下治療；且1隻犬係在利用異丙酚進行前驅麻醉之情況下經舌下治療。在投藥前在異丙酚(當可能時)之前及之後及在投藥後5分鐘、10分鐘及20分鐘對每一犬取樣。圖4及5繪示與上文所闡述之主要研究相比，分別在IV及舌下投與環苳普林HCl後之平均環苳普林濃度時間曲線。表57顯示各犬之血漿藥物動力學參數。在相同條件下計算之生物可用度為約200%。利用或未利用異丙酚預治療之犬中所獲得之濃度係類似的。因此，酶促肝競爭似乎並非高生物可用度之原因。犬4 (在不利用異丙酚之情況下藉由舌下途徑治療)具有略低於犬3 (利用異丙酚)之濃度，但該動物吞嚥並流涎，此可解釋該差異。

表 57：在利用或不利用異丙酚之情況下治療之犬之血漿藥物動力學參數

途徑	動物	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _t (ng/mL*h)	生物可用度F%	在不利用異丙酚之情況下 IV與在利用異丙酚之情況下 舌下之生物可用度F%
IV	利用異丙酚之犬1	26.84	0.0833	7.666	-	-
	不利用異丙酚之犬2	40.10	0.0833	11.56	-	-
舌下	利用異丙酚之犬3	92.23	0.1667	22.78	297.1	197.0
	不利用異丙酚之犬4	75.57	0.1667	17.45	150.9	-

犬4吞嚥並流涎。

為解決環苳普林與用於投與之裝置結合的假定，利用含有或不含環苳普林之調配物實施結合測試。結果係示於表 58 中，其顯示環苳普林與投與裝置之結合對於舌下材料為約 5% 且對於靜脈內材料為 10%。因此，結合假定不能解釋生物可用度。

表 58：結合測試結果

調配物	平均值	SD	%CV	初始調配物之%
調配物IV	31.62	0.67	2.11	90.22
模擬劑量IV	28.53	0.36	1.26	
調配物舌下	17.68	0.42	2.35	95.93
模擬劑量舌下	16.96	0.30	1.74	

為確定異丙酚是否可干擾環苳普林於純溶液或血漿中之分析，實施

研究以在活體外組合異丙酚與環苳普林並確定是否影響環苳普林之量測。測試結果係顯示於表59中。在投藥前在異丙酚之前及之後之濃度低於定量含量(即低於0.1 ng/mL)，且未觀測到任何干擾層析峰及異丙酚之分析貢獻。因此，異丙酚與環苳普林之間似乎不存在相互作用。

表59：異丙酚對環苳普林之分析貢獻

	所量測濃度 (ng/mL)	0.5×ULOQ之環苳普 林之%
0.5×ULOQ之環苳普林純溶液	24.14	-
0.5×ULOQ之環苳普林純溶液 + 10 000 ng/mL之異丙酚	26.23	108.6
0.5×ULOQ之摻加有環苳普林之血漿樣品	25.18	-
0.5×ULOQ之摻加有環苳普林之血漿樣品 + 10 000 ng/mL之異丙酚	24.18	96.0

基於以上測試，似乎投與與血液取樣之間之延遲(其對於靜脈內及舌下途徑可略有不同)可解釋生物可用度現象的初始假定可最有可能。此延遲可導致相比於藉由舌下途徑在靜脈內投與後代謝發生更長時間。無論如何，吾人得出結論，在比格魯犬中經舌下投與之環苳普林之生物可用度極高，且可能接近於100%。

實例10

為研究在雌性比格魯犬中單一舌下投與環苳普林HCl後環苳普林血漿濃度之位準，比較兩種舌下錠劑調配物：不含鹼化劑之對照錠劑及含鹼化劑(K₂HPO₄)之錠劑。然後計算並比較藥物動力學參數。

每一犬首先以含鹼化劑之調配物形式、且然後以不含鹼化劑之調配物形式接受舌下環苳普林錠劑，在每次投與之間具有2週之清除期。對於舌下投藥，給予犬異丙酚，並使犬處於臥位(腹臥位)。將嘴輕輕

打開，且將錠劑置於舌下。然後將舌立即放回其初始位置，且將嘴閉上。將犬留在同一位置直至醒來為止。經靜脈內使用6.5 mg/kg異丙酚使利用環苳普林以含鹼化劑(K_2HPO_4)之調配物形式治療之犬鎮靜。然後給予其等效於2.4 mg環苳普林HCl之1個錠劑之單一舌下劑量(即，1個錠劑/犬)。在2週之清除期後，以相同方式使犬鎮靜，並給予其不含鹼化劑之調配物之單一舌下劑量。在投藥前及在劑量投與後5分鐘、10分鐘、20分鐘、30分鐘及45分鐘及1小時、2小時、3小時、4小時、6小時、8小時及10小時獲取兩種類型治療後之血液樣品。自頸靜脈獲取血液。在所有情形下，在投與後，動物不能獲取水，持續30分鐘。

根據上文所闡述之分析方法實施環苳普林分析。該方法涉及利用己烷之液-液萃取。使用HPLC系統及用於MS/MS檢測之API4000® (Applied Biosystems)並利用「Onyx monolithic Phenomenex C18 100×3.0 mm」管柱注射萃取物。該方法對於犬血漿中之環苳普林而言自0.1 ng/mL至50 ng/mL為線性的。在環苳普林於犬血漿中為0.3 ng/mL、25 ng/mL及40 ng/mL處製備品質對照樣品。自品質對照樣品分析所獲得之結果係在該方案中所界定之允收極限內，從而驗證於血漿樣品中所量測之濃度。

藉由當利用異丙酚使雌性比格魯犬略微麻醉時將對照錠劑或含 K_2HPO_4 之錠劑置於舌下來實施舌下投與。所獲得之結果顯示，含 K_2HPO_4 之錠劑中之環苳普林之生物可用度似乎比當以不含 K_2HPO_4 之錠劑形式投與時環苳普林之生物可用度多約25%(圖6及7；表60至64)。另外，在利用環苳普林及 K_2HPO_4 ($AUC = 135.6$ ng h/mL)相對於對照環苳普林($AUC = 82.4$ ng h/mL)治療之比格魯犬中自0小時至0.75小時計

算之AUC值極不相同。因此，與舌下調配物中之環苳普林相關之藥物動力學參數似乎在添加諸如K₂HPO₄等鹼化劑之情況下經改良。

表60：平均值 ± SD血漿PK參數

調配物	Cmax (ng/mL)	Tmax* (h)	AUCt (ng/mL*h)	AUCinf (ng/mL*h)	%AUCextra	Kel (1/h)	t _{1/2} (h)	Cl/F (L/h)	Vd/F (L)
經緩衝錠劑	256.3 ± 108.5	0.33	176.6 ± 49.91	179.0 ± 50.23	1.390 ± 0.5573	0.3665 ± 0.05934	1.926 ± 0.2747	14.13± 3.297	40.06 ± 12.75
未經緩衝錠劑	192.4 ± 76.69	0.33	151.6 ± 63.95	155.4 ± 64.57	2.489 ± 1.342	0.3001 ± 0.07501	2.425 ± 0.5932	17.18± 5.349	59.39 ± 20.12

* 中位數

表61：個別環苳普林血漿濃度，利用K₂HPO₄

時間 小時	犬1	犬2	犬3	犬4	犬5	低	高	平均值	S.D.	%CV	n
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NA	NA	5
0.08333	5.801	226.6	1.212	BLQ	1.689	0.000	226.6	47.06	100.4	213.34	5
0.16667	381.2	366.6	81.84	4.318	65.44	4.318	381.2	179.9	179.5	99.78	5
0.33333	101.7	242.6	165.3	120.3	112.2	101.7	242.6	148.4	57.97	39.06	5
0.5	45.39	171.9	117.6	165.7	202.8	45.39	202.8	140.7	61.38	43.62	5
0.75	56.10	81.05	49.61	68.50	99.84	49.61	99.84	71.02	20.12	28.33	5
1	25.39	63.98	29.21	99.64	34.43	25.39	99.64	50.53	31.38	62.10	5
2	12.61	26.63	14.55	16.46	21.07	12.61	26.63	18.26	5.632	30.84	5
3	8.422	12.27	8.636	9.107	9.878	8.422	12.27	9.663	1.561	16.15	5
4	3.454	6.701	8.924	5.240	7.067	3.454	8.924	6.277	2.053	32.71	5
6	1.880	3.258	2.515	2.188	4.122	1.880	4.122	2.793	0.9027	32.32	5
8	1.059	1.190	2.151	1.275	1.939	1.059	2.151	1.523	0.4887	32.09	5
10	0.4612	1.350	0.9891	0.5514	1.117	0.4612	1.350	0.8937	0.3780	42.30	5

BLQ：低於定量極限(0.1 ng/mL)

BLQ：低於定量極限(1 ng/mL) (根據該方案稀釋之血漿樣品)

NA：不適用

表62：個別環苳普林血漿濃度，不利用 K₂HPO₄

時間 小時	犬1	犬2	犬3	犬4	犬5	低	高	平均值	S.D.	%CV	n
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NA	NA	5
0.08333	1.448	4.871	BLQ	72.10	6.170	0.000	72.10	16.92	30.95	182.92	5
0.16667	13.27	6.661	199.7	4.470	31.79	4.470	199.7	51.18	83.72	163.58	5
0.33333	137.6	98.65	178.0	214.6	147.1	98.65	214.6	155.2	43.65	28.13	5
0.5	46.23	71.56	57.51	322.8	76.76	46.23	322.8	115.0	116.8	101.57	5
0.75	41.83	154.8	51.25	38.07	44.52	38.07	154.8	66.09	49.82	75.38	5
1	42.66	46.86	22.13	127.3	30.35	22.13	127.3	53.86	42.21	78.37	5
2	14.85	19.42	10.73	30.58	11.29	10.73	30.58	17.37	8.156	46.95	5
3	8.077	11.78	6.866	11.82	6.506	6.506	11.82	9.010	2.613	29.00	5
4	5.598	6.742	3.844	6.271	4.108	3.844	6.742	5.313	1.289	24.26	5
6	2.186	3.386	2.565	2.809	2.222	2.186	3.386	2.634	0.4928	18.71	5
8	1.290	2.205	1.365	1.559	1.286	1.286	2.205	1.541	0.3874	25.14	5
10	0.4694	1.459	1.180	1.209	0.7364	0.4694	1.459	1.011	0.3991	39.48	5

BLQ：低於定量極限(0.1 ng/mL)

BLQ：低於定量極限(1 ng/mL) (根據該方案稀釋之血漿樣品)

NA：不適用

表63：藥物動力學參數，個別比格魯犬

調配物	動物	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCt (ng/mL*h)	AUCInf (ng/mL*h)	%AUCextra	Kel (1/h)	tl/2 (h)	Cl/F (L/h)	Vd/F (L)
利用 K ₂ HPO ₄	犬1	381.2	0.167	136.5	137.9	1.012	0.3307	2.096	17.41	52.64
	犬2	366.6	0.167	260.1	263.0	1.101	0.4663	1.486	9.124	19.57
	犬3	165.3	0.33	140.0	142.8	1.942	0.3568	1.943	16.81	47.12
	犬4	165.7	0.50	175.7	177.2	0.8532	0.3647	1.900	13.55	37.14
	犬5	202.8	0.50	170.8	174.3	2.040	0.3141	2.207	13.77	43.84

	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	平均 值	256.3	0.3328	176.6	179.0	1.390	0.3665	1.926	14.13	40.06
	Stdev	108.5	0.1665	49.91	50.23	0.5573	0.05934	0.2747	3.297	12.75
	%cv	42.34	50.03	28.26	28.06	40.11	16.19	14.26	23.33	31.84
	SEM	48.54	0.07446	22.32	22.46	0.2492	0.02654	0.1229	1.474	5.704
	調和 平均 值	223.5	0.2631	167.4	169.8	1.227	0.3598	1.891	13.41	35.44
	幾何 平均 值	238.8	0.2967	171.7	174.1	1.304	0.3630	1.909	13.79	37.98
	中位 數	202.8	0.33	170.8	174.3	1.101	0.3568	1.943	13.77	43.84
	Min	165.3	0.167	136.5	137.9	0.8532	0.3141	1.486	9.124	19.57
	Max	381.2	0.50	260.1	263.0	2.040	0.4663	2.207	17.41	52.64
不利用 K ₂ HPO ₄	犬1	137.6	0.33	110.2	111.4	1.020	0.4132	1.678	21.55	52.15
	犬2	154.8	0.75	154.6	161.6	4.291	0.2105	3.293	14.86	70.58
	犬3	199.7	0.167	125.4	129.7	3.287	0.2768	2.504	18.51	66.86
	犬4	322.8	0.50	260.9	264.7	1.410	0.3240	2.139	9.068	27.99
	犬5	147.1	0.33	106.9	109.5	2.435	0.2761	2.511	21.91	79.36
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	平均 值	192.4	0.4154	151.6	155.4	2.489	0.3001	2.425	17.18	59.39
	Stdev	76.69	0.2210	63.95	64.57	1.342	0.07501	0.5932	5.349	20.12
	%CV	39.86	53.21	42.18	41.56	53.94	24.99	24.46	31.14	33.87
	SEM	34.30	0.09884	28.60	28.88	0.6004	0.03355	0.2653	2.392	8.996
	調和 平均 值	174.6	0.3251	136.2	139.7	1.896	0.2858	2.310	15.45	51.74

幾何 平均 值	182.4	0.3688	142.9	146.6	2.181	0.2928	2.367	16.37	55.92
中位 數	154.8	0.33	125.4	129.7	2.435	0.2768	2.504	18.51	66.86
Min	137.6	0.167	106.9	109.5	1.020	0.2105	1.678	9.068	27.99
Max	322.8	0.75	260.9	264.7	4.291	0.4132	3.293	21.91	79.36

表 64：相對生物可用度，個別比格魯犬

動物	F (%) = AUCinf (利用K ₂ HPO ₄)/AUCinf (不利 用K ₂ HPO ₄) * 100
犬1	123.79
犬2	162.75
犬3	110.10
犬4	66.94
犬5	159.18
N	5
平均值	124.55
Stdev	39.33
%CV	31.57
SEM	17.59
調和平均值	112.29
幾何平均值	118.77
中位數	123.79
Min	66.94
Max	162.75

實例 11

為研究在人類中舌下環苳普林是否被有效地吸收，可使用存於含有K₂HPO₄之水溶液(pH 7.0至7.4)中之含有2.4 mg環苳普林HCl (2.4

mg/mL)調配物的舌下投與溶液代替可引入崩解因子之舌下錠劑。在本發明之上下文中環苳普林之舌下投與可藉助(尤其)舌下錠劑或液體溶液進行。如上文所闡述，利用舌下調配物，預期相比於經口錠劑(例如目前可用之彼等)，環苳普林更具生物可用度並提供更可預測之環苳普林吸收。因此，患者可較不可能接受過少藥物而無法收到治療效應，然而亦可較不可能過度投藥，從而降低副效應(即由於不耐受性導致之次日嗜眠及/或非依從性)之潛力。亦預期舌下投與繞開首渡肝代謝，該首渡肝代謝在各種代謝中尤其導致環苳普林至去甲環苳普林之去甲基。

尚未全面理解舌下經口溶液之pH影響舌下吸收之速率或效率之程度。實例9中所闡述之結果發現於7.4下快速吸收。為更全面表徵經口溶液調配物之pH影響吸收之程度，於7.4之pH及3.5之pH下測試2.4 mg環苳普林HCl調配物舌下溶液。為建立絕對生物可用度之基線，亦以pH 7.4之IV溶液(0.6 mg/mL)形式投與2.4 mg環苳普林。

下文所闡述之單一中心、隨機化、標籤開放、單一劑量、比較、平行設計藥物動力學研究係經適當設計，以比較pH 7.4之2.4 mg環苳普林HCl調配物舌下溶液(2.4 mg/mL)相對於pH 3.5之2.4 mg環苳普林HCl調配物舌下溶液(2.4 mg/mL)、5 mg經口環苳普林立即釋放錠劑及以2.4 mg (0.6 mg/mL)之劑量存於含有 K_2HPO_4 之水溶液中之pH 7.4靜脈內環苳普林的吸收速率及程度。亦評估pH 3.5及7.4之2.4 mg環苳普林HCl調配物舌下溶液之安全性及耐受性，並將其與5 mg環苳普林錠劑及2.4 mg環苳普林靜脈內溶液之安全性及耐受性相比較。

藉由劑量投與前2天至30天之醫學病史及精神病史以及實驗室檢

查及身體檢查來篩查潛在受試者。實施基線評估，且在藥物投與前1天(第-1天)將受試者隨機指定至調配物/治療。次日早上，在完成所有投藥前評估並同意合格受試者繼續後，將受試者隨機指定至研究醫藥，並使其接受給定劑量之測試或參照藥物。受試者需要在投藥前禁食至少10小時並在其後禁食4小時。

自投藥前至少10小時限制受試者，直至72小時出院程序後為止。除非醫學上必要或程序上需要，否則受試者在投與指定研究藥物後需要保持坐位或半躺並避免躺下或或睡覺，持續至多4小時。由於限制時期較長，在限制期間允許在監督下外出。在投藥日不允許任何外出(第1天)。

僅在篩查時實施對甲狀腺刺激素(TSH)、人類免疫缺陷病毒1型及2型(HIV1及HIV2)、肝炎B (HBsAg)及肝炎C (HCAb)之測試，且在篩查及入院時實施尿液藥物篩查、酒精呼氣測試及尿液可丁寧(cotinine)測試。以指定間隔實施身體檢查、實驗室測試、生命體徵、12導程心電圖(ECG)、體重/身體質量指數(BMI)及妊娠測試。連續實施對不良事件(AE)及相伴醫藥之監測。以指定間隔收集血液及尿液樣品，用於量測環苳普林及去甲環苳普林於血漿及尿液中之含量。在投與指定研究醫藥後10天 $\pm$ 3天安排研究後隨訪電話。對於過早終止之受試者，盡一切努力完成出院評估及隨訪電話。

存於含有 K_2HPO_4 之pH 3.5水溶液中之2.4 mg舌下環苳普林HCl溶液(2.4 mg/mL)相對於存於含有 K_2HPO_4 之pH 7.4水溶液中之2.4 mg舌下環苳普林HCl溶液(2.4 mg/mL)之吸收速率及程度的目的係藉助對多個自受試者收集之血漿及尿液樣品之分析並藉由比較該兩種調配物相關

之彼等來達成。比較pH 3.5及pH 7.4之2.4 mg舌下環苳普林HCl溶液(2.4 mg/mL) (測試調配物)相對於5 mg經口環苳普林錠劑及存於含有 K_2HPO_4 之水溶液中之2.4 mg靜脈內環苳普林(0.6 mg/mL) (參照調配物)之吸收速率及程度的目的係藉助對多個自受試者收集之血漿及尿液樣品之分析並比較與該等調配物或治療相關之彼等來達成。評估pH 3.5及7.4之2.4 mg環苳普林HCl (2.4 mg/mL)舌下溶液調配物之安全性及耐受性的目的係藉由在4天實驗室內投藥期之前、在其期間並在其結束時監測AE、臨床實驗室值、生命體徵、12導程ECG、體重/BMI、相伴醫藥及整體身體狀況來解決。

在經受任何研究相關篩查程序之前，每一潛在受試者簽署知情同意書。研究者藉由對受試者進行免談並藉由實施方案前篩查評估來確定潛在受試者對研究之適宜性。根據集區隨機化方案向受試者投與單一劑量治療。將6個受試者隨機指定至4個群組中之每一者，總共登記24個受試者。

4種治療係如下：

治療A：1個劑量之存於含有 K_2HPO_4 之水溶液中之pH 3.5之2.4 mg環苳普林HCl舌下溶液(2.4 mg/mL)，以1 mL投與，保持在舌下90秒，不吞嚥

治療B：1個劑量之存於含有 K_2HPO_4 之水溶液中之pH 7.4之2.4 mg環苳普林HCl舌下溶液(2.4 mg/mL)，以1 mL投與，保持在舌下90秒，不吞嚥

治療C：1個劑量之5 mg環苳普林立即釋放錠劑，隨240 mL室溫水吞下

治療D：1個劑量之存於含有 K_2HPO_4 之水溶液中之pH 7.4之2.4 mg環苳普林USP (0.6 mg/mL)，經30秒以4 mL濃注注射經靜脈內投與

每一受試者參與至多大約43天，包括至多30天篩查期、4天實驗室內投藥期及研究藥物投與後10天 $\pm$ 3天之隨訪電話。

經舌下經由Becton Dickinson 1 mL無針注射器投與2.4 mg低劑量環苳普林HCl舌下溶液(2.4 mg/mL)。此舌下溶液係由以2.4 mg/mL之濃度溶解於含有 K_2HPO_4 之水溶液中之環苳普林USP組成。將該溶液製造成兩種相同之調配物，唯有一者係提供於pH 7.4下且另一者係提供於pH 3.5下。將兩種2.4 mg環苳普林HCl舌下調配物填充於一次性3 mL小瓶(1.5 mL/3 mL小瓶)中，標記，包裝，並提供以用於研究。

使用含有0.6 mg/mL環苳普林USP之環苳普林靜脈內溶液作為此試驗中之參照比較物。此溶液與2.4 mg環苳普林HCl舌下溶液相同，唯有其經調配達0.6 mg/mL之濃度，且pH經調整達7.4。將此2.4 mg環苳普林靜脈內溶液填充於無菌10 mL一次性小瓶(5 mL/10 mL小瓶)中，標記，包裝，並提供以用於研究。

收集用於藥物動力學分析之血液及尿液樣品，且在投藥前並在投藥後以指定間隔記錄生命體徵。在第-1天並在第4天早上出院之前實施實驗室測試及12導程ECG。在第-1天針對所有雌性受試者實施血清 β -HCG妊娠測試。在第4天早上出院之前實施尿液 β -HCG妊娠測試針對所有雌性受試者。連續實施對不良事件及相伴醫藥之監測。

對於藥物動力學分析，獲取總共25個血液樣品(6 mL/樣品)：在投藥前30分鐘內及投藥後5分鐘、10分鐘、20分鐘、30分鐘及45分鐘及1小時、2、小時2.5小時、3小時、3.33小時、3.67小時、4小時、

4.33小時、4.67小時、5小時、5.5小時、6小時、8小時、12小時、16小時、24小時、36小時、48小時及72小時。使用實際取樣時間用於統計分析。除非另有說明或針對受試者安全性，否則當抽血與其他程序同時發生時，抽血優先。當適當時，使用怠體積靜脈內導管用於血液收集以避免多個皮膚穿刺。另外，藉由直接靜脈穿刺收集血液樣品。每日及每小時評估之圖表係分別顯示於圖8及9中。

同樣對於藥物動力學分析，在投藥前30分鐘內收集單一尿液樣品(1個樣品)，其後彙集投藥期、投藥後0小時至24小時、24小時至48小時及48小時至72小時之持續時間之尿液。若受試者未能在投藥前30分鐘內排空其膀胱，則可使用來自當天早上早些時候之樣品作為投藥前樣品。受試者在該間隔結束之10分鐘內排出的尿液係包括於早些時候之樣品中。要求受試者在每一次收集間隔結束之前5分鐘內排空其膀胱，以使得每一新間隔將以空膀胱開始。記錄受試者排出但未收集之任何尿液。藥物動力學參數(血漿)包括 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、 C_{max} 、殘餘面積、 T_{max} 、 $T_{1/2\ el}$ 、 K_{el} 及 F 。針對僅環苳普林之舌下及經口調配物計算 F 。藥物動力學參數(尿液)包括 Ae_{0-t} 、 R_{max} 及 T_{max} 。

對於血液樣品，以0.05之 α 位準對 T_{max} 、 K_{el} 及 $T_{1/2\ el}$ 並對 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 及 C_{max} 實施ANOVA。基於來自ln轉換數據之ANOVA之最小平方平均值，針對 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 及 C_{max} 計算平均值比率(治療A/B、A/C、A/D、B/C及B/D)及平均值比率之90%幾何信賴區間(CI)。對於所有分析物，基於來自ln轉換數據之ANOVA之最小平方平均值，針對 Ae_{0-t} 及 R_{max} 計算平均值比率(治療A/B、A/C、A/D、B/C及B/D)及平均值比率之90%幾何CI。

在研究藥物投與後72± 1.5小時(第4天早上)完成預定出院評估後，自研究單位出院。除安全問題以外，在該等檢查後(即在投藥後4天)由研究者自行決定讓受試者自研究單位出院。

在自研究單位出院後3天至9天(即投藥後10 ± 3天)由研究人員對每一受試者進行隨訪電話。要求受試者報告其自研究單位出院以來所經歷之任何不良事件。在隨訪電話後，認為受試者已完成該研究。

此實驗係經設計為在舌下投與經口環苳普林溶液後穿黏膜吸收之嚴格測試，故指示受試者將該溶液保持在其舌下90秒，吐出其口中內容物，用60 mL水漱口，且然後喝240 mL水。不同於經麻醉比格魯犬，預期一些警覺人類會吞下部分舌下溶液作為一部分非自願反射。表65顯示該研究之結果。

表65：平均血漿環苳普林藥物動力學

治療	N	AUC _{0-t} (pg•hr/mL)	AUC _{0-inf} (pg•hr/mL)	殘餘 面積 (%)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	T _{½ el} (hr)	K _{el} (1/hr)
pH 7.1之 2.4 mg TNX-102 SL溶液	4 ^a	16,065	20,304	20.5	742.7	5.208	35.1	0.020275
pH 3.5之 2.4 mg TNX-102 SL溶液	4 ^b	2,083	3,142	33.5	180.6	5.208	13.5	0.0833
2.4 mg 環苳普林IV 溶液	6	65,751	78,151	15.9	10,652.2	0.041	31.5	0.0224
5 mg 環苳普林 經口錠劑 ^c	6	57,840	69,696	14.8	3,019.6	5.470	28.4	0.0256

^a pH 7.1之2.4 mg舌下溶液之平均值排除受試者7 (離群值)及似乎亦吞下舌下溶液醫藥之受試者10。

^b pH 3.5之2.4 mg舌下溶液之平均值排除似乎已吞下舌下溶液醫藥之受試者4。

^c 每一受試者接受單一5 mg環苳普林經口錠劑。

如人們所預期，若干受試者吞下其舌下劑量。受試者7由於其對舌下劑量之吸收比給予一種舌下治療之其他受試者快得多而自表65中所總結之分析排除，其似乎可能最徹底地依從預期投藥程序並最能代表舌下投藥之潛力。數據分析顯示，在0小時至1小時時段期間，接受pH 7.1之2.4 mg舌下溶液之隊列中之受試者7的藥物動力學特性與接受2.4 mg IV溶液之整個隊列之平均值非常類似，而接受5 mg環苳普林錠劑之隊列顯示在此時間期間幾乎無吸收。受試者7中之吸收效率為接受2.4 mg IV溶液之隊列中之吸收之大約一半。接受2.4 mg IV溶液之隊列及接受pH 7.1之2.4 mg舌下溶液之隊列中之受試者7的濃度-時間曲線在第一個小時內具有兩個不同階段，其中第一階段顯示在5 min (0.83 h)前血漿中之快速增加及清除，且第二階段顯示自10 min (0.167小時)至60 min (1小時)血漿濃度相對平坦。假設劑量成比例，使圖10中所顯示之經口投藥之血漿含量降低2.4/5.0，以有助於比較2.4 mg舌下(SL)溶液之數據與5 mg環苳普林經口(PO)錠劑群組之數據。在第一個小時期間，於0 min、2 min (0.033 h)、3 min (0.058 h)、5 min (0.083 hr)、10 min (0.167 h)、20 min (0.33 h)、30 min (0.5 h)、45 min (0.75 h)及60 min (1 h)獲得血漿樣品(圖10)。

對24小時內藥物動力學數據之初步分析顯示，接受pH 7.1之2.4

mg SL溶液之隊列中之受試者7繼續顯示與接受2.4 mg IV溶液之整個隊列類似之24小時內濃度-時間曲線。對24小時內藥物動力學數據之分析亦顯示，接受2.4 mg IV溶液之隊列之血漿含量在第1小時與第5小時之間快速下降。而接受5 mg環苳普林錠劑之隊列之血漿含量在大約5小時處增加至 T_{max} 。接受2.4 mg IV溶液之隊列之血漿含量在5小時後顯示較小增加，此與一些初始劑量進入膽汁中且隨後由門靜脈循環(腸肝再循環)吸收一致。假設劑量成比例，使所顯示之經口投藥之血漿含量降低至2.4/5.0，以有助於將2.4 mg SL溶液之數據與5 mg環苳普林經口錠劑群組之數據比較(圖11)。

由於受試者7係離群值，故亦將四個來自接受pH 7.1之2.4 mg SL溶液之隊列之其他受試者的平均藥物動力學與接受pH 3.5之2.4 mg SL溶液之受試者及接受5 mg環苳普林經口錠劑之受試者比較。接受pH 7.1之2.4 mg SL溶液之群組顯示在第一個小時內血漿環苳普林快速升高(圖12)。相比之下，在此時期內在接受pH 3.5之2.4 mg SL溶液之隊列或5 mg環苳普林經口錠劑隊列中觀測到極低含量之環苳普林。pH 7.1之2.4 mg SL溶液之群組平均值排除受試者7 (離群值)及受試者10 (其似乎已吞下SL溶液醫藥)，且pH 3.5之2.4 mg SL溶液之群組平均值排除受試者4 (其似乎已吞下SL溶液醫藥)。假設劑量成比例，使針對5 mg環苳普林經口錠劑所顯示之血漿含量降低至2.4/5.0，以有助於將2.4 mg SL溶液群組之數據與5 mg環苳普林經口錠劑群組之數據比較。該等發現指示，pH 7.1之2.4 mg SL溶液中之磷酸鹽與舌下投與後環苳普林之增加之穿黏膜吸收相關。

為確定2.4 mg SL溶液(環苳普林HCl)之舌下投與對長壽命代謝物

去甲環苳普林之形成是否產生效應，測定此代謝物之血漿含量。如圖13中所顯示，IV隊列及受試者7之去甲環苳普林含量傾向於低於針對5 mg環苳普林經口錠劑隊列所觀測到之群組平均值，此與首渡代謝因舌下或IV投與而降低一致。

pH 7.1之2.4 mg SL溶液具有良好安全性特徵。此隊列中之所有治療緊急不良事件(TEAE)均為輕度的，且除了一個事件(脂酶增加)以外，所有事件截至自研究場所出院時均已解決(在出院時所獲得之一個樣品中檢測到脂酶升高，且無法聯繫到該受試者進行隨訪)。所有四個隊列中之TEAE為輕度或中度的，且通常與市售環苳普林錠劑之標籤一致。

藉由針對每一個別受試者計算自時間0 hr至每一取樣時間點直至8小時之部分AUC來實施數據之額外藥物動力學分析。然後假設線性藥物動力學，將群組C中之部分AUC數據劑量正規化至與群組B相同之劑量(5 mg至2.4 mg)。針對兩個群組中之部分AUC計算幾何平均值。由於藥物動力學參數(例如AUC)通常為對數常態分佈，與算術平均值相比較，幾何平均值較佳。最後，以統計學方式比較該群組中之部分AUC。與使用幾何平均值一致，在對非成對樣品實施t測試之前對部分AUC進行對數轉換。該等結果指示，與錠劑相比較，在投與含有磷酸鹽之溶液後AUC(0-0.5hr)、AUC(0-0.75hr)、AUC(0-1hr)、AUC(0-2hr)及AUC(0-2.5hr)顯著較高(表66)。此意指，與錠劑相比較，在投藥後之前2.5 hr之任一時間處，含有磷酸鹽之溶液達成較高全身性暴露。

表 66：群組 B 及 C 之部分 AUC

群組	AUC _{0-0.5 hr}	AUC _{0-0.75 hr}	AUC _{0-1 hr}	AUC _{0-2 hr}	AUC _{0-2.5 hr}
B	73	152	246	828	1210
C	1.0	5.4	22	296	564
p值	0.0068	0.0094	0.0037	0.0870	0.1419

實例 12

實施舌下環苳普林錠劑之比較藥物動力學及安全性之單一劑量、標籤開放、隨機化、平行設計研究。該研究比較 2.4 mg 及 4.8 mg 劑量之舌下環苳普林錠劑(含磷酸鹽)、2.4 mg 舌下環苳普林錠劑(不含磷酸鹽)及 5 mg 環苳普林經口錠劑。該研究比較 1) 含與不含磷酸鹽之 2.4 mg 舌下環苳普林 HCl 錠劑之吸收速率及程度；及 2) 以 2.4 mg 及 4.8 mg 之劑量投與之 2.4 mg 舌下環苳普林 HCl 錠劑(含磷酸鹽)與 2.4 mg 劑量之 2.4 mg 舌下環苳普林 HCl 錠劑(不含磷酸鹽)與 5 mg 環苳普林經口錠劑之吸收速率及程度；及 3) 評估劑量為 2.4 mg 及 4.8 mg 之 2.4 mg 舌下環苳普林 HCl 錠劑(含磷酸鹽)與 2.4 mg 劑量之 2.4 mg 舌下環苳普林 HCl 錠劑(不含磷酸鹽)與 5 mg 環苳普林經口錠劑之安全性及耐受性。

實質上如實例 11 中所闡述選擇患者。如下投與環苳普林：

治療 A：1 個 TNX-102 2.4 mg SL 錠劑(含磷酸鹽)之單一劑量。要求受試者將錠劑保持於舌下直至溶解為止，且不將其壓碎或嚼碎。要求受試者直至投藥後至少 1 小時才能喝水。

治療 B：1 個 TNX-102-A 2.4 mg SL 錠劑(不含磷酸鹽)之單一劑量。要求受試者將錠劑保持於舌下直至溶解為止，且不將其壓碎或嚼碎。要求受試者直至投藥後至少 1 小時才能喝水。

治療 C：2 個 2.4 mg TNX-102 SL 錠劑(含磷酸鹽)之單一劑量。將要求受試者將錠劑保持於舌下直至溶解為止，且不將其壓碎或嚼碎。

要求受試者直至投藥後至少1小時才能喝水。

治療 D：1 個 5 mg 環苳普林經口立即釋放錠劑 (Watson Pharmaceuticals)之單一劑量，隨 240 mL 室溫水吞下。要求受試者將所投與之錠劑整個吞下，且不將其壓碎或嚼碎。

舌下環苳普林HCl錠劑具有良好耐受性，且沒有嚴重不利影響，但一些受試者經歷舌麻木。與 5 mg 經口環苳普林相比較，4.8 mg 舌下環苳普林HCl顯著增加投與後前2個小時中之吸收速率(圖14及15)。的確，在一些時間點處，與經口投與相比較，舌下環苳普林產生大約20倍高之經劑量調整之平均環苳普林血漿含量。經舌下投與之環苳普林亦導致高於經口投與之環苳普林之AUC。舌下環苳普林HCl亦導致2.4 mg與4.8 mg劑量之間之近似劑量比例性(圖16)。另外，含磷酸鹽之舌下錠劑顯示環苳普林吸收相比於不含磷酸鹽之錠劑較快之趨勢(圖17)。表67顯示使用在不同治療群組間進行Bonferroni單因素比較之單因子ANOVA測試之部分AUC分析的統計顯著性。

計算不同時間處之部分AUC以檢查舌下投與對吸收之效應。藉由利用Bonferroni單因素比較之單因子ANOVA (95%信賴度)分析ln轉換之AUC數據之統計學比較。將2.4 mg SL環苳普林HCl (1個錠劑)之部分AUC與環苳普林5 mg IR錠劑(劑量正規化至2.4 mg)之AUC比較揭露2.4 mg SL (1個錠劑)投與之吸收相對於5 mg IR環苳普林之統計學顯著增加： $AUC_{0-20min}$ ，37 ng hr L⁻¹相對於0 ng hr L⁻¹，p <0.05； $AUC_{0-30min}$ ，128 ng hr L⁻¹相對於1 ng hr L⁻¹，p <0.05； $AUC_{0-45min}$ ，333 ng hr L⁻¹相對於2 ng hr L⁻¹，p <0.05； AUC_{0-1h} ，614 ng hr L⁻¹相對於5 ng hr L⁻¹，p <0.05； AUC_{0-2h} ，2098 ng hr L⁻¹相對於386 ng hr L⁻¹，p <0.05； $AUC_{0-2.5h}$ ，2955 ng hr L⁻¹相對於791 ng hr L⁻¹，p <0.05； AUC_{0-3h} ，

3931 ng hr L⁻¹相對於1355 ng hr L⁻¹，p <0.05。

分析不同時間處之部分AUC以顯示環苳普林HCl SL投與對吸收之效應。將2個2.4 mg環苳普林HCl錠劑之平均部分AUC與5 mg環苳普林IR錠劑(劑量正規化至2.4 mg)之平均部分AUC比較揭露吸收之統計學顯著增加：AUC_{0-20min}，23 ng hr L⁻¹相對於0 ng hr L⁻¹，p <0.05；AUC_{0-30min}，86 ng hr L⁻¹相對於1 ng hr L⁻¹，p <0.05；AUC_{0-45min}，223 ng hr L⁻¹相對於2 ng hr L⁻¹，p <0.05；AUC_{0-1h}，405 ng hr L⁻¹相對於5 ng hr L⁻¹，p <0.05；AUC_{0-2h}，1478 ng hr L⁻¹相對於386 ng hr L⁻¹，p <0.05；AUC_{0-2.5h}，2167 ng hr L⁻¹相對於791 ng hr L⁻¹，p <0.05。

表67：單因子ANOVA w/Bonferroni單因素比較(95%信賴度)

比較 p值	AUC _{0-20min}	AUC _{0-30min}	AUC _{0-45min}	AUC _{0-1hr}	AUC _{0-2hr}	AUC _{0-2.5hr}	AUC _{0-3hr}	AUC _{0-3.33hr}
A相對於D	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-
B相對於D	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
C相對於D	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-

實例13

儘管已顯示環苳普林與血清素及去甲腎上腺素受體系統二者相互作用，但未全面表徵環苳普林與經分離受體之功能相互作用且去甲環苳普林之彼等功能相互作用為未知的。因此，在健康受試者中在經口投與環苳普林後量測血漿去甲環苳普林，且對一組與環苳普林作用具有潛在相關性之CNS標靶研究環苳普林及去甲環苳普林之結合及功能活性。

對一組廣泛之受體、通道、酶及轉運體篩查環苳普林及去甲環苳普林。對表現所選擇重組人類血清素、腎上腺素、組胺及蕁毒鹼受體之細胞系實施平衡受體結合分析。亦分析所選擇受體在配體誘導之

細胞內鈣動員及 β -抑制蛋白(β -arrestin)信號傳導中之功能拮抗作用。圖18a-h繪示環苳普林(圓形)及去甲環苳普林(三角形)與表現各種重組人類受體之細胞之平衡結合。特定而言，圖18b繪示與5-HT_{2A}受體之 K_i 近似為大約 $10^{-6.8}$ 至 $10^{-8.8}$ 之結合，此可與除環苳普林在血液或中樞神經系統系統中之基線位準以外睡前投藥對中樞神經系統系統之動態效應一致。表68亦顯示希爾(Hill)圖(亦稱為希爾斜率或斜率因子)比，其表示圖18a-h之受體之曲線之斜率。寬動態範圍係由小於1之斜率比來指示，而窄動態範圍係由大於1之斜率比來指示。窄動態範圍意味在環苳普林之較窄濃度範圍內，若環苳普林濃度漸增，則受體(例如，H-1受體)之群體將自未經佔據變為經佔據。同樣，若環苳普林之濃度漸降，則受體之群體將自經佔據變為未經佔據。廣泛動態範圍意味在環苳普林之較窄濃度範圍內，若環苳普林濃度漸增，則受體(例如，5HT_{2A}受體)之群體將自未經佔據變為經佔據。同樣，若環苳普林之濃度漸降，則該等受體將自經佔據變為未經佔據。由於 K_i 係曲線中之拐點(50:50經結合:未經結合)，故在10倍於 K_i 之環苳普林濃度下，將預期「窄動態範圍」受體具有亨德森-哈塞爾巴爾赫樣(Henderson-Hasselbach-like)特徵，且將預期該受體為95:5經結合:未經結合且處於超過該線性範圍之範圍內，在該範圍內更多配體將結合逐漸減少地少量受體。然而，對於「廣泛動態範圍」受體，將預期該受體將為小於95%經結合且仍處於線性範圍內，在該線性範圍內更多配體將結合更多受體。該等考量甚為重要，此乃因5HT_{2A}及H-1受體之 K_i 值係接近於環苳普林之理論位準，其中2.75 ng/ml之環苳普林(10 nM)係在血漿中。理論上，環苳普林之睡前劑量應改變5HT_{2A}受體及H-1受體之佔據，但5HT_{2A}受體應受到更大程度之影響，此乃因

5HT2A受體具有廣泛動態範圍。圖19繪示中樞神經系統系統中所表現之轉運體之類似結合研究。表69顯示環苳普林及去甲環苳普林對各種中樞神經系統系統蛋白質之結合親和力及功能效能。

表68：希爾圖比(或希爾斜率)

受體	環苳普林	去甲環苳普林
5-HT1A	0.87	4.07
5-HT2A	0.86	0.50
5-HT2B	1.24	1.10
5-HT2C	1.13	1.40
H1	1.61	1.04
α-1A	1.01	1.16
M1	1.28	0.70
D1	0.61	1.15

表69：環苳普林及去甲環苳普林對中樞神經系統系統中所表現之標靶之結合及功能效能

	<u>K_i (nM)</u>		<u>IC₅₀(nM)</u> (拮抗劑)		<u>EC₅₀ (nM)</u> (激動劑)	
	CBP	nCBP	CBP	nCBP	CBP	nCBP
5-HT _{1A}	1100	76			5300	3200
5-HT _{2A}	5.2	13	230	140		
5-HT _{2A}			210 (IP)	450 (IP)		
5-HT _{2A}			99 (β-抑制蛋白)	181 (β-抑制蛋白)		
5-HT _{2B}	15	12	100	580		
5-HT _{2B}			760 (IP)	1400 (IP)		
5-HT _{2C}	43	43	444	1220		
5-HT _{2C}			770 (IP)	2000 (IP)		
5-HT _{5A}	730	1600	ND	ND		
5-HT ₆	480	1400	2000	2800		
5-HT ₇	67	140	ND	ND		

H ₁	1.3	5.9	5.2	16	
H ₁			2.7 (β-抑制蛋白)	6.1 (β-抑制蛋白)	
α _{1A}	5.6	34	4.9	16	
α _{1B}	9.1	11	530	790	
α _{1B}			144 (β-抑制蛋白)	173 (β-抑制蛋白)	
α _{2A}	360	1800	4300	6400	
α _{2B}	21	150	9800	41000 (cAMP)	
α _{2C}	25	48	NA	NA (cAMP)	
M ₁	7.9	30	0.71	8.7	
M ₁			81 (β-抑制蛋白)	266 (β-抑制蛋白)	
M ₂	250	76	3.3	33	
D ₁	12	57	65	300	
D _{2S}	120	410	ND	ND	
D ₃	34	98	ND	ND	
D _{4,4}	180	250	ND	ND	
D ₅	60	280	ND	ND	
多巴胺TP	>10,000	>10,000	ND	ND	
去甲腎上腺素TP	35	2.6	ND	ND	
血清素TP		29	91	ND	ND
σ1		120	790	ND	ND
σ2		480	2000	ND	ND

IP：肌醇三磷酸；cAMP：3'-5'-腺苷單磷酸；TP：轉運體；
NA：無活性；ND：未進行

在實施上文所闡述之結合研究後，對中樞神經系統系統受體實施環苳普林及去甲環苳普林之功能研究。該等分析藉由細胞內Ca²⁺動員、cAMP產生或肌醇三磷酸之周轉測試G蛋白依賴性信號轉導(圖20a-h，表70)且藉由β-抑制蛋白信號傳導測試非G蛋白依賴性信號轉導(圖21a-d，表71)二者。環苳普林及去甲環苳普林呈現對以下受體之

高親和力結合(K_i)：5-HT_{2A} (分別 K_i = 5.2 nM及13 nM)、5-HT_{2B} (15 nM及12nM)及5-HT_{2C} (43 nM及43 nM)、腎上腺素 α_{1A} (5.6 nM及34 nM)、 α_{1B} (9.1 nM及11 nM)、 α_{2B} (21 nM及150 nM)及 α_{2C} (25 nM及48 nM)；H₁ (1.3 nM及5.9 nM)；及M₁ (7.9 nM及30 nM)。環苳普林及去甲環苳普林為5-HT_{2A} (IC_{50} = 230 nM及140 nM)、5-HT_{2B} (100 nM及580 nM)、H₁ (5.2 nM及16 nM)、 α_{1A} (4.9 nM及16 nM)、M₁ (0.71 nM及8.7 nM)及M₂ (3.3 nM及33 nM)之Ca²⁺動員之功能拮抗劑。相比之下，環苳普林及去甲環苳普林二者均為5-HT_{1A} (EC_{50} = 5.3 μ M及3.2 μ M)之功能激動劑。環苳普林及去甲環苳普林亦為5-HT_{2A} (IC_{50} = 99 nM及181 nM)、H₁ (2.7 nM及6.1 nM)、 α_{1B} (144 nM及173 nM)、and M₁ (81 nM及266 nM)之 β -抑制蛋白信號傳導之功能拮抗劑。

表70：四參數希爾斜率(或擬合斜率)比；Ca²⁺信號傳導

受體	環苳普林	去甲環苳普林
5-HT1A	-0.97	-0.79
5-HT2A	0.96	1.27
5-HT2B	1.71	1.54
5-HT2C	0.96	0.94
H1	1.22	0.79
α -1A	1.83	2.27
M1	2.94	0.62
D1	0.62	0.98

表71：四參數希爾斜率(或擬合斜率)比； β -抑制蛋白信號傳導

受體	環苳普林	去甲環苳普林
H1	1.69	1.09
α -1B	0.73	0.70
M1	0.97	1.05
5-HT2A	0.99	1.11

實例14

藉由將0.049 g 阿米替林鹽酸鹽與0.052 g 羥乙酸澱粉鈉、0.399 g 噴霧乾燥之乳糖及0.200 g 微晶纖維素攪和在一起來製備不含鹼化劑之阿米替林調配物(調配物(a))。然後將此粉劑與0.024 g 硬脂酸鎂攪和在一起，且將整個混合物壓製成錠劑。當置於15 mL水中時，該錠劑在30秒內崩解。所得漿液之pH係經量測為4.92。

藉由首先攪和0.051 g 阿米替林鹽酸鹽、0.105 g 碳酸氫鈉來製備含有鹼化劑之阿米替林調配物(調配物(b))。混合後，將此粉劑與0.052 g 羥乙酸澱粉鈉、0.356 g 噴霧乾燥之乳糖及0.205 g 微晶纖維素攪和在一起。最後，將所得粉劑與0.025 g 硬脂酸鎂攪和在一起，且將整個混合物壓製成錠劑。當置於15 mL水中時，該錠劑在30秒內崩解。所得漿液之pH係經量測為7.49。

依照上文所闡述之程序實施含有鹼化劑之調配物之額外研究。壓製後，注意到每一調配物之錠劑在置於15 mL水中時在30秒內崩解。該等調配物之組成及所得漿液之pH係總結於表72中。

表72：阿米替林調配物及pH

成份	調配物(c)	調配物(d)	調配物(e)	調配物(f)	2012年7月3日 調配物(g)
阿米替林鹽酸鹽	0.051 g	0.050 g	0.050 g	0.049 g	0.048 g
鹼化劑	KH ₂ PO ₄ ： 0.099 g	Na ₂ CO ₃ ： 0.100 g	CaCO ₃ ： 0.098 g	TRIS： 0.101 g	檸檬酸鈉： 0.100 g
羥乙酸澱粉鈉	0.050 g	0.051 g	0.050 g	0.052 g	0.051 g
噴霧乾燥之乳糖	0.349 g	0.351 g	0.356 g	0.351 g	0.354 g
微晶纖維素	0.200 g	0.199 g	0.201 g	0.201 g	0.204 g
硬脂酸鎂	0.025 g	0.025 g	0.026 g	0.025 g	0.024 g
錠劑於15 mL水中 崩解後漿液之pH	5.83	10.33	7.10	8.86	7.28



【中文發明名稱】

供穿黏膜吸收之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TRANSMUCOSAL
ABSORPTION

【中文】

本發明提供用於投與化合物供穿黏膜吸收之組合物及方法。該等組合物及方法具有許多優於經口投與化合物之驚人藥物動力學益處。

【英文】

The invention provides compositions and methods for administering compounds for transmucosal absorption. The compositions and methods have a number of surprising pharmacokinetic benefits over oral administration of a compound.

【指定代表圖】

圖1a

【代表圖之符號簡單說明】

無



申請日: 102/06/14,

IPC分類: **A61K 31/137** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

供穿黏膜吸收之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TRANSMUCOSAL
ABSORPTION

【中文】

本發明提供用於投與化合物供穿黏膜吸收之組合物及方法。該等組合物及方法具有許多優於經口投與化合物之驚人藥物動力學益處。

【英文】

The invention provides compositions and methods for administering compounds for transmucosal absorption. The compositions and methods have a number of surprising pharmacokinetic benefits over oral administration of a compound.

【指定代表圖】

圖1a

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種用於穿黏膜吸收之組合物，其包含醫藥學上可接受之環苳普林(cyclobenzaprine)鹽及鹼化劑，其中該環苳普林係以0.1 mg至10 mg之量存在。

【第2項】

如請求項1之組合物，其中該環苳普林係以約5.6 mg之量存在。

【第3項】

如請求項1之組合物，其中該環苳普林係以約2.8 mg之量存在。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之組合物，其中該穿黏膜吸收為經口吸收。

【第5項】

如請求項4之組合物，其中該組合物適宜用於舌下投與。

【第6項】

如請求項1至3中任一項之組合物，其中該鹼化劑係選自由以下組成之群：磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、磷酸三鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈣、碳酸氫鈣、TRIS緩衝液、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、乙酸鉀、乙酸鈉、檸檬酸二鉀、檸檬酸三鉀、檸檬酸二鈉及檸檬酸三鈉。

【第7項】

如請求項6之組合物，其中該鹼化劑係磷酸氫二鉀。

【第8項】

如請求項6之組合物，其中該鹼化劑係磷酸二氫鉀。

【第9項】

一種如請求項1至8中任一項之組合物之用途，其係用於製備治療個體之疾病或病狀之藥物，其中該疾病或病狀為創傷後壓力疾患(PTSD)。

【第10項】

一種如請求項1至8中任一項之組合物之用途，其係用於製備治療個體之疾病或病狀之藥物，其中該疾病或病狀係纖維肌痛、抑鬱、創傷性腦損傷、睡眠疾患、非恢復性睡眠、慢性疼痛、肌肉痙攣或焦慮疾患。

【第11項】

如請求項9或10之用途，其中該組合物係呈選自由舌下錠劑、舌下薄膜、舌下粉劑及舌下噴霧液組成之群之形式。