



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115919746 A

(43) 申请公布日 2023.04.07

(21) 申请号 202211237646.2

A61P 25/02 (2006.01)

(22) 申请日 2022.10.08

(30) 优先权数据

2110426 2021.10.01 FR

(71) 申请人 阿尔戈医疗

地址 法国叙雷纳

(72) 发明人 P. 普林西比尼古拉斯 F. 莱蒙特

C. 格雷科 S. 蒂罗洛伊

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 许斐斐

(51) Int. Cl.

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

权利要求书2页 说明书14页

(54) 发明名称

用于治疗神经性幻肢痛的至少包含阿米替林的凝胶形式的局部药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含阿米替林和/或其一种药学上可接受的盐的药物组合物在制备用于局部治疗神经性幻肢痛的药物产品中的用途。

1. 水性凝胶形式的药物组合物在制备用于局部治疗神经性幻肢痛的药物产品中的用途,该药物组合物包含10至30%重量的阿米替林和/或其一种药学上可接受的盐,相对于组合物的总重量。

2. 根据前述权利要求的药物组合物的用途,其用于制备皮肤性治疗神经性幻肢痛的药物产品。

3. 根据前述权利要求任一项的药物组合物的用途,其用于制备预防性或治疗性局部治疗神经性幻肢痛的药物产品。

4. 根据前述权利要求任一项的药物组合物的用途,其特征在于阿米替林和/或其一种药学上可接受的盐的总含量为10至25%重量,相对于药物组合物的总重量。

5. 根据前述权利要求任一项的药物组合物的用途,其特征在于阿米替林和/或其一种药学上可接受的盐的总含量为10至20%重量,更优选10至15%重量,相对于药物组合物的总重量。

6. 根据前述权利要求任一项的药物组合物的用途,其特征在于所述药物组合物进一步至少包含一种纤维素聚合物;优选选自纤维素醚;更优选选自非离子纤维素醚;还更优选选自(a) (C₁-C₄) 烷基纤维素如甲基纤维素和乙基纤维素,(b) (聚)羟基(C₁-C₄) 烷基纤维素如羟基甲基纤维素、羟基乙基纤维素和羟基丙基纤维素,(c) 混合(聚)羟基(C₁-C₄) 烷基-(C₁-C₄) 烷基纤维素纤维素类如羟基丙基-甲基纤维素、羟基乙基-甲基纤维素、羟基丙基-乙基纤维素、羟基乙基-乙基纤维素和羟基丁基-甲基纤维素,和(d) 其混合物;更优选地,所述组合物至少包含一种(聚)羟基(C₁-C₄) 烷基纤维素如羟基甲基纤维素、羟基乙基纤维素和羟基丙基纤维素;且还更优选地,所述组合物至少包含羟基乙基纤维素。

7. 根据前述权利要求任一项的药物组合物的用途,其特征在于所述药物组合物进一步至少包含一种C₂-C₈多元醇;优选选自C₃-C₆多元醇,乙二醇,及其混合物;更优选选自丙二醇、1,3-丙二醇、1,3-丁二醇、戊-1,2-二醇、二丙二醇、己二醇、戊二醇、甘油、乙二醇,以及这些化合物的混合物;更优选地,所述组合物至少包含丙二醇。

8. 根据前述权利要求任一项的药物组合物的用途,其特征在于,在温度20°C和大气压所述药物组合物的粘度为400至2500mPa.s;优选600至2000mPa.s;且更优选800至1500mPa.s。

9. 根据前述权利要求任一项的药物组合物的用途,其特征在于药物组合物中的水含量大于或等于65%重量,优选65至90%重量;更优选70至90%重量,还更优选75至85%重量,相对于药物组合物的总重量。

10. 根据前述权利要求任一项的药物组合物的用途,其特征在于所述药物组合物不含脂肪物质。

11. 根据前述权利要求任一项的药物组合物的用途,其特征在于所述药物组合物的pH在3和8之间,优选在4和7之间,更优选在5和6之间。

12. 根据前述权利要求任一项的药物组合物的用途,其特征在于所述药物组合物包含:
(i) 10至30%重量的阿米替林或其一种药学上可接受的盐,优选10至20%重量,更优选10至15%重量,相对于组合物的总重量;

(ii) 0.1至10%重量的至少一种纤维素聚合物,相对于组合物的总重量;

(iii) 0.1至15%重量的至少一种C₂-C₈多元醇,相对于组合物的总重量;和

(iv) 水, 优选含量范围为65至90%重量, 相对于组合物的总重量。

用于治疗神经性幻肢痛的至少包含阿米替林的凝胶形式的局部药物组合物

[0001] 本发明涉及包含阿米替林和/或其一种可药用盐的药物组合物在制备用于局部治疗神经性幻肢痛的药物产品中的用途。

[0002] 神经性幻肢痛是肢体（例如手、前臂或腿）截肢或传入神经阻滞（deafferentation）后产生的疼痛。

[0003] 这些疼痛被认为是一种痛觉幻觉症（alghallucinosis）现象，在失去肢体或传入神经阻滞的肢体范围内与疼痛或不愉快的感觉（放电、刺痛、烧伤、痉挛等）有关。这些疼痛可以发生在整个肢体上，也可以只发生在缺失肢体的某个区域。

[0004] 幻肢痛通常在失去肢体后的六个月内出现。大约60%到80%的截肢者都有这种经历，并且在外科截肢后会持续数年。

[0005] 导致截肢者幻肢痛的机制目前还不完全清楚。然而，中枢和外周神经系统似乎起着重要作用，特别是通过脑中新的神经连接的出现和/或背角神经元的变化。

[0006] 申请W02018/197307（由Algotherapeutix提交，也公布为US 2020/0197326）和Rossignol, J.等人的文章（“High concentration of topical amitriptyline for treating chemotherapy-induced neuropathies”.Support Care Cancer 27,3053-3059（2019））描述了具有高阿米替林浓度的乳膏形式的局部组合物用于治疗化疗后周围神经性疼痛的用途。

[0007] 已经设想了各种治疗幻肢痛的疗法。然而，正如Nikolajsen, L.等人的文章（“Phantom limb pain”.British Journal of Anaesthesia,2001,87(1),pp.107-116）所报道的，目前已知的治疗方法并不令人满意。

[0008] 特别是，A型肉毒杆菌毒素、阿片类药物、抗抑郁药、NMDA受体拮抗剂、抗惊厥药、降钙素和局部麻醉剂对疼痛、生活质量、治疗满意度和不良反应等临床相关结果的短期和长期疗效仍不确定。

[0009] 更具体地说，阿米替林口服曾一度被认为是治疗幻肢痛的一种可能方法。

[0010] 然而，阿米替林口服治疗并不令人满意，Robinson, L.R.等人的科学研究（“Trial of Amitriptyline for Relief of Pain in Amputees:Results of a Randomized Controlled Study 1”.Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 85,no 1（2004）:1-6）特别得出结论，所获得的结果不支持使用阿米替林治疗幻肢痛，需要额外的研究来开发和测试其他潜在的治疗方法。

[0011] 因此，确实需要开发一种药物组合物，该药物组合物可有效治疗神经性幻肢痛。

[0012] 还令人感兴趣的是，这些药物组合物引起很少或没有中枢副作用。

[0013] 令人惊讶地发现，局部施用基于阿米替林的组合物使得有效治疗神经性幻肢痛成为可能。

[0014] 鉴于神经性幻肢痛和化疗诱导的神经性疼痛可能没有相同的原因，这一发现更加令人惊讶。

[0015] 事实上，化疗诱导的疼痛主要是由于化疗中所用药物的内在化学毒性，这将直接

损害轴突并可能引起神经脱髓鞘。

[0016] 而神经性幻肢痛似乎是大脑可塑性和/或疼痛传递的潜在神经生理学机制的改变的结果。

[0017] 然而,在申请W02018/197307和Rossignol, J.等人的文章中描述的乳膏形式的组合物在随时间的稳定性方面不完全令人满意。

[0018] 事实上,乳膏是常规用于局部给药活性物质的剂型,因为它们通常提供优良的透皮通道和所有药物的良好溶解。然而,根据申请W02018/197307,乳膏形式,更具体地水包油乳液形式的组合物的物理化学稳定性不令人满意,尤其是将其用作药物产品时。

[0019] 盐酸阿米替林是一种两亲性两亲物,以盐的形式溶于水。然而,出乎意料地发现,这些电解质的存在对水包油乳液是不稳定的,显然是通过掩盖油珠表面电荷和破坏油/水界面平衡。这种不稳定导致乳液的相分离,并最终导致油和水的完全分离。与此同时,发生了化学反应,表现为乳液最初的白色变黄。这种相分离和这种变黄对于该组合物的潜在市场是有问题的,特别是作为药物产品。

[0020] 因此,确实需要开发可有效治疗神经性幻肢痛的药物组合物,该药物组合物引起很少或没有全身副作用,并且对时间和温度特别稳定。

[0021] 更具体地说,令人感兴趣的是药物组合物即使在高阿米替林浓度下(即,即使阿米替林的浓度相对于组合物的总重量至少为10重量%)也具有优良的物理化学稳定性。

[0022] 还令人感兴趣的是,该组合物具有良好的使用品质。

[0023] 然而,令人惊讶地发现,包含至少阿米替林和/或其一种药学上可接受的盐的水凝胶形式的局部药物组合物,其中阿米替林和/或其一种药学上可接受的盐的总含量相对于组合物的总重量为10-30重量%,使得有效治疗神经性幻肢痛,并且具有良好的随时间的物理化学稳定性成为可能。

[0024] 因此,本发明涉及水性凝胶形式的药物组合物在制备用于局部治疗神经性幻肢痛的药物产品中的用途,所述药物组合物包含相对于组合物总重量按重量计10%至30%的阿米替林和/或其一种药学上可接受的盐。

[0025] 据观察,根据本发明的组合物对于治疗神经性幻肢痛特别有效。

[0026] 更具体地,根据本发明的组合物对于治疗由肢体(例如,手、前臂或腿)的截肢或传入神经阻滞引起的神经性疼痛非常有效。

[0027] 还观察到,根据本发明的药物组合物有助于促进阿米替林以低全身通过率透过皮肤,从而获得良好的治疗效果。

[0028] 此外,根据本发明的组合物具有增强的生物利用度,优选阿米替林和/或其一种可药用盐的浓度相对于组合物的总重量为10至25重量%,特别是10至20重量%。事实上,在高浓度下,阿米替林倾向于重组,诱导形成能够限制生物利用度的聚集体。

[0029] 此外,根据本发明的组合物在环境温度下随时间推移特别稳定,但在更高的储存温度下也是如此。根据本发明的组合物在环境温度(25°C)下经历了至少24个月的稳定性研究,在加速温度(40°C)下经历了6个月的稳定性研究。根据这些研究,根据本发明的组合物在物理上(粘度)或化学上(pH、活性物质和降解产物的测定)都没有改变视觉外观。

[0030] 根据本发明的组合物在高酸度、高碱度、热、光和氧化条件下也经历了强制降解。观察到的降解产物仍在ICH Q3B(国际协调会)标准的可接受范围内。

[0031] 此外,根据本发明的组合物包含很少的赋形剂,这促进了组合物良好的局部耐受性(较低的过敏风险,较低的刺激风险)。根据本发明的组合物的局部应用具有很少或没有副作用。

[0032] 根据本发明的组合物还具有良好的使用性能,也就是说,该组合物是半透明的、无气味的和触感舒适的(非油腻质地)。

[0033] 此外,根据本发明的组合物非常容易用泵瓶给药。这些泵瓶对于确保活性物质的给药剂量的良好再现性和良好精度特别有用。

[0034] 此外,根据本发明的组合物可以额外治疗疼痛,使得恢复更健康 and 更水合的皮肤成为可能。

[0035] 通过阅读下面的描述和实施例,本发明的其他特征、方面和优点将变得更加清楚。

[0036] 在本说明书中,除非另有说明:

[0037] -表述“至少一个”等同于表述“一个或多个”,并且可以互换;

[0038] -“在……和……之间”的表述等同于“从……到……的范围”的表述,可以互换,并意味着包括了界限;

[0039] -表述“脂肪醇”是指包含9至40个碳原子的醇;

[0040] -表述“脂肪酸”是指包含9至40个碳原子的酸;

[0041] -表述“脂肪醚”是指包含9至40个碳原子的醚;

[0042] -表述“脂肪酯”是指包含9至40个碳原子的酯;

[0043] -表述“聚氧烯化 (polyoxyalkylenated)”,根据本发明,对应于单元-(O-烷基)_n-,其中n为2至200的整数,优选2至40,更优选2至20,且其中烷基优选表示乙基或丙基;

[0044] -表述“聚氧乙烯化 (polyoxyethylenated)”,根据本发明,对应于单元-(O-CH₂CH₂)_n-,其中n为2至200的整数,优选2至40,更优选2至20。

[0045] 根据本发明的药物组合物用于幻肢痛的局部治疗。

[0046] 有利地,根据本发明的药物组合物优选通过皮肤途径使用。有利的是,药物组合物优选应用于皮肤。

[0047] 有利地,根据本发明的组合物优选用于局部治疗在肢体(例如,手、前臂或腿)的至少一次截肢和/或至少一次传入神经阻滞产生的神经性疼痛。

[0048] 特别地,所述药物组合物同样可以很好地用于预防目的,例如用于已经经历至少一次截肢和/或至少一次肢体传入神经阻滞且尚未经历神经性疼痛的人,和/或用于治疗目的,例如用于已经经历至少一次截肢和/或至少一次肢体传入神经阻滞且已经经历神经性疼痛的人。

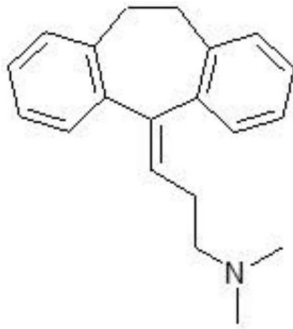
[0049] 更具体地,根据本发明的药物组合物可以在从截肢上拆线 (removing the stitches) 后直接用于预防目的,即优选拆线后30秒至12小时,然后随后再一次或多次。

[0050] 阿米替林

[0051] 根据本发明的组合物包含至少阿米替林和/或其一种药学上可接受的盐。

[0052] 根据本发明,阿米替林和/或其一种药学上可接受的盐的总含量为10至30%重量,相对于组合物的总重量。

[0053] 阿米替林具有下式(I):



[0054]

(I)

[0055] 在本发明的范围内,术语“药学上可接受的阿米替林盐”表示与药物组合物相容的盐,即,旨在给予人类的盐。特别地,术语药学上可接受的阿米替林盐表示阿米替林的水合物、溶剂化物、酸式盐如盐酸盐和包合物。

[0056] 作为非常特别优选的阿米替林盐,将使用阿米替林盐酸盐。

[0057] 优选地,阿米替林和/或其一种药学上可接受的盐的总含量为10至25%重量,更优选10至20%重量,还更优选10至15%重量,相对于组合物的总重量。

[0058] 更优选地,阿米替林盐酸盐的总含量为10至25%重量,更优选10至20%重量,还更优选10至15%重量,相对于组合物的总重量。

[0059] 非常具体地,令人惊讶地观察到,相对于本发明组合物的总重量,当阿米替林和/或其一种药学上可接受的盐如盐酸阿米替林的总含量为10-25重量%,更优选10-20重量%时,本发明组合物中阿米替林的生物利用度显著提高。

[0060] 事实上,观察到在高浓度下,阿米替林倾向于重组,诱导形成能够限制生物利用度的聚集体。

[0061] 优选地,根据本发明的组合物含有上述比例的阿米替林和/或其一种药学上可接受的盐,作为治疗疼痛的唯一药物。

[0062] 根据本发明的药物组合物为水性凝胶形式。

[0063] 根据Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC),药物凝胶是含有胶凝剂的半固体剂型,以提供溶液或胶体分散体刚性。凝胶可以包含悬浮颗粒。

[0064] 根据本发明,应当理解,根据本发明的水性凝胶形式的组合物包括粘性水性组合物,其中粘度在400和2500mPa·s之间(在20°C的温度和大气压下)。

[0065] 优选地,根据本发明的水性凝胶形式的组合物的粘度,在温度20°C和大气压,为400至2500mPa·s;更优选600至2000mPa·s;且还更优选800至1500mPa·s。

[0066] 举例来说,根据本发明的水性凝胶形式的组合物的粘度通过Brookfield LV粘度计测定,使用63号转轴,以50rpm(每分钟转数)的速度旋转,在20.0°C±2.0°C的温度下,在30mL高40mm直径35mm的容器中。当粘度计被校准时,转轴浸没在凝胶中,距离瓶底至多1厘米。当测量稳定时,读取粘度。

[0067] 根据本发明的组合物不为乳剂形式,如例如水包油乳剂或油包水乳剂。换句话说,根据本发明的组合物不包含油相。

[0068] 有利地,根据本发明的组合物不含脂肪物质。

[0069] 根据本发明,术语“脂肪物质”表示在25°C和大气压(760mm Hg或1.013.10⁵Pa)下不溶于水的有机化合物,即在水中的溶解度小于5%,优选小于1%,甚至更优选小于0.1%。

作为脂肪物质的例子,可以提及蜡、烃、包含9至40个碳原子的脂肪醇、包含9至40个碳原子的脂肪酸、包含9至40个碳原子的脂肪酯、优选包含9至40个碳原子的脂肪醚、聚硅氧烷及其混合物。

[0070] 根据本发明的组合物包含水。

[0071] 优选地,总水含量大于或等于65%重量,更优选65至90%重量;还更优选70至90%重量,还更优选75至85%重量,相对于根据本发明的组合物的总重量。

[0072] 优选地,根据本发明的组合物包含至少一种纤维素聚合物。

[0073] 根据本发明,术语“纤维素”聚合物表示任何多糖化合物,任选被取代,在其链结构中具有通过 β -1,4键连接的葡萄糖残基;除了未取代的纤维素,纤维素衍生物可以是阴离子、阳离子、两性或非离子的。

[0074] 因此,根据本发明可使用的纤维素聚合物可选自未取代的纤维素,包括微晶形式的纤维素,和取代的纤维素。

[0075] 更优选地,可使用的纤维素聚合物在其结构中不包含 C_{10} - C_{30} 脂肪侧链。

[0076] 优选地,可使用的纤维素聚合物具有的平均分子量为5000至1,500,000,更优选50,000至800,000,还更优选400,000至800,000。

[0077] 在根据本发明可以使用的纤维素聚合物中,可以区分纤维素醚、纤维素酯和纤维素醚酯。

[0078] 纤维素酯包括无机纤维素酯(纤维素硝酸酯、硫酸酯或磷酸酯等)、有机纤维素酯(纤维素单乙酸酯、三乙酸酯、酰胺基丙酸酯、乙酸丁酸酯、乙酸丙酸酯或乙酸偏苯三酸酯等)和混合的有机/无机纤维素酯,例如纤维素乙酸丁酸硫酸酯和纤维素乙酸丙酸硫酸酯。对于纤维素醚酯,可以提及羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和乙基纤维素硫酸酯。

[0079] 在非离子纤维素醚中,可提及(C_1 - C_4)烷基纤维素如甲基纤维素和乙基纤维素(例如DOW CHEMICAL的Ethocel标准100Premium);(聚)羟基(C_1 - C_4)烷基纤维素如羟基甲基纤维素,羟基乙基纤维素(例如AQUALON销售的Natrosol 250HHR)和羟丙基纤维素(例如AQUALON的Klucel EF);混合(聚)羟基(C_1 - C_4)烷基-(C_1 - C_4)烷基纤维素纤维素类如羟丙基-甲基纤维素(例如DOW CHEMICAL的Methocel E4M),羟基乙基-甲基纤维素,羟基乙基-乙基纤维素(例如AKZO NOBEL的Bermocoll E 481FQ)和羟基丁基-甲基纤维素。

[0080] 在阴离子纤维素醚中,可提及(聚)羧基(C_1 - C_4)烷基纤维素及其盐。作为实例,可提及(羧基甲基纤维素、羧基甲基甲基纤维素(例如AQUALON的Blanose 7M)和羧基甲基羟基乙基纤维素及其钠盐。

[0081] 在阳离子纤维素醚中,可以提及阳离子纤维素衍生物,例如纤维素共聚物和用水溶性季铵单体接枝的纤维素衍生物,特别是在专利US 4 131 576中描述的,例如(聚)羟基(C_1 - C_4)烷基纤维素,例如羟甲基-、羟乙基-或羟丙基纤维素接枝物,特别是用甲基丙烯酰乙基-三甲基铵、甲基丙烯酰氨基丙基-三甲基铵、二甲基-二烯丙基铵盐接枝的。符合这一定义的商品更具体地说是National Starch以商品名“Celquat[®]L 200”和“Celquat[®]H 100”销售的产品。

[0082] 优选地,纤维素聚合物选自在其结构中不包含 C_{10} - C_{30} 脂肪侧链的纤维素聚合物;更优选选自纤维素醚;还更优选选自非离子纤维素醚;还更优选选自(a) (C_1 - C_4)烷基纤维素如甲基纤维素和乙基纤维素,(b) (聚)羟基(C_1 - C_4)烷基纤维素如羟基甲基纤维素、羟基乙基

纤维素和羟丙基纤维素, (c) 混合(聚)羟基(C₁-C₄)烷基-(C₁-C₄)烷基纤维素纤维素类如羟丙基-甲基纤维素、羟丙基-乙基纤维素、羟基乙基-甲基纤维素、羟基乙基-乙基纤维素和羟基丁基-甲基纤维素, 和(d) 其混合物。

[0083] 更优选地, 根据本发明的组合物包含至少一种(聚)羟基(C₁-C₄)烷基纤维素如羟基甲基纤维素、羟基乙基纤维素和羟丙基纤维素; 更优选至少羟基乙基纤维素。

[0084] 优选地, 当根据本发明的组合物包含至少一种纤维素聚合物时, 纤维素聚合物的总含量为0.1至10%重量, 更优选0.5至5%重量, 还更优选1至2.5%重量, 相对于根据本发明的组合物的总重量。

[0085] 优选地, 当根据本发明的组合物包含至少一种纤维素聚合物时, (聚)羟基(C₁-C₄)烷基纤维素的总含量为0.1至10%重量, 更优选0.5至5%重量, 还更优选1至2.5%重量, 相对于根据本发明的组合物的总重量。

[0086] 优选地, 当根据本发明的组合物包含至少一种纤维素聚合物时, 羟基乙基纤维素的总含量为0.1至10%重量, 更优选0.5至5%重量, 还更优选1至2.5%重量, 相对于根据本发明的组合物的总重量。

[0087] 优选地, 根据本发明的组合物包含至少一种C₂-C₈多元醇。

[0088] 根据本发明的术语“C₂-C₈多元醇”表示由C₂-C₈烃链组成的有机化合物, 任选地被一个或多个氧原子中断, 并且携带至少两个由不同碳原子携带的游离羟基(-OH), 该化合物任选地是环状的或非环状的、直链或支链的, 并且在环境温度(25℃)和大气压(即1.013.10⁵Pa)下为液态。

[0089] 优选地, 可使用的C₂-C₈多元醇为非环状和非芳族的。

[0090] 可使用的C₂-C₈多元醇在其结构中包含2至8个碳原子, 优选2至6个碳原子, 更优选2至5个碳原子。

[0091] 更具体地, 可使用的多元醇包含2至10个羟基, 更优选2至5个羟基, 更优选2至3个羟基。

[0092] 优选地, 可使用的或所述C₂-C₈多元醇选自C₃-C₆多元醇、乙二醇及其混合物。

[0093] 更优选地, 根据本发明可使用的或所述C₂-C₈多元醇选自丙二醇、1,3-丙二醇、1,3-丁二醇、戊-1,2-二醇、二丙二醇、己二醇、戊二醇、甘油、乙二醇, 以及这些化合物的混合物; 更优选地, 所述组合物至少包含丙二醇。

[0094] 优选地, 当根据本发明的组合物包含至少一种C₂-C₈多元醇时, C₂-C₈多元醇的总含量为0.1至15%重量, 更优选0.5至10%重量, 还更优选1至6%重量, 且还更优选3至6%重量, 相对于根据本发明的组合物的总重量。

[0095] 优选地, 当根据本发明的组合物包含至少一种C₂-C₈多元醇时, 丙二醇的总含量为0.1至15%重量, 更优选0.5至10%重量, 还更优选1至6%重量, 且还更优选3至6%重量, 相对于根据本发明的组合物的总重量。

[0096] 优选地, 当根据本发明的组合物包含至少一种纤维素聚合物和至少一种C₂-C₈多元醇时, 一方面一种C₂-C₈多元醇的总含量与另一方面纤维素聚合物的总含量的重量比为0.01至150, 更优选0.1至20, 甚至更优选0.4至6, 更优选1至6, 或1.2至6。

[0097] 有利地, 当根据本发明的组合物包含至少一种纤维素聚合物和至少一种C₂-C₈多元醇时, 纤维素聚合物的总重量含量严格低于C₂-C₈多元醇的总重量含量。

- [0098] 优选地,根据本发明的组合物不含表面活性剂。
- [0099] 根据本发明的具体实施方案,组合物可以任选地进一步包含至少一种表面活性剂。
- [0100] 根据本发明可以使用的表面活性剂可以选自阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性离子表面活性剂、两性离子表面活性剂、非离子表面活性剂及其混合物。
- [0101] 更优选地,根据本发明可使用的表面活性剂选自非离子表面活性剂。
- [0102] 可以使用的非离子表面活性剂可选自烷基聚葡糖苷(APG)、氧烯化甘油酯、任选氧烯化的脂肪酸和脱水山梨糖醇酯、任选与脂肪酸和甘油酯结合的聚氧烯化(特别是聚氧乙烯化和/或聚氧丙烯化)脂肪酸酯,例如由ICI以商品名Arlacel 165销售的PEG-100硬脂酸酯/硬脂酸甘油酯混合物、氧烯化糖酯及其混合物。
- [0103] 作为烷基聚葡糖苷,可以提及的是含有包括6至30个碳原子,优选8至16个碳原子的烷基,并且含有优选包括1.2至3个葡糖苷单元的葡糖苷基团的那些。烷基聚葡糖苷可以选自例如癸基葡糖苷(烷基-C₉/C₁₁-聚葡糖苷(1.4)),例如由Kao Chemicals以商品名Mydol 10[®]销售的产品或由Cognis以商品名Plantacare 2000UP[®]销售的产品;辛酰基/癸酰基葡糖苷,例如由Cognis以商品名Plantacare KE3711[®]销售的产品;月桂基葡糖苷,例如由Cognis以商品名Plantacare 1200UP[®]销售的产品;椰油葡糖苷(cocoglucoside),例如由Cognis以商品名Plantacare 818UP[®]销售的产品;辛酰葡糖苷,例如由Cognis以商品名Plantacare 810UP[®]销售的产品;和它们的混合物。
- [0104] 氧烯化甘油酯特别是甘油酯和脂肪酸酯的聚氧乙烯化衍生物及其氢化衍生物。这些氧烯化的甘油酯可以选自例如氢化和氧烯化的甘油酯和脂肪酸酯,例如由Goldschmidt以商品名Rewoderm LI-S 80销售的PEG-200氢化甘油棕榈酸酯;氧乙烯化的椰油酸甘油酯,例如由Goldschmidt以商品名Tegosoft GC销售的PEG-7椰油酸甘油酯,和Goldschmidt以商品名Rewoderm LI-63销售的PEG-30椰油酸甘油酯;氧乙烯化甘油硬脂酸酯;和它们的混合物。
- [0105] 氧烯化糖酯特别是脂肪酸和糖酯的聚乙二醇醚。这些氧烯化的糖酯可以选自例如氧化烯化的葡萄糖酯,例如由Amerchol以商品名Glucamate DOE 120销售的PEG-120甲基葡萄糖二油酸酯。
- [0106] 优选地,根据本发明可以使用的非离子表面活性剂的氧化烯的摩尔数在2至400之间变化;更优选从4到250。
- [0107] 根据本发明的替代实施方案,组合物包含至少一种非离子表面活性剂;更优选选自聚氧烯化甘油酯的非离子表面活性剂;甚至更优选至少一种非离子表面活性剂,选自氢化和聚氧乙烯化的甘油酯和脂肪酸酯,例如PEG-200氢化甘油棕榈酸酯,聚氧乙烯化椰油酸甘油酯,例如PEG-7椰油酸甘油酯和PEG-30椰油酸甘油酯,聚氧乙烯化硬脂酸甘油酯,以及它们的混合物。根据该替代实施方案,甚至更优选地,该组合物包含至少一种聚氧乙烯化椰油酸甘油酯。
- [0108] 优选地,当根据本发明的组合物包含至少一种表面活性剂时,表面活性剂的总含量为0.1至10%重量,更优选0.5至5%重量,还更优选1至4%重量,相对于根据本发明的组合物的总重量。
- [0109] 优选地,当根据本发明的组合物包含至少一种表面活性剂时,非离子表面活性剂

的总含量为0.1至10%重量,更优选0.5至5%重量,还更优选1至4%重量,相对于根据本发明的组合物的总重量。

[0110] 优选地,当根据本发明的组合物包含至少一种表面活性剂时,(聚)氧烯化甘油酯的总含量为0.1至10%重量,更优选0.5至5%重量,还更优选1至4%重量,相对于根据本发明的组合物的总重量。

[0111] 优选地,根据本发明的组合物不含抗氧化剂。

[0112] 根据本发明的一个替代实施方案,该组合物进一步包含至少一种抗氧化剂;更优选选自生育酚及其酯,如生育酚乙酸酯、没食子酸丙酯、丁基羟基甲苯(BHT)、丁基羟基苯甲醚(BHA),及其混合物。

[0113] 优选地,根据本发明的组合物不含螯合剂。

[0114] 根据本发明的一个替代实施方案,该组合物进一步包含至少一种螯合剂;更优选选自(a) 乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐如乙二胺四乙酸二钠盐(二钠EDTA)、(b) 膦酸衍生物及其盐如六亚甲基二胺四(亚甲基膦)酸、乙二胺四(亚甲基膦)酸、1-羟基亚乙基-1,1-二膦酸、氨基三(亚甲基膦)酸、二亚乙基-三胺五(亚甲基膦)酸、(c) 聚胺聚合物如聚亚烷基聚胺及其衍生物、特别是聚乙烯亚胺、(d) 具有螯合活性的树枝状分子、(e) 蛋白质如精胺、亚精胺、转铁蛋白、铁蛋白、(f) 羧酸如植酸、柠檬酸、苹果酸、氨基三乙酸(nitrilo-acetic acid)、富马酸、酒石酸、琥珀酸、草酸、(g) 去铁胺甲磺酸盐、及其混合物。

[0115] “螯合剂(sequestering agent)”(也称为“螯合剂(chelating agent)”)的定义是本领域技术人员所熟知的,是指能够与金属离子形成螯合物的化合物或化合物的混合物。螯合物是一种无机络合物,其中化合物(螯合剂)与金属离子配位,即它与金属离子形成一个或多个键(形成包括金属离子的环)。

[0116] 螯合剂通常包含至少两个能与金属离子成键的电子供体原子。

[0117] 根据本发明的另一个实施方案,该组合物包含至少一种螯合剂和至少一种抗氧化剂。

[0118] 根据本发明的另一个实施方案,该组合物不含脂肪物质、螯合剂和/或抗氧化剂。

[0119] 优选地,根据本发明的组合物的pH为3至8,更优选4至7,且更优选5至6。

[0120] 这些组合物的pH值可以通过常用的碱化剂和/或酸化剂调节到所需的值。作为碱化剂的例子,可以提及氨、链烷醇胺、无机或有机氢氧化物。在酸化剂中,作为例子,可以提及无机酸或有机酸,例如盐酸、正磷酸、羧酸,例如乙酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、磺酸。

[0121] 根据本发明的组合物还可以包含药物中常用的添加剂或赋形剂,例如一种或多种香料、缓冲剂、染料、抗细菌剂和/或抗真菌剂。

[0122] 作为抗细菌剂,优选使用对羟基苯甲酸酯,更优选对羟基苯甲酸甲酯。

[0123] 相对于组合物的总重量,这些添加剂或赋形剂可以0-20%的量存在于根据本发明的组合物中。

[0124] 本领域技术人员将注意选择这些任选的添加剂或赋形剂及其量,使得它们不会损害根据本发明的组合物的性质。

[0125] 特别优选地,根据本发明的用于局部给药的水性凝胶形式的药物组合物为以下组合物CP1,包含:

[0126] -10至30%重量,优选10至25%重量,更优选10至20%重量,还更优选10至15%重

量的阿米替林或其一种药学上可接受的盐,相对于组合物的总重量,

[0127] -0.1至10%重量,优选0.5至5%重量,更优选1至2.5%重量的如上所述的至少一种纤维素聚合物,相对于组合物的总重量,

[0128] -0.1至15%重量,优选0.5至10%重量,更优选1至6%重量,且还更优选3至6%重量的至少一种如上所述的C₂-C₈多元醇,相对于组合物的总重量,

[0129] -任选0.1至10%重量,优选0.5至5%重量,更优选1至4%重量的至少一种如上所述的非离子表面活性剂,相对于组合物的总重量,

[0130] -任选0至3%重量的如上所述的至少一种螯合剂和/或至少一种抗氧化剂,

[0131] -任选0.01至0.5%重量的至少一种抗细菌剂(antibacterial agent),优选对羟苯甲酸甲酯,

[0132] -任选0至1%重量的一种或多种如上所述的pH调节剂,以保持pH 3至8,优选4至7,更优选5至6。

[0133] -水,其总含量大于或等于65%重量,优选65至90%重量;更优选70至90%重量,还更优选75至85%重量,相对于组合物的总重量。

[0134] 根据该组合物CP1的一个替代实施方案,组合物CP1不含脂肪物质,表面活性剂,螯合剂和/或抗氧化剂。

[0135] 尤其优选地,根据本发明的用于局部给药的水性凝胶形式的药物组合物为以下组合物CP2,其包含:

[0136] -10至30%重量,优选10至25%重量,更优选10至20%重量,还更优选10至15%重量的阿米替林或其一种药学上可接受的盐,相对于组合物的总重量,

[0137] -0.1至10%重量,优选0.5至5%重量,更优选1至2.5%重量的如上所述的至少一种非离子纤维素醚,优选具有平均分子量50,000至800,000,相对于组合物的总重量,

[0138] -0.1至15%重量,优选0.5至10%重量,还更优选1至6%重量,且更优选3至6%重量的至少一种C₂-C₈多元醇,选自丙二醇、1,3-丙二醇、1,3-丁二醇、戊-1,2-二醇、二丙二醇、己二醇、戊二醇、甘油、乙二醇、和这些化合物的混合物,相对于组合物的总重量,

[0139] -任选0.1至10%重量,优选0.5至5%重量,更优选1至4%重量的至少一种如上所述的氧烯化甘油酯,相对于组合物的总重量,

[0140] -任选0至3%重量的如上所述的至少一种螯合剂和/或至少一种抗氧化剂,

[0141] -任选0.01至0.5%重量的至少一种抗细菌剂,优选对羟苯甲酸甲酯,

[0142] -任选0至1%重量的一种或多种如上所述的pH调节剂,以保持pH 3至8,优选4至7,更优选5至6。

[0143] -水,其总含量大于或等于65%重量,优选65至90%重量;更优选70至90%重量,还更优选75至85%重量,相对于组合物的总重量。

[0144] 根据该组合物CP2的一个替代实施方案中,该组合物CP2不含脂肪物质、表面活性剂、螯合剂和/或抗氧化剂。

[0145] 组合物CP1和CP2在治疗神经性幻肢痛中特别有效。

[0146] 本发明还涉及通过局部途径,优选通过皮肤途径治疗神经性幻肢痛的方法,包括一次或多次局部施用如上所述的本发明的组合物。

[0147] 特别地,所述药物组合物同样可以很好地用于预防目的,例如用于已经经历至少

一次截肢和/或至少一次肢体传入神经阻滞且尚未经历神经性疼痛的人,和/或用于治疗目的,例如用于已经经历至少一次截肢和/或至少一次肢体传入神经阻滞且已经经历神经性疼痛的人。

[0148] 更具体地,根据本发明的药物组合物可以在从截肢上拆线后直接用于预防目的,即优选拆线后30秒至12小时,然后随后再一次或多次。

[0149] 以下实施例说明了根据本发明的组合物以及这些组合物的优点。它们决不是对本发明的限制。

实施例:

[0150] 实施例1:

[0151] 水性凝胶形式的制剂A(本发明)和乳膏形式的制剂B(对比)中阿米替林经皮吸收的离体比较研究。

[0152] 以下水性凝胶(组合物A)由下表中所示的成分制备,其量以重量%表示。

[0153] 表1

[0154]	组合物 A(本发明)	量
	阿米替林盐酸盐	10
	羧基乙基纤维素	1
	丙二醇	5
[0155]	PEG-7 椰油酸甘油酯	2
	乙二胺四乙酸二钠盐	0.1
	没食子酸丙酯	0.05
	pH 剂	足量至(Q.s.)pH 5.5 ± 0.5
	水	足量至 100

[0156] 组合物B(乳膏)包含10%重量的阿米替林盐酸盐和90%重量的Excipial Hydrocrème[®]乳膏,由Galderma销售,相对于组合物B的总重量。

[0157] 将组合物A和B中的每一种应用于单独的人皮肤样品上。对于每种组合物,用来自3个不同供体的3个皮肤样品,即9个样品,重复实验3次。

[0158] 皮肤样本被固定在Frantz池中,并被加热到表面温度32°C ± 1°C

[0159] 用抹刀将组合物A或B以每池10毫克的比率均匀地涂在每个皮肤样品上,相当于5mg/cm²皮肤。

[0160] 施用后16小时冲洗皮肤样品。

[0161] 用镊子将每个皮肤样品放在纸巾上(真皮朝下)。

[0162] 使用粘合带去除角质层。

[0163] 去除角质层后,将样品穿孔。然后将表皮与真皮分离。它们每个都被放在单独的瓶子里。

[0164] 然后提取不同的样品。

[0165] 在Rossignol等人的文章(“High concentration of topical amitriptyline for treating chemotherapy-induced neuropathies”.Support Care Cancer 27,3053-3059 (2019))中描述的研究中,这种渗透曲线证明了其临床疗效。

[0166] 这些提取的结果汇总在下表中。

[0167] 表2

	组合物 A (本 发明)	组合物 B (对 比)
[0168] 剩余在皮肤表面 - 角质层的阿米替林浓度	2.4 ± 1.5	3.3 ± 1.6
(μg)		
表皮中的阿米替林浓度	3.6 ± 2.6	4.1 ± 2.5
(μg)		
[0169] 真皮中的阿米替林浓度	5.2 ± 2.5	4.4 ± 2.2
(μg)		
接受者流体 (血流)中的阿米替林浓度	0.15 ± 0.08	0.13 ± 0.13
生物利用度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 皮肤)	9.0 ± 4.8	8.7 ± 4.0

[0170] 还观察到阿米替林的全身通过少于给药剂量的0.1%。因此,阿米替林的全身通过可以忽略不计。

[0171] 注意到根据本发明的水凝胶A具有令人满意的阿米替林的皮肤渗透曲线(profile),类似于用对比乳膏B获得的阿米替林的皮肤渗透曲线。

[0172] 还注意到从组合物A获得的生物利用度和从组合物B获得的生物利用度是相似的。

[0173] 还观察到组合物A在治疗神经性幻肢痛中特别有效。

[0174] 实施例2:

[0175] 根据本发明的另一种水凝胶形式的药物组合物(组合物A')由下表中所示的成分制备,其量以重量%表示。

[0176] 表3

组合物A' (本发明)	量
阿米替林盐酸盐	15
羟基乙基纤维素	1
丙二醇	5
对羟苯甲酸甲酯	0.1
pH剂	足量至pH 5.5 ± 0.5

水	足量至100
---	--------

[0178] 观察到根据本发明的水性凝胶A' 具有令人满意的阿米替林皮肤渗透曲线和阿米替林生物利用度。

[0179] 还观察到组合物A' 在治疗神经性幻肢痛中特别有效。

[0180] 实施例3:

[0181] 水性凝胶形式的制剂C (本发明) 和乳膏形式的制剂B (对比) 的稳定性研究。

[0182] 以下水性凝胶 (组合物C) 由下表中所示的成分制备, 其量以重量%表示。

[0183] 表4

组合物C (本发明)	量
阿米替林盐酸盐	10
羟甲基纤维素	1
丙二醇	5
PEG-7椰油酸甘油酯	2
pH剂 (NaOH, 1N溶液)	足量至pH 5.5±0.5
水	足量至100

[0185] 组合物B (乳膏) 包含10%重量的阿米替林盐酸盐和90%重量的Excipial Hydrocrème[®] 乳膏, 由Galderma销售, 相对于组合物B的总重量

[0186] 将组合物B和C中的每一种置于40°C的烘箱中

[0187] 然后目测评估组合物随时间的稳定性 (在 T_0 , 当进入烘箱时; T_{24h} , 进入烘箱后24小时; 以及 $T_{3个月}$, 进入烘箱后3个月)。

[0188] 这些提取的结果汇总在下表中。

[0189] 表5

组合物	外观		
	在 T_0	在 T_{24h}	在 $T_{3个月}$
[0190] 组合物 B (对比)	不透明白色水包油乳剂	观察到相分离。顶部油相是白色且不透明的。底部水相是透明的	ND
[0191] 组合物 C (本发明)	半透明无色凝胶	半透明凝胶	半透明凝胶

[0192] 在40°C下3个月后, 没有观察到根据本发明的水凝胶形式的组合物C的脱水收缩 (syneresis)。

[0193] 在40°C下仅24小时后, 还观察到水包油乳液形式的对比组合物B的相分离。

[0194] 此外, 在40°C下对根据本发明的组合物C进行了6个月的完全稳定性研究。

[0195] 结果汇总在下表6和7中。

[0196] 表6

测试	说明	结果			
		T0	T1 个月	T3 个月	T6 个月
视觉外观	半透明无色凝胶	半透明 无色凝胶	半透明 无色凝胶	半透明 无色凝胶	半透明 无色凝胶
[0197] pH	4.5 至 6.0	5.5	5.6	5.5	5.3
粘度	450 至 1500 mPa.s	1039 mPa.s	883 mPa.s	765 mPa.s	756 mPa.s
阿米替林 HCl 测试	95.0 mg/g 至 105.0 mg/g	102.7 mg/g	99.9 mg/g	99.6 mg/g	100.6 mg/g

[0198] 表7

阿米替林盐 酸盐降解产 物	说明	结果			
		T0	T1 个月	T3 个月	T6 个月
环苯扎林	$\leq 0.1\%$	< 检测 限	< 检测 限	< 检测 限	< 检测限
二苯并环庚	$\leq 0.1\%$	未检测到	未检测	未检测到	未检测到

[0199]

	烯酮 (Dibenzosub erone)		到		
[0200]	未知杂质	如果 $\leq 0.1\%$ 则报告, 无 $< 0.2\%$	未检测到	未检测到	未知杂质 1 RRT 0.38 分钟 $< 0.1\%$; 未知杂质 2 RRT 0.45 分钟 $<$ 0.1%
	总杂质	$\leq 1\%$	N/A	N/A	$< 0.1\%$

[0201] 在40℃下6个月后,没有观察到根据本发明的水性凝胶形式的组合物C的脱水收缩。

[0202] 在进行的每个测试中也没有观察到大的变化。

[0203] 因此可以注意到根据本发明的水性凝胶形式的组合物的良好的物理化学稳定性。

[0204] 还观察到根据本发明的水性凝胶形式的组合物C在治疗神经性幻肢痛中特别有效。