

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290264** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.14

(22) Дата подачи заявки
2020.05.18

(51) Int. Cl. **A61K 9/16** (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ НАЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ

(31) **16/506,023**

(32) **2019.07.09**

(33) **US**

(86) **PCT/GB2020/051207**

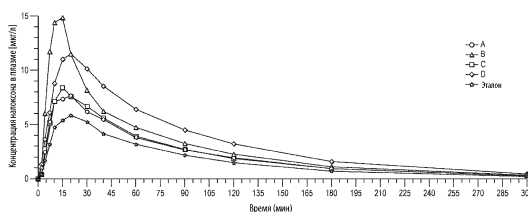
(87) **WO 2021/005325 2021.01.14**

(71) Заявитель:
ОРЕКСО АБ (SE)

(72) Изобретатель:
**Севмаркер Йонас, Ренн Роберт,
Фишер Андреас (SE)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) В соответствии с данным изобретением предлагается твердая фармацевтическая композиция для назальной доставки опиоидного антагониста, включающая фармакологически эффективное количество опиоидного антагониста и фармацевтически приемлемый носитель. Указанные композиции предпочтительно имеют форму порошка, полученного путем распылительной сушки, который затем загружают в одноразовые назальные аппликаторы. Предпочтительные фармацевтически приемлемые носители в этом отношении включают дисахариды (например, лактозу или трегалозу) и декстрины (например, циклодекстрины или мальтодекстрины), предпочтительно совместно высушенные распылением в комбинации. Указанные композиции могут дополнительно содержать алкилсахарид, предпочтительно сложный эфир сахарозы, такой как монолаурат сахарозы. Указанные композиции и аппликаторы можно применять для лечения передозировки опиоидов у субъектов.



A1

202290264

202290264

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ НАЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ

Данное изобретение относится к новым фармацевтическим композициям, содержащим опиоидные антагонисты, которые можно применять для лечения *среди прочего* передозировки опиоидов/опиатов. Данное изобретение также относится к способам изготовления таких композиций и составления из них лекарственных форм, а также к их применению при лечении передозировки опиоидов/опиатов.

Уровень техники изобретения

Перечисление или обсуждение явно ранее опубликованного документа в этом описании не обязательно должно восприниматься как признание того, что этот документ является частью уровня техники или общеизвестных знаний.

Наркотическая зависимость представляет собой всемирную проблему, основным компонентом которой является опиоидная зависимость. Опиоиды и опиаты вызывают сильное привыкание. Люди часто начинают употреблять нелегальные опиоиды, такие как героин (диаморфин), в рекреационных целях, но это обычно приводит к зависимости.

Тем не менее, в последнее десятилетие или около того начала появляться новая группа индивидуумов с опиоидной зависимостью, особенно в США, а именно, так называемые «употребляющие наркотики «белые воротнички», которые стали зависимыми от отпускаемых по рецепту опиоидов, обычно назначаемых для лечения болевого синдрома.

Это происходит из-за все более широкого применения лекарственных опиоидов в качестве анальгетиков при лечении умеренной и тяжелой хронической онкологической боли, а также острой боли (например, во время восстановления после операции и «прорывной» боли). Кроме того, их применение увеличивается при лечении хронической незлокачественной боли.

Люди, которые становятся зависимыми от опиоидов, отпускаемых по рецепту, иногда переходят на запрещенные («уличные») наркотики, такие как героин. Это может быть связано с тем, что героин дешевле и (относительно) его легче достать, чем опиоиды, отпускаемые по рецепту.

По оценкам, в 2010 году во всем мире насчитывалось 15,5 миллиона человек с опиоидной зависимостью. Распространенность в Австралии, Западной Европе и Северной Америке была выше, чем распространенность в глобальном масштабе. Согласно отчету Европейского центра мониторинга наркотиков и наркотической зависимости за 2017 год, в 2016 году в Европе насчитывалось около 1,3 миллиона потребителей опиоидов из

группы высокого риска. Опиоидный кризис особенно затронул США, и в последние годы он обострился.

Таким образом, опиоидная зависимость представляет собой серьезную проблему для здоровья, а длительное употребление опиоидов связано со значительно повышенным риском преждевременной смерти от передозировки наркотиков, насилия и самоубийства, а также с различными другими широко освещаемыми проблемами со здоровьем, при этом наблюдается все более растущее социально-экономическое воздействие в контексте повышения стоимости услуг здравоохранения, снижения производительности труда, лечения зависимости и преступной деятельности (см. публикацию Florence *et al*, *Med. Care.*, **54**, 901 (2016)).

Индивидуумы, зависимые от опиоидных наркотических веществ, обычно подпитывают свою зависимость, покупая опиоиды «на улице» в виде порошков на основе опиоидов (таких как героин). Перед продажей наркоторговцами героин обычно смешивают (или «разбавляют») с добавками, количество и состав которых почти всегда неизвестен наркозависимому. Кроме того, растет число наркозависимых, которые продают и злоупотребляют более сильнодействующими опиоидами, предназначенными, например, для лечения боли, такими как фентанил и его аналоги (см., например, публикацию Prekupec *et al.*, *J. Addict. Med.*, **11**, 256-265 (2017)).

Даже без этих дополнительных проблем опиоиды являются чрезвычайно опасными наркотиками, если их принимать без контроля врача. Поскольку контроль качества продаваемых нелегальных наркотиков отсутствует, особенно в отношении чистоты и силы, которые обсуждались выше, весь процесс представляет собой своего рода «лотерею», которая повышает опасность и вероятность передозировки.

Передозировка опиоидов вызывает угнетение частоты сердечных сокращений и дыхания, что приводит к гипоксии. Гипоксия не только приводит к краткосрочным и долгосрочным последствиям для центральной нервной системы, включая кому и необратимое повреждение головного мозга, но часто заканчивается летальным исходом. Передозировки опиоидов, особенно героина, очень распространены. В 2015 г. от передозировки наркотиков в США умерло 52 404 человека, из которых 33 091 (63,1%) передозировки были связаны с опиоидами (см. публикацию Rudd *et al*, *MMWR*, **65**, 1445 (2016)). Нередки случаи, когда люди получают передозировку при первом употреблении героина.

Субъекту, получившему передозировку опиоида, требуется срочная медицинская помощь. Единственными препаратами, которые можно эффективно применять для лечения опиоидных передозировок, являются антагонисты опиоидных рецепторов,

которые действуют путем связывания с опиоидными рецепторами, вытесняя опиоидные агонисты (такие как героин), не вызывая при этом собственных опиоидных эффектов, преднамеренных (например, эйфория) или непреднамеренных и/или потенциально опасных (включая угнетение дыхания). Экстренное введение опиоидных антагонистов может уменьшить (иногда полностью) степень опиоидной интоксикации и, по сути, «обратить вспять» опиоидную передозировку.

Опиоидные антагонисты вводятся в виде внутривенных растворов в отделениях экстренной медицинской помощи больниц квалифицированным медицинским персоналом. Однако во внебольничных условиях существует относительно немного методов лечения передозировки опиоидов (или подозрения на передозировку).

Два таких препарата, имеющих в продаже, включают опиоидный антагонист налоксон, доставляемый в виде разовой дозы либо в форме жидкого назального спрея (Наркан (Narcan®), который распыляется непосредственно в одну ноздрю), либо в виде автоинжектора (Эвзио (Evzio®)), который доставляет лекарственное средство путем инъекции в мышцу или под кожу). Эти методы лечения часто используют лица, оказывающие первую помощь (т. е. персонал, не имеющий медицинской квалификации, такой как бригады скорой помощи, парамедики, полицейские, члены семьи, друзья или другие лица, осуществляющие уход), чтобы выиграть время, пока не будет доступна более квалифицированная медицинская помощь.

Эти продукты, несомненно, являются эффективными в спасении жизней. Налоксон и другие опиоидные антагонисты являются хорошо растворимыми в воде препаратами, что позволяет растворять эффективную дозу, например, налоксона в небольшом количестве жидкости (100 мкл) в таком продукте, как Наркан, для лечения передозировки опиоидов. Это позволяет быстро действовать в экстренной ситуации.

Однако известно, что примерно в одной трети случаев Наркан требует двух или большего количества доз, чтобы добиться устранения передозировки. Кроме того, Наркан имеет тот недостаток, что его нельзя замораживать (иначе его нельзя будет распылить). Это проблема для холодного климата, например, если продукт остается в машине службы экстренного реагирования на ночь.

Эвзио, с другой стороны, представляет собой препарат для парентерального введения, для которого требуется игла, что представляет значительные трудности и/или проблемы для некоторых лиц, оказывающих первую помощь в неотложной ситуации.

Из-за огромного увеличения смертности от передозировок в результате злоупотребления опиоидами существует значительный спрос на лекарственные средства для профилактики передозировки опиоидами, а также явная клиническая потребность в

альтернативных и/или улучшенных лекарственных средствах с точки зрения их силы, начала и продолжительности действия, а также воспроизводимости и надежности в экстренной ситуации, что несомненно является лечением передозировки опиоидов.

В дополнение к коммерческому продукту, Наркан, жидкие интраназальные спреи также описаны в международной заявке на патент WO 2018/064672 и заявках на патент США US 2018/0092839A и US 2019/0070105A.

Сухие порошкообразные составы, содержащие опиоидные антагонисты, которые можно вводить путем ингаляции или интраназально, известны, в частности, из международных заявок на патенты WO 2010/142696 и WO 2019/038756 и заявки на патент США US 2018/0092839A.

В публикации Russo *et al* (*J. Pharm. Sci.*, **95**, 2253 (2006)) описана распылительная сушка опиоидного анальгетического соединения, морфина, с многочисленными вспомогательными веществами. Высушенные распылением составы также описаны в публикации Vengerovich *et al.*, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **163**, 737 (2017), где была предпринята попытка микроинкапсулировать налоксон в различные вещества, включая 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин, с целью разработки препаратов пролонгированного действия на основе полимерных носителей для оказания неотложной помощи.

Сложные эфиры сахаров представляют собой класс природных и биоразлагаемых неионогенных поверхностно-активных веществ, состоящих из гидрофильной «концевой группы» сахара, этерифицированной жирными кислотами. Свойства сложных эфиров сахаров зависят от природы применяемого сахара и жирных кислот, а также от степени этерификации сахара. Они изготовлены из натуральных продуктов, сахара и пищевых жиров, не имеют вкуса, запаха, биоразлагаемы и относительно нетоксичны, рекомендуемая допустимая суточная доза составляет до 30 мг/кг (совместный экспертный комитет FAO/WHO по пищевым добавкам (JECFA)). Сложные эфиры сахаров и, в частности, сложные эфиры сахарозы широко применяются в пищевой и косметической промышленности, но до сих пор относительно недостаточно используются в фармацевтических препаратах (см., например, обзорную статью Szűts and Szabó-Révész в *Int. J. Pharm.*, **433**, 1 (2012)).

Известно, что эфиры сложные сахарозы являются превосходными эмульгаторами типа масло-в-воде. Например, композиции на основе эмульсии, включающие сложные эфиры сахарозы, описаны в международной заявке на патент WO 2005/065652. См. также международную заявку на патент WO 2003/061632.

Сложные эфиры сахарозы также применялись для улучшения биодоступности

плохо растворимых в воде лекарственных средств, таких как циклоспорин в лекарственных формах для перорального введения (см. публикацию Hahn and Sucker, *Pharm. Res.*, **6**, 958 (1989)). (Следует отметить, что налоксон и другие опиоидные антагонисты хорошо растворяются в воде.)

Другие пероральные лекарственные формы, содержащие сложные эфиры сахарозы, описаны, *среди прочего*, в международной заявке на патент WO 2016/016431.

В международных заявках на патент WO 2015/095389 и WO 2018/089709, а также в патенте США № US 9 895 444 также описано, что родственные соединения, простые эфиры сахаров и, в частности, алкилгликозиды, могут повышать биодоступность опиоидных соединений в жидких назальных спреях. В этих документах также упоминаются сложные эфиры сахарозы. Аналогичные средства доставки лекарственных средств описаны в заявке на патент США US 2016/0045474. Кроме того, Kürti *et al* исследовали влияние сложных эфиров сахарозы на проницаемость эпителия на культуральной модели (см. *Toxicology in Vitro*, **26**, 445 (2012)), а Li *et al* исследовали влияние различных поверхностно-активных веществ, включая лаурат сахарозы, в исследованиях абсорбции *in vivo* у крыс с применением суматриптана в качестве модельного лекарственного вещества (см. публикацию *Drug Delivery*, **23**, 2272 (2016)).

Однако, насколько известно заявителю, нет сообщений об применении сложных эфиров сахарозы в твердых (например, порошковых) композициях, предназначенных для интраназальной доставки.

Авторы неожиданно обнаружили, что можно изготавливать опиоидные антагонисты в форме сухих порошковых композиций, которые обеспечивают поразительное и существенное улучшение биодоступности опиоидного антагониста, а также, что еще более неожиданно, обеспечивают увеличение скорости всасывания опиоидного антагониста по сравнению с имеющимися в продаже продуктами. В частности, авторы обнаружили, что композиции, полученные в процессе распылительной сушки с определенной комбинацией материалов-носителей, как описано ниже, и/или аналогичные сухие порошковые композиции, содержащие алкилсахарид, такой как сложный эфир сахарозы, способны вызвать эти неожиданные эффекты.

Сущность изобретения

В соответствии с первым аспектом данного изобретения предлагается твердый фармацевтический состав/композиция, пригодный(ая) для назальной доставки опиоидного антагониста, содержащий(ая) фармакологически эффективное количество опиоидного антагониста и фармацевтически приемлемый материал-носитель.

В соответствии со вторым аспектом данного изобретения предлагается твердый фармацевтический состав/композиция в форме порошка, который(ая) является пригодным(ой) для назальной доставки опиоидного антагониста и содержит фармакологически эффективное количество опиоидного антагониста, необязательно алкилсахарида, и фармацевтически приемлемый материал-носитель.

Предпочтительно порошок получают с помощью способа распылительной сушки. В соответствии с третьим аспектом данного изобретения предлагается твердый фармацевтический состав/композиция в форме высушенного распылением порошка, который(ая) является пригодным(ой) для назальной доставки опиоидного антагониста и содержит фармакологически эффективное количество опиоидного антагониста и фармацевтически приемлемый материал-носитель, более предпочтительно материал-носитель, который содержит комбинацию по меньшей мере двух фармацевтически приемлемых материалов-носителей, по меньшей мере один из которых представляет собой дисахарид, и по меньшей мере один из материалов-носителей представляет собой декстрин.

Композиции по первому, второму и третьему аспектам данного изобретения в дальнейшем вместе именуются «композиции по данному изобретению».

Специалистам в данной области техники хорошо известно, что термин «твердый» включает любую форму материи, которая сохраняет свою форму и плотность, когда ее не ограничивают, и/или в которой молекулы обычно сжаты настолько сильно, насколько это позволяют силы отталкивания между ними.

Опиоидные антагонисты, которые можно применять в композициях по данному изобретению, включают любое соединение, которое практически не обладает опиоидной активностью, но способно вытеснять опиоидный агонист из опиоидного рецептора, тем самым обращая вспять или предотвращая фармакологические эффекты опиоидного агониста, будь то эффекты преднамеренные (эйфория, седативный эффект и/или снижение пристрастия) или непреднамеренные (бессознательное состояние, угнетение сердечного ритма, угнетение функции легких, гипоксия и т. д.). В этом отношении термин «опиоидные агонисты» включает экзогенные лиганды опиоидных рецепторов (т.е. упомянутые выше) и эндогенные лиганды опиоидных рецепторов (например, эндорфины).

Таким образом, опиоидные агонисты включают налоксон, налмефен и налтрексон или их фармакологически приемлемые соли. Предпочтительные соли этих соединений включают гидрохлориды. Налоксон и налмефен (и их соли) являются особенно предпочтительными.

В контексте данного изобретения термин «опиоидные антагонисты» может также

включать активные фармацевтические ингредиенты, которые, как известно, являются частичными антагонистами опиоидных рецепторов, такие как бупренорфин. Бупренорфин можно назвать «частичным антагонистом опиоидных рецепторов», поскольку он является частичным агонистом μ -опиоидного рецептора. Он обладает высокой аффинностью связывания и конкурирует с другими агонистами, такими как метадон, героин и морфин, за μ -опиоидные рецепторы. Опиоидные агонистические эффекты бупренорфина меньше, чем максимальные эффекты других «полных» опиоидных агонистов, таких как морфин, и ограничены эффектом «насыщения». Таким образом, препарат вызывает более низкую степень физической зависимости, чем другие опиоидные агонисты, такие как героин, морфин или метадон, и поэтому применяется в заместительной терапии. Существует сниженный риск передозировки и сниженная рекреационная ценность у субъектов, толерантных к опиоидам. Бупренорфин включен в *Перечень основных лекарственных средств* ВОЗ для лечения опиоидной зависимости. Замещение полных агонистов может сделать бупренорфин полезным в контексте данного изобретения, поскольку он способен обратить вспять передозировку опиоидов с более низкой степенью ускоренного синдрома отмены по сравнению с полными антагонистами.

Количество опиоидного антагониста, применяемого в композиции по данному изобретению, должно быть достаточным для того, чтобы противодействовать эффекту агонистов опиоидных рецепторов (будь то экзогенных и/или эндогенных), противодействовать ускорению симптомов отмены и/или обращению вспять упомянутых выше фармакологических эффектов. Фармакологически приемлемые количества опиоидного антагониста (или его соли) могут быть определены специалистом в данной области техники и могут варьироваться в зависимости от типа и тяжести патологического состояния, подлежащего лечению, и от того, что будет наиболее пригодным для конкретного пациента. Это количество также может варьироваться в зависимости от природы состава, а также от пути введения, типа и тяжести патологического состояния, которое подлежит лечению, а также от возраста, веса, пола, функции почек, функции печени и ответа конкретного пациента, подлежащего лечению.

Общее количество опиоидного антагониста, которое может применяться в композиции по данному изобретению будет зависеть от природы активного соединения, которое включено, но может находиться в диапазоне от около 0,1%, например, около 1%, например, около 2%, до около 95%. Например, количество опиоидного антагониста может составлять от около 5%, например, около 10% (например, около 20%), до около 95%, например, около 75%, например, около 50%, например, около 40%, по массе в расчете на общую массу композиции.

Соответствующие дозы опиоидного антагониста (в пересчете на свободную кислоту/основание) на единицу дозы находятся в диапазоне от около 1 мг до около 60 мг (например, около 40 мг), например, от около 2 мг до около 30 мг (например, около 20 мг, например, около 10 мг), в зависимости от применяемого опиоидного антагониста.

Соответствующие дозы налоксона (в пересчете на свободное основание) находятся в диапазоне от около 1 мг до около 20 мг (например, около 15 мг), например, от около 1,5 мг до около 10 мг, и таким образом, могут составлять около 1,8 мг, около 5,4 мг, около 9,0 мг (например, около 10,8 мг), более предпочтительно около 3,6 мг и особенно около 7,2 мг.

Соответствующие дозы налмефена (в пересчете на свободное основание) на единицу дозы могут составлять от около 0,5 до около 10 мг, более предпочтительно от около 1 мг до около 6 мг, включая около 1,5 мг и особенно около 3,0 мг.

Соответствующие дозы налтрексона (в пересчете на свободное основание) на единицу дозы могут составлять от около 1 мг до около 20 мг (например, около 15 мг), более предпочтительно от около 1,5 мг до около 10 мг.

В отношении любого из вышеупомянутых аспектов данного изобретения соответствующие фармацевтически приемлемые материалы-носители, которые могут применяться в композициях, включают любой такой соответствующий материал, который является пригодным (и/или одобрен) для фармацевтического применения и/или для интраназальной доставки, и является способен сохранять свою физическую и/или химическую целостность, и/или не влияет на физическую и/или химическую целостность опиоидного антагониста и/или любых других ингредиентов, которые могут присутствовать в композиции (таких как алкилсахарид), в твердом состоянии при нормальных условиях хранения.

Фраза «сохранение физической и химической целостности» по существу означает химическую стабильность и стабильность в твердом состоянии.

Под «химической стабильностью» авторы подразумевают, что любая композиция по данному изобретению может храниться в выделенной твердой форме или при загрузке в назальный аппликатор или резервуар для него (с соответствующей фармацевтической упаковкой или без нее) при нормальных условиях хранения с незначительным степень химической деградации или разложения.

Под «стабильностью в твердом состоянии» авторы подразумевают что любая композиция по данному изобретению может храниться в выделенной твердой форме или при загрузке в назальный аппликатор или резервуар для него (с соответствующей фармацевтической упаковкой или без нее) при нормальных условиях хранения, с

незначительной степенью твердофазного превращения (например, кристаллизация, рекристаллизация, потеря кристалличности, твердофазный переход (например, между стеклообразным или каучукоподобным состоянием или в агломерированную форму)), гидратации, дегидратации, сольватизации или десольватизации.

Примеры «нормальных условий хранения» композиций по данному изобретению, независимо от того, загружены ли они в аппликаторы, устройства, резервуары с лекарственными средствами (такие как канистры или контейнеры) или иным образом обработаны, включают температуры от около -50°C до около $+80^{\circ}\text{C}$ (предпочтительно от около -25°C и около $+75^{\circ}\text{C}$, например, около 50°C), и/или давление от около 0,1 до около 2 бар (предпочтительно атмосферное давление), и/или воздействие УФ/видимого света при освещенности около 460 люкс, и/или относительную влажность от около 5 до около 95% (предпочтительно от около 10 до около 40%) в течение длительных периодов (т.е. больше или равных около двенадцати, например, около шести месяцев).

В таких условиях может быть обнаружено, что композиции по данному изобретению менее чем на около 15%, более предпочтительно менее чем на около 10% и особенно менее чем на около 5% химически деградируются/разлагаются и/или трансформируются в твердом состоянии, в зависимости от ситуации. Квалифицированному специалисту будет понятно, что вышеупомянутые верхний и нижний пределы температуры и давления представляют собой крайние значения нормальных условий хранения, и что определенные комбинации этих крайних значений не будут возникать при нормальном хранении (например, температура 50°C и давление 0,1 бар).

Такая химическая и, в частности, физическая стабильность имеет решающее значение для состава в твердом состоянии, такого как порошок, который должен применяться при лечении, например, передозировки опиоидов.

Хорошо известно, что при попытке получить как химически, так и физически стабильные твердые композиции, такие как порошки, могут возникнуть значительные трудности. В данном случае, если физическая форма композиции по данному изобретению изменится при нормальных условиях хранения (например, из легкосыпучего порошка композиция превратится в агломерированную массу, которую трудно будет распылить), это, вероятно, приведет к невоспроизводимости дозы опиоидного антагониста при введении композиции (или даже к полной невозможности ее дозирования) из назального аппликатора или через него, что подвергнет жизнь субъекта значительному риску.

Для некоторых композиций по данному изобретению (например, порошков)

воздействие атмосферной воды может привести к получению композиций, которые менее стабильны в твердом состоянии. Например, воздействие определенной (например, более высокой) относительной влажности может повлиять на физическую форму композиции, например, за счет расплывания и/или снижения температуры стеклования композиций и/или отдельных компонентов композиций, таких как материалы-носители, или другим способом.

Соответственно, композиции по данному изобретению и назальные аппликаторы, включающие их, предпочтительно упаковывают в контейнеры, которые по существу предотвращают попадание атмосферной воды при нормальных условиях хранения, определенных выше. Такие контейнеры могут включать упаковочные материалы, такие как термосвариваемые алюминиевые пакеты и/или термоформованные пластмассы.

Когда композиция включает алкилсахарид, соответствующие фармацевтически приемлемые твердые материалы-носители, таким образом, включают целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза, (гипромеллоза, НРМС), гидроксипропилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), метилцеллюлоза (МС), этилгидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза (СМС), модифицированная целлюлозная камедь, микрокристаллическая целлюлоза и натрийкарбоксиметилцеллюлоза; крахмалы, такие как рисовый крахмал, крахмал тапиоки, пшеничный крахмал и, более конкретно, кукурузный крахмал и картофельный крахмал; производные крахмала, такие как прежелатинизированный крахмал, карбоксиметилкрахмал, а также умеренно сшитый крахмал, модифицированный крахмал и крахмалгликолят натрия; полисахариды, включая декстрины, такие как декстрин, циклодекстрины и линейные или разветвленные декстрины, такие как мальтодекстрины; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; восковые вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозитория; полиолы, такие как твердые полиэтиленгликоли; сахара, сахарные спирты и сахара, такие как маннит, мальтит, ксилит, сорбит, лактоза, глюкоза, галактоза, сахароза, сукралоза, трегалоза, мальтоза, изомальт и декстроза; акриловые полимеры, такие как карбомер и его производные; поливинилпирролидон (повидон, PVP); сшитый поливинилпирролидон; полиэтиленоксид (PEO); хитозан (поли-(D-глюкозамин)); природные полимеры, такие как желатин, альгинат натрия, пектин; склероглюкан; ксантановая камедь; гуаровая камедь; поли-со- (метилвиниловый эфир/малеиновый ангидрид); и кроскармеллоза (например, кроскармеллоза натрия). Сукцинат ацетата гипромеллозы (HPMCAS), коповидон и поливиниловый спирт (PVA или PVOH) можно также упомянуть. Можно применять

смеси любого из вышеперечисленных веществ.

Композиции в соответствии с первым аспектом данного изобретения, таким образом, могут быть спрессованы в единичную стандартную лекарственную форму, гранулированы в гранулы или пилюли, но предпочтительно представлены в виде сухого сыпучего порошка. Композиции по второму и третьему аспектам данного изобретения представлены в виде сухого сыпучего порошка. В контексте любого аспекта данного изобретения под термином «сухой состав» авторы подразумевают, что состав по существу «не содержит воду и другие жидкие растворители», при этом менее чем около 10%, например, менее чем около 5%, более предпочтительно около 3%, например, менее чем около 2%, например, менее чем около 1% состава представляет собой жидкость, такую как вода.

Таким образом, композиции по данному изобретению можно вводить в форме множества частиц, при этом частицы могут по отдельности и/или вместе состоять из композиций по данному изобретению и/или включать их. Композиции по данному изобретению могут быть приготовлены в виде простых порошковых смесей, порошковых микросфер, порошковых микросфер с покрытием, лиофилизированной липосомальной дисперсии или их комбинации.

Будь то в форме порошка или в другой форме, количества материала(ов) носителя, которые могут применяться в композициях по данному изобретению, обычно находятся в диапазоне от около 5% до около 99,9%, включая до около 99% (например, до около 95% или около 90%), например, от около 10% (например, около 25%, включая около 35%) до около 85%, включая от около 50% до около 75% по массе, в расчете на общую массу композиции.

Кроме того, в форме порошка или в другой форме композиции по данному изобретению могут быть приготовлены с помощью стандартных методов и с использованием стандартного оборудования, известного специалисту в данной области техники. В этом отношении, композиции по данному изобретению можно комбинировать с обычными фармацевтическими добавками и/или вспомогательными веществами, применяемыми в данной области техники для соответствующих препаратов, и включать в различные виды фармацевтических препаратов с помощью стандартных методик (см., например, публикации Lachman *et al*, “*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*”, Lea & Febiger, 3rd edition (1986); “*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*”, Troy (ed.), University of the Sciences in Philadelphia, 21st edition (2006); и/или “*Aulton’s Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*”, Aulton and Taylor (eds.), Elsevier, 4th edition, 2013).

Сухие порошки могут быть приготовлены путем смешивания опиоидного

антагониста с фармацевтически приемлемым материалом-носителем и, если он присутствует, алкилсахаридом и любыми другими ингредиентами, которые могут быть включены. Пригодные методы, которые могут применяться, включают простое сухое смешивание, гранулирование (включая сухое гранулирование, влажное гранулирование, гранулирование из расплава, термопластичное гранулирование, гранулирование распылением), экструзию/сферонизацию или сушку вымораживанием.

Методы сухого гранулирования также хорошо известны специалистам в данной области техники и включают в себя любой метод, в котором первичные частицы порошка агрегируют под высоким давлением, включая комкование и катковое уплотнение, например, как описано ниже.

Методы влажного гранулирования хорошо известны специалистам в данной области техники и включают в себя любую методику, включающую концентрирование смеси частиц сухого первичного порошка с применением жидкости для гранулирования, **при этом** эта жидкость содержит летучий инертный растворитель, такой как вода, этанол или изопропанол, отдельно или в комбинации, и необязательно в присутствии связующего вещества или связующего агента. Указанная методика может включать продавливание влажной массы через сито для получения влажных гранул, которые затем сушат, предпочтительно до потери при сушке менее чем около 3 мас. %.

Специалистам в данной области техники известно, что гранулирование из расплава включает любую методику, при которой гранулы получают путем добавления расплавленного связующего или твердого связующего вещества, которое плавится во время процесса (какие связующие материалы могут включать фармацевтически приемлемый материал-носитель). После гранулирования связующее вещество затвердевает при комнатной температуре. Известно, что термопластическое гранулирование похоже на гранулирование из расплава, но при этом используются пластические свойства связующего. В обоих способах полученные агломераты (гранулы) имеют матричную структуру.

Специалистам в данной области техники хорошо известно, что экструзия/сферонизация включает любой процесс, включающий сухое смешивание ингредиентов, влажное формирование массы вместе со связующим веществом, экструзию, сферонизацию экструдата в сфероиды одинакового размера и сушку.

Специалистам в данной области техники известно, что гранулирование распылением включает любую методику, включающую сушку жидкостей (растворов, суспензий, расплавов) с одновременным образованием гранулятов в псевдооживленном слое. Таким образом, этот термин включает процессы, при которых образуются

инородные зародыши (ростки), на которых формируются гранулы, а также процессы, при которых собственные зародыши (ростки) образуются в псевдооживленном слое из-за абразии и/или разрушения, в дополнение к любому методу грануляции покрытия распылением в целом. Распыляемая жидкость покрывает зародыши и способствует дальнейшей агломерации частиц. Затем осуществляют сушку с образованием гранул в виде матрицы.

Термин «сублимационная сушка» включает лиофилизацию или криодесикацию и любой низкотемпературный процесс десольватации (например, дегидратацию), при котором продукт замораживают, давление понижают, а замороженный растворитель (например, воду) удаляют сублимацией.

Однако авторы предпочитают, чтобы композиции по данному изобретению были приготовлены с помощью сушки распылением.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что сушка распылением включает любой способ получения сухого порошка из жидкости, включая раствор или суспензию (включая жидкую массу), который включает быструю сушку с использованием горячего газа для превращения потока жидкости в испаренный растворитель и частицы твердого вещества, при этом твердые частицы включают растворенное вещество, которое ранее было растворено в растворе, и/или частицы, которые ранее были взвешены в испарившейся жидкости.

Соответствующее оборудование для распылительной сушки включает средства распыления в той или иной форме, такие как распылительная форсунка, которая распыляет жидкость в виде брызг с относительно однородным размером капель. Такие средства могут включать любые средства, способные производить сухой сыпучий порошок, и могут включать вихревые форсунки высокого давления, вращающиеся диски и/или распылительные круги, форсунки высокого давления с одной жидкостью, форсунки с двумя жидкостями и/или ультразвуковые форсунки.

Распылительная сушилка может быть одноступенчатой или многоступенчатой распылительной сушилкой и может включать встроенный и/или внешний вибрирующий псевдооживленный слой, сепаратор частиц и/или средство сбора, которое может представлять собой барабан или циклон.

Распылительную сушку можно применять для получения композиций по данному изобретению в форме порошков и при этом инкапсулировать вещества в материал-носитель или получить аморфный композит из активного ингредиента, материал-носителей и других ингредиентов.

В этом отношении композиции по данному изобретению в форме порошков, в

частности, если они получены распылительной сушкой, могут рассматриваться как содержащие множество частиц, при этом частицы сами по своей природе являются «моночастицами». Под «моночастицами» авторы подразумевают, что частицы представляют собой гомогенную или гетерогенную смесь, в которой активные ингредиенты инкапсулированы в аморфном состоянии внутри материалов-носителей в присутствии других ингредиентов (например, аморфного соединения этих веществ). В этом отношении такие композиции по данному изобретению не содержат смеси двух или большего количества дискретных, отдельных частиц различных ингредиентов в форме смеси, такой как упорядоченная или взаимодействующая смесь более мелких частиц активных ингредиентов, связанных с более крупными, но содержат отдельные и химически отличающиеся частицы веществ-носителей, как это часто бывает в случае ингаляционных композиций для доставки лекарственных средств (см., например, публикацию Mehta, *J. Drug Delivery*, Art. ID 5635010, 1-19 (2018)).

Таким образом, высушенные распылением композиции по данному изобретению предпочтительно являются аморфными по своей природе, включая полностью аморфные и/или преимущественно аморфные (например, более чем около 50% по массе, например, более чем около 75% по массе, в том числе более чем около 80% по массе, например, более чем около 90% по массе или 95% по весу, включая более чем около 99% по массе аморфных веществ), что может обеспечить получение фармацевтических продуктов, которые демонстрируют превосходный срок годности с точки зрения как физической, так и химической стабильности при хранении в нормальных условиях хранения, как определено выше.

В соответствии с еще одним аспектом данного изобретения предлагается способ изготовления композиции по данному изобретению (в форме сухого порошка), при этом указанный способ включает следующие этапы:

i) смешивание вместе опиоидного антагониста, алкилсахарида (если он присутствует) и фармацевтически приемлемого материала-носителя в подходящем летучем растворителе,

ii) распылительная сушка смеси из этапа i) с образованием множества частиц, подвергнутых распылительной сушке.

Предпочтительные летучие растворители включают воду или органические растворители, такие как низшие алкиловые спирты (например, этанол), галогеналканы. Другие растворители, которые могут быть упомянуты, включают углеводороды (например, C₅₋₁₀ алканы), диметилформамид, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетон и т.д. Можно также применять смеси любых из вышеперечисленных растворителей.

Авторы предпочитают, чтобы смешивание вместе опиоидного антагониста, алкилсахарида (если он присутствует) и фармацевтически приемлемого материала-носителя с растворителем приводило к получению раствора, который можно было бы высушить распылением.

Особенно предпочтительные фармацевтически приемлемые материалы-носители, которые можно применять для получения высушенных распылением композиций по данному изобретению (в соответствии с первым, вторым или третьим аспектом данного изобретения) и которые обладают желательными характеристиками, упомянутыми в данном документе, включают сахариды, более предпочтительно дисахариды, такие как мальтит, трегалоза, сукралоза, сахароза, изомальт, мальтоза и особенно лактоза (включая β -D-лактозу и α -D-лактозу, особенно моногидрат α -D-лактозы); и/или полимеры, включая любые полимерные материалы, упомянутые выше в качестве пригодных материалов-носителей (такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, крахмалгликолят натрия, поливинилпирролидон и, в частности, гидроксипропилметилцеллюлоза и т.п.) и, в частности, полисахариды, такие как декстрины, включая циклодекстрины (например, α -, β - и γ -циклодекстрины и их производные, такие как 2-гидроксипропил- γ -циклодекстрин, натриевая соль сульфобутилового эфира β -циклодекстрина, произвольно метилированный β -циклодекстрин, разветвленный β -циклодекстрин и т.п., и, в частности, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин); и линейные или разветвленные декстрины, такие как мальтодекстрины, которые классифицируются по DE (эквиваленту декстрозы), который может составлять от 3 до 20 (чем выше значение DE, тем короче цепи глюкозы), особенно мальтодекстрин с показателем DE от 6 до 15, например, от 8 до 12.

Также в объем данного изобретения включены комбинации двух или большего количества вышеупомянутых предпочтительных материалов.

Предпочтительно, чтобы материал-носитель, будь то один материал-носитель или комбинация двух или большего количества материалов-носителей, был способен обеспечить высушенную распылением композицию по данному изобретению в форме порошка, при этом чтобы полученная композиция обладала температурой стеклования (T_g), которая:

- (a) позволяет производить его в виде твердой и/или хрупкой, «стекловидной», аморфной, порошкообразной физической формы, которую можно легко загрузить в назальный аппликатор или резервуар с лекарственным средством и/или контейнер внутри или в дополнение к такому аппликатору, как описано в данном документе; и
- (b) является достаточно высокой, чтобы после того, как такой

аппликатор или резервуар был упакован, как описано в данном документе, и после этого подвергался воздействию высокой внешней температуры (например, от около 50°C до около 80°C), он оставался в этом стекловидном состоянии, а не преобразовывался в более вязкое или каучукоподобное состояние и/или кристаллическое состояние.

Такие экстремальные внешние температуры часто возникают внутри транспортных средств (например, у первых ответчиков) в теплом и/или солнечном климате, когда транспортные средства часто припаркованы в течение продолжительных периодов времени под прямыми солнечными лучами, где результирующий приток тепла может быть огромным. Если T_g композиции по данному изобретению низкая, указанная композиция может трансформироваться после воздействия таких высоких температур в такое вязкое/каучукоподобное состояние, что приведет к неэффективному высвобождению композиции из аппликатора или резервуара (а также дозы опиоидного антагониста) после срабатывания аппликатора.

В этом отношении авторы предпочитают, чтобы самая низкая измеримая T_g композиции по данному изобретению составляла по меньшей мере около 40°C, например, по меньшей мере около 50°C, например, по меньшей мере около 55°C, включая по меньшей мере около 60°C, при измерении при относительной влажности до около 35%, например, до около 30%, включая до около 25% (например, до около 20%, например, менее чем около 15%, например, менее чем около 10%). Под «самой низкой измеримой T_g » авторы подразумевают, что композиция по данному изобретению может содержать частицы, которые являются гетерогенными по своей природе. В частности, если применяется более одного материала-носителя, частицы могут включать дискретные области материалов-носителей или их составных смесей, которые могут иметь индивидуальные и отдельные значения T_g . Специалисту в данной области техники будет понятно, что значение самой низкой измеримой T_g оказывает сильное влияние на физическую стабильность композиции.

Когда материал-носитель содержит комбинацию одного или большего количества дисахаридов (как определено выше) и одного или большего количества полимерных ингредиентов (как определено выше, но, в частности, когда полимер представляет собой декстрин), относительные количества этих ингредиентов в комбинации могут быть адаптированы для обеспечения требуемого уровня физической и/или химической стабильности активного ингредиента, в то же время не снижая T_g композиции по данному изобретению таким образом, чтобы это влияло на его физическую стабильность. Авторы обнаружили, что соотношение дисахарид:полимер (например, декстрин) от около 50:1 до

около 1:50 по массе в расчете на общую массу композиции может работать в зависимости от применяемого активного ингредиента. Предпочтительные соотношения находятся в диапазоне от около 10:1 до около 1:40 (включая до около 1:30 или до около 1:20), например, от около 2:1 до около 1:10, более предпочтительно от около 1:1 до около 1:8 дисахарид:полимер (например, декстрин) по массе в расчете на общую массу композиции.

В частности, как описано ниже, авторы обнаружили, что композиции по данному изобретению при изготовлении с помощью распылительной сушки и:

(i) применения дисахарида в качестве материала-носителя обеспечивают значительно улучшенную химическую стабильность опиоидного антагониста по сравнению с моносахаридами, такими как маннит. Это стало неожиданным, поскольку маннит ранее применяли в физических смесях вместе с опиоидными антагонистами, такими как налоксон, без каких-либо проблем со стабильностью;

(ii) применения декстрина, такого как циклодекстрин или мальтодекстрин, в качестве материала-носителя обеспечивают значительно улучшенную физическую стабильность по сравнению с другими материалами-носителями.

(iii) Однако применение такого декстрина привело к неожиданной химической нестабильности опиоидного антагониста;

(iv) химическая нестабильность которого может быть решена путем распылительной сушки декстрина вместе с дисахаридом.

Таким образом, особенно предпочтительная комбинация материалов-носителей включает дисахарид, и особенно трегалозу, и, более предпочтительно, лактозу, такую как моногидрат α -D-лактозы, и декстрин, и особенно циклодекстрин, такой как 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин, или мальтодекстрин, такой как мальтодекстрин 12DE. Авторы обнаружили, что такая комбинация материалов-носителей может быть высушена распылением вместе с опиоидным антагонистом и алкилсахаридом в соответствующих пропорциях для получения композиции по данному изобретению, которая обладает желаемой физической и химической стабильностью при нормальных условиях хранения, как определено выше.

Авторы также обнаружили, что количество от около 5% (в частности, около 10%) до около 30%, например, от около 15% до около 25%, например, от около 17% до около 24%, по массе в расчете на общую массу композиции дисахарида обеспечивает необходимый уровень химической стабильности опиоидного антагониста, такого как налоксон, в то же время не снижая Tg композиции по данному изобретению таким

образом, чтобы это влияло на физическую стабильность. Соответствующие количества декстрина соответственно находятся в диапазоне от около 30% до около 90%, например, до около 85%, в том числе до около 80%, и особенно до около 75%, например, от около 40% до около 70%, например, от около 43% до 67% по массе в расчете на общую массу композиции.

Как описано ниже, было обнаружено, что композиции по данному изобретению обладают неожиданно хорошей биодоступностью и весьма неожиданной более быстрой абсорбцией, что, вероятно, приведет к более быстрому началу действия по сравнению с соответствующими эталонными продуктами (например, в случае налоксона, Наркан, назальный спрей).

Это очень неожиданно по нескольким причинам, включая следующие:

(a) в отличие от композиций по данному изобретению, которые представляют собой твердые вещества, в существующих продуктах, таких как Наркан, опиоидный антагонист (в данном случае налоксон) находится в предварительно растворенном состоянии, готовом к абсорбции; и

(b) в любом случае известно, что налоксон и другие опиоидные антагонисты, упомянутые в данном документе, являются высокобиодоступными препаратами с быстрым началом действия при введении *через* слизистую оболочку носа. Соответственно, описанные композиции представляют собой терапевтическое усовершенствование тех препаратов, которые уже обладают высокой биодоступностью и быстро действуют.

Как дополнительно описано ниже, также было обнаружено, что композиции по данному изобретению, которые включают алкилсахариды, демонстрируют неожиданно хорошую биодоступность и скорость абсорбции по сравнению с соответствующими композициями, которые не включают алкилсахариды и/или включают различные вспомогательные вещества, которые, как известно, действуют как поверхностно-активные вещества. Это очень неожиданно, учитывая, что при исследовании *ex vivo* такие алкилсахариды проявляли тенденцию к снижению проникновения опиоидных антагонистов, таких как налоксон, через слизистые оболочки, в то время как различные поверхностно-активные вещества, включая некоторые из перечисленных ниже, проявляли тенденцию к увеличению проникновения.

Алкилсахариды, которые можно применять в композициях по данному изобретению, включают алкилгликозиды, которые можно определить как любой сахар, соединенный связью с алкильной группой, такой как C₇₋₁₈ алкилгликозид. Таким образом, алкилгликозиды могут включать алкилмальтозиды (такие как додецилмальтозид), алкил

глюкозиды, алкилсахарозиды, алкилтиомальтозиды, алкилтиоглюкозиды, алкилтиосахарозы и алкилмальтотриозиды. Однако авторы предпочитаем, чтобы алкилсахарид представлял собой сложный эфир сахара.

Сложные эфиры сахаров, которые можно применять в композициях по данному изобретению, включают сложные эфиры трисахаридов, такие как сложные эфиры рафинозы, сложные эфиры моносахаридов, такие как эфиры глюкозы, эфиры галактозы и эфиры фруктозы, и/или, предпочтительно, сложные эфиры дисахаридов, такие как сложные эфиры мальтозы, сложные эфиры лактозы, сложные эфиры трегалозы и, в частности, один или большее количество сложных эфиров сахарозы.

Сложные эфиры сахарозы, применяемые в композициях по данному изобретению, имеют значение гидрофильно-липофильного баланса от 6 до 20. Термин «гидрофильно-липофильный баланс» (HLB) является термином в области техники, который будет хорошо понятен специалистам в данной области (см., например, публикацию "*The HLB System: A Time-Saving Guide to Emulsifier Selection*", опубликованную ICI Americas Inc, 1976 (пересмотрено в 1980 г.), в которой в главе 7 (стр. 20-21) приводится способ определения значений HLB). Чем длиннее цепи жирных кислот в сложных эфирах сахарозы и чем выше степень этерификации, тем ниже значение HLB. Предпочтительные значения HLB составляют от 10 до 20, более предпочтительно от 12 до 20.

Сложные эфиры сахарозы, таким образом, включают сложные эфиры C₈₋₂₂ насыщенных или ненасыщенных жирных кислот, предпочтительно сложные эфиры насыщенных жирных кислот и предпочтительно сложные эфиры C₁₀₋₁₈ жирных кислот и наиболее предпочтительно сложные эфиры C₁₂ жирных кислот. Особенно пригодные жирные кислоты, из которых могут быть образованы такие сложные эфиры сахарозы, включают эруковую кислоту, бегеновую кислоту, олеиновую кислоту, стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту и лауриновую кислоту. Особенно предпочтительной такой жирной кислотой является лауриновая кислота. Коммерчески доступные сложные эфиры сахарозы включают эфиры, продаваемые под торговыми марками Surfhope® и Ryoto® (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Япония).

Сложные эфиры сахарозы могут быть диэфирами или моноэфирами жирных кислот, предпочтительно моноэфирами, такими как монолаурат сахарозы. Специалисту в данной области техники будет понятно, что термин «монолаурат» относится к моноэфиру лауриновой кислоты и что термины «эфир лауриновой кислоты» и «лаурат» имеют одинаковое значение и поэтому могут применяться взаимозаменяемо. Коммерчески доступные продукты монолаурата сахарозы также иногда называют «лауратом сахарозы». Коммерчески доступные продукты на основе монолаурата сахарозы (или лаурата

сахарозы), такие как Surfhope® D-1216 (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Япония), которые могут содержать небольшие количества сложных диэфиров и/или высших сложных эфиров сахарозы, а также незначительные количества других сложных эфиров сахарозы и свободной сахарозы, являются пригодными для применения в данном изобретении. Специалисту в данной области техники будет понятно, что любая ссылка на конкретный эфир сахарозы в данном документе включает коммерчески доступные продукты, содержащие этот эфир сахарозы в качестве основного компонента.

Предпочтительные эфиры сахарозы содержат только один эфир сахарозы, что означает, что один эфир сахарозы (например, коммерчески доступный продукт на основе эфира сахарозы) содержит один эфир сахарозы в качестве основного компонента (коммерчески доступные продукты могут содержать примеси, например, продукт из моноэфира может содержать небольшое количество диэфиров и/или более сложных эфиров, такие продукты могут считаться «содержащими только один эфир сахарозы» в контексте данного изобретения). В контексте данного документа термин «основной компонент» следует понимать как относящийся к главному компоненту (например, больше чем около 50%, например, около 70% вес/вес или объем/объем) в смеси сложных эфиров сахарозы, например, общеизвестные коммерчески доступные поверхностно-активные продукты, которые обычно продаются с определенным диапазоном композиций сложных эфиров.

Особенно предпочтительным эфиром сахарозы является монолаурат сахарозы.

Количества алкилсахарида в композициях по данному изобретению находятся в диапазоне от около 0,1% до около 50%, более конкретно до около 10%, например, от около 0,5% до около 5%, предпочтительно от около 0,75% до около 3% (например, до около 2%, например, около 1% по массе в расчете на общую массу композиции).

В дополнение к любому алкилсахаридному компоненту, включенному в композицию по данному изобретению, могут применяться дополнительные необязательные вспомогательные вещества.

Такие дополнительные вспомогательные вещества могут включать одно или большее количество (дополнительных) поверхностно-активных веществ. Поверхностно-активные вещества, которые могут быть упомянуты, включают в себя полиоксиэтиленовые эфиры (например, Myrj™), в том числе полиоксил 8 стеарат (Myrj™ S8), полиоксил 32 стеарат (Gelucire® 48/16), полиоксилстеарат 40 (Myrj™ S40), полиоксил 100 стеарат (Myrj™ S100) и полиоксил-15-гидроксистеарат (Kolliphor® HS 15), алкиловые эфиры полиоксиэтилена (например, Brij™), включая полиоксилцетостеариловый эфир (например, Brij™ CS12, CS20 и CS25), полиоксиллауриловый эфир (например, Brij™ L9 и

L23), и полиоксилстеариловый эфир (например, BrijTM S10 и S20), и полиоксиглицериды (например, Gelucire®), включая лауроилполиоксиглицериды (Gelucire® 44/14) и стеароилполиоксиглицериды (Gelucire® 50/13), сложные эфиры сорбитана (например, SpanTM), включая сорбитанмонопальмитат (SpanTM 40) и сорбитанмоностеарат (SpanTM 60), полисорбаты (TweensTM), включая полисорбат 40 (полиоксиэтилен (20) сорбитан монопальмитат), полисорбат 60 (полиоксиэтилен (20) сорбитан моностеарат) и полисорбат 20 (полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат), и лаурилсульфат натрия; и моноацилглицерины (моноглицериды), такие как 2-олеоилглицерин, 2-арахидоноилглицерин, монолаурин, мономиристат глицерина, монопальмитат глицерина, глицерилгидроксистеарат и, предпочтительно, моностеарат глицерина, моноолеат глицерина (например, Cithrol®) и монокаприлат глицерина (например, Capmul®).

Другие дополнительные ингредиенты (вспомогательные вещества), которые могут быть включены в композиции по данному изобретению, включают изотонические и/или осмотические агенты (например, хлорид натрия), стеролы (или стероидные спирты), такие как холестерин и фитостеролы (например, кампестерол, ситостерол и стигмастерол); антиоксиданты (например, α-токоферол, аскорбиновая кислота, аскорбат калия, аскорбат натрия, аскорбилпальмитат, бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, додецилгаллат, октилгаллат, пропилгаллат, этилолеат, монотиоглицерин, витамин Е, полиэтиленгликольсукцинат или тимол); хелатирующие (комплексообразующие) агенты (например, эдетовая кислота (EDTA), лимонная кислота, винная кислота, яблочная кислота, мальтол и галактоза); консерванты (например, бензиловый спирт, борная кислота, парабены, пропионовая кислота, фенол, крезол или ксилит); модификаторы вязкости или гелеобразователи (такие как производные целлюлозы, включая гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и т. д., крахмалы и модифицированные крахмалы, коллоидный диоксид кремния, метасиликат алюминия, поликарбофилы (например, Noveon®), карбомеры (например, Carbopol®) и поливинилпирролидон); мукоадгезивные полимеры, такие как карбоксиметилцеллюлоза, модифицированная целлюлозная камедь и натрийкарбоксиметилцеллюлоза (NaCMC); производные крахмала, такие как умеренно сшитый крахмал, модифицированный крахмал и гликолят крахмала натрия; сшитый поливинилпирролидон, акриловые полимеры, такие как карбомер и его производные (Поликарбофил, Carbopol® и т.д.); полиэтиленоксид (РЕО); хитозан (поли-(D-глюкозамин)); природные полимеры, такие как желатин, альгинат натрия, пектин; склероглюкан; ксантановая камедь; гуаровая камедь; поли-со- (метилвиниловый эфир/малеиновый ангидрид); и кроскармеллоза (например,

кроскармеллоза натрия); pH-буферные агенты (например, лимонная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота или глицин); красящие агенты; усилители проникновения (например, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, пирролидон или трикаприлин); другие липиды (нейтральные и полярные); и ароматическая карбоновая кислота, такая как бензойная кислота, необязательно замещенная одной или большим количеством групп, выбранных из метила, гидроксила, amino и/или нитро, например, толуиловая кислота или салициловая кислота.

Общее количество таких «дополнительных» вспомогательных веществ (включая поверхностно-активные вещества, которые не являются одним или большим количеством алкилсахаридов, которые присутствуют (или могут присутствовать) в композициях по данному изобретению) может составлять до около 15% (например, около 10 %), например, до около 5% по массе в расчете на общую массу композиции.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что, если какие-либо дополнительные необязательные ингредиенты включены в композиции по данному изобретению, природа этих ингредиентов и/или количества этих ингредиентов, которые включены, не должны оказывать неблагоприятного воздействия на Tg композиции по причинам, описанным выше. В этом отношении, когда композиции по данному изобретению изготавливают путем распылительной сушки, такие необязательные ингредиенты могут быть включены в процесс распылительной сушки (т.е. смешаны вместе с опиоидным антагонистом, необязательным алкилсахаридом и фармацевтически приемлемым материалом-носителем в соответствующий летучий растворитель и затем высушены распылением), или могут быть включены отдельно в высушенные распылением множественные частицы.

В соответствии с еще одним аспектом данного изобретения предлагаются композиции по данному изобретению для применения в медицине (для людей и животных) и, в частности, при лечении передозировки веществ (таких как опиоиды, включая опиаты).

Под передозировкой в данной области техники понимается такое состояние, которое возникает при приеме большего количества вещества, вызывающего злоупотребление, такого как опиоид, чем физически переносимое человеком, что приводит (в случае опиоидов) к угнетению центральной нервной системы и дыхания, гипоксии, миозу и апноэ, и при этом один или большее количество из описанных выше симптомов приводят к смерти, если своевременно не оказать медицинскую помощь (*см. выше*).

В соответствии с еще одним аспектом данного изобретения предлагается способ

лечения передозировки вещества (например, опиоида), который включает введение композиции по данному изобретению пациенту, страдающему от такого патологического состояния.

В термин «лечение» передозировки веществами (например, опиоидами), авторы включают профилактику или диагностику такой передозировки (т.е. при подозрении на передозировку) в дополнение к терапевтическому, симптоматическому и паллиативному лечению. Это связано с тем, что при применении композиций по данному изобретению по поводу лечения передозировки лекарственными средствами они могут устранять или предотвращать развитие симптомов передозировки опиоидов, упомянутых выше.

Следует соблюдать осторожность при введении композиций по данному изобретению, содержащих частичные антагонисты опиоидов, такие как бупренорфин, с тем, чтобы гарантировать, что у пациента определенно имеет место передозировка опиоида (а не, например, бензодиазепина), и/или что пациент физически зависим от опиоидов.

Опиоидные антагонисты также можно назначать для лечения состояний, опосредованных эндогенными опиоидными агонистами (например, эндорфинами), которые можно в совокупности классифицировать как «эндорфин-опосредованная гедония», проявляющаяся в аддиктивном поведении (например, чрезмерное переедание (булимия), чрезмерное употребление алкоголя (алкоголизм), чрезмерные занятия спортом, повышение полового влечения, пристрастие к азартным играм и т.д.).

Таким образом, в соответствии с еще одним аспектом данного изобретения предлагается способ лечения зависимости и/или аддиктивного поведения, опосредованного активацией эндогенных опиоидных агонистов, таких как эндорфины (включая булимию, алкогольную зависимость и зависимость от физических упражнений, секса, азартных игр, и т.д.), при этом указанный способ лечения включает введение композиции по данному изобретению пациенту, страдающему или предрасположенному к соответствующему патологическому состоянию.

В случае таких зависимостей и аддиктивного поведения, в термин «лечение» авторы включают в частности профилактику (предотвращение) и диагностику таких патологических состояний, в дополнение к паллиативному и особенно симптоматическому лечению таких патологических состояний.

Композиции по данному изобретению можно вводить интраназально с помощью любого пригодного устройства для интраназального дозирования, известного специалисту в данной области техники, например, с помощью назального аппликатора или дозатора, способного вводить подходящую дозу опиоидного антагониста в форме композиции по

данному изобретению в полость носа.

Таким образом, такое аппликаторное устройство должно быть способно вмещать и хранить саму композицию по данному изобретению или прикрепляться к резервуару/контейнеру, в котором находится и хранится композиция по данному изобретению, например, в форме порошка, и делать это без последствий значительной потери физической и химической целостности указанной композиции, в том числе при попадании воды. Таким образом, указанную композицию можно будет применять, как только аппликатор будет приведен в действие конечным пользователем, после чего аппликатор доставит композицию (например, порошок) с соответствующей дозой опиоидного антагониста, как определено в данном документе, на слизистую оболочку носа субъекта.

Соответствующие аппликаторы были описаны в предшествующем уровне техники. При применении с композициями по данному изобретению (в частности, в форме порошка) такие композиции могут быть загружены в резервуар, который присоединен к такому аппликаторному устройству или является его частью, где он содержится до тех пор, пока аппликаторное устройство или дозатор не будет приведено в действие. В дальнейшем термины «аппликатор», «дозатор», «устройство», «аппликаторное устройство», «устройство для дозирования», «аппликаторный прибор» и «устройство дозирования» могут применяться взаимозаменяемо и означать одно и то же.

Таким образом, такое аппликаторное устройство может также включать механизм выталкивания порошкообразного состава из резервуара через выпускное устройство, при этом это выпускное устройство имеет любой размер для размещения в ноздре человека, например, форсунка соответствующей формы.

Таким образом, аппликатор должен обеспечивать воспроизводимое и достаточное количество порошкообразного препарата за один этап введения (и таким образом, чтобы устройство не требовало «заправки»), что будет обеспечивать терапевтическую дозу опиоидного антагониста.

Назальные аппликаторы/ингаляционные устройства, которые могут применяться для введения композиций по данному изобретению в форме порошков, могут включать многодозовые аппликаторы, такие как ингаляционные устройства с отмеренными дозами (MDI), устройства для ингаляций сухого порошка (DPI; включая DPI с низким, средним и высоким сопротивлением) и устройства для жидкостной ингаляции (SMI), которые могут быть адаптированы на основе технологии, известной в области доставки активных ингредиентов в легкие.

В MDI композиции по данному изобретению должны быть способны образовывать

стабильную суспензию при суспендировании в растворителях, которые обычно применяются в них, таких как пропеллент, при этом пропеллент имеет достаточное давление паров для образования аэрозолей при активации устройства доставки (например, углеводород, фторуглерод, водородсодержащий фторуглерод или их смесь).

Однако авторы предпочитают, чтобы назальный аппликатор представлял собой аппликатор для разовой дозы, из которого композиция выдается после приведения в действие, а затем аппликатор выбрасывается после использования.

В этом отношении, пригодные аппликаторные приборы или устройства включают приборы или устройства, описанные в публикациях US 6 398 074, US 6 938 798 или US 9 724 713, соответствующие описания которых во всех документах включены в данный документ посредством ссылки. Фигуры 1 и 2 данной заявки основаны на Фиг. 1 и Фиг. 2, соответственно, из публикации US 6 398 074, а Фигуры 3-7 основаны на Фиг. 19 - Фиг. 23, соответственно, из публикации US 9 724 713. Обе фигуры являются иллюстрациями аппликаторов, которые можно применять для интраназального введения композиции по данному изобретению.

На Фиг. 1 прибор содержит верхнюю часть корпуса/головку дозатора 1, включающую в себя выпускной канал 40 (т.е. часть «выходного устройства», как описано выше) и захватное приспособление 60, позволяющее пользователю приводить в действие устройство. Внутри верхней части корпуса/головки дозатора 1 установлен элемент, обозначенный в сборке номером 2, который включает в себя резервуар 10 и воздушную камеру 22 для подачи струи воздуха 20. Этот элемент 2 может быть изготовлен за одно целое с корпусом 1. Также предусмотрена нижняя часть корпуса 3, чтобы иметь возможность скользить относительно верхней части корпуса 1 и относительно элемента 2, при этом пользователь прилагает усилие толкания к нижней части корпуса для приведения устройства в действие.

Резервуар 10 содержит разовую дозу композиции по данному изобретению. Резервуар 10 имеет впускное отверстие 11 для воздуха и выпускное отверстие 15 для продукта. Устройство 12 для удерживания продукта, содержащее воздухопроницаемую сетку, расположено во впускном отверстии 11 для воздуха, чтобы удерживать продукт в резервуаре 10 до тех пор, пока композиция не будет выпущена. Выпускное отверстие 15 для продукта заблокировано, предпочтительно герметично, запорным шаровым клапаном 16, который выводится из положения блокировки потоком воздуха, когда аппликатор приводится в действие и выпускает продукт.

Когда пользователь приводит устройство в действие, на плунжер 25 оказывается давление таким образом, что поршень 21 сжимает воздух 20, содержащийся в камере 22.

Поскольку сетка 12 воздухопроницаема, сжатие воздуха в камере 22 создает струю воздуха, которая передается в резервуар 10 и, следовательно, воздействует на запорный шаровой клапан 16, блокирующий выход продукта 15.

Размеры запорного шарового клапана 16 и его крепление на выпускном отверстии резервуара 15 для продукта таковы, что шаровой клапан 16 выводится из запирающего положения при создании минимального заданного давления через резервуар 10 за счет струи воздуха 20.

Предварительное сжатие, создаваемое запорным шаровым клапаном 16, гарантирует, что, когда он выводится из положения блокировки, энергия, накопленная в руке пользователя, такова, что поршень 21, объединенный с плунжером 25, перемещается внутри камеры 22, тем самым создавая мощную струю воздуха 20, т.е. поток воздуха, пригодный для тонкого распыления дозы композиции по данному изобретению.

Когда это минимальное давление достигнуто, шаровой клапан быстро перемещается к выпускному каналу 40 устройства, и поток воздуха 20, создаваемый нагнетанием, вытесняет практически всю дозу композиции по данному изобретению, содержащуюся в резервуаре 10.

Предпочтительно выпускной канал 40 имеет диаметр больше, чем диаметр запорного шарового клапана 16, чтобы позволить дозе продукта выбрасываться через выпускной канал 40 за счет обтекания шарового клапана 16. Как продемонстрировано на Фигуре 2, которая представляет то же устройство после приведения в действие, канал 40 содержит приспособление 41 для остановки или фиксации шарового клапана 16 для предотвращения его выталкивания из устройства при выталкивании продукта.

Еще один вариант осуществления, который можно применять для интраназального введения композиций по данному изобретению, представлен в публикации US 9 724 713, столбец 7, строка 50 - столбец 8, строка 61, и на Фигурах 19-23, которые воспроизведены как Фигуры 3-7 данной заявки.

В этом варианте осуществления данного изобретения резервуар 10 закреплен в верхней части корпуса/головке дозатора 1, которая включает выпускной канал 40 дозатора (т.е. часть «выходного устройства», как описано выше), который имеет захватное приспособление или опору для пальцев 60, что позволяет пользователю активировать устройство. Радиальное плечо 37 (см. Фигуру 5) верхней части корпуса/головки дозатора 1 преимущественно определяет положение резервуара 10 в собранном виде в верхней части корпуса/головки дозатора 1.

Механическая открывающая система включает в себя набор стержней 61, 62, при этом вторая часть 62 стержня толкается упомянутой первой частью 61 стержня, когда

устройство приводится в действие. В конце своего рабочего хода, т.е. в положении дозирования, набор стержней 61, 62 взаимодействует с запорным элементом 16, который имеет сферическую форму, в частности форму шара, как в первом варианте осуществления, описанном выше, чтобы выталкивать его механически из закрытого положения.

В этом варианте осуществления поршень 21 отделен от первой части 61 стержня и скользит как относительно воздушной камеры 22, так и относительно цилиндрической поверхности 614, прикрепленной к первой части 61 стержня. Фигура 7 представляет собой схематический вид в перспективе выталкивателя воздуха устройства, продемонстрированного на Фигурах 3-6, в положении покоя.

Таким образом, воздушная камера 22 может быть цилиндрической и в положении покоя сообщаться с окружающим воздухом через желобки или канавки 615, которые образованы на упомянутой цилиндрической поверхности 614 и взаимодействуют с поршнем 21, в частности, в положении покоя. Таким образом, поршень 21 включает внутреннюю кромку 215, которая герметично скользит по цилиндрической стенке 614 во время приведения в действие и взаимодействует с упомянутым желобком 615 в положении покоя. Поршень 21 также имеет осевой выступ 216, взаимодействующий с верхней кромкой 251 толкателя 25 (называемого «плунжером» в первом варианте осуществления данного изобретения), который перемещает указанный поршень 21 в воздушной камере 22 во время приведения в действие.

Удерживающий элемент 42 проходит вниз за счет осевого выступа 43, которое входит в контакт с верхним осевым концом 610 первой части 61 стержня во время приведения в действие.

Кроме того, в этом варианте осуществления данного изобретения отсутствует внешний корпус, а имеется только крышка 27, которая установлена на нижней осевой кромке воздушной камеры 22.

Пружина 80 расположена между радиальным фланцем 225 воздушной камеры 22 и частью, которая образует первую часть стержня 61 и цилиндрическую поверхность 614, чтобы автоматически возвращать выталкиватель воздуха в исходное положение после приведения в действие.

Принцип работы устройства следующий. В положении покоя на Фигуре 3 резервуар 10 герметично закрыт удерживающим элементом 42 и запорным элементом/шаровым клапаном 16. Выталкиватель воздуха открыт для атмосферы за счет взаимодействия внутренней кромки 215 поршня 21 и желобка 615 цилиндрической поверхности 614.

Когда требуется привести устройство в действие, пользователь нажимает на толкатель 25. Во время этого начального хода внутренняя кромка 215 поршня выходит из желобка 615, чтобы герметично взаимодействовать с цилиндрической поверхностью 614, тем самым закрывая воздушную камеру 22. В этот же момент верхняя кромка 251 толкателя 25 входит в контакт с осевым выступом 216 поршня 21, а верхний аксиальный конец 610 первой части стержня 61 входит в контакт с осевым выступом 43 удерживающего элемента 42.

Однако верхний осевой конец 621 второй части стержня 62 по-прежнему не соприкасается с закругленной поверхностью 55 запорного элемента/шарового клапана 16, как можно видеть на Фигуре 4.

Таким образом, продолжающееся срабатывание одновременно перемещает поршень 21 в воздушной камере, тем самым сжимая содержащийся в ней воздух, и отодвигает удерживающий элемент 42 от его положения закрытия резервуара 10. Когда вторая часть стержня 62 контактирует с закругленной поверхностью 55 запорного элемента/шарового клапана 16, указанный запорный элемент/шаровой клапан механически выталкивается со своего закрытого положения, что позволяет вытолкнуть композицию под действием воздуха, сжатого выталкивателем воздуха.

Положение дозирования продемонстрировано на Фигуре 5. Как можно видеть на Фигуре 5, удерживающий элемент 42 может отсоединиться от первой части стержня 61, когда композиция выталкивается под действием воздуха, сжатого выталкивателем воздуха. В этом положении указанный запорный элемент/шаровой клапан выталкивается из резервуара 10, что позволяет дозировать жидкость или порошок под действием сжатого воздуха. Таким образом, запорный элемент/шаровой клапан 16 застревает в шлицах 3 верхней части корпуса/головки дозатора 1, при этом эти шлицы предотвращают, в частности, любой риск выталкивания указанного запорного элемента/шарового клапана 16 из указанной верхней части корпуса/головки дозатора 1.

Когда пользователь расслабляет устройство, как продемонстрировано на Фигуре 6, пружина 80, сжатая во время приведения в действие, возвращает первую часть стержня 61 в положение покоя. Это обуславливает эффект всасывания, которое всасывает запорный элемент 16 и удерживающий элемент 42 назад к их положениям закрытия или близких к таким. Это, таким образом, блокирует путь для нового всасывания, чтобы избежать загрязнения выталкивателя воздуха, когда он автоматически возвращается в положение покоя, а пустой резервуар все еще установлен на выталкивателе воздуха. Однако поршень 21 остается в своем положении дозирования в результате трения с воздушной камерой 22 и всасывания, создаваемого в резервуаре 30, так что цилиндрическая поверхность 614

скользит по внутренней кромке 215 поршня до тех пор, пока указанная внутренняя кромка снова не войдет в контакт с желобком 615. В этот момент воздушная камера 22 снова сообщается с окружающим воздухом, и при возврате в положение покоя эффект всасывания больше не создается. Таким образом, поршень 21 также смещается в положение покоя. Это позволяет закрыть резервуар после использования.

Необязательно узел, образованный верхней частью корпуса/головкой дозатора 1 и пустым резервуаром 10, можно снять с воздухораспределителя и заменить новым узлом, который включает в себя полный резервуар.

Пригодные аппликаторные устройства, которые можно применять, включают в себя устройства, доступные от компании Aptar Pharma, Франция (UDS Monopowder). Другие примеры аппликаторных устройств, которые можно применять в сочетании с композициями по данному изобретению (особенно в форме порошков), включают устройства, описанные в заявке на патент США US 2011/0045088A, патентах США №№ US 7 722 566 (см., например, Фиг. 1 и 7) и US 5 702 362, а также международной заявке на патент WO 2014/004400, соответствующие описания которых включены в данный документ посредством ссылки.

В соответствии с еще одним аспектом данного изобретения предлагается способ изготовления аппликаторного устройства, содержащего композицию по данному изобретению, при этом указанный процесс включает этап загрузки указанной композиции в резервуар, расположенный в составе или в дополнение к указанному аппликаторному устройству.

В соответствии с другим аспектом данного изобретения предлагается аппликаторное и/или дозирующее устройство, содержащее композицию по данному изобретению в форме порошка, пригодное для дозирования этого порошка, при этом указанное аппликаторное/дозировальное устройство содержит:

выпускное отверстие, через которое выпускается композиция по данному изобретению;

приспособление для внешнего генерирования силы (например, воздушного потока) при приведении устройства в действие пользователем;

по меньшей мере один (необязательно заменяемый) резервуар, который содержит композицию по данному изобретению, при этом указанный резервуар находится или может быть размещен в прямом или опосредованном сообщении с выпускным отверстием дозатора;

замещаемые уплотняющие приспособления в устройстве и/или резервуаре для удерживания композиции внутри резервуара до тех пор, пока композиция не будет

выпущена; и

механическую систему открывания, взаимодействующую с указанными уплотняющими приспособлениями, так что композиция по данному изобретению выталкивается механически принудительным способом, когда устройство приводится в действие.

В соответствии с еще одним аспектом данного изобретения предлагается аппликаторное и/или дозирующее устройство, содержащее композицию по данному изобретению в форме порошка, пригодное для дозирования этого порошка, при этом указанное аппликаторное/дозировальное устройство содержит:

выпускное отверстие дозатора;

выталкиватель воздуха для создания потока воздуха во время приведения устройства в действие, при этом указанный выталкиватель воздуха включает в себя поршень, который скользит в воздушной камере между положением покоя и положением дозирования;

указанный поршень герметично скользит внутри указанной воздушной камеры;

по меньшей мере один резервуар, который содержит дозу композиции по данному изобретению, при этом указанный резервуар включает выпускное отверстие для воздуха, соединенное с указанным выталкивателем воздуха;

выпускное отверстие для композиции, соединенное с указанным выпускным отверстием дозатора;

указанное выпускное отверстие для воздуха включает замещаемые уплотняющие приспособления (например, удерживающий элемент) для удерживания композиции в резервуаре до тех пор, пока композиция не будет выпущена;

указанное выпускное отверстие для композиции закрыто запорным элементом, установленным на выпускном отверстии для композиции в резервуаре;

указанное устройство дополнительно включает в себя механическую систему открывания, которая взаимодействует с указанным запорным элементом, чтобы механически вытолкнуть его из закрытого положения, когда устройство приводится в действие; и

указанный поршень указанного выталкивателя воздуха, когда он находится в исходном положении, негерметично взаимодействует с указанной воздушной камерой.

В последнем аспекте данного изобретения предпочтительно, чтобы:

- (i) воздушная камера, внутри которой указанный поршень скользит герметично, имела по существу цилиндрическую форму;
- (ii) запорный элемент был с усилием вставлен в выпускное отверстие

для композиции в резервуаре;

(iii)указанная воздушная камера сообщалась с атмосферой в положении покоя; и/или

(iv)указанный поршень включал внутреннюю кромку, подходящую для взаимодействия с цилиндрической поверхностью, при этом указанная цилиндрическая поверхность имеет желобок, который взаимодействует негерметичным образом с указанной внутренней кромкой поршня в его положении покоя.

Такое аппликаторное или дозирующее устройство способно обеспечить соответствующую и воспроизводимый профиль распыления порошка и/или геометрию струи, которые обеспечивают эффективную доставку указанного порошка в полость носа (например, ноздрю).

В композициях по данному изобретению средние размеры частиц могут быть представлены в виде весовых, числовых или объемных средних диаметров. В контексте данного документа термин «средний диаметр, основанный на массе» будет пониматься специалистом в данной области техники как включающий в себя то, что средний размер частиц характеризуется и определяется из распределения размера частиц по массе, т.е. распределения, при котором существующая фракция (относительное количество) в каждом классе размеров определяется как массовая доля, полученная, например, с помощью просеивания (например, влажное просеивание). Термин «средний диаметр, основанный на объеме» подобен по своему значению среднему диаметру, основанному на массе, но специалисту в данной области техники будет понятно, что он включает в себя то, что средний размер частиц характеризуется и определяется распределением размеров частиц по объему, т.е. распределением, при котором существующая доля (относительное количество) в каждом классе размеров определяется как объемная доля, измеренная, например, с помощью лазерной дифракции. В контексте данного документа термин «средний диаметр, основанный на количестве», будет пониматься специалистом в данной области техники как включающий в себя то, что средний размер частиц характеризуется и определяется из распределения размера частиц по количеству, т.е. распределения, при котором существующая доля (относительное количество) в каждом классе размеров определяется как количественная доля, измеренная, например, с помощью микроскопии. Для измерения размера частиц можно применять другие приборы, которые хорошо известны в данной области техники, такие как оборудование, доступное, например, от компаний Malvern Instruments, Ltd (Вустершир, Великобритания), Sympatec GmbH (Клаусталь-Целлерфельд, Германия) и Shimadzu (Киото, Япония).

В контексте данного изобретения специалисту в данной области техники будет понятно, что для обеспечения возможности интраназального введения порошки обычно будут иметь объемный средний диаметр (VMD) в диапазоне от около 5 мкм (например, около 10 мкм) до около 1000 мкм (например, до около 500 мкм). В зависимости от применяемого аппликаторного устройства, VMD может находиться в диапазоне от около 10 мкм до около 100 мкм, например, от около 20 мкм до около 60 мкм.

Предпочтительные распределения частиц по размеру могут также включать те, в которых d10 составляет более чем около 3 мкм и менее чем около 75 мкм (например, до около 50 мкм), например, более чем около 10 мкм, а d90 составляет от около 80 мкм до около 1000 мкм (например, около 500 мкм), например, менее чем около 100 мкм. Квалифицированному специалисту будет понятно, что параметр «d10» (или «Dv(10)») означает размер (или диаметр) в распределении частиц по размеру, ниже которого содержится 10% от общего объема материала в образце. Точно так же «d90» (или «Dv(90)») означает размер, ниже которого содержится 90% материала.

К порошкам, имеющим диаметры частиц и/или VMD в указанных выше диапазонах, авторы относят тотальный VMD и/или выпускаемый VMD, то есть распределение частиц по размеру при первоначальной загрузке в устройство и/или при их выталкивании из него соответственно.

Размер частиц может быть измерен с помощью стандартного оборудования, например, по методу измерения размера частиц в сухом (или влажном) состоянии, включая технологии сухого диспергирования, доступные от производителей, таких как Sympatec и Malvern.

Предпочтительные формы частиц включают сферическую или по существу сферическую форму, под которой авторы подразумевают, что частицы обладают соотношением сторон менее чем около 20, более предпочтительно менее чем около 10, например, менее чем около 4, и особенно предпочтительно менее чем около 2, и/или могут иметь вариации в радиусах (измеряется от центра тяжести до поверхности частицы), по меньшей мере около 90% частиц, что составляет не более чем около 50% от среднего значения, например, не более чем около 30% от этого значения, например, не более чем около 20% от этого значения.

Тем не менее, частицы могут иметь любую форму, включая частицы неправильной формы (например, в форме «изюма»), игольчатые, дискообразные или прямоугольные частицы. Для несферической частицы размер может быть указан как размер соответствующей сферической частицы, например, того же веса, объема или площади поверхности.

Угол распыления испускаемой (выдаваемой) порошковой композиции по данному изобретению из аппликаторного и/или дозирующего устройства предпочтительно должен быть менее чем около 90°.

Композиции по данному изобретению могут быть составлены с дополнительными активными ингредиентами, такими как те, которые известны для лечения симптомов отмены опиоидов, такие как лофексидин, и/или частичные антагонисты опиоидов, которые применяются при лечении опиоидной зависимости, например, бупренорфин (см. *выше*).

Соответственно, совместное введение по меньшей мере одного (предпочтительно полного) опиоидного антагониста, как описано выше, вместе с таким средством для лечения симптомов отмены опиоидов (например, лофексидином или бупренорфином) может способствовать устранению сильных симптомов отмены, что можно наблюдать при введении композиции по данному изобретению в отсутствие такого соединения.

Таким образом, композиции по данному изобретению могут быть предоставлены вместе с соединением, которое пригодно для лечения симптомов отмены опиоидов (таким как лофексидин или бупренорфин, или фармацевтически приемлемой (например, HCl) солью любого соединения, при этом последнее соединение/лечение включено в композицию (т.е. представлено в виде единой фармацевтической композиции, включающей оба активных ингредиента). В альтернативном варианте, композиции по данному изобретению можно вводить совместно с отдельной композицией, содержащей соединение, пригодное для применения при лечении симптомов отмены опиоидов (такое как лофексидин или бупренорфин), или его соль.

Таким образом, дополнительно предлагается фармацевтический препарат, содержащий композицию по данному изобретению, как определено выше, которая дополнительно включает соединение, пригодное для применения при лечении симптомов отмены опиоидов (такое как лофексидин или бупренорфин), или его фармацевтически приемлемую соль, такой препарат далее упоминается как «комбинированный препарат».

Кроме того, предлагается способ приготовления комбинированного препарата, как определено выше, который включает объединение опиоидного антагониста, как определено выше, и соединения, которое является пригодным для лечения симптомов отмены опиоидов (например, лофексидина, бупренорфина или их соли) вместе с другими ингредиентами композиции по данному изобретению и, необязательно, загрузку в контейнер, предназначенный для использования как составная часть аппликаторного устройства или вместе с ним (например, прикрепленный к аппликаторному устройству), как описано выше.

В таком случае комбинированный препарат может иметь такие же или подобные физические свойства, как те, которые описаны выше для композиций по данному изобретению, которые не включают соединение, пригодное для лечения симптомов отмены опиоидов, в отношении которых соответствующие описания включены в данный документ посредством ссылки.

В еще одном аспекте данного изобретения также предлагается набор частей, включающий следующие компоненты (А) и (В):

(А) композиция по данному изобретению; и

(В) фармацевтическая композиция, включающая соединение, которое является пригодным для лечения симптомов отмены опиоидов (например, лофексидин или бупренорфин), или его фармацевтически приемлемая соль в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем,

при этом композиции (А) и (В) необязательно загружают или их готовят для загрузки в отдельные контейнеры, при этом эти контейнеры предназначены для использования как составная часть аппликаторных устройств или вместе с ними (например, прикрепленные к аппликаторным устройствам), или отдельно от аппликаторных устройств, которые являются пригодными для введения композиций в полость носа, например, как описано выше.

В таком случае фармацевтическая композиция, включающая лечение симптомов отмены опиоидов, описанное выше в пункте (В), может иметь те же самые или подобные физические свойства, что и те, которые описаны выше для композиции по данному изобретению, в том числе в пункте (А) выше. Например, фармацевтическая композиция, включающая лечение симптомов отмены опиоидов, может быть представлена в виде порошка, содержащего частицы с размером частиц, аналогичным упомянутым выше для композиций по данному изобретению.

В соответствии с еще одним аспектом данного изобретения предлагается способ изготовления набора частей, как определено выше, который включает соединение компонента (А), как определено выше, в связь с компонентом (В), как определено выше, таким образом обеспечивая пригодность сочетанного введения двух компонентов между собой.

Как указывалось выше, под термином «соединение двух компонентов в связь между собой», авторы подразумевают, что компоненты (А) и (В) из набора частей могут быть:

(i) представлены в виде отдельных лекарственных форм (т.е. независимо друг от друга), которые затем объединяют для применения в сочетании друг с другом в

комбинированной терапии; или

(ii) упакованы и представлены вместе в виде отдельных компонентов «комбинированной упаковки» для применения в сочетании друг с другом в комбинированной терапии.

Таким образом, дополнительно предлагается набор, содержащий:

(I) один из компонентов (A) и (B), описанных в данном документе; а также

(II) инструкции по применению указанного компонента в сочетании с другим из указанных двух компонентов.

Наборы, описанные в данном документе, могут содержать более одной лекарственной формы, содержащей соответствующее количество/дозу опиоидного антагониста/соли, и/или более одного состава, включающего соответствующее количество/дозу соединения, пригодного для лечения симптомов отмены опиоидов, для обеспечения повторного введения дозы. При наличии более чем одной лекарственной формы (содержащей любое активное соединение), такие лекарственные формы могут быть одинаковыми или могут быть различными с точки зрения дозы любого соединения, химического состава (составов) и/или физической формы (форм).

Что касается наборов частей, описанных в настоящем документе, под «введением в сочетании с» авторы подразумевают, что соответствующие составы, содержащие опиоидный антагонист (или его соль) и соединение, пригодное для лечения симптомов отмены опиоидов (или его соль), вводят последовательно отдельно и/или одновременно для лечения соответствующего патологического состояния.

Так, в отношении комбинированного продукта по данному изобретению, термин «введение в сочетании» включает введение (необязательно многократное) двух компонентов комбинированного продукта вместе или достаточно близко по времени для обеспечения благоприятного эффекта для пациента, который является более сильным, чем при введении (необязательно многократном) любой лекарственной формы по отдельности, в отсутствие другого компонента. Определение того, обеспечивает ли комбинация усиленный благоприятный эффект в ходе лечения соответствующего патологического состояния, зависит от патологического состояния, подлежащего лечению или предотвращению, но может быть стандартным образом осуществлено специалистом в данной области техники.

После устранения неотложной ситуации при лечении острой передозировки опиоидов при необходимости или при желании можно вводить дополнительные композиции, содержащие соединение, пригодное для лечения симптомов отмены опиоидов (например, лофексидин или, более предпочтительно, бупренорфин или его

соль). Такие композиции могут быть аналогичны по форме композициям по данному изобретению (и в отношении которых соответствующие описания включены в данный документ посредством ссылки) или иным образом (например, сублингвальные составы).

Когда соединением, пригодным для лечения симптомов отмены опиоидов, является бупренорфин, пригодные дозы могут находиться в диапазоне от около 1 мг до около 32 мг, более предпочтительно от около 5 мг до около 20 мг, в пересчете на свободное основание.

Когда соединением, пригодным для лечения симптомов отмены опиоидов, является лофексидин, пригодные дозы (например, суточные дозы) могут находиться в диапазоне от около 0,1 мг до около 3 мг, например, от около 0,5 мг до около 2 мг, в пересчете на свободное основание.

Везде по тексту, где слово «около» применяется в данном документе в контексте количеств, например, абсолютных количеств, таких как дозы, массы, объемы, размеры, диаметры и т.д., или относительных количеств отдельных компонентов в композиции или компонента композиции (включая концентрации и соотношения), временных рамок и параметров, таких как температура, давление, относительная влажность и т. д., следует понимать, что такие переменные являются приблизительными и, как таковые, могут варьироваться в пределах $\pm 10\%$, например, $\pm 5\%$ и предпочтительно $\pm 2\%$ (например, $\pm 1\%$) от фактических значений, указанных в данном документе. Это имеет место, даже если такие числа представлены в первую очередь в процентах (например, «около 10%» может означать $\pm 10\%$ от числа 10, что составляет от 9% до 11%).

Композиции по данному изобретению имеют то преимущество, что их можно хранить в более широком диапазоне температур, чем композиции предшествующего уровня техники, включая коммерчески доступные (например, в случае налоксона, Наркана). Таким образом, композиции по данному изобретению можно подвергать воздействию низких температур (например, ниже точки замерзания) без влияния на количество опиоидного антагониста, вводимого субъекту. Кроме того, композиции по данному изобретению могут иметь то преимущество, что они физически и химически более стабильны при более высоких температурах, чем такие композиции предшествующего уровня техники.

Композиции по изобретению также имеют значительное преимущество, заключающееся в том, что они обеспечивают более высокую биодоступность опиоидного антагониста по сравнению с композициями предшествующего уровня техники, включая коммерчески доступные (например, в случае налоксона, наркана). Композиции по данному изобретению обеспечивают эту более высокую биодоступность наряду с более

быстрой абсорбцией, что, вероятно, приведет к более быстрому началу действия, чем такие композиции предшествующего уровня техники и/или коммерчески доступные композиции, и, таким образом, удовлетворяют значительную и серьезную медицинскую потребность.

Преимуществом композиций, фармацевтических составов, применений и способов, описанных в данном документе, также может быть то, что для лечения патологических состояний, упомянутых выше, они могут быть более удобными для первого ответчика, врача и/или пациента, могут быть более эффективными, могут быть менее токсичными, могут иметь более широкий спектр активности, могут быть более сильнодействующими, могут вызывать меньшее количество побочных эффектов, могут иметь меньшую вариабельность между пациентами, или могут иметь другие ценные фармакологические свойства по сравнению с аналогичными составами или способами (лечения), известными из уровня техники, предназначенными для применения с целью лечения передозировки опиоидов (или булимии или алкогольной зависимости) или для иного применения.

Данное изобретение проиллюстрировано, но никоим образом не ограничено следующими примерами со ссылкой на прилагаемые графические материалы, на которых: Фигуры 1-7 представляют графические материалы исполнительных устройств, которые можно применять для дозирования композиций по данному изобретению, Фигуры 8 и 9 демонстрируют проникновение налоксона и налмефена соответственно через назальную ткань свиньи в модели *ex vivo*; а на Фигурах 10 и 11 продемонстрированы средние концентрации налоксона в плазме в отношении времени в зависимости от лечения (линейная шкала), полученные в ходе клинического исследования, в разные периоды времени.

Пример 1

Распылительная сушка опиоидных антагонистов с различными сахарами

Налоксона HCl дигидрат (1,199 г; Johnson Matthey, Великобритания) или налмефена HCl (0,600 г; Santa Cruz Biotechnology Inc., США) и налтрексона HCl (0,600 г; Mallinckrodt Inc., США) отдельно смешивали вместе с различными сахарами (5,088 г налоксона и 2,554 г налмефена и налтрексона), которые применяли в качестве материалов-носителей в композиции, и очищенной водой для орошения (56,58 г налоксона и 28,29 г налмефена и налтрексона), и подавали смеси в распылительную сушилку в соответствии с общей процедурой следующим образом.

Твердые ингредиенты взвешивали в стакане, оснащенном магнитной мешалкой, растворяли в воде и подавали в распылительную сушилку (ProCepT, Бельгия), оснащенную ультразвуковой насадкой, работающей с частотой 25 кГц. Скорость подачи

для распылительной сушилки устанавливали на 3,0 г/мин, температуру на входе устанавливали на 180°C, поток газа устанавливали на 300 л/мин, а давление газа в циклоне устанавливали на 1,5 бар.

Порошок, полученный в результате распылительной сушки, собирали и упаковывали в устройства, пригодные для назального введения порошка (назальное устройство для введения однократной дозы для одноразового использования; UDS Monopowder, Aptar Pharma, Франция), с массой наполнения 23 мг. (Для налоксона это составляло разовую дозу 4 мг налоксона (в пересчете на соль HCl).)

Устройства помещали в термосвариваемые алюминиевые пакеты перед хранением в течение 6 месяцев при температуре 40°C и относительной влажности 75%.

После хранения определяли химический состав смесей, высушенных распылительной сушкой, и количество порошка, выпускаемого из устройств после срабатывания.

Данные стабильности налоксона через 6 месяцев (6M) с количеством примесей, выраженным в процентах от родственного вещества (% RS), обобщены для различных сахаридов в Таблице 1 ниже. Исходные значения %RS составляли менее чем 0,1% для всех образцов.

Таблица 1

Сахарид	Мальтитол (Roquette, Франция)	Галактоза (Acros Organics, Бельгия)	Трегалоза (Acros Organics, Бельгия)	Сукралоза (Merck, Германия)	Сахароза (Merck, Германия)
Стабильность 6M (% RS)	2,44	0,20	0,09	5,40	1,04
Выпускаемая доза	2,2 мг	5,3 мг	22,4 мг	4,5 мг	3,8 мг
Сахарид	Изомальт (BENEO- Palatinit, Германия)	Маннитол (Roquette, Франция)	Мальтоза (Merck, Германия)	Лактоза (Acros Organics, Бельгия)	
Стабильность (% RS)	1,27	0,99	4,18	0,07	
Выпускаемая доза	6,1 мг	21,2 мг	3,9 мг	21,4 мг	

Неожиданно некоторые моносахариды, такие как маннит, который ранее применялся в физических смесях вместе с налоксоном, оказались несовместимыми при

применении в этом процессе распылительной сушки (с точки зрения химической стабильности налоксона). Это должно было контрастировать с дисахаридами, такими как лактоза, которые в целом были совместимы.

Кроме того, полисахариды, которые, как известно, имеют более высокий показатель T_g , имеют тенденцию обуславливать выделение более высокой дозы выпускаемого порошка. Физические изменения в результате низкого значения T_g приводили к слеживанию и агрегации порошка в устройствах.

Аналогичная тенденция наблюдалась для налмефена и налтрексона (см. Табл. 2 ниже, где в скобках указаны исходные значения % RS).

Таблица 2

API	Налмефен	Налмефен	Налтрексон	Налтрексон
Сахарид	Лактоза	Маннитол	Лактоза	Маннитол
Стабильность (% RS) 6M 40/75	0,83 (0,77)	1,82 (0,75)	0,33 (0,11)	1,12 (0,08)
Выпускаемая доза	21,7 мг	21,6 мг	20,4 мг	19,3 мг

Пример 2

Физическая стабильность порошков, высушенных распылением

Для оценки физической стабильности и снижения риска кристаллизации при хранении температуру стеклования (T_g) определяли с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и представили в Таблице 3 ниже.

Композиции готовили в основном в соответствии с процедурой, описанной выше в Примере 1, с применением маннита, трегалозы и лактозы в качестве материалов-носителей.

Для лактозы измеряли истинное значение T_g , а также состав, подвергнутый уравниванию в четырех различных условиях относительной влажности при 25°C (10%, 20%, 30% и 40% относительной влажности) (хотя 30% не регистрировались). Для маннита и трегалозы T_g измеряли в момент получения («окружающая среда») и после сушки («высушенный»).

Для высушенных образцов крышку ампулы DSC автоматически пробивали непосредственно перед началом цикла DSC, в результате чего получали отверстие диаметром около 0,3 мм. Цель этого состояла в том, чтобы позволить любой оставшейся влаге испариться до того, как будет достигнута температура стеклования для сухого состава. Следовательно, это значение T_g соответствует истинному значению T_g без вмешательства доступных пластификаторов, таких как вода.

Для образцов, уравновешенных при различных значениях относительной влажности, крышка DSC была газонепроницаемой на протяжении всего цикла DSC. Образцы готовили, как описано выше.

Таблица 3

Композиция	RH (%)	Tg (°C)
Маннитол	Высушенный	-
	Окружающая среда	-
Трегалоза	Высушенный	119
	Окружающая среда	51
Лактоза	Высушенный	115
	10	60
	20	57
	30	52
	40	36

В результате применения трегалозы или лактозы в качестве материалов-носителей получали полностью аморфные композиции, в отличие от маннита, который, по-видимому, кристаллизовался в распылительной сушилке, поскольку значение Tg не было возможности обнаружить, а содержание воды было ниже 1%.

Пример 3

Оценка ex-vivo абсорбции налоксона и налмефена слизистой оболочкой носа

Для создания ex vivo модели абсорбции слизистой оболочки носа с использованием иссеченной назальной ткани свиньи применяли стандартную установку ячеек статической диффузии (Franz).

Растворы, содержащие дигидрат налоксона HCl, налмефена HCl, хлорид бензалкония (Sigma-Aldrich Sweden AB), монолаурат сахарозы (IMCD Nordic AB) и/или полисорбат 80 (Croda Nordica AB), готовили по стандартным методикам, чтобы получить составы в соответствии с Таблицей 4 ниже. Добавляли фосфатно-калиевый буфер (Sigma-Aldrich Sweden AB) для получения pH, указанного в Таблице 4 ниже.

Таблица 4

Состав	1	2	3	4	5	6	7	8
налоксон (мг/мл)	5		5	5	5	5	5	5
налмефен (мг/мл)		5	5	5	5	5	5	5
хлорид бензалкония (мг/мл)	0,1	0,1	0,1					
монолаурат сахарозы (мг/мл)					0,4	2		
полисорбат 80 (мг/мл)							2	
pH	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	6,5

Диффузию через ткань измеряли через 7 часов, а проникновение продемонстрировано как средний (три повтора) кумулятивный транспорт (мкг/см²; с SD)

на Фигурах 8 и 9 для налоксона и налмефена соответственно.

Как для налоксона, так и для налмефена несколько более высокие кажущиеся коэффициенты проникновения (P_{app}) наблюдались в Составах 7 и 8, которые содержали полисорбат 80 и большее количество pH буфера, соответственно. В случае хлорида бензалкония или монолаурата сахарозы не наблюдалось соответствующего усиления абсорбции.

Пример 4

Налоксонсодержащая композиция В

Общую процедуру, описанную в Примере 1, применяли для получения высушенной распылением композиции из налоксона HCl дигидрата (1,199 г) вместе с моногидратом α -D-лактозы (5,026 г; DFE Pharma Germany), монолауратом сахарозы D-1216 (0,062 г; Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Япония).

Композиция В содержала разовую дозу налоксона 4 мг (в пересчете на соль HCl).

Устройства перед применением помещали в термосвариваемые алюминиевые пакеты (Protective Packaging, Великобритания).

Геометрическое распределение частиц по размерам (PSD) измеряли с помощью Malvern Mastersizer 2000 (Malvern Panalytical Ltd, Великобритания) а аэродинамическое распределение частиц по размерам (aPSD) измеряли с помощью импактора быстрого скрининга (FSI, Copley Scientific, Великобритания). PSD: $d_{10} = 15$ мкм и $d_{90} = 55$ мкм; $aPSD < 5$ мкм = 0%.

Общий метод измерения PSD: от 80 до 100 мг образца диспергировали в 5 мл силиконового масла и хорошо перемешивали перед обработкой ультразвуком в течение 20–30 секунд. Было проведено три измерения раствора с помощью Malvern Mastersizer 2000 (Malvern Panalytical Ltd., Великобритания).

Общий метод измерения aPSD: Нагруженное устройство приводили в действие в импакторе быстрого скрининга (FSI, Copley Scientific, Великобритания), оснащенном пригодным адаптером, расширительной грушей и вставкой 10 микрон. Поток довели до $30 \pm 0,5$ л/мин. Результаты представлены как масса тонкодисперсных частиц (FPM) в %, извлеченных на этапе фильтрации (< 5 мкм).

Пример 5

Налоксонсодержащие композиции А, С и D

Ту же самую общую процедуру, которая описана выше в Примере 4, применяли для приготовления трех дополнительных порошков, высушенных распылением, с составами, соответствующими приведенной ниже Таблице 5.

Таблица 5

Налоксонсодержащая композиция А	
Компонент	Количество в партии (г)
Налоксона HCl дигидрат	1,199
α -D-лактозы моногидрат	5,088
Вода для орошения	56,580
Всего	62,867
Налоксонсодержащая композиция С	
Компонент	Количество в партии (г)
Налоксона HCl дигидрат	1,199
α -D-лактозы моногидрат	4,469
Коллидон 30 (BASF, Германия)	0,619
Вода для орошения	56,580
Всего	62,867
Налоксонсодержащая композиция D	
Компонент	Количество в партии (г)
Налоксона HCl дигидрат	2,398
α -D-лактозы моногидрат	3,889
Вода для орошения	56,580
Всего	62,867

Композиции А и С содержали разовые дозы налоксона 4 мг, а Композиция D содержала разовую дозу налоксона 8 мг (каждая в расчете на соль HCl). PSD и aPSD анализировали с помощью общего метода, описанного выше в Примере 4 (результаты см. в Таблице 6 ниже).

Таблица 6

Композиция	A	C	D
d10 (мкм)	15	17	17
d90 (мкм)	44	57	58
% < 5 мкм	0	0	0

Пример 6

Налоксон, вводимый интраназально — фармакокинетическое исследование (здоровые добровольцы)

Клиническое исследование фазы I было проведено для определения биодоступности четырех исследуемых назальных порошков налоксона (полученных, как описано в Примерах 4 и 5 выше) по сравнению с эталонным коммерческим продуктом НАРКАН (NARCAN®), назальный спрей («Ref»; гидрохлорид налоксона, жидкий назальный спрей, 4 мг; Adapt Pharma, Inc., Рэднор, Пенсильвания, США).

Исследование представляло собой одноцентровое, открытое, рандомизированное, перекрестное исследование относительной биодоступности одной дозы с 5 видами лечения у здоровых добровольцев. Каждый субъект получал один из четырех порошков,

содержащих налоксон (Композиции от А до D), а также Ref в последовательности в соответствии с заранее установленной рандомизационной схемой, разделенной периодом вымывания минимум 24 часа.

Субъекты были рандомизированы непосредственно перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства (ИМР) или Ref (если он применялся). Сгенерированная компьютером рандомизационная схема использовалась для распределения номеров субъектов на 1 из 10 последовательностей лечения (в соответствии со сбалансированным дизайном Уильямса), при этом 2 субъекта получали каждую последовательность лечения.

48 субъектов были отобраны для включения в исследование за 28 дней до введения дозы. 21 подходящий субъект (здоровые мужчины и небеременные, не кормящие, женщины в возрасте от 18 до 55 лет с индексом массы тела от 18,0 до 32,0 кг/м²) был госпитализирован в клиническое отделение вечером накануне введения ИМР (День -1) и оставался на месте до выписки, которую проводили через 24 часа после последней дозы (после получения всех 5 видов лечений).

Субъекты получали ИМР или Ref утром в Дни 1, 2, 3, 4 и 5 с соответствующим интервалом между субъектами, основанным на логистических требованиях (примерно 10 минут). ИМР вводили в разные ноздри каждый день дозирования, начиная с левой ноздри в День 1. Телефонный звонок с целью последующего наблюдения осуществляли через 3-5 дней после последней дозы, чтобы убедиться в отсутствии нарушений в состоянии здоровья и самочувствии субъектов.

Из 21 субъекта, которые были включены в исследование, все получили ИМР. Для целей анализа все субъекты (21 субъект) были включены в выборку для оценки безопасности, набор данных для анализа безопасности и выборку для анализа РК. 1 профиль был исключен из набора данных для фармакокинетического анализа из-за неправильного введения дозы, так что 20 субъектов завершили исследование и были включены в набор данных для фармакокинетического анализа.

Концентрации налоксона в плазме анализировали с помощью методов некомпартментного анализа для получения оценок стандартных фармакокинетических параметров, как указано ниже:

Параметр	Определение
AUC(0-t)	площадь под кривой от времени 0 до последней измеряемой концентрации
AUC(0-inf)	площадь под кривой от времени 0, экстраполированная до бесконечности

AUCExtrap	процент AUC(0-inf), экстраполированный за пределы последней измеряемой концентрации
Cmax	максимальная наблюдаемая концентрация
Tlag	время до первой измеряемой концентрации
Tmax	время максимальной наблюдаемой концентрации
Лямбда-z	наклон фазы кажущегося полувыведения
T1/2	кажущийся период полувыведения
AUC(0-4 min)	площадь под кривой от времени 0 до 4 мин (0,067 ч) после введения дозы
AUC(0-10 min)	площадь под кривой от времени 0 до 10 мин (0,17 ч) после введения дозы
AUC(0-30 min)	площадь под кривой от времени 0 до 30 мин (0,5 ч) после введения дозы

Оценка параметров безопасности включала анализ нежелательных явлений (АЕ), интраназальную переносимость, оценки лабораторных параметров, показатели жизненно важных функций, электрокардиограмму (ЭКГ) и данные физического осмотра.

Логарифмически преобразованные параметры экспозиции (AUC и Cmax) сравнивали со стандартными методами оценки относительной биодоступности с применением процедуры SAS Software PROC MIXED. Единая модель смешанных эффектов была подобрана для каждого параметра, чтобы получить оценки соотношений геометрических средних (GMR) и соответствующих доверительных интервалов (CI) для всех сравнений видов лечения, представляющих интерес. Модели включали термины для фактически полученного лечения, день исследования (т.е. период) и запланированную последовательность, подобранную как фиксированные эффекты, а также субъект в последовательности, подобранный как случайный эффект. Результаты были представлены в обратном преобразовании к линейной шкале. Интерес представляли следующие сравнения:

- Относительная биодоступность по сравнению с Ref: определяли IMP:Ref GMR для AUC(0-t), AUC(0-inf) и Cmax.
- Ранняя экспозиция по сравнению с Ref: определяли IMP:Ref GMR для AUC(0-0-4 min), AUC(0-10 min) и AUC(0-30 min).
- Дозовая пропорциональность составов IMD: определяли 8 мг:4 мг GMR для AUC(0-t), AUC(0-inf) и Cmax и нормализовали дозу.

Результаты

Среднеарифметические концентрации налоксона в плазме в отношении времени в зависимости от лечения (линейная шкала) продемонстрированы на Фигурах 10 и 11 (первые пять часов и первый час после введения соответственно) и описаны в Таблице 7 ниже. Средние геометрические концентрации налоксона в плазме в отношении времени в

зависимости от лечения (полулогарифмическая шкала) описаны в Таблице 7 ниже.

Таблица 7

Композиция	A	B	C	D	Ref
N	19	20	20	20	20
AUC(0-t) (нг.ч/мл) ^a	10,7 (24,8)	14,7 (18,5)	10,9 (27,6)	16,9 (35,9)	7,99 (44,1)
AUC(0-inf) (нг.ч/мл) ^a	10,8 (25,3) [n=18]	14,8 (18,6)	11,1 (28,7)	17,1 (35,9)	8,06 (44,6)
AUC _{Extrap} (%) ^a	0,955 (50,5) [n=18]	0,688 (43,9)	1,254 (79,7)	0,865 (106,0)	1,240 (58,0)
C _{max} (нг/мл) ^a	8,43 (44,2)	15,6 (46,5)	8,94 (35,4)	12,1 (45,4)	5,67 (55,8)
T _{lag} (h) ^b	0,000 (0,00-0,033)	0,000 (0,00-0,00)	0,000 (0,00-0,034)	0,000 (0,00-0,034)	0,000 (0,00-0,035)
T _{max} (h) ^b	0,3333 (0,108- 0,667)	0,2500 (0,117- 0,500)	0,2500 (0,118- 0,500)	0,3333 (0,167- 0,667)	0,3333 (0,117- 0,502)
Лямбда-z (1/ч) ^c	0,59019 (20,9) [n=18]	0,57066 (20,6)	0,53326 (31,7) [n=18]	0,50483 (20,0) [n=18]	0,52148 (24,7) [n=19]
T _{1/2} (ч) ^c	1,243 (30,0) [n=18]	1,269 (22,8)	1,471 (43,6) [n=18]	1,425 (20,0) [n=18]	1,404 (23,2) [n=19]

N: количество субъектов в наборе данных; n: количество субъектов с наблюдением.

^aсреднее геометрическое (геометрическое CV%); ^bмедиана (диапазон); ^cсреднее арифметическое (арифметическое CV%)

Анализ относительной биодоступности (GMR, 90% CI) приведен в Таблице 8 ниже.

Таблица 8

Сравнение	AUC(0-t) (%)	AUC(0-inf) (%)	C _{max} (%)
A:Ref	136,23 (122,64, 151,33)	135,47 (121,33, 151,26)	149,56 (125,75, 177,87)
B:Ref	184,47 (166,36, 204,55)	183,89 (165,28, 204,60)	274,68 (231,63, 325,74)
C:Ref	136,37 (122,99, 151,22)	136,91 (122,58, 152,92)	157,57 (132,88, 186,86)
D:Ref	211,37 (190,62, 234,38)	213,61 (191,25, 238,58)	213,07 (179,68, 252,67)

Все IMP продемонстрировали значительно более высокую общую и пиковую экспозицию налоксона в плазме, чем Ref. Композиция В продемонстрировала самую высокую относительную биодоступность по сравнению с составами 4 мг, с примерно на 84 % более высокими значениями AUC и на 175 % более высокими значениями C_{max}, чем

в среднем по Ref (следует отметить, что состав D включал 8 мг гидрохлорида налоксона, что вдвое больше, чем в других составах). IMP, A, B, C и D, также продемонстрировали более низкую вариабельность между пациентами (CV) по параметрах общей и пиковой экспозиции, чем Ref (см. Таблицу 7).

Таблицы 9 и 10 ниже демонстрируют описательную статистику частичных AUC налоксона (как среднее геометрическое; геометрическое CV%) в зависимости от лечения на абсолютной (Таблица 9) и относительной (Таблица 10) основе.

Таблица 9

Композиция	A	B	C	D	Ref
AUC(0-4 min) (нг.ч/мл) ^a	0,0412 (149,1)	0,0895 (175,4)	0,0469 (159,6)	0,0543 (262,7)	0,0238 (186,5)
AUC(0-10 min) (нг.ч/мл) ^a	0,450 (90,7)	0,991 (87,8)	0,479 (90,2)	0,550 (104,9)	0,267 (103,7)
AUC(0-30 min) (нг.ч/мл) ^a	2,70 (46,1)	4,82 (42,9)	2,89 (43,6)	3,86 (52,3)	1,88 (60,8)

Таблица 10

Сравнение	AUC(0-4 min) (%)	AUC(0-10 min) (%)	AUC(0-30 min) (%)	AUC(0-t) (%)
A:Ref	174,56 (109,45, 278,41)	167,04 (122,05, 228,59)	144,29 (120,63, 172,59)	136,23 (122,64, 151,33)
B:Ref	376,43 (237,87, 595,70)	370,69 (272,29, 504,64)	256,89 (215,41, 306,36)	184,47 (166,36, 204,55)
C:Ref	197,03 (124,51, 311,80)	179,25 (131,67, 244,03)	153,80 (128,96, 183,41)	136,37 (122,99, 151,22)
D:Ref	228,33 (144,28, 361,33)	205,89 (151,24, 280,30)	205,54 (172,35, 245,12)	211,37 (190,62, 234,38)

Все IMP продемонстрировали значительно более высокую экспозицию налоксона в плазме, чем Ref, в течение первых 4, 10 и 30 минут после введения дозы. Для композиции B начальные частичные AUC GMR были намного выше, чем соответствующая AUC(0-t) GMR для этого IMP, что указывает на более высокую начальную скорость абсорбции из этой композиции, чем с Ref.

Анализ пропорциональности доз IMP в качестве нормированных по дозе GMR (90% CI; 8 мг:4 мг; D:A) приведен в Таблице 11 ниже.

Таблица 11

Сравнение	AUC(0-t) (%)	AUC(0-inf) (%)	Cmax (%)
D:A	77,58 (69,84, 86,17)	78,84 (70,46, 88,21)	71,23 (59,90, 84,72)

Для масштабированных точечных оценок D:A GMR для AUC(0-t), AUC(0-inf) и Cmax, 90% CI полностью находились ниже 100%.

Все IMP продемонстрировали значительно более высокую экспозицию налоксона, чем Ref. Композиции A, B, C и D продемонстрировали примерно на 36%, 84%, 37% и 112% более высокую общую экспозицию, соответственно, по сравнению с Ref, при этом пиковая экспозиция (Cmax) была на 50%, 175%, 58% и 113% выше в среднем соответственно (еще раз следует отметить, что композиция D содержала 8 мг гидрохлорида налоксона, что в два раза превышает количество в других композициях).

Межсубъектная вариабельность по общим параметрам экспозиции AUC(0-t), AUC(0-inf) и Cmax была ниже после введения композиций A, B, C и D по сравнению с Ref.

Как отчетливо видно из Фигуры 10 и, что более отчетливо, из Фигуры 11, наблюдалась быстрая абсорбция всех составов со средними значениями Tmax между 0,250 и 0,333 ч. Ранняя экспозиция (в контексте AUC(0-4 min), AUC(0-10 min) и AUC(0-30 min)) была выше для всех IMP, по сравнению с Ref. Абсорбция была наиболее быстрой для композиции B, с точечными оценками, указывающими на более чем на 270% более высокую экспозицию по сравнению с Ref в течение первых 10 минут после введения дозы. Этот результат является впечатляющим и совершенно неожиданным по всем причинам, описанным выше.

Выведение налоксона было одинаковым для всех составов со средними арифметическими значениями конечного T1/2 от 1,243 до 1,471 ч.

Назальное введение порошка налоксона во всех дозах считалось безопасным и хорошо переносимым в условиях исследования.

В этом исследовании не было зарегистрировано ни SAE, ни тяжелых АЕ, ни АЕ, приводящих к выбыванию субъекта из исследования, а профили АЕ были аналогичны предыдущим исследованиям эталонного назального спрея у здоровых добровольцев. Наиболее частыми АЕ были воспаление слизистой оболочки носа, головная боль и головокружение. Все АЕ были легкими по степени тяжести, и в целом профиль безопасности IMP надлежаще соответствовал предыдущему опыту применения налоксона гидрохлорида у здоровых добровольцев, и не было зарегистрировано никаких данных, вызывающих какие-либо опасения по поводу безопасности.

Пример 7

Физическая стабильность высушенных распылением порошков, содержащих декстрины

Общую процедуру, описанную выше в Примере 1, применяли для приготовления двух составов со следующими композициями (проценты приведены по массе от общей композиции):

Композиция X

Налоксон HCl (35%), 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин (Cavasol W7, HP Pharma, Wacker, Германия; 53%), лактоза (Merck, Германия; 10%) и Tween 20 (Croda Nordica AB, Швеция; 1%)

Композиция Y

Налоксон HCl (17%), мальтодекстрин (Glucidex IT 12 DE, Roquette, Франция; 72%), лактоза (10%), монолаурат сахарозы (1%).

Был проведен эксперимент, аналогичный описанному выше в Примере 2, для измерения физической стабильности композиций X и Y при различных значениях относительной влажности в виде значений Tg. Результаты представлены ниже в Таблице 12.

Таблица 12

Композиция	RH (%)	Tg (°C)
X	Высушенный	152
	11	128 / 97
	22	108 / 78
	33	96 / -
	43	81 / 52
Y	Высушенный	158 / -
	11	156 / 97
	22	142 / 85
	33	128 / 70
	43	107 / 51

Оба декстрина повышали Tg по сравнению с композициями, содержащими только лактозу в качестве материала-носителя, обеспечивая приемлемую выделяемую дозу даже после 24-72 часов хранения при 80 °C. Множественные значения Tg, представленные в Таблице 10, указывают на то, что соответствующие композиции были не полностью гомогенными, а скорее областями с повышенной концентрацией полисахарида с более высокой молекулярной массой, которые были отделены от областей низкомолекулярных соединений.

Проведенные впоследствии тесты на растворение также продемонстрировали, что высокие концентрации мальтодекстрина не влияют на растворение налоксона.

Пример 8Химическая стабильность высушенных распылением порошков, содержащих декстрины

С целью анализа химической стабильности налоксона под действием декстринов и смесей лактоза/декстрин, образцы готовили в соответствии с общей процедурой, как описано в Примере 1 выше. Композиции (проценты приведены по массе от общей композиции) представлены в Таблице 13.

Данные химической стабильности налоксона через 3 и 6 месяцев при 40 °C/75% RH, с количествами примесей, выраженными в процентах от родственного вещества (% RS), обобщены для различных композиций в Таблице 13 ниже. Все исходные значения % RS составляли менее чем 0,1%.

Таблица 13

Композиция	3М	6М
Налоксон HCl (17%) Лактоза (83%)	0,38 (0,10)	0,07 (0,04)
Налоксон HCl (17%) Лактоза (82%) Монолаурат сахарозы (1%)	0,34 (0,09)	0,19 (0,06)
Налоксон HCl (17%) 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин (82%) Монолаурат сахарозы (1%)	0,75 (0,62)	3,40 (3,40)
Налоксон HCl (17%) 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин (58%) Лактоза (24%) Монолаурат сахарозы (1%)	0,09 (0,06)	0,24 (0,21)
Налоксон HCl (35%) 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин (64%) Монолаурат сахарозы (1%)	0,45 (0,42)	3,05 (3,05)
Налоксон HCl (35%) 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин (45%) Лактоза (19%) Монолаурат сахарозы (1%)	0,12 (0,09)	0,71 (0,68)
Налоксон HCl (17%) Мальтодекстрин 12DE (82%) Монолаурат сахарозы (1%)	0,39 (0,24)	0,29 (0,29)
Налоксон HCl (17%) Мальтодекстрин 12DE (63%) Лактоза (19%) Монолаурат сахарозы (1%)	0,12 (0,05)	0,05 (0,05)
Налоксон HCl (35%) Мальтодекстрин 12DE (64%) Монолаурат сахарозы (1%)	0,29 (0,29)	0,28 (0,28)

Налоксон HCl (35%)		
Мальтодекстрин 12DE (45%)		
Лактоза (19%)		
Монолаурат сахарозы (1%)	0,13 (0,10)	0,11 (0,08)

Цифры в скобках в Таблице 13 представляют собой % RS за вычетом этого значения, измеренного для примеси E (Imp E), которая представляет собой задокументированную примесь, родственную с налоксоном (димер). В этом исследовании Imp E, по-видимому, образуется во время подготовки образца перед анализом, что неконтролируемым образом влияет на общее значение % RS и препятствует обнаружению тенденций незначительной деградации.

Из Таблицы 13 видно, что декстрины неожиданно вызывают разложение налоксона, но добавление лактозы смягчает этот эффект.

Пример 9

Налмефенсодержащие композиции E, F и G

Ту же самую общую процедуру, которая описана выше в Примерах 1 и/или 4, применяли для приготовления трех порошков, высушенных распылением, содержащих налмефен, с композициями в соответствии с приведенной ниже Таблицей 14. В этом и следующем примерах налмефен был получен от компании Mallinckrodt Inc., США.

Таблица 14

Налмефенсодержащая композиция E	
Компонент	Количество в партии (г)
Налмефен HCl	3,106
α -D-лактозы моногидрат	18,162
Монолаурат сахарозы	0,206
Вода для орошения	193,257
Всего	214,731
Налмефенсодержащая композиция F	
Компонент	Количество в партии (г)
Налмефен HCl	3,004
α -D-лактозы моногидрат	4,188
Мальтодекстрин 12DE	12,713
Монолаурат сахарозы	0,199
Вода для орошения	178,852
Всего	198,956
Налмефенсодержащая композиция G	
Компонент	Количество в партии (г)
Налмефен HCl	3,284
α -D-лактозы моногидрат	9,158
Мальтодекстрин 12DE	31,298
Монолаурат сахарозы	0,218
Вода для орошения	395,620
Всего	439,578

Композиции Е и F содержали разовые дозы налмефена 3 мг, а Композиция G содержала разовую дозу налмефена 3 мг, но в половинной концентрации и с двойной массой наполнения (каждая из которых была рассчитана как свободное основание). PSD и aPSD анализировали с помощью общего способа, описанного выше в Примере 4 (результаты см. в Таблице 15 ниже).

Таблица 15

Композиция	Е	F	G
d10 (мкм)	18	20	19
d90 (мкм)	51	66	65
% <5 мкм	0	0	0

При применении способа, описанного выше в Примере 2, все композиции демонстрировали стеклование при температуре около 60°C в условиях температуры окружающей среды. Тем не менее, Композиция Е продуцировала крупную кристаллизацию при температуре чуть выше 100 °C, чего не наблюдалось в композициях F и G, содержащих мальтодекстрин. Кроме того, Композиция Е подвергалась кристаллизации при комнатной температуре и относительной влажности 60%, чего не наблюдалось в Композициях F и G.

Пример 10

Химическая стабильность высушенных распылением порошков, содержащих налмефен

Образцы готовили с помощью общей процедуры, по существу, как описано в Примерах 1 и/или 4 выше. Композиции (проценты приведены по массе от общей композиции) представлены в Таблице 16 ниже.

Данные химической стабильности налмефена через 3 и 6 месяцев при 40°C/75% RH, с количествами примесей, выраженными в процентах от родственного вещества (% RS), обобщены для различных композиций в Таблице 16 ниже. Все исходные значения % RS составляли менее чем 0,1%.

Таблица 16

Композиция	3М	6М
Налмефен HCl (15%, 0,45 г) Лактоза (84%) Монолаурат сахарозы (1%)	0,14	0,05
Налмефен HCl (15%, 0,45 г) Мальтодекстрин 12DE (64%) Лактоза (20%) Монолаурат сахарозы (1%)	0,10	0,00
Налмефен HCl (15%, 0,45 г) Мальтодекстрин 12DE (74%)	0,11	0,07

Лактоза (10%) Монолаурат сахарозы (1%)		
Налмефен HCl (7,5%, 0,225 г) Мальтодекстрин 12DE (71,5%) Лактоза (20%) Монолаурат сахарозы (1%)	0,16	0,00

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция, пригодная для назальной доставки опиоидного антагониста, содержащая фармакологически эффективное количество опиоидного антагониста, алкилсахарид и фармацевтически приемлемый материал-носитель.

2. Композиция по п. 1, имеющая форму сухого порошка.

3. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что распределение частиц по размеру включает d_{10} , что превышает около 3 мкм.

4. Композиция по п. 2 или 3, отличающаяся тем, что порошок имеет распределение частиц по размеру, которое включает средний диаметр по объему в диапазоне от около 10 мкм до около 100 мкм.

5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанный опиоидный антагонист представляет собой налоксон, налмефен или налтрексон.

6. Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что указанный опиоидный антагонист представляет собой налоксон.

7. Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что указанный опиоидный антагонист представляет собой налмефен.

8. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанный материал-носитель содержит низкомолекулярный сахарид.

9. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанный сахарид представляет собой дисахарид.

10. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанный материал-носитель содержит декстрин.

11. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанный материал-носитель содержит комбинацию дисахарида и декстрина.

12. Твердая фармацевтическая композиция в форме высушенного распылением порошка, пригодная для назальной доставки опиоидного антагониста, содержащая фармакологически эффективное количество опиоидного антагониста и фармацевтически приемлемый материал-носитель, как определено в п. 11.

13. Композиция по п. 12, отличающаяся тем, что порошок имеет распределение частиц по размеру, как определено в п. 3 или п. 4.

14. Композиция по п. 12 или п. 13, отличающаяся тем, что указанный опиоидный антагонист соответствует любому из пп. 5-7.

15. Композиция по пп. 1-11 или композиция по любому из пп. 12-14, но которая дополнительно включает алкилсахарид, при этом указанный алкилсахарид содержит сложный эфир сахарозы.

16. Композиция по п. 15, отличающаяся тем, что указанный сложный эфир сахарозы включает монолаурат сахарозы.

17. Композиция по любому из пп. 9-16, отличающаяся тем, что указанный дисахарид выбирают из группы, состоящей из мальтита, трегалозы, сукралозы, сахарозы, изомальта, мальтозы и лактозы.

18. Композиция по п. 17, отличающаяся тем, что указанный дисахарид содержит лактозу и/или трегалозу.

19. Композиция по любому из пп. 10-18, отличающаяся тем, что указанный декстрин содержит циклодекстрин или мальтодекстрин.

20. Композиция по любому из пп. 9-19, которая содержит одно или большее количество из следующих веществ: моногидрат α -D-лактозы, 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин и/или мальтодекстрин 12DE.

21. Композиция по любому из пп. 11-20, отличающаяся тем, что указанный дисахарид присутствует в количестве от около 15% до около 25% по массе в расчете на общую массу композиции.

22. Композиция по любому из пп. 11-21, отличающаяся тем, что указанный декстрин присутствует в количестве от 40% до около 70% по массе в расчете на общую массу композиции.

23. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что самая низкая измеримая температура стеклования указанной композиции составляет по меньшей мере около 40°C при измерении при относительной влажности до около 35%.

24. Способ изготовления композиции по любому из пп. 2-23, отличающийся тем, что указанный способ включает следующие этапы:

- смешивание вместе опиоидного антагониста и фармацевтически приемлемого материала-носителя и, если он присутствует, алкилсахарида в пригодном летучем растворителе; и

- распылительная сушка смеси из этапа i) с образованием множества частиц, подвергнутых распылительной сушке.

25. Композиция, получаемая в соответствии со способом по п. 24.

26. Назальное аппликаторное устройство, пригодное и/или приспособленное для доставки композиции по любому из пп. 2-23 или 25 в нос, которое содержит или является

дополнением и/или присоединено к резервуару, внутри которого содержится указанная композиция.

27. Способ изготовления аппликаторного устройства по п. 26, который включает способ по п. 24 с последующей загрузкой образованной таким образом композиции в резервуар, размещенный внутри указанного аппликаторного устройства или как дополнение к указанному аппликаторному устройству или прикрепленный к нему.

28. Композиция по любому из пп. 1-23 или 25 для применения в способе лечения передозировки опиоидов.

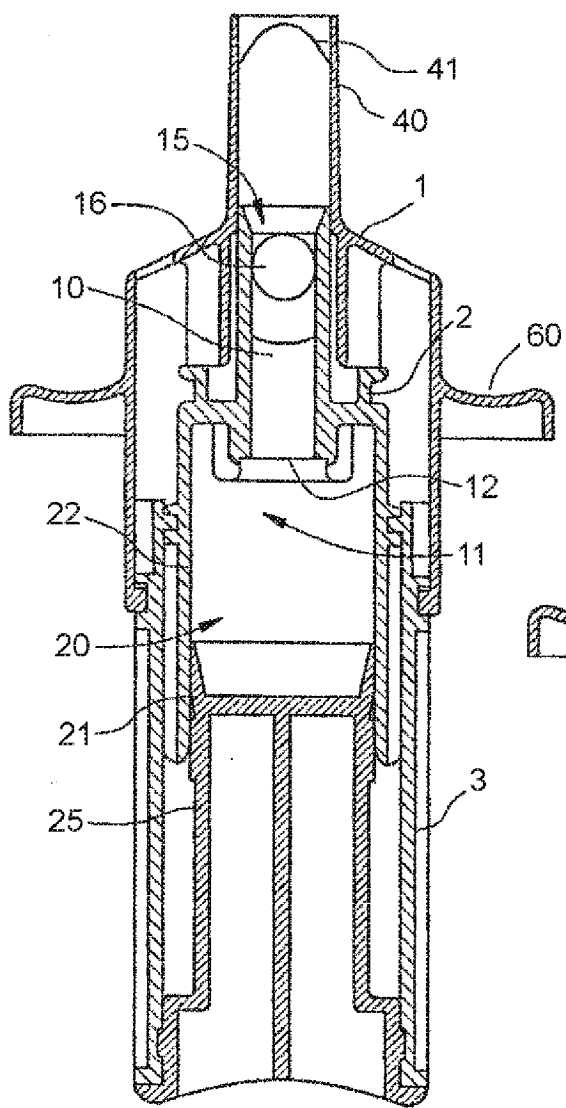
29. Композиция для применения по п. 28, отличающаяся тем, что указанную композицию вводят в нос с помощью аппликатора, как определено в п. 26.

30. Применение композиции по любому из пп. 1-23 или 25 для изготовления лекарственного средства для лечения передозировки опиоидов.

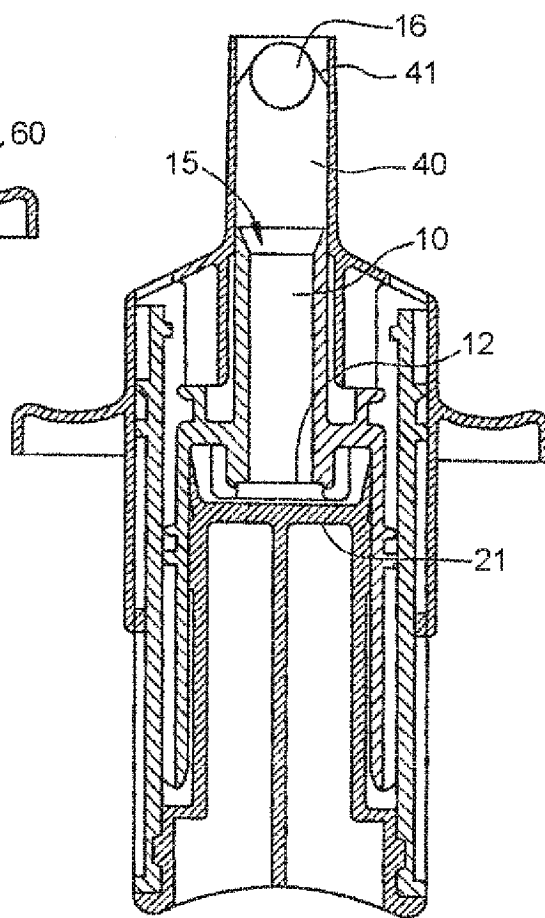
31. Применение по п. 30, отличающееся тем, что указанную композицию вводят в нос с помощью аппликатора, как определено в п. 26.

32. Способ лечения передозировки опиоидов, включающий введение композиции по любому из пп. 1-23 или 25 субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

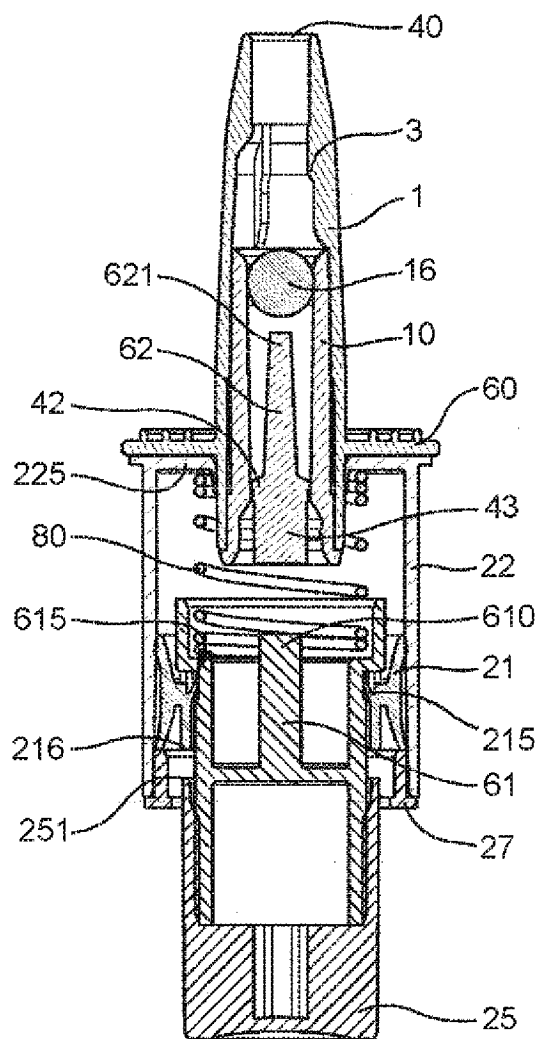
33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанную композицию вводят указанному субъекту с помощью аппликатора, как определено в п. 26.



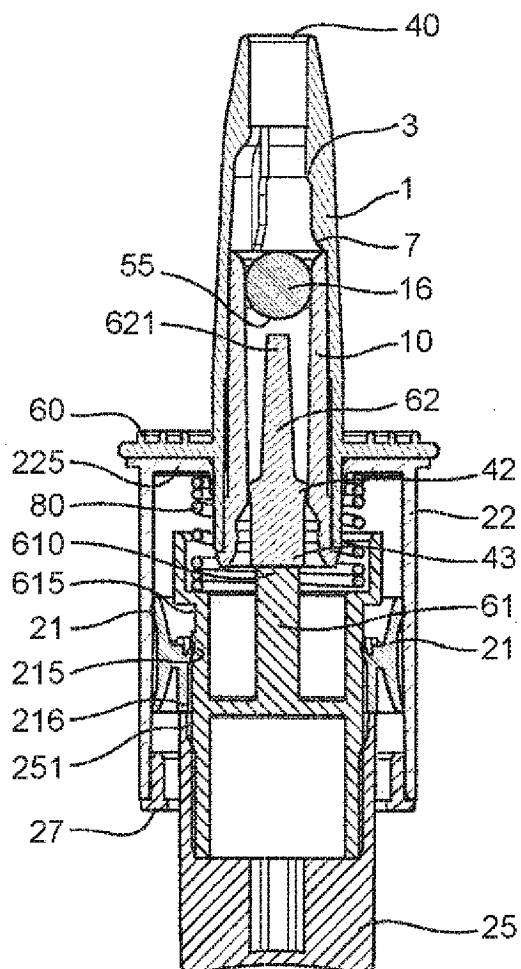
ФИГ. 1



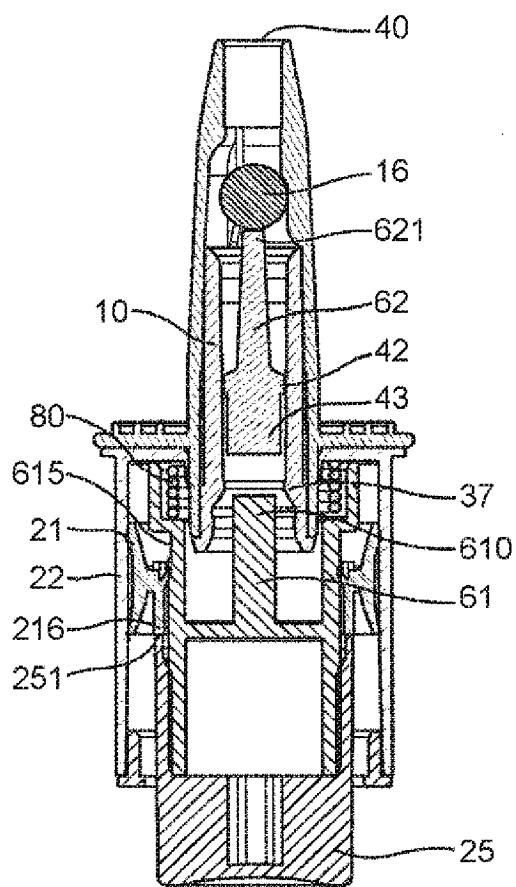
ФИГ. 2



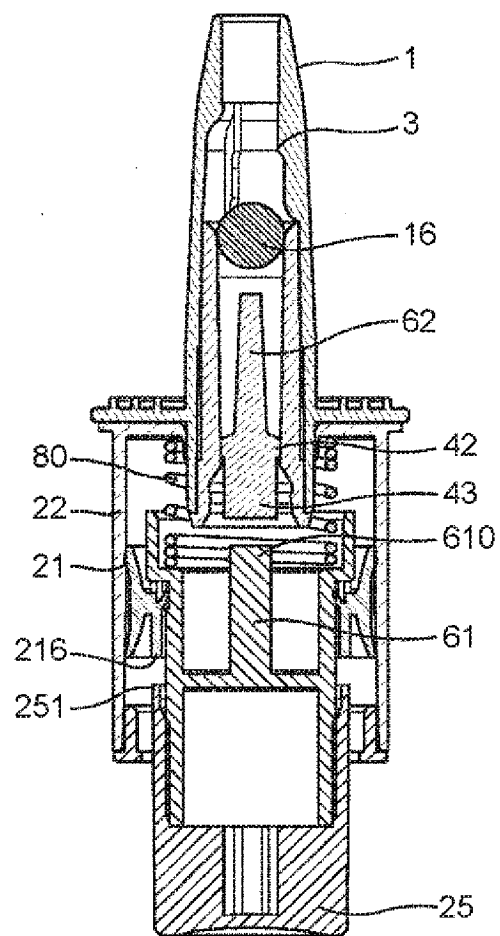
Фиг. 3



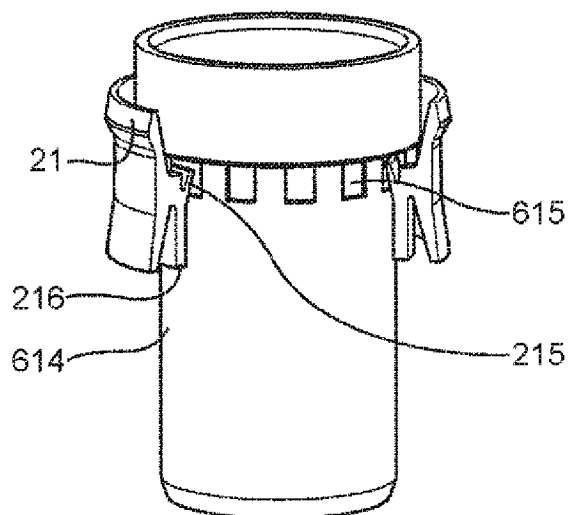
Фиг. 4



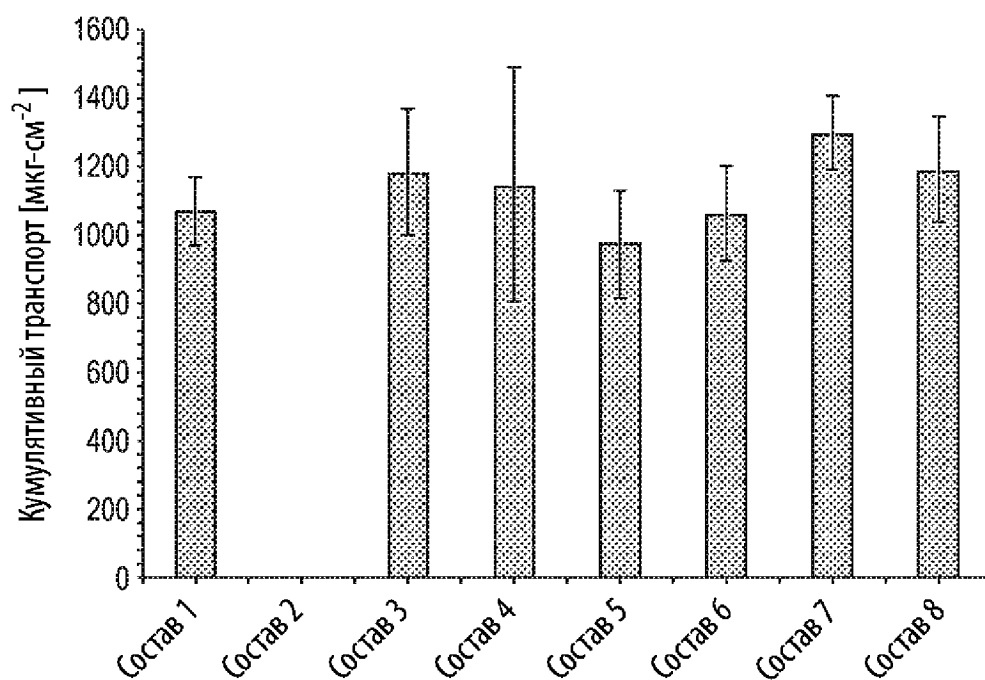
Фиг. 5



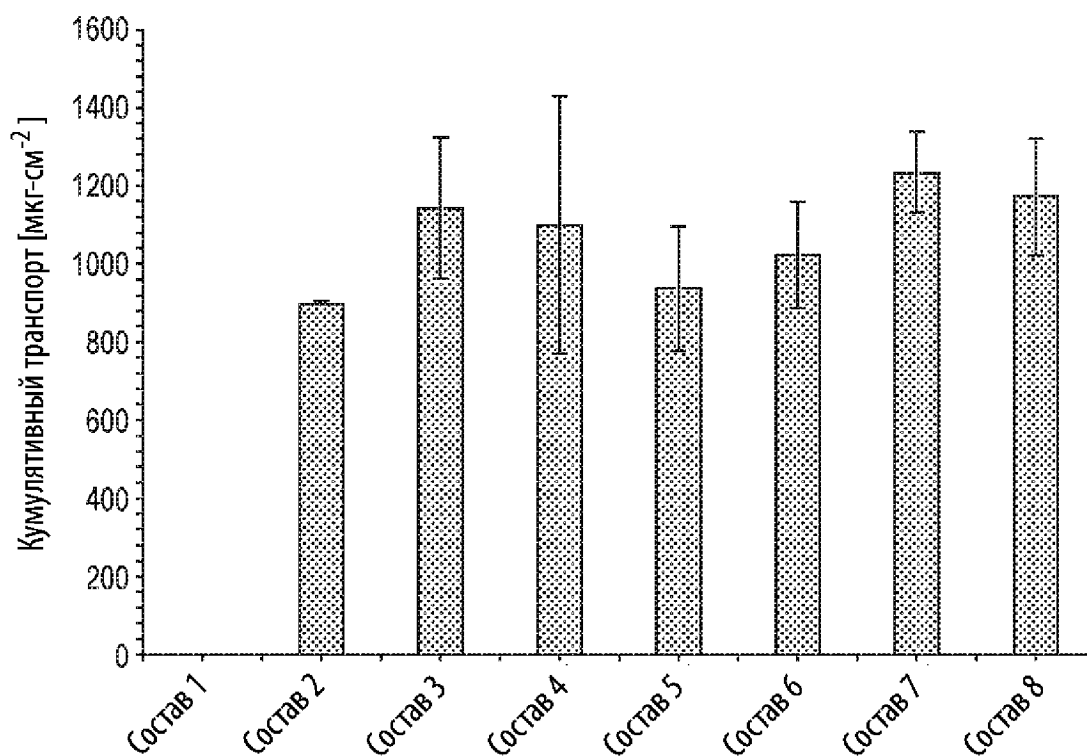
Фиг. 6



Фиг. 7

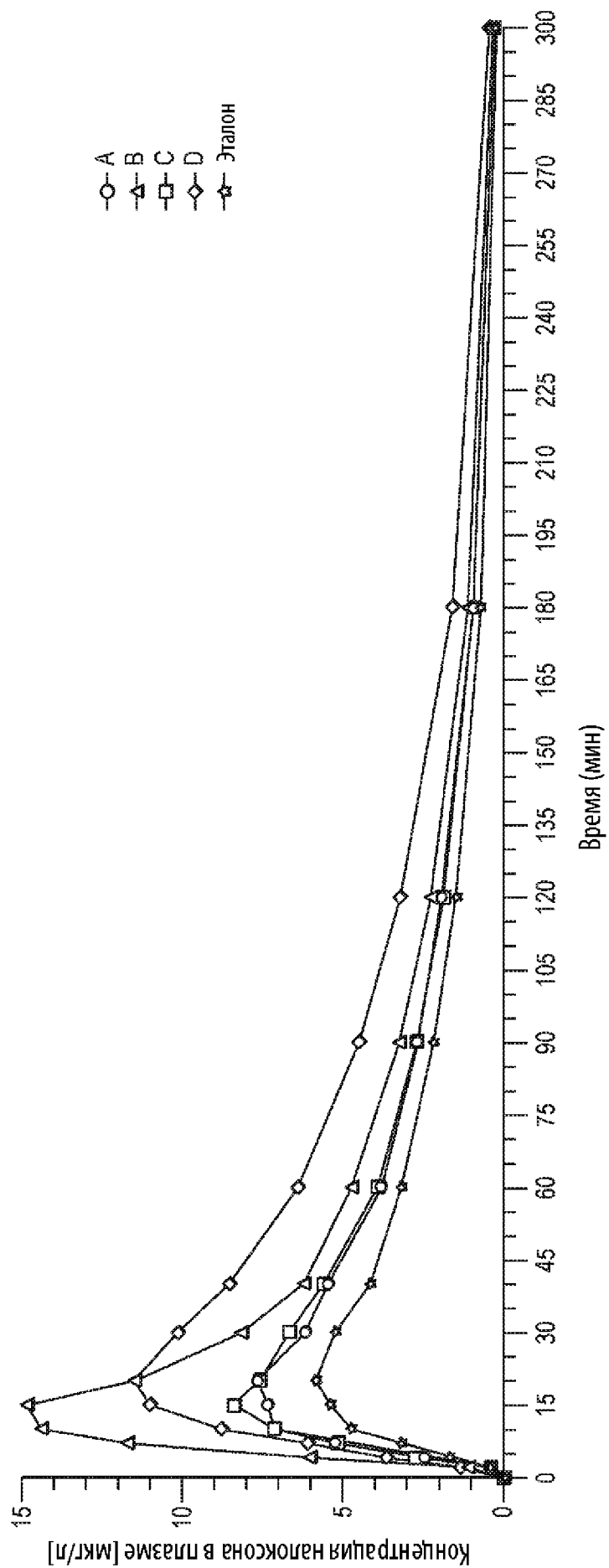


Фиг. 8

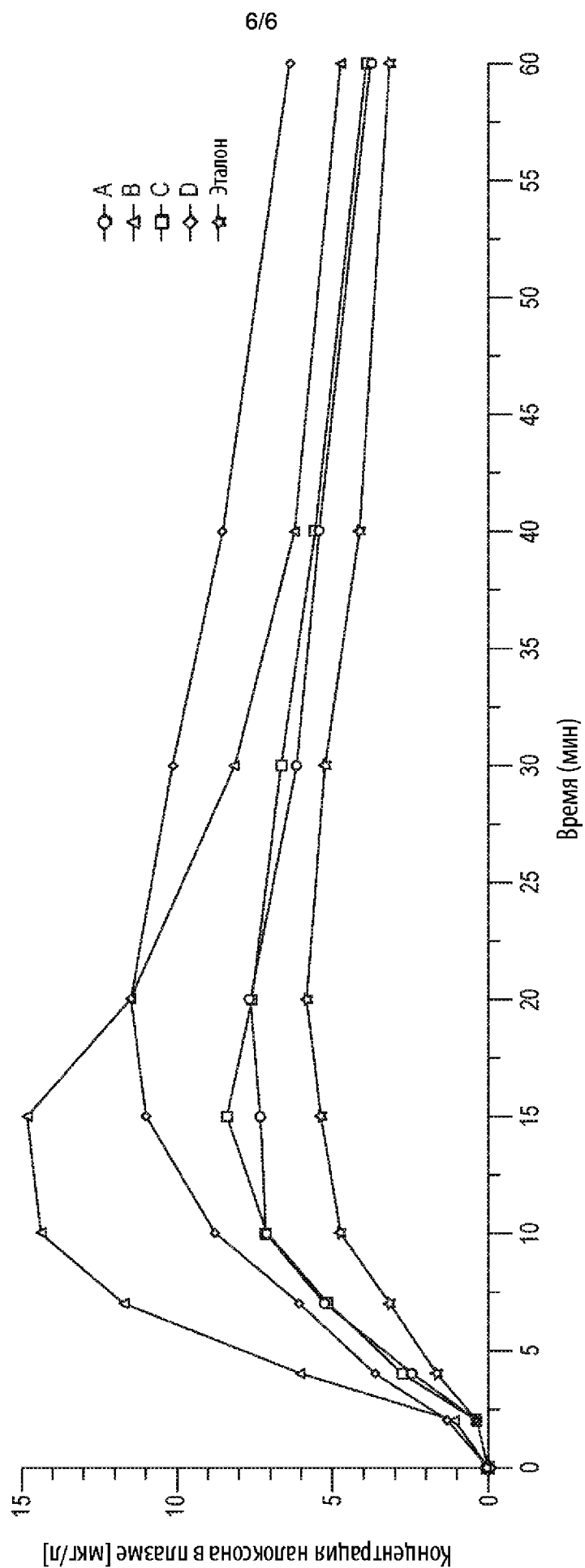


Фиг. 9

5/6



Фиг. 10



Фиг. 11