

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202293362 (13) A1

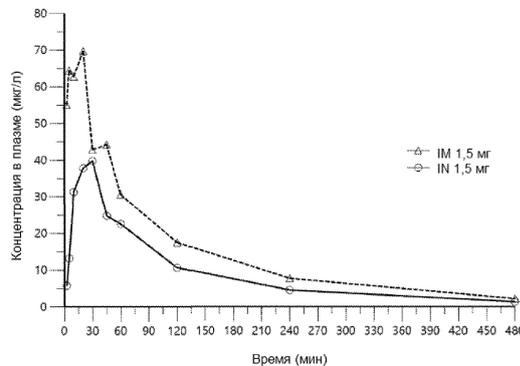
## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.01.17(22) Дата подачи заявки  
2021.05.18(51) Int. Cl. A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 9/16 (2006.01)  
A61K 31/00 (2006.01)  
A61K 38/095 (2019.01)  
A61P 13/00 (2006.01)  
A61K 38/00 (2006.01)

## (54) НОВАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

(31) 2007306.0; 2009905.7; 2018901.5  
(32) 2020.05.18; 2020.06.29; 2020.12.01  
(33) GB  
(86) PCT/GB2021/051191  
(87) WO 2021/234366 2021.11.25  
(71) Заявитель:  
ОРЕКСО АБ (SE)(72) Изобретатель:  
Севмаркер Йонас, Рённ Роберт,  
Фишер Андреас (SE)  
(74) Представитель:  
Фелицына С.Б. (RU)

(57) В соответствии с настоящим изобретением предложена фармацевтически приемлемая композиция, которая предпочтительно представлена в форме порошка, высушенного распылительной сушкой, содержащая смесь (а) фармакологически эффективной дозы по меньшей мере одного фармацевтически активного соединения и (b) фармацевтически приемлемого материала-носителя, причем указанный материал-носитель содержит комбинацию дисахарида и полимерного материала. Предложенные композиции подходят, например, для трансмукозальной доставки лекарственного средства, включая сублингвальную и назальную доставку. В случае назальной доставки указанные композиции могут быть загружены в назальные аппликаторы однократного или многократного применения. Предпочтительные фармацевтически приемлемые носители в этом отношении включают лактозу или трегалозу и декстрины (например, циклодекстрины или мальтодекстрины), которые могут быть совместно высушены распылительной сушкой в комбинации. Предложенные композиции могут дополнительно содержать один или более алкилсахаридов. Предпочтительные алкилсахариды включают сложные эфиры сахарозы, такие как монолаурат сахарозы.



A1

202293362

202293362

A1

## НОВАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим композициям, которые применимы при различных медицинских состояниях. Настоящее изобретение также относится к способам производства таких композиций и их составления в лекарственные (дозированные) формы.

### Уровень техники

В данном описании перечисление или обсуждение ранее опубликованных в явном виде документов не следует обязательно понимать как признание того, что данный документ является частью известного уровня техники или общих знаний.

Среди различных общеизвестных способов доставки лекарственных средств наиболее распространенным является пероральный способ доставки в желудочно-кишечный тракт. Обычно он считается наиболее предпочтительным для пациентов и практикующих врачей.

Однако известно, что пероральное введение лекарственных средств имеет определенные недостатки, включая тот факт, что активные ингредиенты обязательно подвергаются пресистемному метаболизму в печени, а также ферментативному расщеплению внутри (и вне) желудочно-кишечного тракта. Это может влиять на эффективность некоторых лекарственных средств, и в некоторых случаях может даже обуславливать полную непригодность такого способа введения.

Дополнительный недостаток перорального введения в желудочно-кишечный тракт заключается в необходимости всасывания активных ингредиентов через кишечник в ходе пищеварительного процесса, что требует времени. При лечении определенных состояний, таких как острые расстройства, часто очень желательно более быстрое начало фармакологического действия.

В таких случаях принципы введения, при которых лекарственные средства мгновенно всасываются в системный кровоток, с большей вероятностью приведут к быстрому началу действия. Несмотря на то, что это можно сделать с помощью парентерального введения (например, подкожной или внутривенной инъекции), такие способы доставки неудобны, а иногда весьма затруднительны и/или невозможны для пациентов, требуя длительного вмешательства врачей для обеспечения соблюдения режима лечения и предотвращения эффектов, которые либо нежелательны, либо вредны.

Трансмукозальное введение активных ингредиентов является реальной альтернативой парентеральному введению. Оно обеспечивает возможность доставлять молекулы лекарства непосредственно в системный кровоток через слизистые оболочки (например,

ректально, сублингвально, буккально, пульмонально и интраназально) и может обуславливать такие преимущества как улучшение соблюдения пациентом режима лечения, улучшение биодоступности лекарственного средства, более быстрое начало действия и уменьшение побочных эффектов.

Однако трансмукозальное введение лекарственных средств имеет свои, совершенно другие проблемы. В отличие от желудочно-кишечного тракта, который представляет собой крупный орган, содержащий относительно большое количество биологических жидкостей, такие пространства как ротовая и носовая полости относительно малы и содержат гораздо меньше физиологических жидкостей, таких как слюна и/или слизь. Это неизбежно приводит к значительному ограничению количества активного ингредиента, которое может быть введено в разовой дозе.

Кроме того, несмотря на то, что желудочно-кишечный тракт является динамической системой, он по большей части представляет собой что-то вроде «закрытой» системы. И наоборот, механизмы быстрого клиренса, имеющие место как в ротовой, так и в носовой полостях, означают, что время, которое часто доступно для всасывания через поверхность слизистой оболочки уже более ограниченного количества лекарственного средства, также ограничено.

Для решения указанной проблемы было предложено множество принципов составления лекарственных форм, включая, например, принципы составления биоадгезивных лекарственных форм, таких как буккальные пластыри для доставки лекарств через слизистую рта (см., например, Shojaei, *J. Pharm. Pharmaceutical Sci.*, 15, 19 (1998), и Gandhi, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 43, 67 (1994)), а также композиции, образующие гель *in situ*, для интраназальной доставки лекарств (см., например, Bertan *et al*, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 27, 62 (2006)).

Трансмуккозальные системы доставки лекарственных средств, которые находятся в твердом состоянии, могут иметь существенное преимущество, заключающееся в обеспечении возможности увеличения концентрации лекарственного средства в лекарственной форме. Однако несмотря на то, что твердые композиции для доставки лекарственных средств гораздо более распространены для введения в ректальную, буккальную, подъязычную и легочную слизистую оболочку, фактом остается то, что подавляющее большинство интраназальных систем доставки лекарственных средств представлено в форме жидких спреев, обычно водных растворов, где растворимость лекарственного средства является еще одним фактором, ограничивающим количество лекарственного средства, доступного для всасывания.

То, что жидкие спреи для интраназальной доставки распространены почти повсе-

местно, связано с тем, что составление твердых фармацевтических композиций в форме назального порошка является непростым. В отличие от порошков, которые часто используют для вдыхания активных ингредиентов в легкие, существует очень мало доступных в продаже интраназальных порошковых лекарственных форм.

При составлении в форме сухих порошков композиции для доставки лекарств в легкие обычно имеют форму «агрегированных» смесей, которые содержат микронизированные частицы АФИ на более крупных частицах носителя. Предполагается, что указанные агрегаты должны диссоциировать/распасться при вдыхании или при срабатывании устройства, оставляя в легких только мелкие частицы активных ингредиентов.

Однако понятно, что такие системы доставки лекарственных средств не являются эффективным в случае интраназальной доставки лекарственных средств. Это связано с тем, что присутствие таких мелких частиц приводит к существенному риску воздействия на легкие, которые не являются предполагаемым местом введения. Если бы размер частиц лекарственного средства был увеличен во избежание указанной проблемы, это, вероятно, привело бы к затруднению обеспечения надлежащего взаимодействия в гетерогенной «взаимодействующей» смеси, в которой обеспечение взаимодействия зависит от существенных различий размеров двух компонентов, что приводит к потенциальным проблемам при производстве, таким как расслоение во время наполнения. Попытка компенсировать это посредством соответствующего увеличения размера частиц носителя не обязательно решит проблему, но обязательно увеличит массу неактивных вспомогательных веществ в уже конечно ограниченной общей массе лекарственной формы, что может привести к снижению дозы активного ингредиента.

Трудности составления рецептур сухих порошков для интраназальной доставки рассмотрены в заявке на патент США US 2005/001411 A1. В рассматриваемом документе указано, что порошки для назального введения должны быть достаточно мелкими, чтобы они могли эффективно переноситься с потоком газа и эффективно осаждаться в носу, и в то же время достаточно крупными, чтобы облегчить введение порошка в соответствующее порошковое устройство, которое всегда необходимо для интраназального введения. В публикации 2005/001411 A1 указанная проблема, по всей видимости, решена посредством получения рыхлых вторичных частиц (агрегатов) из первичных частиц, содержащих активные ингредиенты. Указанные агрегаты имеют размеры в несколько сотен микрон, что, как утверждается, обеспечивает более эффективную загрузку в соответствующее устройство для интраназального введения (аппликатор, дозатор или инсуффлятор). При срабатывании такого устройства и введении композиции агрегаты, по-видимому, быстро распадаются на первичные частицы активных ингредиентов. Такие первичные частицы имеют

размер, составляющий лишь несколько микрон, что, как утверждается, облегчает их растворение и последующее интраназальное всасывание активного ингредиента.

Как указано выше, трансмукозальная (например, интраназальная) доставка лекарственных средств, предназначенных для системной абсорбции, позволяет избежать пресистемный метаболизм, который неизбежно является компонентом перорального введения. Метаболизм лекарств происходит посредством химических реакций с участием ферментов, способных изменять химическую структуру активных ингредиентов.

Поскольку большинство лекарств представляют собой органические молекулы, содержащие функциональные группы, способные вступать в такие химические реакции, они часто подвержены той или иной форме химического разложения при приведении в контакт с веществами, способными взаимодействовать с такими функциональными группами вне организма.

Такая химическая трансформация в области фармацевтики обычно классифицируется как химическая «деградация», поскольку она часто может приводить к потере эффективности или в исключительных случаях к образованию токсичных побочных продуктов, и один или оба из указанных факторов могут приводить к тому, что лекарство станет неэффективным и/или вредным для пациентов.

Насколько быстро может произойти такая деградация, зависит, прежде всего, от того, насколько химически нестабильным является лекарственное соединение, от способа его составления и условий его хранения. Часто к ускоренной деградации могут приводить высокие температуры и влажность.

Такая потеря химической целостности поддается измерению, и именно поэтому на этикетке и/или на упаковке всех фармацевтических продуктов указан срок их годности. По этой же причине некоторые прописанные лекарства содержат специальную печатную информацию на вкладыше в упаковке, касающуюся соответствующих условий хранения.

Как резюмируют Коу (Kou) и Чжоу (Zhou) в главе 16 пособия *Amorphous Solid Dispersions*, Shah *et al* (Eds.), Springer (2014), если лекарственное средство получено в аморфном, а не в кристаллическом физическом состоянии, оно обычно находится в более высоком энергетическом состоянии и, таким образом, вероятно, является более химически и физически нестабильным, что создает проблемы для разработчиков фармацевтических рецептур.

Таким образом, химическая стабильность часто улучшается при обеспечении лекарственного средства в кристаллическом состоянии, часто посредством образования соли. Основной целью получения солей обычно является повышение гидрофильности активных ингредиентов для решения проблем низкой растворимости в воде и скорости рас-

творения. Однако при получении соли часто можно одновременно решить и другие физико-химические и биологические проблемы, такие как химическая стабильность. Например, основные лекарственные средства (например, лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одну аминную группу) часто представлены в форме кислотно-аддитивных солей, которые обычно химически более стабильны, чем соответствующие «свободные» аминные основания.

Однако, потенциально обеспечивая активный ингредиент в форме, в которой его легче хранить без химического разложения и в которой он более эффективен с точки зрения скорости и/или степени его растворения после введения, кристаллические соли обычно имеют более низкую скорость растворения и менее эффективно всасываются через слизистые оболочки, чем если бы соответствующие активные ингредиенты были представлены в аморфной и/или неионизированной форме, соответственно.

Таким образом, активные фармацевтические ингредиенты, составленные в виде аморфных твердых дисперсий, обычно обладают преимуществом более высокой биодоступности, но обычно вызывают проблемы, обусловленные пониженной физической и химической стабильностью, в то время как лекарственные средства, составленные в кристаллической и/или солевой форме, будучи в целом более стабильными, имеют тенденцию быть менее биодоступными.

Последняя проблема может быть особенно невыгодной в случае трансмукозальной доставки, такой как интраназальная или сублингвальная доставка лекарств, когда, как указано выше, время пребывания лекарств в соответствующей полости, в которой должна происходить абсорбция в системный кровоток, ограничено. В сочетании со слабой проницаемостью через слизистые оболочки при физиологических значениях pH, это может привести к неприемлемо низкой и/или медленной трансмукозальной абсорбции для обеспечения адекватного терапевтического эффекта.

За прошедшие годы было разработано множество сложных принципов составления рецептов для достижения баланса между растворимостью и проницаемостью в системах трансмукозальной доставки лекарств. Такие принципы составления рецептов включают добавление веществ, модифицирующих pH, которые превращают ионизированную солевую форму активного ингредиента в более проницаемое неионизированное состояние.

Однако ввиду всех вышеупомянутых потенциальных преимуществ, которые они обеспечивают, сохраняется потребность в улучшенных твердых (например, на основе порошка) трансмукозальных и особенно интраназальных системах доставки лекарств.

В частности, в области трансмукозальной доставки сохраняется существенная неудовлетворенная клиническая потребность в порошкообразной композиции для доставки

лекарственного средства, которая:

(i) является физически и химически стабильной; и

(ii) обеспечивает активный ингредиент:

- в достаточной дозе; и
- в форме, которая является достаточно проницаемой,

для обеспечения требуемого терапевтического эффекта (такого как скорость начала действия) при (относительно) возможных низких дозах и коротком времени пребывания, которые доступны в трансмукозальном контексте, например, в носовой полости.

В дополнение к вышеизложенному, в более специфической области интраназальной доставки лекарств сохраняется существенная неудовлетворенная клиническая потребность в такой композиции для доставки лекарств, которая содержит частицы, размер которых является подходящим для обеспечения эффективности:

- как наполнения устройства для доставки лекарств; так и
- осаждения в соответствующей (например, назальной) полости.

Сухие порошковые лекарственные формы для интраназального применения известны, в частности, из международных патентных заявок WO 2010/142696 и WO 2019/038756, патента США № 10653690 B1 и заявки на патент США US 2018/0092839A.

В публикации Russo *et al* (*J. Pharm. Sci.*, 95, 2253 (2006)) описана распылительная сушка опиоидного обезболивающего соединения, морфина, с многочисленными вспомогательными веществами. Лекарственные формы, высушенные распылением, также описаны в публикации Vengerovich *et al.*, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 163, 737 (2017), где была предпринята попытка микроинкапсулировать активный ингредиент (налоксон) в различные вещества, включая 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, с целью разработки препаратов с устойчивым высвобождением на основе полимерных носителей для оказания неотложной помощи.

Авторами настоящего изобретения обнаружено, что определенные активные ингредиенты можно составлять в форме аморфных сухих порошкообразных композиций посредством процесса, который, например, обеспечивает распылительную сушку таких активных ингредиентов вместе с определенной комбинацией материалов-носителей, как описано ниже. Такие композиции могут обеспечить неожиданное и существенное улучшение стабильности указанных активных ингредиентов до введения. Такие композиции могут, кроме того, обеспечивать улучшенную биодоступность и/или скорость всасывания указанных активных ингредиентов после введения.

Сущность изобретения

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения, предложена фарма-

цветически приемлемая композиция в форме аморфного порошка моночастиц, содержащая смесь:

(а) фармакологически эффективной величины дозы по меньшей мере одного фармацевтически активного соединения; и

(b) фармацевтически приемлемого материала-носителя, причем указанный материал-носитель содержит комбинацию дисахарида и полимерного материала,

и указанные фармацевтически приемлемые композиции в совокупности именуется в дальнейшем как «композиции согласно настоящему изобретению».

Композиции согласно настоящему изобретению представлены в форме аморфного порошка моночастиц. Под «моночастицами» подразумевается, что множество частиц, образующих порошкообразные композиции согласно настоящему изобретению, образуют гомогенную или гетерогенную смесь, в которой фармацевтически активные ингредиенты инкапсулированы в аморфном состоянии в материалах-носителях, как указано выше, обязательно в присутствии других ингредиентов. Таким образом, частицы порошкообразных композиций согласно настоящему изобретению представлены в форме аморфного композита активного ингредиента, вышеуказанных материалов-носителей и необязательно других ингредиентов.

Будучи аморфными по своей природе, композиции согласно настоящему изобретению могут быть полностью аморфными и/или преимущественно аморфными (например, аморфными более чем на примерно 50% по массе, например, более чем на примерно 75% по массе, включая значения более чем на примерно 80% по массе, такие как более чем на примерно 90% по массе или 95% по массе, включая более чем на примерно 99% по массе).

Как описано далее, несмотря на аморфное физическое состояние, композиции согласно настоящему изобретению проявляют заметную и неожиданную физическую и химическую стабильность и, следовательно, могут быть представлены в форме фармацевтических продуктов, демонстрирующих превосходный срок годности при хранении в нормальных условиях хранения.

Композиции согласно настоящему изобретению получают в форме твердых порошков с применением соответствующей технологии. Как правило, соответствующие технологии относятся к способам «на основе растворителей», которые включают распылительную сушку, технологии в псевдооживленном слое, совместное осаждение, технологии со сверхкритическими жидкостями, распылительную грануляцию, криогенные технологии (включая сушку вымораживанием), технологии электропрядения и вращающейся струи, или способы «на основе плавления», которые включают грануляцию из расплава, экструзию из расплава, перемешивание с высоким усилием сдвига (например, KinetiSol®),

технологии измельчения и расплавления материала на носителе (например, Meltdose®). Предпочтительные способы включают сушку вымораживанием и, более предпочтительно, композиции согласно настоящему изобретению получают способом распылительной сушки.

Такие порошки могут быть подходящими для доставки любым фармацевтически приемлемым путем введения непосредственно пациентам или могут быть представлены в виде промежуточной композиции, из которой впоследствии можно составить фармацевтически приемлемую дозированную форму, предназначенную для введения одному или более пациентам.

В этом отношении предложен фармацевтический состав и/или фармацевтически приемлемая лекарственная форма, и указанный состав и/или лекарственная форма предназначены для введения пациенту и содержат одну или более композиций согласно настоящему изобретению.

Таким образом, подходящие фармацевтические дозированные формы могут включать жидкие лекарственные формы, такие как растворы, которые могут быть получены растворением композиции согласно настоящему изобретению в фармацевтически приемлемом растворителе (таком как вода) для доставки указанным пациентам, например, посредством инъекции или инфузии.

Альтернативные фармацевтические дозированные формы могут включать жидкие или полутвердые лекарственные формы, такие как жидкие суспензии и/или гелеобразные композиции, которые могут содержать (например, частицы) композицию согласно настоящему изобретению, которая(ые) суспендирована(ы) или растворена(ы) в соответствующем жидком или полутвердом носителе, которые могут быть введены в соответствующую дозированную форму или доставлены, например, посредством инъекции или инфузии, или могут быть сформированы после инъекции (например, подкожной или внутримышечной) с образованием лекарственной формы имплантата или депо.

Альтернативно, композиции согласно настоящему изобретению могут быть представлены в составе по существу твердой фармацевтической дозированной формы. Термин «твердый» хорошо известен специалистам в данной области техники и включает любые формы вещества, которые сохраняют свою форму и плотность при отсутствии ограничений, и/или в которых молекулы обычно сжаты настолько плотно, насколько это позволяют силы отталкивания между ними. Таким образом, по существу твердая лекарственная форма представляет собой форму, которая находится в такой форме по меньшей мере на примерно 80%, например, на по меньшей мере примерно 90%, включая значения по меньшей мере примерно 95% (или по меньшей мере примерно 99%).

В этом отношении композиции согласно настоящему изобретению могут быть представлены в форме множества частиц (например, порошков, гранул, пеллет и/или шариков), содержащих множество частиц, которые могут по отдельности и/или могут совместно состоять по существу и/или могут содержать одну или более композиций согласно настоящему изобретению.

Таким образом, композиции согласно настоящему изобретению после их получения (например, распылительной сушкой) могут быть представлены в форме простых порошкообразных смесей, порошкообразных микросфер, порошкообразных микросфер с покрытием, лиофилизированных липосомных дисперсий или их комбинаций.

Если фармацевтически приемлемая дозированная форма согласно настоящему изобретению «состоит по существу из» частиц одной или более композиций согласно настоящему изобретению, это следует понимать как то, что данная дозированная форма содержит только одну или более композиций согласно настоящему изобретению, наряду с другими элементами, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики дозированной формы. Альтернативно, в тех случаях, в которых дозированные формы согласно настоящему изобретению «состоят по существу из» одной или более композиций согласно настоящему изобретению, это можно понимать как то, что данная лекарственная форма содержит по меньшей мере примерно 90%, например, по меньшей мере примерно 95%, включая значения по меньшей мере примерно 97% (например, примерно 99%) по массе указанной одной или более композиций согласно настоящему изобретению в целом.

Альтернативно фармацевтические дозированные формы могут содержать одну или более композиций согласно настоящему изобретению, которые могут быть представлены в форме единичной лекарственной формы, такой как пессарий, суппозиторий, или другой формы вставки, пилюли, капсулы, лепешки, пластыря (например, буккального пластыря), пленки (например, внутриротовой пленки) или таблетки (например, подъязычной таблетки).

Капсулы могут быть получены посредством загрузки композиции согласно настоящему изобретению в форме порошка, высушенного распылительной сушкой, непосредственно в фармацевтически приемлемую капсулу, полученную из соответствующего материала, предназначенного для сублингвальной или, предпочтительно, пероральной доставки, или посредством смешивания композиции со вспомогательными веществами до загрузки в такую капсулу, что может включать стадию гранулирования, описанную далее, перед загрузкой в капсулу для такой доставки.

В этом отношении композиции согласно настоящему изобретению можно гранули-

ровать в форму пеллеты или пилюли, а также их можно составлять (то есть обеспечивать для введения) в форму сухого, свободнотекучего порошка. «Сухие» включают по существу не содержащие воду и другие жидкие растворители, что включает содержание жидкости, такой как вода, менее примерно 10%, например, менее примерно 5%, более предпочтительно примерно 3%, например, менее примерно 2%, например, менее примерно 1% лекарственной формы.

Соответствующие технологии получения дозированных форм, содержащих сухие порошки или грануляты, включают простое сухое смешивание, гранулирование (включая сухое гранулирование, влажное гранулирование, гранулирование из расплава, термопластичное гранулирование, распылительное гранулирование), экструзию/сферонизацию или сушку вымораживанием.

Технологии сухого гранулирования также хорошо известны специалистам в данной области техники и включают любую технологию, в которой первичные частицы порошка агрегируют при высоком давлении, включая комкование и вальцевание, например, как описано далее.

Технологии влажного гранулирования хорошо известны специалистам в данной области техники и включают любую технологию, включающую грануляцию смеси сухих первичных частиц порошка с применением гранулирующей жидкости, которая содержит летучий инертный растворитель, такой как вода, этанол или изопропанол, по отдельности или в комбинации, и необязательно в присутствии связующего вещества или связующего агента. Такая технология может включать продавливание влажной массы через сито с получением влажных гранул, которые затем сушат, предпочтительно до достижения потерь при высушивании менее примерно 3% по массе.

Гранулирование из расплава известно специалистам в данной области техники и включает любую технологию, в которой гранулы получают посредством добавления расплавленного связующего вещества или твердого связующего вещества, которое плавится во время указанного процесса (связующие материалы могут содержать фармацевтически приемлемые материалы-носители композиции согласно настоящему изобретению). После гранулирования связующее вещество затвердевает при комнатной температуре. Термопластичное гранулирование, как известно, похоже на гранулирование из расплава, но в нем используют пластичные свойства связующего вещества. В обоих процессах полученные агломераты (гранулы) содержат матричную структуру.

Экструзия/сферонизация, как известно специалистам в данной области техники, включает любой процесс, включающий сухое смешивание ингредиентов, влажное гранулирование со связующим веществом, экструзию, сферонизацию экструдата с получением

сфероидных частиц одинакового размера и сушку.

Распылительное гранулирование, как известно специалистам в данной области техники, включает любую технологию, включающую высушивание жидкостей (растворов, суспензий, расплавов) с одновременным накоплением гранулята в псевдооживленном слое. Таким образом, данный термин, помимо любой технологии гранулирования с нанесением покрытия методом распыления, обычно включает процессы, в которых образуются инородные зерна (зародыши), на которых формируются гранулы, а также процессы, в которых собственные зерна (зародыши) образуются в псевдооживленном слое вследствие истирания и/или разрушения. Высушенная жидкость образует покрытие на зародышах и способствует дальнейшей агломерации частиц. Затем их сушат с получением гранул в форме матрицы.

Термин «сушка вымораживанием» включает лиофилизацию или сублимационную сушку, а также любой процесс низкотемпературной десольватации (например, дегидратации), в котором продукт замораживают, понижают давление и удаляют замороженный растворитель (например, воду) посредством сублимации.

Альтернативно, композиции согласно настоящему изобретению могут быть представлены в форме таблетки для перорального, буккального и/или сублингвального применения. Такие таблетки могут быть получены, например, непосредственным прессованием/уплотнением композиции согласно настоящему изобретению, необязательно после ее смешивания с одним или более соответствующими вспомогательными веществами, такими как разбавитель, разрыхлитель, скользящая добавка и/или смазывающее вещество, и могут быть получены с применением технологий, описанных например, в публикации *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. том 1*, 3<sup>e</sup> изд., Augsburger *et al* (ред.), CRC Press (2008), и документах, цитированных в ней. Подходящее оборудование для уплотнения включает стандартные таблеточные машины, такие как Kilian SP300 или Korsch EK0, XP1, XL 100 и XL 200.

Подходящие разрыхлители (описанные, например, в публикации Rowe *et al*, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6<sup>e</sup> изд. (2009)), которые могут быть использованы в таблетках, включают производные целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), ГПЦ с низкой степенью замещения, метилцеллюлоза, этилгидроксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза кальция, карбоксиметилцеллюлоза натрия, микрокристаллическая целлюлоза, модифицированная целлюлозная камедь; производные крахмала, такие как крахмал с умеренной степенью поперечного сшивания, модифицированный крахмал, гидроксипропилкрахмал и предварительно желатинизированный крахмал; и другие разрыхлители, такие как альгинат кальция, альгинат натрия, альгиновая кислота, хитозан,

коллоидный диоксид кремния, докузат натрия, гуаровая камедь, алюмосиликат магния, полакрилин калия и поливинилпирролидон. Можно использовать комбинации двух или более разрыхлителей.

Предпочтительные разрыхлители включают так называемые «суперразрыхлители» (описанные, например, в публикации Mohanachandran *et al*, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **6**, 105 (2011)), такие как поперечно-сшитый поливинилпирролидон, крахмалгликолят натрия и кроскармеллоза натрия. Можно использовать комбинации двух или более суперразрыхлителей.

При использовании разрыхлителей и/или суперразрыхлителей в таблетках их содержание (например, общее) составляет от 0,5 до 15% по массе относительно общей массы композиции. Предпочтительный диапазон составляет от 1 до 8%, например, от примерно 2 до примерно 7% (например, примерно 5%, например, примерно 4%) по массе.

В случае наличия, связующее вещество предпочтительно используют в количестве от 0,5 до 20% по массе относительно общей массы состава таблетки. Предпочтительный диапазон составляет от 1 до 15%, например, от примерно 2,0 до примерно 12% (например, примерно 10%) по массе. Подходящие связующие вещества включают целлюлозную камедь и микрокристаллическую целлюлозу.

Независимо от того, представлены ли они в форме порошка или в другой форме, лекарственные формы, содержащие композиции согласно настоящему изобретению, могут быть получены другими стандартными технологиями и с использованием стандартного оборудования, известного специалистам в данной области техники. В этом отношении композиции согласно настоящему изобретению можно комбинировать с обычными фармацевтическими добавками и/или вспомогательными веществами, используемыми в данной области техники для соответствующих препаратов, и можно включать в различные виды фармацевтических препаратов с применением стандартных технологий для получения лекарственных форм согласно настоящему изобретению (см., например, Lachman *et al*, '*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*', Lea & Febiger, 3<sup>e</sup> изд. (1986); '*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*', Troy (ред.), University of the Sciences in Philadelphia, 21<sup>e</sup> изд. (2006); и/или '*Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*', Aulton и Taylor (ред.), Elsevier, 4<sup>e</sup> изд., 2013).

Предпочтительно, композиции согласно настоящему изобретению подходят и/или составлены для трансмукозальной доставки активного ингредиента в системный кровоток.

Термин «трансмукозальный», как понятно специалистам в данной области техники, означает, что при введении пациенту композиция присутствует на соответствующей слизистой поверхности в такой форме, что активный ингредиент(ы) может всасываться

через данную слизистую поверхность после его растворения. Таким образом, соответствующие слизистые поверхности включают слизистую оболочку рта, носа, глаз, влагалища, шейки матки, легких и/или заднего прохода и прямой кишки, более конкретно слизистую оболочку рта (включая слизистую оболочку щек и подъязычную слизистую оболочку) и слизистую оболочку носа.

Таким образом, дозированные формы, содержащие композицию согласно настоящему изобретению, можно напрямую вводить на слизистую поверхность (включая ректальное, вагинальное, буккальное, сублингвальное или интраназальное введение) пациента для трансмукозальной доставки активных ингредиентов.

При введении в подъязычную слизистую оболочку, композиции согласно настоящему изобретению могут быть в форме, например, сублингвальных таблеток, как описано выше, которые могут содержать разрыхлители или агенты для улучшения распадаемости таблеток (которые могут быть определены как любой материал, способный ускорять измеримую степень распада/диспергирования такой композиции согласно настоящему изобретению), что может быть достигнуто, например, с помощью материала, способного к набуханию и/или увеличению объема при приведении в контакт с водной средой, как описано далее.

Альтернативно, композиции согласно настоящему изобретению можно вводить сублингвально в форме порошка, описанного в настоящем документе, который можно высыпать в рот и под язык из соответствующей емкости, такой как капсула или саше.

Если композиции согласно настоящему изобретению подходят и/или составлены для сублингвального или, что более важно, интраназального введения, то их предпочтительно вводят в форме порошкообразной композиции, в которой дозированное количество активного ингредиента(ов) составляет не более примерно 100 мг. Такие сублингвальные и/или назальные порошкообразные композиции могут содержать композицию согласно настоящему изобретению в смеси с другими вспомогательными веществами или могут состоять по существу из композиции согласно настоящему изобретению, как описано выше.

Композиции согласно настоящему изобретению, которые подходят и/или составлены для интраназального введения, предпочтительно обеспечивают с помощью дозирующих средств, подходящих для назальной доставки. Такие дозирующие средства могут содержать одну высушенную распылением порошкообразную композицию согласно настоящему изобретению, или они могут содержать две или более таких композиций. В последнем случае дозирующие средства содержат два или более дозированных количеств указанной композиции согласно настоящему изобретению, и каждое дозированное количество содержит фармакологически эффективную дозу фармакологически активного со-

единения(й) (в данном контексте взаимозаменяемо упоминается как «лекарство(а)», «фармацевтически активный ингредиент(ы) и/или «активный ингредиент(ы)»).

Две или более композиций согласно настоящему изобретению можно вводить интраназально посредством многократного приведения в действие устройства, которое содержит дозирующее средство или сообщается с ним. Таким образом, композиции согласно настоящему изобретению могут быть представлены в соответствующем устройстве (например, назальном аппликаторе или дозаторе (инсуффляторе), например, как описано далее), и/или могут быть представлены в контейнере или резервуаре, который является частью, дополнением и/или подходит для дополнения такого аппликатора. Такой контейнер или резервуар может содержать одну или более композиций согласно настоящему изобретению, и каждый из них содержит фармакологически эффективное дозированное количество указанных активных ингредиентов.

Таким образом, соответствующие дозирующие средства и/или назальные аппликаторы можно приводить в действие только один раз для доставки одной композиции согласно настоящему изобретению, содержащей соответствующую дозу активного ингредиента, после такого приведения в действие (т.е. одноразовое дозирующее устройство), можно приводить в действие более одного раза для доставки двух или более композиций согласно настоящему изобретению, каждая из которых содержит соответствующую дозу активного ингредиента, при каждом таком срабатывании (т.е. дозирующее устройство многократного использования), и/или они могут быть повторно наполнены из запасного источника композиции(й) согласно настоящему изобретению (например, контейнера или резервуара), содержащего одну или более таких композиций, для обеспечения однократных и/или многократных доз и/или режимов дозирования.

Таким образом, композиции согласно настоящему изобретению можно вводить в форме множества частиц, причем указанные частицы могут по отдельности и/или вместе состоять из композиций согласно настоящему изобретению и/или содержать их.

Таким образом, композиции согласно настоящему изобретению получают (первоначально) в форме твердых, сухих, свободнотекучих порошков из множества частиц. «Сухие» включают по существу не содержащие воду и другие жидкие растворители, что включает содержание жидкости, такой как вода, менее примерно 10%, например, менее примерно 5%, более предпочтительно примерно 3%, например, менее примерно 2%, например, менее примерно 1% лекарственной формы.

Как указано выше, композиции согласно настоящему изобретению представлены в форме аморфных порошков моночастиц. Они не состоят из физических ассоциаций двух или более дискретных, отдельных групп частиц различных ингредиентов в форме смеси,

такой как упорядоченная или взаимодействующая смесь более мелких частиц активных ингредиентов, связанных с более крупными, но отдельными и химически отличными частицами веществ-носителей. Вместе с тем, композиции согласно настоящему изобретению могут быть представлены в виде мелких частиц, которые впоследствии могут прилипать к отдельным, более крупным частицам носителя во взаимодействующей смеси, и такое представление может быть полезным, если лекарственная форма предназначена для ингаляции, например, в легкие (см., например, *J. Drug Delivery*, Art. ID 5635010, 1-19 (2018)).

Как упоминалось выше, процесс получения композиций согласно настоящему изобретению обеспечивает возможность получения фармацевтических продуктов, которые демонстрируют превосходный срок годности с точки зрения как физической, так и химической стабильности при хранении в нормальных условиях хранения, как описано в настоящем документе.

Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно получают способом распылительной сушки. Процесс «распылительной сушки», как понятно специалистам в данной области техники, включает любой способ получения сухого порошка из жидкости, включая раствор или суспензию (включая взвесь), который включает быстрое высушивание с применением горячего газа для превращения потока жидкости в испарившийся растворитель и частицы твердого вещества, которые содержат вещество, ранее растворенное в растворе, и/или частицы, которые ранее были суспендированы в испарившейся жидкости.

Соответствующее оборудование для распылительной сушки включает некоторую форму распылительных устройств, таких как распылительная насадка, которая распыляет жидкость в виде брызг с относительно однородным размером капель. Такие устройства могут включать любые средства, способные производить сухой, свободнотечущий порошок, и могут включать вихревые форсунки высокого давления, вращающиеся диски и/или распылительные колеса, однопоточные форсунки высокого давления, двухпоточные форсунки и/или ультразвуковые форсунки.

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

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предложен способ получения композиции согласно настоящему изобретению, включающий стадии:

- i) смешивания одного или более активных ингредиентов и фармацевтически при-

емлемых материалов-носителей в соответствующем летучем растворителе,

ii) распылительной сушки смеси, полученной на стадии i).

Предпочтительные летучие растворители включают воду или органические растворители, такие как низшие алкиловые спирты (например, этанол), углеводороды (например, C<sub>5-10</sub> алканы), галогеналканы, диметилформамид, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетон и т.д. или их смеси.

Предпочтительно, смешивание одного или более активных ингредиентов, фармацевтически приемлемых материалов-носителей и других необязательных ингредиентов, описанных в настоящем документе (например, алкилсахаридов, описанных далее), с растворителем приводит к получению раствора, который может быть высушен распылительной сушкой.

Соответствующие фармацевтически приемлемые материалы-носители, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают подходящие материалы, которые в соответствующей комбинации пригодны (и/или одобрены) для фармацевтического применения и/или для трансмукозальной (например, сублингвальной или, что важно, интраназальной) доставки и могут сохранять свою физическую и/или химическую целостность и/или не влиять на физическую и/или химическую целостность любых активных ингредиентов и/или любых других ингредиентов, которые присутствуют или могут присутствовать в композиции (таких как алкилсахариды) в твердом состоянии при нормальных условиях хранения.

Известно, что существенные трудности могут возникать при попытке получения химически и физически стабильных твердых композиций, таких как порошки. Если физическая форма композиции изменяется при нормальных условиях хранения (например, из свободносыпучего порошка в агломерированную массу, с трудом поддающуюся выгрузке), то это, вероятно, будет приводить к невозможности воспроизведения дозы активного ингредиента. Это особенно важно при дозировании композиции из назального аппликатора или через него, как описано в настоящем документе, когда такая агломерация может привести к полной невозможности дозирования активного ингредиента.

Аналогичным образом, для многодозовых устройств, содержащих две или более доз композиции, такая стабильность имеет решающее значение для обеспечения воспроизводимости дозы активного ингредиента во времени. Любая из этих проблем может оказать негативное влияние на здоровье субъекта и/или подвергнуть значительному риску его самочувствие.

Для некоторых композиций согласно настоящему изобретению воздействие атмосферной воды может привести к образованию порошковых композиций, которые менее

стабильны в твердом состоянии. Например, воздействие определенной (например, более высокой) относительной влажности может повлиять на физическую форму композиции, например, вследствие расплывания и/или снижения температуры стеклования композиций и/или отдельных компонентов композиций, таких как материалы-носители, или иным образом.

Соответственно, композиции согласно настоящему изобретению и фармацевтические составы и дозирующие средства (такие как назальные аппликаторы), содержащие их, предпочтительно упакованы в контейнеры, которые по существу предотвращают попадание атмосферной воды в условиях хранения, указанных в настоящем документе. Такие контейнеры могут включать упаковочные материалы, такие как блистерные упаковки для таблеток и капсул, а также запаянные алюминиевые пакеты и/или термоформованные пластмассы.

Выражение «сохранение физической и химической целостности» по существу означает химическую стабильность и стабильность твердого состояния.

Термин «химическая стабильность» подразумевает, что любую композицию согласно настоящему изобретению можно хранить в выделенной твердой форме, во время составления в фармацевтический состав или лекарственную форму и/или во время загрузки в фармацевтические дозирующие средства, такие как назальный аппликатор или резервуар для него (с соответствующей фармацевтической упаковкой или без нее) в нормальных условиях хранения с незначительной степенью химического разложения или разрушения самой композиции или активного ингредиента, содержащегося в ней.

Термин «стабильность твердого состояния» подразумевает, что любую композицию согласно настоящему изобретению можно хранить в выделенной твердой форме, во время составления в фармацевтический состав или лекарственную форму и/или во время загрузки в фармацевтические дозирующие средства, такие как назальный аппликатор или резервуар для него (с соответствующей фармацевтической упаковкой или без нее) в нормальных условиях хранения с незначительной степенью изменения твердого состояния (например, кристаллизации, перекристаллизации, потери кристалличности, перехода фаз в твердом состоянии (например, между стекловидным или высокоэластичным состоянием, или в агломерированную форму)), гидратации, дегидратации, сольватации или десольватации самой композиции или активного ингредиента, содержащегося в ней.

Примеры «нормальных условий хранения» для композиций согласно настоящему изобретению, представленных в форме фармацевтического состава или лекарственной формы, и/или при загрузке в фармацевтические дозирующие средства, такие как аппликаторы, устройства, резервуары для лекарств (такие как канистры или контейнеры) или

иным образом, включают температуру от примерно  $-50^{\circ}\text{C}$  до примерно  $+80^{\circ}\text{C}$  (предпочтительно от примерно  $-25^{\circ}\text{C}$  до примерно  $+75^{\circ}\text{C}$ , например, примерно  $50^{\circ}\text{C}$ ) и/или давление от примерно 0,1 до примерно 2 бар (предпочтительно атмосферное давление), и/или воздействие примерно 460 люкс УФ/видимого света, и/или относительную влажность от примерно 5 до примерно 95% (предпочтительно от примерно 10 до примерно 40%) в течение длительного времени (т.е. более или ровно примерно двенадцать, например, примерно шесть месяцев).

В таких условиях композиции согласно настоящему изобретению (и/или активные ингредиенты, содержащиеся в них) могут подвергаться химическому разложению/разрушению и/или превращению твердого состояния, в зависимости от обстоятельств, менее чем на примерно 15%, более предпочтительно менее чем на примерно 10% и особенно предпочтительно менее чем на примерно 5%. Специалистам в данной области техники понятно, что вышеуказанные верхние и нижние пределы для температуры и давления означают экстремальные значения нормальных условий хранения, и что определенные комбинации указанных экстремальных значений не могут возникать при обычном хранении (например, температура  $50^{\circ}\text{C}$  и давление 0,1 бар).

Такая химическая и, в частности, физическая стабильность важна для композиции в твердом состоянии, такой как порошок, чтобы обеспечивать доставку пациенту соответствующей дозы. Это особенно важно, когда композиция должна быть доставлена интраназально.

Особенно предпочтительные фармацевтически приемлемые материалы-носители, которые можно использовать для получения композиций согласно настоящему изобретению и которые обладают требуемыми характеристиками, упомянутыми в настоящем документе, включают, для дисахаридного компонента, мальтит, трегалозу, сукралозу, сахарозу, изомальт, мальтозу и, в частности, лактозу (включая  $\beta$ -D-лактозу и  $\alpha$ -D-лактозу, в частности, могогидрат  $\alpha$ -D-лактозы).

Для компонента полимерного материала предпочтительные фармацевтически приемлемые материалы-носители, которые могут быть использованы для получения композиций согласно настоящему изобретению и которые обладают требуемыми характеристиками, упомянутыми в настоящем документе, включают целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза, ГПМЦ), гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), метилцеллюлоза (МЦ), этилгидроксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), модифицированная целлюлозная камедь, микрокристаллическая целлюлоза и карбоксиметилцеллюлоза натрия; крахмалы, такие как рисовый крах-

мал, тапиоковый крахмал, пшеничный крахмал и, более конкретно, кукурузный крахмал и картофельный крахмал; производные крахмала, такие как предварительно желатинизированный крахмал, карбоксиметилкрахмал, а также крахмал с умеренной степенью поперечного сшивания, модифицированный крахмал и крахмалгликолят натрия; полисахариды, включая декстрины, такие как декстрин, циклодекстрины и линейные или разветвленные декстрины, такие как мальтодекстрины; порошкообразный трагакант; воскообразные вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозитория; многоатомные спирты, такие как твердые полиэтиленгликоли; акриловые полимеры, такие как карбомер и его производные; поливинилпирролидон (повидон, ПВП); поперечно-сшитый поливинилпирролидон; полиэтиленоксид (ПЭО); хитозан (поли-(D-глюкозамин)); природные полимеры, такие как желатин, альгинат натрия, пектин, склероглюкан; ксантановую камедь; гуаровую камедь; поли-со-(метилвиниловый эфир/малеиновый ангидрид); и кроскармеллозу (например, кроскармеллозу натрия). Также можно упомянуть ацетат-сукцинат гипромеллозы (HPMCAS), коповидон и поливиниловый спирт (ПВС или PVOH).

Более предпочтительные полимерные материалы включают карбоксиметилцеллюлозу натрия, крахмалгликолят натрия, поливинилпирролидон и, в частности, гидроксипропилметилцеллюлозу (такую как гипромеллоза 2906, предпочтительно гипромеллоза 2910 (т.е. типа «Е»), и более предпочтительно гипромеллозу USP/NF 2208 (т.е. типа «К»)) и т.п. или, в частности, полисахариды, такие как декстрины, включая циклодекстрины (например,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрины и их производные, такие как 2-гидроксипропил- $\gamma$ -циклодекстрин, натриевая соль сульфобутилового эфира  $\beta$ -циклодекстрина, статистически метилированный  $\beta$ -циклодекстрин, разветвленный  $\beta$ -циклодекстрин и т.п. и, в частности, 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин); и линейные или разветвленные декстрины, такие как мальтодекстрины, которые классифицируются по ДЭ (декстрозному эквиваленту), который может составлять от 3 до 20 (чем выше значение ДЭ, тем меньше средняя длина глюкозных цепей), в частности, мальтодекстрин с ДЭ от 6 до 15, например, от 8 до 12.

В любом случае подходящие полимеры для применения в композициях согласно настоящему изобретению должны иметь молекулярную массу, которая достаточно велика, чтобы при использовании в любом данном количестве в комбинации с дисахаридом они были способны к образованию подходящего материала-носителя для активного ингредиента.

Для любого данного полимера длина полимерной цепи (и, следовательно, молекулярная масса) прямо пропорциональна его вязкости. Иными словами, вязкость раствора такого полимера пропорциональна молекулярной массе или длине цепи конкретного полимера.

В этом отношении может быть предпочтительно, что полимер имеет значение относительной вязкости при 20°C не более примерно 1000 (более предпочтительно не более примерно 120, например, не более примерно 60 и, в частности, не более примерно 10) мПа\*с при измерении для любого данного и по существу:

(a) растворимого в воде полимера в виде 2% мас. раствора полимера в воде стандартными методами определения вязкости Фармакопеи США, т.е. <911> Метод I, и/или <912> Метод I; и

(b) нерастворимого в воде полимера в виде 5% мас. раствора полимера в подходящем органическом растворителе, таком как ацетон, метанол, этанол, изопропиловый спирт, этилацетат, ацетонитрил, дихлорметан, толуол и их смеси, причем указанная система растворителей может быть сухой или частично водной, с использованием метода Фармакопеи США <911> Метод I.

Специалистам в данной области техники понятно, какое из испытаний является более подходящим для тестируемого полимера.

Можно использовать смеси из любых представленных выше списков дисахаридов и/или полимерных материалов.

Количество материалов-носителей, которое может быть использовано в композициях согласно настоящему изобретению, обычно составляет от примерно 5% до примерно 99,9%, включая значения до примерно 99% (например, до примерно 95% или примерно 90%), например, от примерно 10% (например, от примерно 25%, включая значения примерно 35%) до примерно 85%, включая значения от примерно 50% до примерно 75% по массе относительно общей массы композиции (независимо от того, включена ли одна доза указанной композиции в дозирующее средство или иным образом).

Предпочтительно, комбинация материалов-носителей может обеспечивать получение композиции согласно настоящему изобретению, имеющей температуру стеклования (T<sub>g</sub>), которая:

(a) обеспечивает возможность ее получения в твердой и/или хрупкой, «стекловидной», аморфной, порошкообразной физической форме, которая может быть без труда составлена в фармацевтический состав или лекарственную форму и/или загружена в подходящие дозирующие средства, такие как назальный аппликатор, или в резервуар для лекарств и/или контейнер, который является частью или дополнением такого аппликатора, как описано в настоящем документе; и

(b) является достаточно высокой, чтобы после упаковки такого фармацевтического состава, лекарственной формы или дозирующего средства, такого как аппликатор или резервуар, в соответствии с настоящим описанием и при последующем воздействии высокой

внешней температуры (например, до значения от примерно 50°C до примерно 80°C) она оставалась в таком стекловидном состоянии, а не переходила в более вязкое или высокоэластичное состояние, и/или кристаллическое состояние.

Такие экстремальные внешние температуры часто встречаются внутри транспортных средств в теплых и/или солнечных климатических условиях, когда транспортные средства часто припаркованы в течение длительного времени под прямыми солнечными лучами, вследствие чего результирующий приток тепла может стать огромным. Если  $T_g$  композиции согласно настоящему изобретению является низкой, то после воздействия таких высоких температур композиция может переходить в вязкое/высокоэластичное состояние, что приведет к неэффективному дозированию композиции согласно настоящему изобретению, например, к неэффективному дозированию композиции из дозирующих средств, аппликатора или резервуара (это относится также к дозе(ам) активного ингредиента) при срабатывании дозирующих средств или аппликатора. Кроме того, слишком низкая  $T_g$  может влиять на распад и/или растворение композиций согласно настоящему изобретению в форме таблеток для сублингвального или перорального применения.

В этом отношении предпочтительно, что наименьшая измеримая  $T_g$  композиции согласно настоящему изобретению составляет по меньшей мере примерно 40°C, например, по меньшей мере примерно 50°C, например, по меньшей мере примерно 55°C, включая по меньшей мере примерно 60°C, при измерении при относительной влажности до примерно 35%, например, до примерно 30%, включая значения до примерно 25% (например, до примерно 20%, например, менее примерно 15%, например, менее примерно 10%). «Наименьшая измеримая  $T_g$ » означает, что композиция согласно настоящему изобретению может содержать частицы, которые являются гетерогенными по своей природе. В частности, частицы могут содержать дискретные области материалов-носителей или их композиционных смесей и, следовательно, могут иметь индивидуальные и отдельные значения  $T_g$ . Специалистам в данной области техники понятно, что значение наименьшей измеримой  $T_g$  оказывает большое влияние на физическую стабильность композиции.

Авторами настоящего изобретения обнаружено, что композиции согласно настоящему изобретению, содержащие комбинацию дисахарида и полимера (например, ГПМЦ, определение которой представлено в настоящем документе) и/или, в частности, декстрина может обеспечивать достижение соответствующего уровня физической и химической стабильности композиций и активных ингредиентов по сравнению с другими материалами-носителями, при использовании по отдельности или изолированно.

Таким образом, особенно предпочтительная комбинация материалов-носителей включает трегалозу или, более предпочтительно, лактозу, такую как моногидрат  $\alpha$ -D-

лактозы, и декстрин и, в частности, циклодекстрин, такой как 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, или мальтодекстрин, такой как мальтодекстрин 12ДЭ. Авторами настоящего изобретения обнаружено, что такая комбинация материалов-носителей может быть высушена распылительной сушкой вместе с активным ингредиентом, а также, при его наличии, с алкилсахаридом в соответствующих соотношениях с получением композиции согласно настоящему изобретению, которая имеет требуемую физическую и химическую стабильность в нормальных условиях хранения, описанных в настоящем документе.

Авторами настоящего изобретения обнаружено, что относительные количества дисахарида и полимерных ингредиентов в материале-носителе (и, в частности, если полимер представляет собой декстрин) можно подбирать для обеспечения требуемого уровня физической и/или химической стабильности активного ингредиента, в то же время не допуская снижения  $T_g$  композиции согласно настоящему изобретению до значения, влияющего на ее физическую стабильность.

Авторами настоящего изобретения обнаружено, что подходящим может быть соотношение дисахарид:полимер (например, декстрин), составляющее от примерно 50:1 до примерно 1:50 по массе относительно общей массы композиции, в зависимости от используемого активного ингредиента. Предпочтительные соотношения дисахарид:полимер (например, декстрин) составляют от примерно 10:1 до примерно 1:40 (включая соотношения до примерно 1:30 или до примерно 1:20), например, от примерно 2:1 до примерно 1:10, более предпочтительно от примерно 1:1 до примерно 1:8 по массе относительно общей массы композиции.

Какими бы ни были их пропорции в конечной смеси, композиции согласно настоящему изобретению содержат высушенный распылительной сушкой материал-носитель, который содержит комбинацию дисахарида и полимерного материала (например, декстрина). Таким образом, материал-носитель может быть получен распылительной сушкой указанных ингредиентов с получением композиционного материала-носителя либо до распылительной сушки указанного материала-носителя вместе с другими необходимыми ингредиентами с получением композиции согласно настоящему изобретению, либо, более предпочтительно, его получают *in situ* посредством распылительной сушки всех необходимых компонентов композиции согласно настоящему изобретению вместе.

Активные фармацевтические ингредиенты, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают любое соединение, которое является фармацевтически активным.

Конкретные активные фармацевтические ингредиенты, которые могут быть упомянуты, включают те, которые подходят для трансмукозального, включая сублингваль-

ное, и, в частности, интраназального введения, например, в дозе, составляющей менее или ровно примерно 100 мг.

В этом отношении композиции согласно настоящему изобретению могут включать антипсихотические препараты (также упоминаемые в настоящем документе как просто «антипсихотики»), включая антипсихотические препараты первого поколения или второго поколения.

Антипсихотики первого поколения, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают фенотиазины, такие как ацепромазин, хлорпромазин, циамемазин, диксиразин, флуфеназин, левомепромазин, мезоридазин, перазин, перициазин, перфеназин, пипотиазин, прохлорперазин, промазин, прометазин, протипендил, тиопроперазин, тиоридазин, трифлуоперазин или трифлупромазин; тиоксантены, такие как хлорпротиксен, клопентиксол, флупентиксол, тиотиксен, зуклопентиксол; бутирофеноны, такие как бенперидол, бромперидол, дроперидол, галоперидол, моперон, пипамперон или тимиперон; производные дигидроиндолона, такие как дигидроиндолон или молиндолон; дибензепин; дифенилбутилпиперидины, такие как флуспирилен, пенфлуридол или пимозид; дибензотиазепины, такие как тианепин или метиапин; ператиепин, хлоротепин, метитепин; трициклические соединения – карпипрамин, клокапрамин, хлоротепин, клотиапин, локсапин или мозапрамин; молиндон или замещенные бензамиды, такие как сульпирид, сультоприд или вералиприд.

Предпочтительные фенотиазины имеют заместитель в положении 10, такие как хлорпромазин, мезоридазин, пипотазин, перфеназин или трифлуоперазин. Предпочтительные заместители в положении 10 представляют собой алифатические углеводороды, пиперидин или пиперазин.

Антипсихотики первого поколения, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают вещества, которые блокируют рецепторы D<sub>2</sub> и/или блокируют мускариновые холинергические рецепторы.

Предпочтительные антипсихотики первого поколения, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, блокируют рецепторы D<sub>2</sub> в мезолимбическом пути и/или блокируют мускариновые холинергические рецепторы, такие как хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол, перфеназин, тиоридазин, тиотиксен или трифлуоперазин.

Антипсихотики второго поколения, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают бензамиды, такие как амисульприд, немонаприд, ремоксиприд, сультоприд, сульпирид или вералиприд; бензизоксазолы/бензизотиазолы, такие как илоперидон, луразидон, палиперидон, палиперидона паль-

митат, пероспирон, рисперидон или zipразидон; бутирофеноны, такие как мелперон; фенилпиперазины/хинолиноны, такие как арипипразол, брекспипразол или карипразин; трициклические соединения, такие как азенапин, клозапин, оланзапин, кветиапин или зотеппин; блонансерин, пимавансерин, сертиндол.

Антипсихотики второго поколения, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают антагонисты серотонина-дофамина; вещества, блокирующие или частично блокирующие серотониновые 5-HT<sub>2A</sub> и/или 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторы и D<sub>2</sub>-рецепторы одновременно; вещества, проявляющие сродство к 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>2</sub> и рецепторам других систем, таким как холинергические, гистаминергические, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>-рецепторы и т.п.; вещества, которые блокируют D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> подтипы D<sub>2</sub>-подобных рецепторов.

Под «D<sub>2</sub>-подобными рецепторами» подразумевается подсемейство дофаминовых рецепторов, которые связывают эндогенный нейротрансмиттер дофамин, содержащий три рецептора, связанных с G-белком, которые связаны с G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub> и опосредуют ингибирующую нейротрансмиссию, включая D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> и D<sub>4</sub>.

Необязательно антипсихотики, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают частичные агонисты дофаминовых рецепторов, включая частичные агонисты дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub>, действующие как функциональные антагонисты в мезолимбическом дофаминовом пути, но проявляющие функциональную агонистическую активность в мезокортикальном пути.

В композициях согласно настоящему изобретению также могут быть использованы природные антипсихотики, такие как L-стефолидин.

Предпочтительно антипсихотики, действующие на дофаминергическую систему, блокируют только мезокортикальный путь.

В композициях согласно настоящему изобретению могут быть использованы вещества, которые являются антагонистами D<sub>2</sub>. Предпочтительно, такие вещества снижают дофаминергическую нейротрансмиссию по меньшей мере в одном из четырех дофаминовых путей. Дофаминовые пути включают мезокортикальный путь, мезолимбический путь, нигростриарный путь и тубероинфундибулярный путь. Предпочтительный путь представляет собой мезолимбический путь.

Предпочтительные антагонисты D<sub>2</sub>, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают 3-PPP, ацепрометазин, амисульприд, арипипразол, BL-1020, блонансерин, буспирон, тестостерон, хлорпротиксен, десметоксифаллиприд, доксепин, этилоприд, фаллиприд, флунаризин, итоприд, кетансерин, L-741626, луматеперон, метоклопрамид, окаперидон, оланзапин, опипрамол, панамезин, пи-

мозид, пипамперон, придопидин, раклоприд, спиперон, стефолидин, тиотиксен или триметобензамид.

Предпочтительные антипсихотики второго поколения, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают арипипразол, азенатин, клозапин, алоперидон, луразидон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон, карипразин или зипразидон.

Более предпочтительно, композиция согласно настоящему изобретению содержит трифторперазин, галоперидол, прохлорперазин, блонансерин или, более предпочтительно, локсапин или оланзапин.

Альтернативно, композиции согласно настоящему изобретению могут содержать одно или более противосудорожных лекарственных средств, причем такие лекарственные средства могут включать паральдегид, стирипентол, бромид калия, фелбамат, вальпроевую кислоту, вальпроат натрия, дивальпроекс натрия, вигабатрин, прогабид, тиагабин, топирамат, гидантоины (такие как этотоин, фенитоин, мефенитоин и фосфенитоин), параметадион, триметадион, этадион, бекламид, примидон, бриварацетам, этирацетам, леветирацетам, селетрацетам, этосуксимид, фенсуксимид, месуксимид, ацетазоламид, сультиам, метазоламид, зонисамид, ламотриджин, фенпромидект, фенацемидвал, фенацемид перампанел, стирипентол, пиридоксин. Предпочтительные противосудорожные препараты включают барбитураты (например, амобарбитал, метогекситал, тиамилал, тиопентал, фенобарбитал, примидон, метилфенобарбитал (мефобарбитал) и барбексаклон), а также бензодиазепины (например, клоразепат, диазепам, флуразепам, галазепам, празепам, хлордиазепоксид, лорметазепам, оксазепам, темазепам, клоназепам, флунитразепам, ниметазепам, нитразепам, адиназолам, алпразолам, эстазолам, триазолам, климазолам, лопразолам, мидазолам, бентазепам, клотиазепам, этизолам, метизолам, десхлорэтизолам и особенно лоразепам), а также карбоксамиды (например, окскарбазепин, эсликарбазепин и особенно карбамазепин).

Композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать одно или более каннабиноидных лекарственных средств. Термин «каннабиноид» относится к соединению, которое действует на каннабиноидные рецепторы в клетках, которые изменяют высвобождение нейротрансмиттеров в головном мозге. Лиганды для таких рецепторных белков включают эндоканнабиноиды (вырабатываемые естественным образом в организме животных), фитоканнабиноиды (содержащиеся в конопле и некоторых других растениях) и синтетические каннабиноиды (полученные искусственно).

Наиболее известным каннабиноидом является фитоканнабиноид тетрагидроканнабинол (ТНС), основное психоактивное соединение в конопле. Из растения конопли вы-

делено по меньшей мере 113 различных каннабиноидов, обладающих разнообразными эффектами.

В конкретных вариантах реализации каннабиноид является каннабиноидергическим (или каннабинергическим), то есть представляет собой соединение, которое действует на эндоканнабиноидные нейротрансмиттеры (например, агонист каннабиноидного рецептора, антагонист каннабиноидного рецептора, эндоканнабиноидный энхансер (eCBE) или ингибитор обратного захвата эндоканнабиноидов (eCBRI)).

Каннабиноиды, которые могут быть использованы в композициях и/или в лекарственных формах согласно настоящему изобретению, включают фитоканнабиноиды (например, CBG, CBC, CBD, THC, CBN, CBE, изо-THC, CBL и CBT) и эндоканнабиноиды (например, AEA, 2-AG, ноладиновый эфир, NAD A, OAE и LPI). Каннабиноид может представлять собой каннабиноид растительного происхождения (например, каннабигеролового типа (CBG-типа), каннабихроменого типа (CBC-типа), каннабидиолового типа (CBD-типа), каннабинодиолового типа (CBND-типа),  $\Delta^9$ -тетрагидроканнабиолового типа ( $\Delta^9$ -THC-типа),  $\Delta^8$ -тетрагидроканнабиолового типа ( $\Delta^8$ -THC-типа), каннабиолового типа (CBN-типа), каннабитриолового типа (CBT-типа), каннабиельсоинового типа (CBE-типа), изоканнабиноиды, каннабициклолового типа (CBL-типа), каннабитриолового типа (CBT-типа) или каннабихроманового типа (CBCN-типа)). Другие растительные каннабиноиды, которые могут быть использованы в композициях и/или лекарственных формах согласно настоящему изобретению, включают дегидроканнабифуран, каннабифуран, каннабихроманон, 10-оксо- $\delta$ -6a-тетрагидроканнабинол или каннабирипсол.

Альтернативно, каннабиноид может представлять собой синтетический каннабиноид (например, набилон, римонабант, JWH-018, JWH-073, CP-55940, диметилгептилпипран, HU-210, HU-331, SR144528, WIN 55212-2, JWH-133, левонантрадол (нантродол) или AM-2201) и их миметики.

Каннабиноид может включать по меньшей мере один из THC (тетрагидроканнабинол), THCA (тетрагидроканнабиноловая кислота), CBD (каннабидиол), CBDA (каннабидиоловая кислота), CBN (каннабинол), CBG (каннабигерол), CBC (каннабихромен), CBL (каннабициклом), CBV (каннабиварин), THCV (тетрагидроканнабиварин), CBDV (каннабидиварин), CBCV (каннабихромварин), CBGV (каннабигероварин), CBGM (монометилловый эфир каннабигерола), CBE (каннабиельсоин), CBT (каннабицитран), набилон, римонабанта, JWH-018, JWH-073, CP-55940, диметилгептилпирана, HU-210, HU-331, SR144528, WIN 55212-2, JWH-133, левонантрадола (нантродол) или AM-2201.

Предпочтительные эндоканнабиноиды представляют собой эндогенные ретроградные нейротрансмиттеры на основе липидов, которые связываются с каннабиноидными

рецепторами, такими как CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub> или CB<sub>3</sub> (GPR55), и белки каннабиноидных рецепторов, которые экспрессируются во всей центральной нервной системе (включая головной мозг) и периферической нервной системе позвоночных.

Предпочтительные каннабиноиды включают THC (тетрагидроканнабинол, например, дронабинол), THCA (тетрагидроканнабиноловая кислота), CBD (каннабидиол), CBDA (каннабидиоловая кислота), CBN (каннабинол), CBG (каннабигерол), CBC (каннабихромен), CBL (каннабициклол), CBV (каннабиварин), THCV (тетрагидроканнабиварин), CBDV (каннабидиварин), CBCV (каннабихромеварин), CBGV (каннабигероварин), CBGM (монометилловый эфир каннабигерола), CBE (каннабиельсоин) и CBT (каннабицитран). Особенно предпочтительным каннабиноидом является каннабидиол.

Композиции согласно настоящему изобретению могут также содержать пептиды. Пептиды, которые могут быть использованы, включают природные пептиды или их синтетические аналоги, полусинтетические пептиды, синтетические пептиды, протеозы.

Пептид может быть одноцепочечным пептидом или многоцепочечным пептидом, т.е. пептидом, образованным из двух или более различных цепей аминокислот, таким как инсулин человека, или циклическим пептидом, таким как циклоспорин. Предпочтительно, пептид не является природным или рекомбинантным белком.

Типы встречающихся в природе пептидов включают пептиды растений, пептиды бактерий/антибиотиков, пептиды грибов, пептиды беспозвоночных, пептиды амфибий/кожи, ядовитые пептиды, раковые/противораковые пептиды, вакцинные пептиды, иммунные/воспалительные пептиды, пептиды головного мозга, эндокринные пептиды, пищеварительные пептиды, желудочно-кишечные пептиды, сердечнососудистые пептиды, почечные пептиды, респираторные пептиды, опиатные пептиды, нейротрофические пептиды, пептиды крови и головного мозга, рибосомные пептиды, нерибосомные пептиды, нейропептиды, липопептиды и пептидные гормоны.

Под «протеозами» подразумеваются смеси пептидов, полученные гидролизом белков.

Пептиды, которые можно использовать в композициях согласно настоящему изобретению, могут представлять собой встречающиеся в природе пептиды, такие как инсулин, интерферон β, интерферон γ, ТРА, альбумин, HGH, фактор VIII, эритропоэтин, кальцитонин, окситоцин или вазопрессин, или их синтетические аналоги, полусинтетические пептиды, такие как воклоспорин или синтетические пептиды.

Полусинтетические пептиды могут быть получены химической обработкой пептидов из природного источника.

Пептиды, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему

изобретению, могут представлять собой рибосомальные пептиды, включая противомикробные пептиды, такие как пептиды, принадлежащие к семейству магаининов, семейству цекропинов, семейству кателицидинов, семейству дефензинов; тахикининовые пептиды, такие как субстанция P, кассинин, нейрокинин A, эledoизин, нейрокинин B; вазоактивные кишечные пептиды, такие как VIP (вазоактивный кишечный пептид; PNM27), PACAP (пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза), пептид PNI 27 (пептид гистидин-изолейцин 27), GHRH 1-24 (гормон, высвобождающий гормон роста 1-24), глюкагон, секретин; пептиды, родственные панкреатическим полипептидам, такие как NPY (нейропептид Y), PYY (пептид YY), APP (птичий панкреатический полипептид), панкреатический полипептид PPY; опиоидные пептиды, такие как проопиомеланокортиновые пептиды (POMC), эндоморфины (и аналоги, такие как эндоморфин-2), энкефалиновые пентапептиды, продинорфиновые пептиды; кальцитониновые пептиды, такие как кальцитонин, амилин, AGG01 или самособирающиеся пептиды, такие как амфифильные пептиды, короткие ароматические пептиды или биомиметические пептиды.

Предпочтительно, рибосомные пептиды имеют гормональную активность.

Пептиды, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают натрийуретической пептид В-типа (BNP), лактотрипептиды, пептидные компоненты традиционной китайской медицины *Colla Corii Asini*.

Пептиды, которые могут быть использованы, также включают пептиды, действующие как агонисты GnRH, такие как бусерелин, гонадорелин, гозерелин, гистрелин, лейпрорелин, нафарелин, трипторелин, и антагонисты GnRH, такие как абареликс, цетро-реликс, дегареликс, ганиреликс, элаголикс, релуголикс и тевереликс; пептиды, действующие как агонисты рецептора вазопрессина 2 (AVPR2), такие как десмопрессин, или как агонисты рецептора GLP-1, такие как лираглутид, эксенатид, ликсисенатид, альбиглутид, дулаглутид или семаглутид.

Пептиды могут включать те, которые действуют как агонисты SRIF, такие как соматостатин и аналоги, такие как октреотид, пасиреотид или ланреотид.

Пептиды, которые могут быть использованы в композиции согласно настоящему изобретению, дополнительно включают пептиды, которые можно использовать для лечения остеопороза, такие как терипаратид (рекомбинантная белковая форма гормона паращитовидной железы).

Другие пептиды, которые могут быть использованы, включают пептиды-иммунодепрессанты, которые можно использовать для лечения ревматоидного артрита, псориаза, болезни Крона, нефротического синдрома и/или для предотвращения отторжения трансплантата ткани/органа, такие как циклоспорин.

Предпочтительно композиции согласно настоящему изобретению, содержащие пептид, содержат один или более из бусерелина, гонадорелина, гозерелина, гистрелина, лейпрорелина, нафарелина, трипторелина, абареликса, цетрореликса, дегареликса, ганиреликса, элаголикса, релуголикса, тевереликса, лейпролида, лираглутида, октреотида и десмопрессина.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать бисфосфонаты, такие как алендронат, клодронат, этидронат, ибандронат, неридронат, олпадронат, памидронат, ризедронат, тилудронат и золедронат.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать общие анестетики и/или седативные средства. Общие анестетики и/или седативные средства, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают те, которые обычно вводят внутривенно, такие как барбитураты (например, амобарбитал, метогекситал, тиамилал и тиопентал); бензодиазепины (такие как любые из упомянутых выше противосудорожных средств и, в частности, диазепам, лоразепам и мидазолам); и другие лекарственные средства, такие как этomidат, пропофол и, в частности, кетамин.

Другие седативные средства включают миорелаксанты, такие как сукцинилхолин, декаметоний, мивакурий, рапакуроний, атракурый, цисатракурый, рокуроний, векуроний, алкуроний, доксакурый, галламин, метокурин, панкуроний, пипекуроний и тубокурарин.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать анальгетики, включая нестероидные противовоспалительные препараты, такие как аспирин, дифлунисал, ибупрофен, дексипрофен, напроксен, фенопрофен, кетопрофен, декскетопрофен, флурбипрофен, оксaproзин, локсопрофен, индометацин, толметин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, ацеклофенак, бромфенак, набуметон, пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, изоксикам, фенилбутазон (бют), мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, лумиракоксиб, эторикоксиб, фирококсиб, нимесулид, клониксин и ликофелон; и синтетические опиоидные анальгетики, такие как трамадол, альфентанил, фентанил, ремифентанил и суфентанил. Предпочтительные анальгетики включают аспирин, а также кеторолак и диклофенак, кроме того, пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам и изоксикам.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать антидепрессанты, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), такие как флуоксетин, сертралин, доксефин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, пароксетин; ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина (SNRI), такие как десвенлафаксин, дулоксетин, левомилнаципран, милнаципран и венлафаксинел, модуляторы и стимулято-

ры серотонина (SMS), такие как вилазодон и вортиоксетин; антагонисты и ингибиторы обратного захвата серотонина (SARI), такие как нефазодон и тразодон; ингибиторы обратного захвата норадреналина (NRI), такие как атомоксетин, ребоксетин, тенилоксазин и виллоксазин; ингибиторы обратного захвата норадреналина-дофамина (NDRI), такие как бупропион; трициклические антидепрессанты, такие как amitриптилин, amitриптилин-оксид, кломипрамин, дезипрамин, дибензепин, диметакрин, досулепин, доксепин, имипрамин, лофепрамин, мелитрацен, нитроксазепин, нортриптилин, ноксиптилин, опипрамол, пипофезин, протриптилин и тримипрамин; тетрациклические антидепрессанты, такие как амоксапин, мапротилин, миансерин, мirtазапин и сетиптилин; ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI), такие как изокарбоксазид, фенелзин, транилципромин, селегилин, кароксазон, метралиндол, моклобемид, пирлиндол, толоксатон и бифемелан; и другие, такие как агомелатин, тандоспирон, тианептин и, более предпочтительно, брексанолон, эскетамин и кетамин.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать антигистаминные препараты (т.е. антагонисты/обратные агонисты  $H_1$ ), такие как акривастин, азатадин, азеластин, биластин, бромодифенгидрамин, бромфенирамин, буклизин, карбиноксамин, цетиризин, хлордифенгидрамин, хлорфенирамин, клемастин, циклизин, ципрогептадин, дезлоратадин, дексбромфенирамин, дексхлорфенирамин, дименгидринат, диметинден, дифенгидрамин, доксиламин, эбастин, эмбрамин, фексофенадин, гидроксизин, левокабастин, левоцетиризин, лоратадин, меклизин, мirtазапин, олопатадин, орфенадрин, фениндамин, фенирамин, фенилтолоксамин, прометазин, пириламин, кветиапин, рупатадин, алерголибер, трипеленнамин и трипролидин.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать модуляторы рецепторов нейротрансмиттеров (отличные от уже упомянутых выше или ниже), включая модуляторы адренергических рецепторов (включая субрецепторы  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1C}$ ,  $\alpha_{1D}$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ,  $\alpha_{2D}$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ), GABA-эргических рецепторов (включая субрецепторы GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B1a</sub>, GABA<sub>B1b</sub>, GABA<sub>B2</sub>, GABA<sub>C</sub>), дофаминовых рецепторов (включая субрецепторы D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> и D<sub>5</sub>), глутаминергических рецепторов (включая субрецепторы NMDA, AMPA, каинатные, mGluR<sub>1</sub>, mGluR<sub>2</sub>, mGluR<sub>3</sub>, mGluR<sub>4</sub>, mGluR<sub>5</sub>, mGluR<sub>6</sub>, mGluR<sub>7</sub>), холинергических рецепторов (включая мускариновые рецепторы (M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> и/или M<sub>5</sub>), никотиновые рецепторы, мышечные рецепторы и нейрональные ( $\alpha$ -бунгаротоксин-нечувствительные и  $\alpha$ -бунгаротоксинчувствительные) рецепторы), серотонинергических рецепторов (включая субрецепторы 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>1F</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>) и глицинергических рецепторов.

Модуляторы глутаминергических рецепторов, которые могут быть упомянуты и

которые еще не упомянуты выше или ниже в данном описании, включают селфотел, аспартам, амантадин, агматин, декстрометорфан, элипродил, ремацемид, габапентин и т.п. Модуляторы ГАВА-эргических рецепторов, которые могут быть упомянуты, включают снотворные средства короткого действия, такие как залеплон, золпидем, эсзопиклон или зопиклон. Модуляторы адренергических рецепторов, которые могут быть упомянуты, включают норэпинефрин, изопреналин и, более конкретно, эпинефрин (адреналин). Модуляторы дофаминергических рецепторов, которые могут быть упомянуты и которые еще не упомянуты выше или ниже в данном описании, включают каберголин, бромокриптин, прамипексол, перголид, ропинирол, ротиготин и, в частности, апоморфин. Модуляторы серотонинергических рецепторов, которые могут быть упомянуты и которые еще не упомянуты ранее в данном описании, включают триптаны (такие как алмотриптан, элетриптан или, альтернативно, ризатриптан, золмитриптан, суматриптан, фроватриптан и нара-триптан).

Другие соединения против мигрени, которые могут быть упомянуты, включают дилтиазем, лизурид, верапамил, эрготамин, дигидроэрготамин, кофеин и т.д.

Дополнительные активные ингредиенты, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают сердечнососудистые препараты, включая следующие:

- антикоагулянты, такие как ингибиторы фактора Ха (включая аписабан, дабигатранетексилат, эдоксабан и ривароксабан); и ингибиторы тромбоцитов (включая клопидогрель, тиклопидин, аспирин, дипиридамол, эпопростенол, илопрост, абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, трепростинил, прасугрел, цилостазол, тикагрелор, кангрелор, ворапаксар и селексипаг);

- антагонисты  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов (т.е.  $\alpha$ - и  $\beta$ -блокаторы), которые используют для лечения различных сердечнососудистых расстройств (таких как гипертензия, высокое кровяное давление и т.д.).  $\alpha$ -Блокаторы включают празозин и доксазозин,  $\beta$ -блокаторы включают атенолол, пиндолол, пропранолол, метопролол, а также тимолол, соталол, надолол, картеолол, пенбутолол, ацебутолол, бетаксоллол, бисопролол, эсмолол, небиво-лол, ландиолол и т.д.; и комбинированные  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторы включают лабеталол и карведилол;

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE), такие как каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, беназеприл, фозиноприл, трандолаприл, спираприл и моэксиприл;

- антагонисты рецепторов ангиотензина II, такие как лозартан, эпросартан, валсар-тан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан, олмесартана медоксомил и азилсартана медок-

сомил;

- ингибиторы неприлизина, такие как сакубитрил;
- блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин, фелодипин, исрадипин, нифедипин, нимодипин, нисолдипин, клеvidипин, верапамил, дилтиазем и бепридил;
- диуретики, такие как бендрофлуметиазид, гидрохлоротиазид, гидрофлуметиазид, хлоротиазид, политиазид, хлорталидон, метолазон, индапамид, фуросемид, буметанид, торасемид, спиронолактон, эплеренон, амилорид, триамтерен, толваптан и кониваптан;
- ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (препараты, снижающие уровень холестерина), такие как симвастатин, ловастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин;
- сосудорасширяющие средства, такие как нитроглицерин, изосорбид и изосорбида мононитрат;
- антагонисты эндотелиновых рецепторов, такие как бозентан, амбризентан, ситаксентан, мацитентан и риоцигуат;
- препараты наперстянки, т.е. лекарственные препараты, содержащие сердечные гликозиды, такие как дигоксин; и
- другие препараты для лечения гипертензии, такие как гидралазин, вератрум, паргилин и т.д.

Другие активные ингредиенты, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают противовирусные агенты, например, против гепатита С (такие как рибавирин, софосбувир, дасабувир, элбасвир, гразопревир, ледипасвир, омбитасвир, паритапревир, ритонавир, велпатасвир, воксилапревир, глекапревир и пибрентасвир); более конкретно, лекарственные средства, пригодные для лечения эректильной дисфункции, такие как аванафил, силденафил, тадалафил, варденафил и т.д.; миорелаксанты, такие как хинин, хлорзоксаон и т.д.; стимуляторы, такие как эфедрин, фенфлурамин, кофеин, амфетамин, метамфетамин, дексамфетамин, меткатинон и т.д.; противорвотные средства, такие как доласетрон, гранисетрон, метоклопрамид, меклизин, циклизин, ондансетрон, палонсетрон, дименгидринат, дифенгидрамин, скополамин, прометазин и т.д.; и другие препараты, включая хлордiazепоксид, бетагистин, клонидин, гиосциамин и половые гормоны (например, тестостерон, эстроген, эстрадиол и т.д.).

Специалисту в данной области техники понятно, что один или более из вышеупомянутых активных ингредиентов могут иметь одну или более из вышеупомянутых медицинских функций. Например, кетамин может обладать биологической активностью, включающей обезболивающее, седативное и антидепрессивное действие.

Предпочтительные активные ингредиенты, которые могут быть использованы в

композициях согласно настоящему изобретению, включают те (перечисленные выше или иные), которые имеют молекулярную структуру, содержащую по меньшей мере один атом азота в форме аминного фрагмента. Аминный фрагмент может представлять собой четвертичный амин или, более предпочтительно, может представлять собой первичный, вторичный или третичный амин.

Такие аминные фрагменты могут быть ароматическими по своей природе, то есть могут представлять собой аминные фрагменты, в которых один или более атомов углерода, которые связаны с по меньшей мере одним атомом азота в молекулярной структуре активного ингредиента, являются  $sp^2$ -гибридизованными (т.е. содержат одну или более арильных групп). Однако более предпочтительно, такие аминные фрагменты могут быть алифатическими по своей природе, то есть могут представлять собой аминные фрагменты, в которых один или более атомов углерода, которые связаны с по меньшей мере одним атомом азота в молекулярной структуре активного ингредиента, являются  $sp^3$ -гибридизованными (т.е. содержат одну или более «алкильных» групп).

Лекарственные средства, которые содержат аминогруппы, включают многие из упомянутых в настоящем документе, такие как те, которые имитируют или препятствуют действию природных аминных нейротрансмиттеров, например, хлорфенирамин, хлорпромазин, эфедрин, фенилэфрин, амитриптилин, имипрамин, лофепрамин, кломипрамин, нортриптилин, дезипрамин, амоксапин и особенно локсапин, кетамин, апоморфин, эпинефрин, оланзапин, арипипразол, галоперидол, zipразидон, азнапин, рисперидон и любой из вышеупомянутых триптанов.

В дополнение и/или в качестве альтернативы, предпочтительные активные ингредиенты, которые могут быть использованы в композициях согласно изобретению, включают ингредиенты (независимо от того, перечислены ли они выше (например, в списке аминных лекарственных средств) или нет), имеющие  $pK_a$ , который составляет по меньшей мере примерно 0, например, по меньшей мере примерно 2, включая значения по меньшей мере примерно 4, более конкретно по меньшей мере примерно 6, например, по меньшей мере примерно 7,5, например, по меньшей мере примерно 8 и особенно по меньшей мере примерно 8,5; а также не более примерно 14, например, не более примерно 12,5, включая значения не более примерно 12, предпочтительно не более примерно 11,5, например, не более примерно 11, включая значения не более примерно 10,5, особенно не более примерно 10.

Кроме того, в дополнение и/или в качестве альтернативы, предпочтительные активные ингредиенты, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают ингредиенты (перечисленные выше или иные) с раствори-

мостью в воде, составляющей по меньшей мере примерно 10 мг/мл, например, по меньшей мере примерно 1 мг/мл, включая значения по меньшей мере примерно 100 мкг/мл, например, по меньшей мере примерно 10 мкг/мл, например, по меньшей мере примерно 1 мкг/мл и, в частности, по меньшей мере примерно 0,5 мкг/мл при комнатной температуре и атмосферном давлении. Следует понимать, что растворимость «в воде» включает растворимость не только в чистой воде, но и в соответствующих физиологических жидкостях и особенно в тех, которые находятся в носу (которые также могут быть имитированы с точки зрения изотоничности и pH).

Предпочтительно, активный ингредиент, используемый в композиции согласно настоящему изобретению, не является опиоидным антагонистом. В частности, если композиция согласно настоящему изобретению составлена для (и/или если она пригодна для) интраназального введения, то используемый в ней активный ингредиент предпочтительно не является опиоидным антагонистом.

В соответствии с дополнительными аспектами настоящего изобретения, предложена композиция согласно настоящему изобретению, которая подходит и/или составлена для доставки одного или более фармацевтически активных ингредиентов, включенных в нее:

- перорально в желудочно-кишечный тракт;
  - местно на слизистую оболочку глаз, влагалища, шейки матки и/или заднего прохода и прямой кишки;
  - сублингвально (например, в форме таблетки или порошка);
  - буккально (например, в форме буккальной таблетки или пластыря);
  - посредством инъекции или инфузии (например, в форме суспензии или препарата для инфузии); или
  - интраназально в форме порошка,
- при условии, что в последнем (интраназальном) случае один или более из указанных фармацевтически активных ингредиентов не является опиоидным антагонистом.

Дополнительно предложены способы лечения пациента, включающие введение композиции согласно настоящему изобретению таким путем введения, который включает:

- перорально в желудочно-кишечный тракт;
- местно на слизистую оболочку глаз, влагалища, шейки матки и/или заднего прохода и прямой кишки;
- сублингвально (например, в форме таблетки или порошка);
- буккально (например, в форме буккальной таблетки или пластыря);
- посредством инъекции или инфузии (например, в форме суспензии или препарата

для инфузии); или

- интраназально в форме порошка,

причем указанная композиция содержит один или более фармацевтически активных ингредиентов, подходящих и/или предназначенных для доставки одним или более из вышеупомянутых путей введения, при условии, что в последнем (интраназальном) случае один или более из указанных фармацевтически активных ингредиентов не является опиоидным антагонистом.

Термин «опиоидный антагонист» включает любой агент, который обладает слабой или не обладает опиоидной активностью, но способен вытеснять опиоидный агонист из опиоидного рецептора, реверсируя или предотвращая фармакологическое действие опиоидного агониста, независимо от того, является ли такое действие запланированным (эйфория, седативный эффект и/или уменьшение тяги) или непреднамеренным (бессознательное состояние, угнетение сердечного ритма, угнетение функции легких, гипоксия и т.д.). Таким образом, опиоидные антагонисты потенциально можно использовать для лечения передозировки различных веществ (таких как опиоиды, включая опиаты). В этом отношении термин «опиоидные агонисты» включает экзогенные лиганды опиоидных рецепторов (т.е. упомянутые выше в данном описании) и эндогенные лиганды опиоидных рецепторов (например, эндорфины). Таким образом, опиоидные антагонисты включают налоксон, налмефен и налтрексон или их фармацевтически приемлемые соли, такие как их гидрохлоридные соли. В контексте настоящей заявки термин «опиоидный антагонист» также включает активные фармацевтические ингредиенты, которые являются известными частичными антагонистами опиоидных рецепторов, такие как бупренорфин, и активные фармацевтические ингредиенты, которые иным образом известны как пригодные для лечения симптомов опиоидной абстиненции, такие как лофексидин.

Предпочтительные активные ингредиенты, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают один или более агонистов GnRH или один или более антагонистов GnRH, упомянутых ранее, в дополнение к лумразидону, блонансерину, оланзапину, карбамазепину, лоразепаму и каннабидиолу, в частности аспирин и, более конкретно, кеторолак, а также арипипразол, галоперидол, зипразидон, азенапин, локсапин, кетамин, апоморфин, эпинефрин, алмотриптан или элетриптан или альтернативно ризатриптан, золмитриптан, суматриптан, фроватриптан и наратриптан.

Можно использовать комбинации одного или более вышеупомянутых активных ингредиентов одного и того же или различных классов.

Активные ингредиенты, упомянутые выше, могут быть представлены в форме

(например, фармацевтически приемлемой) соли, включая любые такие соли, известные в данной области техники и описанные для рассматриваемых препаратов в медицинской литературе, например, в публикации *Martindale – The Complete Drug Reference*, 38<sup>e</sup> изд., Pharmaceutical Press, Лондон (2014), и в документах, упомянутых в ней (соответствующее описание всех указанных документов включено в настоящий документ посредством ссылки).

В иных случаях фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот и соли присоединения оснований, и такие соли могут быть получены обычными способами, например, посредством приведения во взаимодействие формы свободной кислоты или формы свободного основания соединения согласно настоящему изобретению с одним или более эквивалентами соответствующей кислоты или основания, необязательно в растворителе или в среде, в которой нерастворима данная соль, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с применением стандартных технологий (например, в вакууме, сублимационной сушкой или фильтрованием). Соли также могут быть получены с использованием технологий, известных специалистам в данной области техники, таких как обмен противоиона соединения согласно настоящему изобретению в форме соли на другой противоион, например, с использованием подходящей ионообменной смолы.

Конкретные соли присоединения кислот, которые могут быть упомянуты, включают карбоксилатные соли, такие как сукцинат, тартрат, формиат, ацетат, бензоат, оксалат, fumarat, малеат и т.п., сульфатные соли, такие как метансульфонат, этансульфонат, толуолсульфонат и т.п., галогенидные соли, такие как гидрохлорид, гидробромид и т.п., сульфатные и фосфатные соли, такие как сульфат или фосфат, и т.п.

Конкретные соли присоединения оснований, которые могут быть упомянуты, включают соли, образованные со щелочными металлами (такие как соли Li, Na и K), со щелочноземельными металлами (такие как соли Mg и Ca) или с другими металлами (такие как соли Al и Zn), соли аминных оснований (таких как аммиак, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин). Более конкретно, соли присоединения оснований, которые могут быть упомянуты, включают соли Mg, Ca и, наиболее конкретно, соли K и Na.

При получении композиций согласно настоящему изобретению способом с применением растворителя, как описано выше, включая способ с применением распылительной сушки, это может приводить к присутствию активного ингредиента в той форме, в которой он больше не находится в форме кристаллической соли, поскольку он свободно диспергирован и инкапсулирован в материалах-носителях в аморфной форме. Однако, не-

смотря на то, что они не находятся в форме кристаллической соли, характерной для типичной смеси в твердом состоянии и/или порошковой композиции, композиции согласно настоящему изобретению могут обеспечивать незначительную потерю или отсутствие потери химической стабильности указанного активного ингредиента в нормальных условиях хранения, упомянутых в настоящем документе.

Количество активного ингредиента, которое можно использовать в разовой дозе композиции согласно настоящему изобретению, должно быть достаточным для обеспечения ее фармакологического эффекта. Для композиций согласно настоящему изобретению, которые вводят трансмукозально (например, сублингвально, буккально и, в частности, интраназально), указанное количество не должно превышать примерно 100 мг в одной дозе. Фактические дозы соответствующих активных ингредиентов, упомянутых выше, включают дозы, известные в данной области техники и описанные для рассматриваемых препаратов в медицинской литературе, например, в публикации *Martindale – The Complete Drug Reference*, 38<sup>e</sup> изд., Pharmaceutical Press, Лондон (2014), и в документах, упомянутых в ней, соответствующее описание всех указанных документов включено в настоящий документ посредством ссылки. Однако может быть обнаружено, что композиции согласно настоящему изобретению проявляют высокую биодоступность и/или быстрое всасывание, что приводит к более быстрому началу действия и/или более высокой концентрации в плазме по сравнению с композициями из известного уровня техники, содержащими тот же активный ингредиент.

В этом отношении может быть обнаружено, что композиции согласно настоящему изобретению проявляют неожиданно высокую биодоступность и скорость всасывания по сравнению с соответствующими композициями, которые не содержат, например, алкилсахариды и/или содержат другие вспомогательные вещества, которые известны в данной области техники как поверхностно-активные вещества.

В этом отношении фармакологически подходящее количество активных ингредиентов в композициях согласно настоящему изобретению может быть меньше, чем их количество, указанное в литературе (см. выше). Тем не менее, такие количества могут быть определены специалистом в данной области техники и могут варьироваться в зависимости от типа и тяжести состояния, подлежащего лечению, а также от того, что является наиболее подходящим для конкретного пациента. Также они, вероятно, варьируются в зависимости от природы лекарственной формы, а также от типа и тяжести состояния, подлежащего лечению, а также от возраста, массы, пола, почечной функции, печеночной функции и ответа конкретного пациента, подлежащего лечению.

В зависимости от эффективности активного ингредиента и от конечной лекар-

ственной формы, подлежащей применению, общее количество активного ингредиента, которое может быть использовано в композиции согласно настоящему изобретению, может составлять от примерно 0,0002%, например, от примерно 0,001%, например, от примерно 0,01%, включая значения примерно 0,1% (например, примерно 1%, примерно 2% или примерно 5%), такие как примерно 10% (например, примерно 20%), до примерно 95%, например, примерно 75%, например, примерно 50%, например, примерно 40% по массе относительно общей массы композиции. Оно не зависит от количества отдельных доз композиции (которые должны быть одинаковыми), которые изначально присутствуют в дозирующем средстве согласно настоящему изобретению.

Для трансмукозального введения, включая буккальное, сублингвальное или предпочтительно интраназальное введение, подходящие дозы активных ингредиентов (в пересчете на свободную кислоту/основание) на единичную дозу составляют от примерно 1 мкг до примерно 100 мг (например, примерно 80 мг), например, от примерно 1 мг до примерно 60 мг (например, от примерно 3 мг, например, от примерно 10 мг до примерно 50 мг), в зависимости от используемого активного ингредиента.

Для некоторых специфических активных ингредиентов, упомянутых выше, при трансмукозальном введении, включая буккальное, сублингвальное или предпочтительно интраназальное введение, конкретные дозы, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению (в каждом случае в пересчете на свободное соединение (в форме кислоты/основания)), включают для луразидона от примерно 10 до примерно 100 мг; для блонансерина – от примерно 2 до примерно 10 мг; для оланзапина – от примерно 5 до примерно 20 мг; для карбамазепина – от примерно 10 до примерно 100 мг; для лоразепама – от примерно 0,5 до примерно 4 мг; для каннабидиола – от примерно 10 до примерно 100 мг; для локсапина – от примерно 5 мг до примерно 50 мг (например, от примерно 7 до примерно 12 мг, например, примерно 10 мг); для апоморфина – от примерно 1 мг до примерно 10 мг; для кеторолака – от примерно 10 мг до примерно 40 мг; для арипипразола – от примерно 1 мг до примерно 30 мг; для галоперидола – от примерно 1 мг до примерно 10 мг (например, от примерно 2 мг до примерно 5 мг); для зипразидона – от примерно 10 до примерно 100 мг; для аzenапина – от примерно 2,5 мг до примерно 20 мг (например, примерно 5 и примерно 10 мг); для эпинефрина – от примерно 0,1 мг до примерно 5 мг (например, примерно 1 мг); для алмотритана – от примерно 5 мг до примерно 15 мг; для элетриптана – от примерно 10 мг до примерно 40 мг; для суматриптана – от примерно 5 мг до примерно 15 мг (например, примерно 11 мг); и для золмитриптана – от примерно 1 мг до примерно 10 мг, например, от примерно 2 мг до примерно 7,5 мг (например, примерно 2,5 мг и примерно 5 мг). Кроме того, для аспирина подходящие кон-

кретные трансмукозальные (например, буккальные, сублингвальные или предпочтительно интраназальные) дозы, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению (в пересчете на соединение в форме свободной кислоты), составляют от примерно 5 до примерно 100 мг.

Для других форм введения (например, для введения посредством инъекции или перорально) соответствующие дозы активных ингредиентов (в пересчете на свободную кислоту/основание) на единичную дозу составляют от примерно 1 мкг до примерно 500 мг (например, примерно 400 мг), например, от примерно 1 мг до примерно 300 мг (например, от примерно 3 мг, например, от примерно 10 мг до примерно 200 мг), в зависимости от используемого активного ингредиента.

Для активных ингредиентов, упомянутых выше, при введении способами, отличными от трансмукозального введения, конкретные дозы, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению (в каждом случае в пересчете на свободное соединение (в форме кислоты/основания)), включают для луразидона от примерно 10 до примерно 100 мг; для блонансерина – от примерно 2 до примерно 10 мг; для оланзапина – от примерно 5 до примерно 20 мг; для карбамазепина – от примерно 10 до примерно 100 мг; для лоразепама – от примерно 0,5 до примерно 4 мг; для каннабидиола – от примерно 10 до примерно 100 мг; для локсапина – от примерно 5 мг до примерно 50 мг (например, от примерно 7 до примерно 12 мг, например, примерно 10 мг); для апоморфина – от примерно 1 мг до примерно 10 мг; для кеторолака – от примерно 10 мг до примерно 40 мг; для арипипразола – от примерно 1 мг до примерно 30 мг; для галоперидола – от примерно 1 мг до примерно 10 мг (например, от примерно 2 мг до примерно 5 мг); для зипразидона – от примерно 10 до примерно 100 мг; для азенапина – от примерно 2,5 мг до примерно 20 мг (например, примерно 5 и примерно 10 мг); для эпинефрина – от примерно 0,1 мг до примерно 5 мг (например, примерно 1 мг); для алмотриптана – от примерно 10 мг до примерно 50 мг (например, от примерно 12,5 мг до примерно 40 мг); для элетриптана – пероральная доза от примерно 30 мг до примерно 60 мг (например, примерно 40 мг); для сумтриптана – от примерно 5 мг до примерно 15 мг (например, примерно 11 мг); для золмитриптана – от примерно 1 мг до примерно 10 мг, например, от примерно 2 мг до примерно 7,5 мг (например, примерно 2,5 мг и примерно 5 мг); и для аспирина – от примерно 5 до примерно 500 мг, например, от примерно 10 мг до примерно 300 мг.

В соответствии с тремя дополнительными аспектами настоящего изобретения предложены:

- композиция согласно настоящему изобретению для применения для лечения состояния, для которого подходит по меньшей мере одно фармацевтически активное соеди-

нение, входящее в нее (например, посредством трансмукозального, такого как интраназального, введения указанной композиции);

- применение композиции согласно настоящему изобретению для производства (например, трансмукозального, такого как интраназального) лекарственного средства для лечения состояния, для которого подходит по меньшей мере одно фармацевтически активное соединение, входящее в нее; и

- способ лечения состояния, для которого подходит по меньшей мере одно фармацевтически активное соединение, входящее в нее, причем указанный способ включает (например, трансмукозальное, такое как интраназальное) введение композиции согласно настоящему изобретению пациенту, страдающему от указанного состояния или предрасположенного к нему.

В этом отношении композиции согласно настоящему изобретению, содержащие антипсихотические лекарственные вещества, такие как те, которые упомянуты ранее, пригодны для лечения психоза. Таким образом, предложена композиция согласно настоящему изобретению, содержащая по меньшей мере антипсихотическое лекарственное вещество, для применения для лечения психоза.

Под психозом следует понимать широкий спектр клинических психотических состояний, включая расстройства настроения, такие как шизофрения; шизоаффективное расстройство; биполярное расстройство; возбуждение, связанное с шизофренией и/или биполярным расстройством; депрессию (например, тяжелую депрессию) и/или тревогу; обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) и/или синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ); физические проблемы, такие как икота, проблемы с равновесием и тошнота; или возбуждение и психотические переживания при деменции. Предпочтительные состояния включают шизофрению и шизоаффективное расстройство и его симптомы (например, бред и галлюцинации), биполярное расстройство и его симптомы (например, депрессию и манию) и ОКР/СДВГ.

Антипсихотические препараты, которые можно использовать при лечении шизофрении и шизоаффективного расстройства, включают антипсихотики первого поколения, такие как хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол, перфеназин, тиоридазин, тиотиксен или трифлуоперазин; антипсихотики второго поколения, такие как арипипразол, азенапин, карипразин, клозапин, оланзапин, палиперидон, палиперидона пальмитат, кветиапин, рисперидон, зипразидон, блонансерин, луразидон и особенно локсапин). Таким образом, предложена композиция согласно настоящему изобретению, содержащая одно или более из вышеуказанных антипсихотических средств и, в частности, блонансерин, луразидон, оланзапин и, более конкретно, локсапин, для применения для лечения шизофрении. Для

лечения шизофрении также можно использовать карбамазепин.

Антипсихотические препараты, которые можно использовать при лечении биполярного расстройства, включают арипипразол, азенапин, карипразин, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипразидон и, в частности, луразидон. Для лечения биполярного расстройства также можно использовать карбамазепин.

Антипсихотические препараты, которые можно использовать при лечении СДВГ, включают кветиапин, рисперидон и, в частности, оланзапин. Таким образом, предложена композиция согласно настоящему изобретению, содержащая один или более из кветиапина, рисперидона и, в частности, оланзапина, для применения для лечения СДВГ.

Антипсихотические препараты, которые пригодны для лечения возбуждения, связанного с шизофренией и/или биполярным расстройством, включают локсапин, оланзапин, арипипразол, галоперидол, зипразидон и азенапин.

Противосудорожные препараты, такие как любой из бензодиазепинов, упомянутых выше (например, лоразепам), и карбоксамидов (например, карбамазепин), а также специфические каннабиноидные препараты, такие как каннабидиол, могут быть использованы для лечения судорожных расстройств, включая эпилепсию, эпилептический статус и т.п.

Бензодиазепины (например, лоразепам) также могут быть пригодны в качестве седативных средств и/или для лечения тревожных расстройств.

Композиции согласно настоящему изобретению, которые содержат пептиды, такие как те, которые упомянуты выше, в зависимости от пептида(ов), включенного(ых) в такую композицию, применимы для лечения широкого спектра клинических состояний, включая сахарный диабет, несахарный диабет, ожирение, ночное недержание мочи, гемофилия А, болезнь фон Виллебранда, высокий уровень мочевины в крови, ночное мочеиспускание, нарушения свертываемости крови, рак предстательной железы, рак молочной железы, поликистоз, гипотензия, диарея, эндометриоз или миома матки.

Примеры поликистоза включают поликистоз почек, поликистоз печени или синдром поликистозных яичников. Гипотензия включает ортостатическую гипотензию и постпрандиальную гипотензию. Диарея может включать трудноизлечимую диарею, также называемую рефрактерной диареей. Диарея может также быть секреторной диареей, которая может быть хронической; может быть вызвана демпинг-синдромом, синдромом короткой кишки, химиотерапией, лучевой терапией, ВИЧ/СПИДом и/или нейроэндокринной опухолью (например, карциноидной опухолью или аденомой, секретирующей вазоактивный кишечный пептид (VIP)), или может быть следствием болезни «трансплантат против хозяина», синдрома раздраженного кишечника (IBS), воспалительной болезни кишечника (которая включает состояния, вызывающие воспаление кишечника, такие как болезнь

Крона и язвенный колит), глютенной болезнью (также называемой глютенной спру), хроническим панкреатитом, дивертикулярной болезнью, эндокринными нарушениями, васкулитом, послеоперационной диареей, синдромом мальабсорбции углеводов, амилоидозом, непереносимостью лактозы, избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике, гепатобилиарными расстройствами, недостаточностью люминальной желчной кислоты, мальабсорбцией желчных кислот, потерей контролируемого опорожнения желудка, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы или неоплазией, например, раком кишечника, или может быть вызвана инвазивным инфекционным заболеванием и/или бактериальными эндотоксинами, например, холерой.

Пептиды, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению для применения при лечении гормонозависимых видов рака, таких как рак предстательной железы или рак молочной железы, и эстроген-зависимых состояний, таких как эндометриоз или миома матки, включают лейпролид/лейпрорелин. Пептиды, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению для лечения диабета 2 типа, представляют собой амилины и их фрагменты, экзендины и их фрагменты, инсулиноподобные факторы роста и их фрагменты, полипептиды и фрагменты, подавляющие работу желудка, хромогранин А, панкреастатин, инсулиновые С-пептиды, глюкагоны и глюкагоноподобные пептиды или пептиды грелина, предпочтительно агонисты рецептора GLP-1, включая семаглутид, лираглутид, альбиглутид или дулаглутид. Пептиды, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению для лечения ожирения, представляют собой пептиды, действующие как модуляторы рецептора меланокортин или как агонисты рецептора GLP-1. Пептиды, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению для лечения эндометриоза или миомы матки, представляют собой пептиды, действующие как агонисты GnRH, включая бусерелин, гонадорелин, гозерелин, гистрелин, лейпрорелин, нафарелин или трипторелин, и антагонисты GnRH, такие как абареликс, цетрореликс, дегареликс, ганреликс, элаголикс, релуголикс и тевереликс. Пептиды, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению для лечения поликистоза, или гипотензии, или трудноизлечимой диареи, или нейроэндокринных опухолей, или карциноидного синдрома, представляют собой пептиды, действующие как агонисты SRIF, такие как октреотид, пасиреотид или ланреотид.

В частности, пептиды, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению для лечения нарушений мочеиспускания, представляют собой пептиды, селективно связывающиеся с рецепторами V-2, такие как десмопрессин. Таким образом, предложена композиция согласно настоящему изобретению, содержащая десмо-

прессин, для применения для лечения расстройства мочеиспускания.

Композиции согласно настоящему изобретению, содержащие бисфосфонаты, такие как алендронат, клондронат, этидронат, ибандронат, неридронат, олпадронат, памидронат, ризедронат, тилудронат и золедронат, могут быть пригодны для лечения остеопороза, включая постменопаузальный остеопороз, с целью снижения риска перелома костей.

Композиции согласно настоящему изобретению, содержащие анестетики и/или седативные средства, такие как упомянутые выше, применимы для анестезии и/или седативного действия. Таким образом, предложена композиция согласно настоящему изобретению, содержащая анестетик, для применения для анестезии субъекта и/или для лечения боли; а также композиция согласно настоящему изобретению, содержащая седативное средство, для применения для оказания седативного действия на субъект и/или для лечения боли или тревоги. В частности, предложена композиция согласно настоящему изобретению, содержащая кетамин, для применения в качестве седативного средства у субъекта и/или для лечения боли или тревоги.

Композиции согласно настоящему изобретению, которые содержат антидепрессанты, такие как упомянутые выше, и особенно брексанолон (послеродовая депрессия), эскетамин и кетамин, применимы для лечения депрессивных расстройств. Таким образом, предложена композиция согласно настоящему изобретению, содержащая антидепрессант, для применения для лечения депрессии или депрессивного расстройства.

Композиции согласно настоящему изобретению, которые содержат антигистаминные препараты, такие как упомянутые выше, пригодны для лечения воспаления и/или аллергии. Таким образом, предложена композиция согласно настоящему изобретению, содержащая антигистаминный препарат, для применения для лечения воспаления и/или аллергии.

Композиции согласно настоящему изобретению, которые содержат анальгетики, такие как упомянутые выше, пригодны для лечения боли. В частности, соединения, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению для применения для такого лечения, включают нестероидные противовоспалительные препараты, такие как кеторолак.

Композиции согласно настоящему изобретению, которые содержат модуляторы адренергических рецепторов, такие как упомянутые выше, пригодны для лечения различных расстройств, в зависимости от соединения(й), которое(ые) входит(ят) в такую композицию. В частности, композиции согласно настоящему изобретению, содержащие эпинефрин (адреналин), пригодны для лечения, например, аллергических реакций, включая тяжелую аллергическую реакцию, такую как анафилактический шок, например, на

ужаление/укусы насекомых, пищевые продукты, лекарственные препараты и/или другие вещества. Таким образом, предложена композиция согласно настоящему изобретению, содержащая эпинефрин, для применения для лечения аллергической реакции, например, для лечения анафилактического шока.

Композиции согласно настоящему изобретению, которые содержат допаминергические рецепторы, такие как упомянутые выше, пригодны для лечения различных расстройств, в зависимости от соединения(й), которое(ые) входит(ят) в такую композицию. В частности, композиции согласно настоящему изобретению, содержащие апоморфин, пригодны для лечения, например, болезни Паркинсона и, в частности, для лечения так называемых эпизодов «истощения эффекта дозы» (т.е. двигательных флуктуаций, таких как мышечная ригидность, потеря мышечного контроля и т.д.) у пациентов с прогрессирующей болезнью Паркинсона и/или принимающих терапию леводопы. Таким образом, предложена композиция согласно настоящему изобретению, содержащая апоморфин, для применения для лечения болезни Паркинсона, например, для лечения мышечной ригидности и/или потери мышечного контроля у пациентов с болезнью Паркинсона.

Композиции согласно настоящему изобретению, которые содержат серотонинергические рецепторы, такие как упомянутые выше, пригодны для лечения различных расстройств, в зависимости от соединения(й), которое(ые) входит(ят) в такую композицию. В частности, композиции согласно настоящему изобретению, содержащие один или более триптанов, упомянутых выше, пригодны для лечения мигрени. Таким образом, предложена композиция согласно настоящему изобретению, содержащая триптан (такой как алмотриптан, элетриптан или альтернативно ризатриптан, золмитриптан, суматриптан, фрова триптан или наратриптан) для применения для лечения мигрени.

Композиции согласно настоящему изобретению, которые содержат один или более сердечнососудистых препаратов, упомянутых выше, включая один или более из:

- антикоагулянтов (ингибиторов фактора Ха или ингибиторов тромбоцитов);
- $\alpha$ - и  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов АСЕ, антагонистов рецептора ангиотензина II, ингибиторов неприлизина, блокаторов кальциевых каналов; диуретиков, сосудорасширяющих средств, антагонистов рецептора эндотелина, препаратов наперстянки и других препаратов для лечения гипертензии; и

- ингибиторов редуктазы HMG-CoA, пригодны для предотвращения или лечения различных сердечнососудистых расстройств, включая, соответственно:

- состояния, характеризующиеся образованием тромбов (включая инсульты, транзиторные ишемические атаки, остановку сердца, тромбоз глубоких вен, легочную эмбо-

лию и т.д.),

- состояния, характеризующиеся высоким артериальным давлением (включая гипертензию, стенокардию, застойную сердечную недостаточность и т.д.); и
- коронарную болезнь сердца (включая высокий уровень холестерина и других липидов, таких как липопротеины низкой плотности и триглицериды, атеросклероз и т.д.).

В соответствии с дополнительными аспектами настоящего изобретения, предложены композиции согласно настоящему изобретению, содержащие:

- один или более противовирусных препаратов, упомянутых выше, для применения для лечения вирусных инфекций (например, гепатита С);
- один или более препаратов против эректильной дисфункции, упомянутых выше, для применения для лечения мужских или женских половых расстройств, таких как эректильная дисфункция.

Композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать или могут быть введены вместе с одним или более алкилсахаридами. Алкилсахариды, которые могут быть использованы, включают алкилгликозиды, которые могут быть определены как любой сахар, связанный линкером с алкильной группой, такой как C<sub>7-18</sub> алкилгликозид. Таким образом, алкилгликозиды могут включать алкилмальтозиды (такие как додецилмальтозид), алкилглюкозиды, алкилсахарозиды, алкилтиомальтозиды, алкилтиоглюкозиды, алкилтиосахарозы и алкилмальтотриозиды. Однако предпочтительно, алкилсахарид представляет собой сложный эфир сахара.

Сложные эфиры сахара, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, включают трисахаридные сложные эфиры, такие как сложные эфиры раффинозы, моносахаридные сложные эфиры, такие как сложные эфиры глюкозы, сложные эфиры галактозы и сложные эфиры фруктозы, и/или предпочтительно дисахаридные сложные эфиры, такие как сложные эфиры мальтозы, сложные эфиры лактозы, сложные эфиры трегалозы и, в частности, один или более сложных эфиров сахарозы.

Сложные эфиры сахарозы, которые могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению, имеют значение гидрофильно-липофильного баланса от 6 до 20. Термин «гидрофильно-липофильный баланс» (ГЛБ) представляет собой термин, известный в данной области и понятный специалистам в данной области техники (см., например, публикацию *'The HLB System: A Time-Saving Guide to Emulsifier Selection'*, опубликованную ICI Americas Inc. в 1976 году (пересмотрена в 1980 году), где в главе 7 (с. 20-21) представлен способ определения значений ГЛБ). Чем длиннее цепи жирных кислот в сложных эфирах сахарозы и чем выше степень этерификации, тем ниже значение ГЛБ. Предпочтительные значения ГЛБ составляют от 10 до 20, более предпочтительно от 12 до

20.

Таким образом, сложные эфиры сахарозы включают сложные эфиры C<sub>8-22</sub> насыщенных или ненасыщенных жирных кислот, предпочтительно сложные эфиры насыщенных жирных кислот, и предпочтительно сложные эфиры C<sub>10-18</sub> жирных кислот, и наиболее предпочтительно сложные эфиры C<sub>12</sub> жирных кислот. Особенно подходящие жирные кислоты, из которых могут быть получены такие сложные эфиры сахарозы, включают эруковую кислоту, бегеновую кислоту, олеиновую кислоту, стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, миристиновую кислоту и лауриновую кислоту. Особенно предпочтительной жирной кислотой является лауриновая кислота. Доступные в продаже сложные эфиры сахарозы включают продукты, выпускаемые под торговыми марками Surfhope® и Ryoto® (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Япония).

Сложные эфиры сахарозы могут представлять собой диэфиры или моноэфиры жирных кислот, предпочтительно моноэфиры, такие как монолаурат сахарозы. Специалистам в данной области техники понятно, что термин «монолаурат» относится к сложному моноэфиру лауриновой кислоты, и что термины «эфир лауриновой кислоты» и «лаурат» имеют одинаковое значение и, следовательно, могут быть использованы взаимозаменяемо. Доступные в продаже продукты, представляющие собой монолаурат сахарозы, иногда также упоминаются как «лаурат сахарозы». Доступные в продаже продукты, представляющие собой монолаурат сахарозы (или лаурат сахарозы), такие как Surfhope® D-1216 (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Япония), которые могут содержать небольшое количество диэфиров и/или сложных эфиров сахарозы более высокого порядка, и незначительное количество других сложных эфиров сахарозы и свободной сахарозы, являются подходящими для применения согласно настоящему изобретению. Специалистам в данной области техники понятно, что любое упоминание конкретного сложного эфира сахарозы в данном документе включает доступные в продаже продукты, содержащие указанный сложный эфир сахарозы в качестве основного компонента.

Предпочтительные сложные эфиры сахарозы содержат только один сложный эфир сахарозы, что означает, что единственный сложный эфир сахарозы (например, доступный в продаже продукт, представляющий собой сложный эфир сахарозы) содержит единственный сложный эфир сахарозы в качестве основного компонента (доступные в продаже продукты могут содержать примеси, например, продукт, представляющий собой сложный моноэфир, может содержать небольшое количество сложных диэфиров и/или сложных эфиров более высокого порядка, такие продукты можно рассматривать как «содержащие только один сложный эфир сахарозы» в контексте настоящего изобретения). В данном контексте термин «основной компонент» следует понимать как обозначающий

преобладающий компонент (например, содержащийся в количестве более примерно 50%, например, примерно 70% мас./мас. или об./об.) в смеси сложных эфиров сахарозы, такой как обычные доступные в продаже поверхностно-активные вещества, которые обычно продают в определенном диапазоне содержания сложных эфиров.

Особенно предпочтительный сложный эфир сахарозы представляет собой монолаурат сахарозы.

Независимо от того, включены ли они в композицию согласно настоящему изобретению или в конечную лекарственную форму, содержащую одну или более композиций согласно настоящему изобретению, количество алкилсахаридов, которое может быть использовано, может составлять от примерно 0,1% до примерно 10%, например, от примерно 0,5% до примерно 5%, предпочтительно от примерно 0,75% до примерно 3% (например, до примерно 2%, например, примерно 1%) по массе относительно общей массы композиции.

Кроме того, необязательно, дополнительные вспомогательные вещества могут быть использованы в составе или введены вместе с композициями согласно настоящему изобретению, включая одно или более (дополнительных) поверхностно-активных веществ. Поверхностно-активные вещества, которые могут быть упомянуты, включают сложные эфиры полиоксиэтилена (например, Myrj<sup>TM</sup>), включая полиоксил-8-стеарат (Myrj<sup>TM</sup> S8), полиоксил-32-стеарат (Gelucire® 48/16), полиоксил-40-стеарат (Myrj<sup>TM</sup> S40), полиоксил-100-стеарат (Myrj<sup>TM</sup> S100) и полиоксил-15-гидроксистеарат (Kolliphor® HS 15), простые алкиловые эфиры полиоксиэтилена (например, Brij<sup>TM</sup>), включая полиоксил-цетостеариловый эфир (например, Brij<sup>TM</sup> CS12, CS20 и CS25), полиоксил-лауриловый эфир (например, Brij<sup>TM</sup> L9 и L23) и полиоксилстеариловый эфир (например, Brij<sup>TM</sup> S10 и S20), а также полиоксилглицериды (например, Gelucire®), включая лауроилполиоксилглицериды (Gelucire® 44/14) и стеароилполиоксилглицериды (Gelucire® 50/13), сложные эфиры сорбита (например, Span<sup>TM</sup>), включая сорбитанмонопальмитат (Span<sup>TM</sup> 40) и сорбитанмоностеарат (Span<sup>TM</sup> 60), полисорбаты (Tweens<sup>TM</sup>), включая полисорбат 40 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмонопальмитат), полисорбат 60 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмоностеарат) и полисорбат 20 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмонолаурат) и лаурилсульфат натрия; и моноацилглицерины (моноглицериды), такие как 2-олеилглицерин, 2-арахидоноилглицерин, монолаурин, мономирилат глицерина, монопальмитат глицерина, глицерилгидроксистеарат и предпочтительно моностеарат глицерина, моноолеат глицерина (например, Cithrol®) и монокаприлат глицерина (например, Capmul®).

Другие необязательные дополнительные ингредиенты (вспомогательные вещества), которые могут быть включены или введены вместе с композициями согласно насто-

ящему изобретению, включают агенты изотоничности и/или осмотические агенты (например, хлорид натрия), стеринны (или стероидные спирты), такие как холестерин и фитостеринны, например, кампестерол, ситостерол и стигмастерол); антиоксиданты (например, метабисульфит натрия или, кроме того,  $\alpha$ -токоферол, аскорбиновая кислота, аскорбат калия, аскорбат натрия, аскорбилпальмитат, бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол, додецилгаллат, октилгаллат, пропилгаллат, этилолеат, монотиоглицерин, витамин Е, полиэтиленгликольсукцинат или тимол); хелатообразующие (комплексобразующие) агенты (например, эдетовая кислота (ЭДТК), лимонная кислота, винная кислота, яблочная кислота, мальтол и галактоза, включая солевые формы любых указанных агентов); консерванты (например, хлорид бензалкония, или, кроме того, бензиловый спирт, борная кислота, парабены, проионовая кислота, фенол, крезол или ксилит); агенты для модификации вязкости или гелеобразующие агенты (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 карбоксиметилцеллюлоза натрия (Na-КМЦ); производные крахмала, такие как крахмал с умеренной степенью поперечного сшивания, модифицированный крахмал и крахмалгликолят натрия; поперечно-сшитый поливинилпирролидон, акриловые полимеры, такие как карбомер и его производные (поликарбофил, Carbopol®, и т.д.); полиэтиленоксид (ПЭО); хитозан (поли-(D-глюкозамин)); природные полимеры, такие как желатин, альгинат натрия, пектин; склероглюкан; ксантановую камедь; гуаровую камедь; поли-со-(метилвиниловый эфир/малеиновый ангидрид); и кроскармеллозу (например, кроскармеллозу натрия); рН-буферные агенты (например, лимонная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота или глицин, или их соответствующие соли, такие как цитрат натрия); окрашивающие агенты; усилители проницаемости (например, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, пирролидон или трикаприлин); другие липиды (нейтральные и полярные); ароматические карбоновые кислоты, такие как бензойная кислота, необязательно замещенная одной или более группами, выбранными из метила, гидроксила, амино и/или нитро, например, толуиловая кислота или салициловая кислота; и, если это уместно, ароматизаторы (например, лимонный, порошок перечной мяты или предпочтительно ментол), подсластители (например, неогесперидин, ацесульфам К или предпочтительно сукралоза) и красители.

Общее количество таких «дополнительных» вспомогательных веществ (включая поверхностно-активные вещества, которые не являются алкилсахаридом, которые могут

присутствовать в композициях согласно настоящему изобретению), которые могут быть включены в композицию согласно настоящему изобретению *per se* (независимо от лекарственной формы, в которую они включены), также может составлять до примерно 15% (например, примерно 10%), например, до примерно 5% по массе относительно общей массы композиции.

Общее количество таких «дополнительных» вспомогательных веществ, которое может быть включено в конечную лекарственную форму, содержащую одну или более композиций согласно настоящему изобретению, может составлять до примерно 99,99%, например, до примерно 99,9%, включая значения до примерно 99%, например, до примерно 90%, например, если одно или более дополнительных вспомогательных веществ представляет собой наполнитель или носитель в таблетке, пленке или т.п.

Специалистам в данной области техники понятно, что в случае включения в композиции согласно настоящему изобретению любых дополнительных необязательных ингредиентов, природа указанных ингредиентов и/или количество указанных ингредиентов, подлежащих включению, не должны оказывать неблагоприятное воздействие на T<sub>g</sub> композиции по причинам, описанным выше. В этом отношении такие необязательные ингредиенты могут быть включены в процесс распылительной сушки (т.е. смешаны вместе с активным ингредиентом и материалами-носителями в соответствующем летучем растворителе, а затем высушены распылительной сушкой) или могут быть отдельно включены во множество частиц, высушенных распылительной сушкой.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предложены композиции согласно настоящему изобретению для применения в медицине (для людей и в ветеринарии) и, следовательно, для лечения пациентов, нуждающихся в медицинском лечении состояния, для которого известно, что соответствующий активный ингредиент является эффективным.

«Лечение» таких состояний в данном контексте включает профилактику или диагностику таких состояний, помимо терапевтического, симптоматического и паллиативного лечения.

Композиции согласно настоящему изобретению можно вводить любым подходящим способом введения доз, известным специалистам в данной области техники. Композиции согласно настоящему изобретению можно вводить трансмукозально и, в частности, интраназально, с помощью подходящего назального аппликатора или дозирующего устройства, которое может обеспечивать возможность введения в носовую полость соответствующей дозы активного ингредиента в форме одной или более композиций согласно настоящему изобретению.

Таким образом, подходящие средства и/или аппликатор для назального введения доз должны обеспечивать возможность вмещения и хранения одной или более доз композиции согласно настоящему изобретению сами по себе или обеспечивать возможность присоединения резервуара/контейнера, который обеспечивает вмещение и хранение одной или более доз композиции согласно настоящему изобретению, причем такое подключение не приводит к существенной потере физической и химической целостности композиции, в том числе вследствие попадания воды. Таким образом, композиция будет пригодна для использования, как только аппликатор будет приведен в действие конечным пользователем (независимо от того, используется ли однократная доза или многократная доза), после чего аппликатор обеспечивает доставку композиции (например, порошка) с соответствующей дозой активного ингредиента, описанного в настоящем документе, на слизистую оболочку носа субъекта.

Соответствующие аппликаторы были описаны в предшествующем уровне техники. При использовании с композициями согласно настоящему изобретению указанные композиции могут быть загружены в резервуар, который прикреплен к указанному аппликатору или является его частью, где они содержатся до тех пор, пока аппликатор или дозатор не будет приведен в действие. В дальнейшем термины «аппликатор», «дозатор», «устройство», «средство нанесения», «средство дозирования», «устройство аппликатора», «устройство дозирования» и «инсуффлятор» могут быть использованы взаимозаменяемо и имеют одинаковое значение.

Такой аппликатор также может содержать механизм для выталкивания порошкообразной композиции из резервуара через выпускное средство, которое имеет любой размер для вставки в ноздрю человека, например, сопло соответствующей формы.

Таким образом, аппликатор должен обеспечивать подачу воспроизводимого и достаточного количества порошкообразной композиции за один этап введения (и таким образом, чтобы устройство не требовало «заправки»), который обеспечивает терапевтическую дозу активного ингредиента.

Назальные аппликаторы/ингаляционные устройства, которые могут быть использованы для введения композиций согласно настоящему изобретению в форме порошков, могут включать многодозовые аппликаторы, такие как устройства для ингаляции отмеренных доз (MDI), устройства для ингаляций сухого порошка (DPI; включая DPI с низкой, средней и высокой устойчивостью) и устройства для жидкостной ингаляции (SMI), которые могут быть адаптированы на основе технологии, известной в области доставки активных ингредиентов в легкие.

В MDI композиции согласно настоящему изобретению должны быть способны об-

разовывать стабильную суспензию при суспендировании в растворителях, которые обычно используются в них, таких как газ-вытеснитель, причем газ-вытеснитель имеет достаточное давление паров для образования аэрозолей при активации устройства доставки (например, углеводород, фторуглерод, водородсодержащий фторуглерод или их смесь).

Однако если назальный аппликатор представляет собой аппликатор для однократной дозы, из которого после приведения устройства в действие высвобождается композиция, после чего устройство выбрасывают, то подходящие аппликаторы или устройства для доставки однократных доз активных ингредиентов включают средства, описанные в US 6398074, US 6938798 или US 9724713, соответствующее описание которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Фиг. 1 и 2 согласно настоящей заявке основаны на фиг. 1 и фиг. 2, соответственно, представленных в US 6398074, а фиг. 3–7 основаны на фиг. 19–23, соответственно, представленных в US 9724713. Оба варианта являются иллюстрациями аппликаторов, которые могут быть использованы для интраназального введения композиции согласно настоящему изобретению.

На фиг. 1 устройство содержит верхнюю часть корпуса/головку 1 дозатора, содержащую выпускной канал 40 (т.е. часть «средства выхода», как описано выше) и средство 60 захвата, обеспечивающее возможность приведения устройства в действие пользователем. Внутри верхней части корпуса/головки 1 дозатора установлен элемент, обозначенный в сборке номером 2, который включает в себя резервуар 10 и воздушную камеру 22 для подачи воздуха 20. Указанный элемент 2 может быть изготовлен как единое целое с корпусом 1. Также предусмотрена нижняя часть 3 для обеспечения возможности скольжения относительно верхней части 1 и относительно элемента 2, при этом пользователь прилагает сжимающее усилие к нижней части корпуса для приведения в действие устройства.

Резервуар 10 содержит разовую дозу композиции согласно настоящему изобретению. Резервуар 10 имеет впускное отверстие 11 для воздуха и выпускное отверстие 15 для продукта. Устройство 12 удержания продукта, содержащее проницаемую для воздуха сетку, расположено во впускном отверстии 11 для воздуха, чтобы удерживать продукт в резервуаре 10 до высвобождения композиции. Выпускное отверстие 15 для продукта заблокировано, предпочтительно герметично, запорным шариком 16, который выводится из положения блокировки потоком воздуха при приведении в действие аппликатора и высвобождении продукта.

Когда пользователь приводит устройство в действие, на поршень 25 оказывается давление таким образом, что поршень 21 сжимает воздух 20, содержащийся в камере 22. Поскольку сетка 12 проницаема для воздуха, сжатие воздуха в камере 22 создает поток воздуха, который передается в резервуар 10 и затем попадает на запорный шарик 16, ко-

торый блокирует выпускное отверстие 15 для продукта.

Размеры запорного шарика 16 и его крепления на выпускном отверстии 15 для продукта резервуара являются такими, что шарик 16 выводится из положения блокировки при создании минимального заданного давления через резервуар 10 под действием струи воздуха 20.

Предварительное сжатие, создаваемое запорным шариком 16, гарантирует, что при его выведении из положения блокировки, энергия, накопленная в руке пользователя, является такой, что поршень 21, составляющий одно целое с поршнем 25, перемещается внутри камеры 22, создавая мощную струю воздуха 20, т.е. поток воздуха, подходящий для тонкого распыления дозы композиции согласно настоящему изобретению.

По достижении такого минимального давления, шарик быстро перемещается к выпускному каналу 40 устройства, и поток воздуха 20, создаваемый потоком воздуха, вытесняет по существу всю дозу композиции согласно настоящему изобретению, содержащуюся в резервуаре 10.

Предпочтительно, выпускной канал 40 имеет диаметр больше, чем диаметр запорного шарика 16, чтобы доза продукта могла быть вытолкнута через выпускной канал 40, обтекая шарик 16. Как показано на фиг. 2, на которой представлено то же устройство после приведения в действие, канал 40 содержит средство 41 для остановки или фиксации шарика 16 для предотвращения его выталкивания из устройства при выталкивании продукта.

Дополнительный вариант реализации, который может быть использован для интраназального введения композиций согласно настоящему изобретению, представлен в US 9724713, с 50 строки 7 столбца по 61 строку 8 столбца и на фиг. 19–23, которые воспроизведены как фиг. 3–7 настоящей заявки.

В таком варианте реализации резервуар 10 закреплен в верхней части корпуса/головке 1 дозатора, которая содержит выпускной канал 40 дозатора (т.е. часть «выходного средства», как описано выше), который имеет средства захвата или опору 60 для пальцев, что позволяет пользователю приводить устройство в действие. Радиальный выступ 37 (см. фиг. 5) в верхней части корпуса/головки 1 дозатора преимущественно определяет положение резервуара 10 в собранном виде в верхней части корпуса/головки 1 дозатора.

Механическая открывающая система содержит набор стержней 61, 62, при этом часть 62 второго стержня толкается частью 61 первого стержня при приведении устройства в действие. В конце своего рабочего хода, т.е. в положении дозирования, набор стержней 61, 62 взаимодействует с уплотнительным элементом 16, который имеет сфери-

ческую форму, в частности шарик, как в первом варианте реализации, описанном выше, для его механического выталкивания из запирающего положения.

В таком варианте реализации 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. На фиг. 7 представлен схематический вид в перспективе поршня-выталкивателя воздуха из устройства, представленного на фиг. 3–6, в исходном положении.

Таким образом, воздушная камера 22 может быть цилиндрической, и в исходном положении она сообщается с окружающим воздухом через выемки или канавки 615, которые сформированы на упомянутой цилиндрической поверхности 614 и взаимодействуют с поршнем 21, в частности, в его исходном положении. Таким образом, поршень 21 содержит внутреннюю кромку 215, которая герметично скользит по цилиндрической стенке 614 во время приведения в действие и взаимодействует с упомянутой канавкой 615 в исходном положении. Поршень 21 также имеет осевое удлинение 216, взаимодействующее с верхней кромкой 251 толкателя 25 (называемого «поршнем» в первом варианте реализации), который перемещает указанный поршень 21 в воздушной камере 22 во время приведения в действие.

Фиксирующий элемент 42 проходит вниз через осевое удлинение 43, которое входит в контакт с верхним осевым концом 610 первой части 61 стержня во время приведения в действие.

Кроме того, в таком варианте реализации нет внешнего корпуса, а имеется только крышка 27, которая установлена на нижнем осевом краю воздушной камеры 22.

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

Принцип работы устройства следующий. В исходном положении, представленном на фиг. 3, резервуар 10 герметично закрыт фиксирующим элементом 42 и запорным элементом/шариком 16. Выталкиватель воздуха открыт для атмосферы благодаря взаимодействию внутренней кромки 215 поршня 21 и канавки 615 цилиндрической поверхности 614.

Когда требуется привести устройство в действие, пользователь нажимает на толкатель 25. Во время такого начального хода внутренняя кромка 215 поршня выходит из канавки 615, герметично взаимодействует с цилиндрической поверхностью 614, закрывая воздушную камеру 22. В этот же момент верхняя кромка 251 толкателя 25 входит в кон-

такт с осевым удлинением 216 пистона 21, а верхний аксиальный конец 610 первой части 61 стержня входит в контакт с осевым удлинением 43 фиксирующего элемента 42.

Однако верхний осевой конец 621 второй части 62 стержня по-прежнему не соприкасается с закругленной поверхностью 55 закрывающего элемента/шарика 16, как показано на фиг. 4.

Таким образом, продолжающееся срабатывание одновременно перемещает пистон 21 в воздушной камере, сжимая содержащийся в ней воздух, и отодвигает фиксирующий элемент 42 от его положения закрытия резервуара 10. Когда вторая часть 62 стержня приходит в контакт с закругленной поверхностью 55 закрывающего элемента/шарика 16, указанный закрывающий элемент/шарик механически выталкивается из его блокирующего положения, обеспечивая возможность выталкивания композиции под действием воздуха, сжатого выталкивателем воздуха.

Положение выталкивания представлено на фиг. 5. Как показано на фиг. 5, фиксирующий элемент 42 может отсоединиться от первой части 61 стержня, когда композиция выталкивается под действием сжатого воздуха, подаваемого выталкивателем воздуха. В этом положении указанный закрывающий элемент/шарик выталкивается из резервуара 10, что обеспечивает возможность дозирования жидкости или порошка под действием сжатого воздуха. Таким образом, закрывающий элемент/шарик 16 становится зажатым в шлицах 3 в верхней части корпуса/головки 1 дозатора, причем указанные шлицы предотвращают, в частности, любой риск выталкивания указанного закрывающего элемента/шарика 16 из верхней части головки 1 дозатора.

Когда пользователь разжимает устройство, как показано на фиг. 6, пружина 80, сжатая во время приведения в действие, возвращает первую часть 61 стержня в исходное положение. Это создает всасывающее усилие, которое всасывает закрывающий элемент 16 и фиксирующий элемент 42 назад к их закрывающим положениям или близко к ним. Таким образом, происходит блокирование пути для нового всасывания во избежание засорения выталкивателя воздуха, когда он автоматически возвращается в исходное положение, а пустой резервуар все еще установлен на выталкивателе воздуха. Однако пистон 21 остается в своем дозирующем положении в результате трения о воздушную камеру 22 и всасывающего усилия, создаваемого в резервуаре 30, так что цилиндрическая поверхность 614 скользит по внутренней кромке 215 пистона до тех пор, пока внутренняя кромка снова не соприкоснется с канавкой 615. В этот момент воздушная камера 22 снова начинает сообщаться с окружающим воздухом, и всасывающее усилие больше не создается при возврате в исходное положение. Таким образом, пистон 21 также смещается в исходное положение. Это обеспечивает возможность закрывания резервуара после использова-

ния.

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

Подходящие аппликаторы, которые можно использовать, включают устройства, доступные в продаже у компании Aptar Pharma, Франция (UDS Monopowder). Другие примеры аппликаторов, которые можно использовать в сочетании с композициями согласно настоящему изобретению (особенно в форме порошков), включают описанные в заявке на патент США US 2011/0045088А, в патентах США № US 7722566 (см., например, фиг. 1 и 7) и US 5702362, а также в международной патентной заявке WO 2014/004400, соответствующее описание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предложен способ производства аппликатора, содержащего композицию согласно настоящему изобретению, причем указанный способ включает стадию загрузки указанной композиции в резервуар, расположенный внутри или рядом с указанным аппликатором.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения, предложен аппликатор и/или дозирующее устройство, содержащее одну или более композиций согласно настоящему изобретению в форме порошка, причем указанный аппликатор или устройство может быть приведено в действие один или более раз для доставки одной или более композиций согласно настоящему изобретению, каждая из которых содержит соответствующую дозу активного ингредиента, при каждом срабатывании, и указанный аппликатор/дозировочное устройство содержит:

выпускное отверстие, через которое выталкивается по меньшей мере одна композиция;

средство для внешнего создания усилия (например, воздушного потока) при приведении устройства в действие пользователем;

по меньшей мере один (необязательно съемный) резервуар, который содержит одну или более композиций согласно настоящему изобретению, причем указанный резервуар установлен или может быть установлен в прямой или косвенной взаимосвязи с выпускным отверстием дозатора;

подвижное, необязательно реверсивное уплотнительное средство в указанном устройстве и/или резервуаре для удерживания одной или более композиций в резервуаре до выталкивания композиции;

механическую систему открывания, которая взаимодействует с указанным уплот-

нительным средством, так что отдельная композиция согласно настоящему изобретению механически выталкивается с помощью средств принудительного выталкивания при приведении устройства в действие; и

необязательно, механизм повторной герметизации устройства и/или резервуара для удержания дополнительных композиций в резервуаре до выталкивания дополнительной композиции.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предложен аппликатор и/или дозирующее устройство, содержащее одну дозу композиции согласно настоящему изобретению, пригодное для выталкивания указанной композиции, причем указанный аппликатор/дозировующее устройство содержит:

выпускное отверстие дозатора;

выталкиватель воздуха для создания потока воздуха во время приведения устройства в действие, при этом указанный выталкиватель воздуха содержит поршень, который скользит в воздушной камере между исходным положением и дозирующим положением;

указанный поршень герметично скользит внутри указанной воздушной камеры;

по меньшей мере один резервуар, который содержит дозу композиции согласно настоящему изобретению, причем указанный резервуар содержит выпускное отверстие для воздуха, соединенное с указанным выталкивателем воздуха;

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

указанное выпускное отверстие для воздуха содержит подвижное уплотнительное средство (например, удерживающий элемент) для удерживания композиции в резервуаре до выталкивания композиции;

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

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

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

В последнем аспекте настоящего изобретения предпочтительно:

(i) воздушная камера, в которой герметично скользит указанный поршень, является по существу цилиндрической;

(ii) запорный элемент с усилием вставлен в выпускное отверстие для композиции, находящееся в резервуаре;

(iii) указанная воздушная камера сообщается с атмосферой в исходном положении; и/или

(iv) указанный поршень содержит внутреннюю кромку, которая пригодна для взаимодействия с цилиндрической поверхностью, указанная цилиндрическая поверхность содержит канавку, которая негерметично взаимодействует с указанной внутренней кромкой поршня в его исходном состоянии.

Такой назальный аппликатор или дозирующее устройство может обеспечивать соответствующий и воспроизводимый профиль распыления порошка и/или геометрию шлейфа, которые обеспечивают эффективную доставку указанного порошка в полость носа (например, ноздрю).

В композициях согласно настоящему изобретению средний размер частиц может быть представлен как средневесовой, среднечисловой или среднеобъемный диаметр. В данном контексте термин «средневесовой диаметр», как понятно специалистам в данной области техники, означает, что средний размер частиц характеризуется и определяется по распределению размера частиц по массе, т.е. по распределению, в котором существующую фракцию (относительное количество) в каждом размерном классе определяют по массовой части, получаемой, например, при просеивании (например, влажном просеивании). Термин «среднеобъемный диаметр» аналогичен по своему значению средневесовому диаметру, но, как понятно специалистам в данной области техники, означает, что средний размер частиц характеризуется и определяется по распределению размера частиц по объему, т.е. по распределению, в котором существующую фракцию (относительное количество) в каждом размерном классе определяют по объемной части, измеряемой, например, методом лазерной дифракции. В данном контексте термин «среднечисловой диаметр», как понятно специалистам в данной области техники, означает, что средний размер частиц характеризуется и определяется по распределению размера частиц по количеству, т.е. по распределению, в котором существующую фракцию (относительное количество) в каждом размерном классе определяют по числовой фракции, измеряемой, например, методом микроскопии. Для измерения размера частиц могут быть использованы другие приборы, известные в данной области техники, такие как приборы, доступные в продаже, например, у компаний Malvern Instruments, Ltd (Вустершир, Великобритания), Sympatec GmbH (Клаусталь-Целлерфельд, Германия) и Shimadzu (Киото, Япония).

Несмотря на то, что размер частиц не является (или, скорее, может не быть) критичным при составлении композиции согласно настоящему изобретению для введения, например, перорально, местно, на слизистую оболочку ротовой полости, глаз или другие слизистые оболочки, а также посредством инъекции или инфузии, порошкообразные ком-

позиции согласно настоящему изобретению обычно имеют среднеобъемный диаметр (VMD) от примерно 0,2 мкм, например, от примерно 0,5 мкм (например, примерно 1 мкм) до примерно 1000 мкм (например, до примерно 500 мкм, например, примерно 400 нм или примерно 500 нм), и соответствующий диапазон размеров частиц может быть выбран на основании лекарственной формы, в которую предполагается включить такие композиции.

Однако специалистам в данной области техники понятно, что для обеспечения эффективного интраназального введения порошки обычно имеют среднеобъемный диаметр (VMD) от примерно 5 мкм до примерно 300 мкм (например, до примерно 200 мкм). В зависимости от используемого аппликатора, VMD может составлять от примерно 10 мкм до примерно 100 мкм, например, от примерно 20 мкм до примерно 60 мкм.

Предпочтительные распределения частиц по размеру для интраназальной доставки лекарственных средств также могут включать те, в которых значение D10 составляет более примерно 3 мкм и менее примерно 75 мкм (например, до примерно 50 мкм), например, более примерно 10 мкм, и значение D90 составляет от примерно 80 мкм до примерно 1000 мкм (например, примерно 500 мкм), например, менее примерно 100 мкм. Специалистам в данной области техники понятно, что параметр «D10» (или «Dv(10)» означает наибольший размер (или диаметр) в распределении частиц по размеру, который имеют 10% частиц от общего объема материала в образце. Аналогично, «D90» (или «Dv(90)» означает наибольший размер, который имеют 90% частиц материала.

Порошки, имеющие распределение частиц по размеру и VMD в пределах вышеуказанных диапазонов, включают значения VMD в объеме и/или VMD после дозирования, т.е. распределение частиц по размеру при первоначальной загрузке в устройство и/или после их выталкивания, соответственно.

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

Предпочтительные формы частиц включают сферические или по существу сферические, что означает, что частицы имеют аспектное соотношение менее примерно 20, более предпочтительно менее примерно 10, например, менее примерно 4, и особенно менее примерно 2, и/или могут иметь отклонение радиуса (измеренного от центра тяжести к поверхности частицы) у меньшей мере примерно 90% частиц, которое составляет не более 50% от среднего значения, например, не более примерно 30% от указанного значения, например, не более примерно 20% от указанного значения.

Тем не менее, частицы могут быть любой формы, включая частицы неправильной

формы (например, формы «изюма»), игловидной формы, дисковидной формы или кубовидной формы. Для несферических частиц размер может быть указан как размер соответствующей сферической частицы, например, такой же массы, объема или площади поверхности.

Угол распыления выталкиваемой (дозированной) порошковой композиции согласно настоящему изобретению из назального аппликатора и/или дозирующего устройства предпочтительно должен быть менее примерно  $90^\circ$ .

Везде, где в данном документе использован термин «примерно» в контексте количеств, например, абсолютных количеств, таких как дозы, массы, объемы, размеры, диаметры, аспектные соотношения, углы и т.д., или относительных количеств (например, процентов) отдельных компонентов в композиции или компоненте 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, следовательно, могут варьироваться в пределах  $\pm 10\%$ , например  $\pm 5\%$  и предпочтительно  $\pm 2\%$  (например,  $\pm 1\%$ ) от фактических значений, указанных в настоящем документе. Это имеет место, даже если такие значения уже представлены в процентах (например, «примерно  $10\%$ » может означать  $\pm 10\%$  от числа 10, что составляет от  $9\%$  до  $11\%$ ).

Композиции согласно настоящему изобретению имеют преимущество, которое заключается в том, что их можно хранить в широком диапазоне температур. Таким образом, композиции согласно настоящему изобретению можно подвергать низким температурам (например, ниже температур заморозки) без изменения количества активного ингредиента, вводимого субъекту. Кроме того, композиции согласно настоящему изобретению могут иметь преимущество, которое заключается в том, что они являются физически и химически более стабильными при повышенной температуре, чем соответствующие композиции, известные из уровня техники.

Кроме того, композиции согласно настоящему изобретению могут также иметь преимущество, которое заключается в том, что они обеспечивают более высокую биодоступность активных ингредиентов по сравнению с композициями, известными из уровня техники. Композиции согласно настоящему изобретению могут обеспечивать более высокую биодоступность наряду с более быстрой абсорбцией, что, вероятно, приведет к более быстрому началу действия, чем такие композиции из известного уровня техники и/или доступные в продаже композиции, и, таким образом, удовлетворяют значительную медицинскую потребность.

Композиции, фармацевтические лекарственные формы, применение и способы,

описанные в настоящем документе, также могут иметь то преимущество, что при лечении состояний, для которых известен соответствующий активный ингредиент, они могут быть более удобными для лиц, оказывающих первую помощь, врачей и/или пациентов, быть более эффективным, быть менее токсичными, иметь более широкий спектр действия, быть более сильнодействующими, вызывать меньше побочных эффектов, иметь более низкую вариабельность у разных пациентов, или иметь другие полезные фармакологические свойства по сравнению с аналогичными лекарственными формами или способами (средствами лечения), известными в предшествующем уровне техники, независимо от того, применяются ли они для лечения указанных состояний посредством трансмукозального введения, такого как интраназальное введение, или иным образом.

Настоящее изобретение проиллюстрировано, но никоим образом не ограничено следующими примерами со ссылкой на фигуры, среди которых фиг. 1-7 представляют собой чертежи дозаторов, которые могут быть использованы для дозирования композиций согласно настоящему изобретению, а фиг. 8-11 демонстрируют кривые зависимости концентрации в плазме от времени, полученные в фармакокинетическом исследовании, проведенном на собаках, в котором введенные интраназально композиции согласно настоящему изобретению, содержащие разные активные ингредиенты, сравнивали с кривыми зависимости концентрации в плазме от времени для тех же активных ингредиентов, доставленных с помощью других средств введения.

#### Пример 1

Композиция эпинефрина (адреналина), высушенная распылительной сушкой

Битарат адреналина (0,729 г; Fisher Scientific, Швеция), вместе с моногидратом  $\alpha$ -D-лактозы (0,500 г; DFE Pharma, Германия), мальтодекстрином (Glucidex IT 12 DE; 1,247 г; Рокетт, Франция) и монолауратом сахарозы D-1216 (0,025 г; Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Япония), помещали (всего 2,50 г) в стеклянную колбу и растворяли в воде MQ (47,50 г), перемешивая при комнатной температуре.

Полученную смесь подавали в распылительную сушилку (ProSepT, Бельгия), оснащенную ультразвуковой форсункой, работающей при 25 кГц. Скорость подачи в распылительную сушилку устанавливали на 3,0 г/мин, внутреннюю температуру устанавливали на 180°C, скорость потока газа устанавливали на 300 л/мин и давление циклонного газа устанавливали на 1,5 бар.

Полученный порошок, высушенный распылительной сушкой, собирали в виде мелкого, сухого и свободнотекучего порошка, с номинальной дозой 4 мг свободного основания адреналина в 25 мг порошка.

Анализировали распределение частиц по размеру (PSD) полученного порошка с

помощью лазерной дифракции сухого порошка. Образец диспергировали в сухой диспергирующей установке Аего S (с давлением сжатого воздуха 0,5 бар), затем классифицировали с помощью датчика лазерной дифракции Mastersizer 3000 (оба прибора производства Malvern Panalytical, Великобритания), как показано ниже в таблице 1.

Таблица 1

Dv(10) (мкм)	12,9
Dv(50) (мкм)	23,9
Dv(90) (мкм)	42,0

PSD полученной композиции адреналина хорошо соответствовало распределению, подходящему для назального введения.

Содержание основного вещества и чистоту композиции адреналина, высушенной распылительной сушкой, определяли с помощью анализа ВЭЖХ/УФ. Содержание основного вещества составило 99,7%, а процентное содержание всех сопутствующих примесей (%RS) (т.е. примесей и продуктов распада) составило менее 0,29%.

#### Пример 2

Композиция апоморфина, высушенная распылительной сушкой

В результате распылительной сушки водного раствора (50,00 г), содержащего гидрохлорид апоморфина (0,114 г; Johnson Matthey, Великобритания), моногидрат  $\alpha$ -D-лактозы (0,500 г), мальтодекстрин (Glucidex IT 12 DE; 1,861 г) и монолаурат сахарозы D-1216 (0,025 г) с применением общего способа, описанного выше в примере 1, получали мелкий, сухой и свободнотекучий порошок с номинальной дозой 1 мг свободного основания апоморфина в 25 мг порошка.

Анализ PSD полученного порошка, как описано выше в примере 1, с помощью лазерной дифракции сухого порошка представлен ниже в таблице 2, и полученное распределение соответствует распределению, подходящему для назального введения.

Таблица 2

Dv(10) (мкм)	16,3
Dv(50) (мкм)	29,1
Dv(90) (мкм)	50,0

Содержание основного вещества и чистота, при определении с помощью анализа ВЭЖХ/УФ, составили 103,7%, со значением %RS менее 0,38%.

#### Пример 3

Композиция локсапина, высушенная распылительной сушкой

Использовали общий способ, описанный выше в примере 1, для распылительной сушки водного раствора (62,50 г), содержащего сукцинат локсапина (0,205 г; Tiefenbacher, Германия) вместе с моногидратом  $\alpha$ -D-лактозы (0,500 г), мальтодекстрином (Glucidex IT 12 DE; 1,771 г) и монолауратом сахарозы D-1216 (0,025 г), с получением мелкого, сухого

и свободнсыпучего порошка с номинальной дозой 1,5 мг свободного основания локсапина в 25 мг порошка.

PSD полученного порошка определяли так, как описано в примере 1, и результаты представлены ниже в таблице 3. Полученное распределение соответствовало распределению, подходящему для назального введения.

Таблица 3

D <sub>v</sub> (10) (мкм)	13,9
D <sub>v</sub> (50) (мкм)	26,7
D <sub>v</sub> (90) (мкм)	48,4

Содержание основного вещества и чистота, при определении с помощью анализа ВЖХ/УФ, составили 100,2%, со значением %RS менее 0,05%.

## Пример 4

Композиция кеторолака, высушенная распылительной сушкой

Использовали общий способ, описанный выше в примере 1, для распылительной сушки водного раствора (50,02 г), содержащего трометамин кеторолака (0,737 г; Uquifa, Испания) вместе с моногидратом α-D-лактозы (0,500 г), мальтодекстрином (Glucidex IT 12 DE; 1,771 г) и монолауратом сахарозы D-1216 (0,025 г), с получением мелкого, сухого и свободнсыпучего порошка с номинальной дозой 5 мг свободной кислоты кеторолака в 25 мг порошка.

PSD полученного порошка определяли так, как описано в примере 1, и оно представлено ниже в таблице 4, и в данном случае полученное распределение также соответствовало распределению, подходящему для назального введения.

Таблица 4

D <sub>v</sub> (10) (мкм)	12,6
D <sub>v</sub> (50) (мкм)	22,7
D <sub>v</sub> (90) (мкм)	39,2

Содержание основного вещества и чистота, при определении с помощью анализа ВЖХ/УФ, составили 103,0%, со значением %RS менее 0,22%.

## Пример 5

Химическая стабильность порошков, высушенных распылительной сушкой

От 105 до 115 мг порошков, высушенных распылительной сушкой, полученных выше в примерах 1–4, вносили в стеклянные флаконы объемом 1,5 мл, закрытые винтовыми крышками. По два флакона каждого порошка ставили в климатическую камеру при 40°C и относительной влажности 75% (40/75). Один флакон ставили в камеру как есть, а другой флакон дополнительно упаковывали в запаянный алюминиевый пакет.

Химическая стабильность трех лекарственных веществ (адреналина, апоморфина и локсапина) через 6 месяцев и химическая стабильность кеторолака через 2 месяца, а также

общее содержание примесей и продуктов распада, выраженное как %RS, для различных композиций и способов упаковки представлены ниже в таблице 5.

Таблица 5

Композиция	Только флакон (%RS)			
	Исходное значение	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Пример 1	0,29	2,27	8,22	25,27
Пример 2	0,38	0,17	0,21	0,28
Пример 3	0,05	0,10	0,27	0,74
		<b>2 недели</b>	<b>1 месяц</b>	<b>2 месяца</b>
Пример 4	0,22	0,40	0,54	1,33

Композиция	Алюминиевый пакет (%RS)			
	Исходное значение	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Пример 1	0,29	1,55	4,23	12,49
Пример 2	0,38	0,16	0,20	0,25
Пример 3	0,05	0,09	0,18	0,78
		<b>2 недели</b>	<b>1 месяц</b>	<b>2 месяца</b>
Пример 4	0,22	0,34	0,42	1,89

Наблюдаемые изменения значения %RS для указанных чувствительных активных ингредиентов, главным образом, в отношении примера 3, и, в частности, в отношении примера 2, демонстрируют, что химическая стабильность лекарственных веществ является неожиданной высокой при их составлении в композиции согласно настоящему изобретению.

#### Пример 6

Фармакокинетическое исследование у собак после назального и внутримышечного введения адреналина

Задача данного исследования заключалась в получении и оценке базовых фармакокинетических профилей после назального введения композиции из примера 1 и после внутримышечного введения адреналина в форме водного раствора.

Исследование проводили на шести собаках породы бигль, трех самцах и трех самках возрастом примерно 15-18 месяцев. Дозы вводили собакам по перекрестной схеме введения доз для компенсации возможного эффекта последовательности. Введение дозы всегда осуществляли утром, и собаки не принимали пищу в течение ночи (минимум 8 часов). Вода была в свободном доступе, а корм давали через 4 часа после введения препарата.

Каждой собаке назально вводили композицию из примера 1 в дозе 4 мг/животное (IN 4 мг), а также адреналин в водном растворе (1 мг/мл) в дозе 0,3 мг/животное (IM 0,3 мг). Композицию из примера 1 вводили интраназально с помощью специального интраназального устройства производства компании Aptar Pharma, Франция (UDS

Monopowder).

Водный раствор адреналина вводили внутримышечно в мышцу задней левой лапы (*musculus quadriceps femoris*). Период отмывки между введениями составлял 48 часов.

*In vivo* часть исследования проводили в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (ETS № 123).

В определенные моменты времени у всех собак брали образцы крови в обычных асептических условиях посредством пункции вены *v. cephalica antebrachii* или *v. saphena*. Объем 1 мл собирали в пластиковые пробирки Vacuette®, содержащие К<sub>3</sub>-ЭДТА. Образцы крови хранили на льду, затем центрифугировали при 3500 об./мин в течение 10 минут при +4°C.

Отделяли плазму и переносили в предварительно маркированные криопробирки, содержащие метасульфит Na в качестве антиоксиданта, и хранили при -80°C перед отправкой на биоанализ. Образцы брали по следующему графику: -5 (до введения дозы), 2,5, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 и 90 минут после введения.

Замороженные образцы плазмы отправляли в компанию Recipharm OT, Упсала, Швеция, для проведения биоанализа. Концентрации адреналина в плазме определяли с помощью анализа ВЭЖХ-МС-МС с возможностью измерения концентраций адреналина в плазме собак в диапазоне от 0,05 до 100 нг/мл, используя адреналин-D6 в качестве дейтерированного внутреннего стандарта. Выделяли анализируемое вещество из образца плазмы методом осаждения белка с трихлоруксусной кислотой (ТСА). После центрифугирования для анализа использовали надосадочный раствор.

Все образцы анализировали посредством первоначального отделения анализируемых веществ на колонке Acquity HSS T3 (2,1 мм \* 100 мм, 1,7 мкм), с последующим их обнаружением посредством электрораспылительной ионизации в режиме положительных ионов и селективной регистрации избранных реакций распада нескольких ионов (MRM). Количественное измерение проводили в диапазоне от 0,05 до 100 нг/мл.

Рассчитывали фармакокинетические параметры методом некомпартментного анализа, используя Phoenix WinNonlin (v8.0), и результаты представлены ниже в таблице 6 и на фиг. 8, где  $AUC_{кон.}$  представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, до последней точки отбора образца;  $C_{max}$  представляет собой наибольшую измеримую концентрацию после введения, и  $t_{max}$  представляет собой время до наибольшей измеримой концентрации. Все значения, представленные в таблицах 6-9, представляют собой средние значения для N=6.

Таблица 6

	AUC <sub>кон.</sub> (мин*мкг/л)	C <sub>max</sub> (мкг/л)	t <sub>max</sub> (мин)
Назальное введение 4 мг примера 1	143,28	10,76	10,83
ИМ введение 0,3 мг водного раствора	72,15	1,83	34,58

## Пример 7

Фармакокинетическое исследование у собак после назального и внутримышечного введения апоморфина

Осуществляли по существу такую же процедуру, как описано выше в примере 6, при этом каждой собаке интраназально вводили композицию из примера 2 в дозе 1 мг/животное (IN 1 мг) и вводили инъекцию водного раствора апоморфина (5 мг/мл) в дозе 1 мг/животное (ИМ 1 мг).

Образцы брали по следующему графику: 0 (до введения дозы), 2,5, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 и 240 минут после введения.

Концентрации апоморфина в плазме определяли посредством измерения концентраций апоморфина в плазме крови собак с использованием апоморфина-D5 в качестве дейтерированного внутреннего стандарта. Количественное измерение проводили в диапазоне от 0,10 до 300 нг/мл.

Фармакокинетические параметры представлены ниже в таблице 7 и на фиг. 9.

Таблица 7

	AUC <sub>кон.</sub> (мин*мкг/л)	C <sub>max</sub> (мкг/л)	t <sub>max</sub> (мин)
Назальное введение 1 мг примера 2	313,41	4,29	40,00
ИМ введение 1 мг водного раствора	657,10	19,26	13,75

## Пример 8

Фармакокинетическое исследование у собак после назального и внутримышечного введения локсапина

Осуществляли по существу такую же процедуру, как описано выше в примере 6, при этом каждой собаке интраназально вводили композицию из примера 3 в дозе 1,5 мг/животное (IN 1,5 мг) и вводили инъекцию водного раствора локсапина (3 мг/мл) в дозе 1,5 мг/животное (ИМ 1,5 мг).

Отделяли плазму и переносили в предварительно маркированные пробирки Эппендорфа, и хранили при -20°C или ниже до отправки на биоанализ. Образцы брали по следующему графику: 0 (до введения дозы), 2,5, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 120, 240 и 480 минут после введения.

Концентрации локсапина в плазме определяли, используя локсапин-D8 в качестве

дейтерированного внутреннего стандарта. Количественное измерение проводили в диапазоне от 0,3 до 300 нг/мл.

Фармакокинетические параметры представлены ниже в таблице 8 и на фиг. 10.

Таблица 8

	AUC <sub>кон.</sub> (мин*мкг/л)	C <sub>max</sub> (мкг/л)	t <sub>max</sub> (мин)
Назальное введение 1,5 мг примера 3	4107	43,88	23,33
ИМ введение 1,5 мг водного раствора	6781	84,07	14,58

Пример 9

Фармакокинетическое исследование у собак после назального и перорального введения кеторолака

Осуществляли по существу такую же процедуру, как описано выше в примере 6, при этом каждой собаке интраназально вводили композицию из примера 4 в дозе 5 мг/животное (IN 5 мг) и перорально вводили таблетку кеторолака в дозе 5 мг/животное (PO 5 мг). Таблетки кеторолака вводили перорально вместе с примерно 3 мл воды через шприц для правильного проглатывания таблетки и полной очистки пищевода.

Отделяли плазму и переносили в предварительно маркированные пробирки Эппендорфа, и хранили при -20°C или ниже до отправки на биоанализ. Образцы брали по следующему графику: 0 (до введения дозы), 2,5, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 150 и 300 минут после введения.

Концентрации *R*-кеторолака и *S*-кеторолака в плазме определяли с помощью энантиоселективного анализа ВЭЖХ-МС-МС, обеспечивающего возможность измерения концентраций *R*- и *S*-кеторолака в плазме собак, используя кеторолак-D3 в качестве дейтерированного внутреннего стандарта.

Все образцы анализировали посредством первоначального отделения анализируемых веществ на хиральной колонке LUX Amylose-1 (2,0 мм \* 50 мм, 3,0 мкм), с последующим их обнаружением посредством электрораспылительной ионизации в режиме положительных ионов и селективной регистрации избранных реакций распада нескольких ионов (MRM). Количественное измерение проводили в диапазоне от 0,50 до 5000 нг/мл.

Фармакокинетические параметры представлены ниже в таблице 9 и на фиг. 11 (А: *R*-энантиомер и В: *S*-энантиомер).

Таблица 9

	<i>R</i> -кеторолак			<i>S</i> -кеторолак		
	AUC <sub>кон.</sub> (мин*мкг/л)	C <sub>max</sub> (мкг/л)	t <sub>max</sub> (мин)	AUC <sub>кон.</sub> (мин*мкг/л)	C <sub>max</sub> (мкг/л)	t <sub>max</sub> (мин)
Назальное введение 5 мг примера 4	51680	418	43,33	206900	903	135

Пероральное введение таблетки 5 мг	43200	319	40,83	175400	739	145
---------------------------------------	-------	-----	-------	--------	-----	-----

## Пример 10

Химическая стабильность композиции апоморфина, высушенной распылительной сушкой

Использовали способ, аналогичный описанному выше в примере 2, с получением порошка, имеющего содержание основного вещества и чистоту, измеренные с помощью анализа ВЭЖХ/УФ, составляющие 105,6%, со значением %RS менее 0,01%.

Испытание химической стабильности проводили по существу так, как описано выше в примере 5, посредством упаковки флаконов, содержащих композицию апоморфина, в запаянные алюминиевые пакеты вместе с осушителем.

Химическая стабильность апоморфина после хранения в течение 1 и 3 месяцев, с общим содержанием примесей и продуктов распада, выраженным как %RS, для различных композиций и способов упаковки представлена ниже в таблице 10.

Таблица 10

Исходное значение	(%RS)	
	1 месяц	3 месяца
0,01	0,05	0,06

Наблюдаемые изменения %RS для чувствительного активного ингредиента, апоморфина, демонстрируют, что химическая стабильность лекарственного вещества является неожиданно высокой при составлении в композиции согласно настоящему изобретению.

## Пример 11

Химическая стабильность различных лекарственных форм локсапина, высушенных распылительной сушкой

Использовали общий способ, описанный выше в примере 1, для распылительной сушки различных водных растворов (62,50 г), содержащих сукцинат локсапина (0,204 г) и моногидрат  $\alpha$ -D-лактозы (0,500 г), а также

- мальтодекстрин (Glucidex IT 12 DE; 1,771 г) и монолаурат сахарозы D-1216 (0,025 г) (пример А);
- мальтодекстрин (Glucidex IT 12 DE; 1,696 г) и монолаурат сахарозы D-1216 (0,100 г) (пример В); и
- ГПМЦ (Methocel K3; 1,771 г; IMCD Nordic, Швеция) и монолаурат сахарозы D-1216 (0,025 г),

в каждом случае с получением мелкого, сухого и свободнотекущего порошка с номинальной дозой свободного основания локсапина 1,5 мг в 25 мг порошка.

Исходное количественное содержание и чистота, измеренные с помощью анализа

ВЭЖХ/УФ, составляли:

- 102,0% со значением %RS менее 0,06% для примера А;
- 101,4% со значением %RS менее 0,06% для примера В; и
- 101,9% со значением %RS менее 0,09% для примера С.

Испытание химической стабильности проводили по существу так, как описано выше в примере 5, посредством упаковки флаконов, содержащих различные композиции локсапина, в запаянные алюминиевые пакеты с осушителем.

Химическая стабильность после хранения в течение 1, 3 и 6 месяцев, с общим содержанием примесей и продуктов распада, выраженным как %RS, для различных композиций представлена ниже в таблице 11.

Таблица 11

Композиция	Алюминиевый пакет (%RS)			
	Исходное значение	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Пример А	0,06	0,14	0,11	0,17
Пример В	0,06	0,16	0,13	0,16
Пример С	0,09	0,15	0,10	0,18

Наблюдаемые изменения %RS для данного чувствительного активного ингредиента демонстрируют, что химическая стабильность лекарственного вещества является неожиданно высокой при составлении в композиции согласно настоящему изобретению.

#### Пример 12

Различные композиции эпинефрина (адреналина), полученные распылительной сушкой на воздухе

Восемь водных растворов (масса каждого 50 г; примеры D–L, соответственно), содержащих композиции сухого вещества, в каждом случае 0,364 г битартрата адреналина и соответствующее количество вспомогательных веществ: моногидрата лактозы, мальтодекстрина (Glucidex IT 12 DE), ГПМЦ (Methocel K3), монолаурата сахарозы (D-1216), метабисульфита натрия (Merck Chemical & Lifescience AB, Швеция) и/или ЭДТА динатрия (Titriplex® III; Merck Chemical & Lifescience AB, Швеция), указанное в граммах ниже в таблице 12, подвергали распылительной сушке общим способом, описанным выше в примере 1, с получением мелких, сухих и свободносыпучих порошков с номинальной дозой 1,0 мг свободного основания адреналина в 25 мг порошка.

Таблица 12

Пример	Лактоза	Мальтодекстрин	ГПМЦ	Монолаурат сахарозы	Метабисульфит Na	ЭДТК
D	1,000	3,486	0	0,150	0	0
E	1,000	2,615	0,872	0,150	0	0
F	1,000	3,446	0	0,150	0,040	0
G	2,000	2,486	0	0,150	0	0

Н	2,000	1,865	0,622	0,150	0	0
І	1,000	3,137	0,349	0,150	0	0
Ј	1,000	3,101	0,345	0,150	0,040	0
К	2,000	2,237	0,249	0,150	0	0
Л	1,000	3,466	0	0,150	0	0,020

PSD полученных порошков определяли так, как описано в примере 1, и оно представлено ниже в таблице 13, и в данном случае полученное распределение также соответствовало распределению, подходящему для назального введения (НА означает «не анализировали»).

Таблица 13

Пример	Dv(10) (мкм)	Dv(50) (мкм)	Dv(90) (мкм)
D	16,8	35,8	66,8
E	23,7	43,0	73,7
F	16,1	36,6	69,0
G	16,6	33,2	61,4
Н	НА		
І	20,5	42,2	73,9
Ј	18,9	38,2	68,9
К	НА		
Л	15,9	34,6	65,4

Исходное содержание основного вещества и чистота (выраженная как %RS), измеренные с помощью анализа ВЭЖХ/УФ, представлены ниже в таблице 14.

Таблица 14

Пример	Содержание основного вещества (%)	%RS
D	105,1	0,25
E	105,9	0,16
F	101,7	0,05
G	104,5	0,25
Н	100,6	0,09
І	101,1	0,11
Ј	101,6	0,10
К	101,9	0,08
Л	101,5	0,06

Испытание химической стабильности проводили по существу так, как описано выше в примере 5, посредством упаковки флаконов, содержащих различные композиции адреналина, в запаянные алюминиевые пакеты вместе с осушителем и выдерживания их в климатической камере при 40/75.

Химическая стабильность после хранения в течение 1 месяца, с общим содержанием примесей и продуктов распада, выраженным как %RS, для различных композиций представлена ниже в таблице 15.

Таблица 15

Композиция	Алюминиевый пакет (%RS)	
	Исходное значение	1 месяц
D	0,25	0,06
E	0,16	0,08

G	0,25	0,09
I	0,11	0,06
L	0,06	0,05

Наблюдаемые изменения %RS для адреналина, легко поддающегося разложению, демонстрируют, что химическая стабильность лекарственного вещества является неожиданно высокой при составлении в композиции согласно настоящему изобретению.

#### Пример 13

Различные композиции эpineфрина (адреналина), полученные распылительной сушкой в атмосфере азота

Пять водных растворов (масса каждого 50 г; примеры M–Q, соответственно), содержащих композиции сухого вещества, в каждом случае 0,218 г битартрата адреналина и соответствующее количество вспомогательных веществ: моногидрата лактозы, мальтодекстрина (Glucidex IT 12 DE), ГПМЦ (Methocel K3), монолаурата сахарозы (D-1216) и/или метабисульфита натрия, указанное в граммах ниже в таблице 16, подвергали распылительной сушке общим способом, описанным выше в примере 1, за исключением того, что в качестве осушающего газа вместо воздуха использовали азот, с получением мелких, сухих и свободносыпучих порошков с номинальной дозой 1,0 мг свободного основания адреналина в 25 мг порошка.

Таблица 16

Пример	Лактоза	Мальтодекстрин	ГПМЦ	Монолаурат сахарозы	Метабисульфит Na
M	0,600	2,092	0	0,090	0
N	0,600	1,569	0,523	0,090	0
O	0,600	2,068	0	0,090	0,024
P	1,200	1,492	0	0,090	0
Q	1,200	1,119	0,373	0,090	0

Исходное содержание основного вещества и чистота (выраженная как %RS), измеренные с помощью анализа ВЭЖХ/УФ, представлены ниже в таблице 17.

Таблица 17

Пример	Содержание основного вещества (%)	%RS
M	103,1	0,05
N	102,8	0,06
O	103,6	0,14
P	101,0	0,09
Q	101,2	0,10

#### Пример 14

Различные композиции элетриптана, полученные распылительной сушкой в атмосфере азота

Пять растворов в смеси этанол/вода (масса каждого 80 г; примеры R–V, соответственно) получали посредством растворения соответствующих вспомогательных веществ

(указанных ниже) в 20 г воды и отдельного растворения гидробромида элетриптана в 60 г 70% об./об. этанола, и последующего добавления водного раствора, содержащего растворенные вспомогательные вещества, в этанольный раствор, содержащий активный ингредиент. Композиции сухого вещества, в каждом случае 0,727 г гидробромида элетриптана (Tiefenbacher, Германия) и соответствующее количество вспомогательных веществ: моногидрата лактозы, мальтодекстрина (Glucidex IT 12 DE), ГПМЦ (Methocel K3), монолаурата сахарозы (D-1216) и/или метабисульфита натрия, указанное в граммах ниже в таблице 18, подвергали распылительной сушке общим способом, описанным выше в примере 1, за исключением того, что в качестве осушающего газа вместо воздуха использовали азот, с получением мелких, сухих и свободносыпучих порошков с номинальной дозой 5,0 мг свободного основания элетриптана в 25 мг порошка.

Таблица 18

Пример	Лактоза	Мальтодекстрин	ГПМЦ	Монолаурат сахарозы	Метабисульфит Na
R	0,600	1,583	0	0,090	0
S	0,600	1,187	0,396	0,090	0
T	0,600	1,559	0	0,090	0,024
U	1,200	0,983	0	0,090	0
V	1,200	0,737	0,246	0,090	0

Содержание основного вещества и чистоту определяли с помощью анализа ВЭЖХ/УФ, а PSD полученного порошка определяли так, как описано в примере 1, и оно соответствовало распределению, подходящему для назального введения.

## Пример 15

Высушенные распылительной сушкой композиции, содержащие опиоидные антагонисты

Пять водных растворов (масса каждого 50 г; примеры W–AA, соответственно), представленные ниже в таблице 19 (с соответствующим количеством активного ингредиента (гидрохлорида налтрексона (0,443 г; Mallinckrodt, Великобритания) или гидрохлорида налмефена (1,91 г; Mallinckrodt, Великобритания) и вспомогательных веществ: моногидрата лактозы, мальтодекстрина (Glucidex IT 12 DE), ГПМЦ (Methocel K3) и/или монолаурата сахарозы (D-1216), указанным в граммах), подвергали распылительной сушке общим способом, описанным выше в примере 1, с получением мелких, сухих и свободносыпучих порошков с номинальными дозами 4 мг налтрексона в 25 мг порошка и 1,5 мг налмефена в 22,5 мг порошка.

Таблица 19

Пример	АФИ	Лактоза	Мальтодекстрин	ГПМЦ	Монолаурат сахарозы
W	Налтрексон	0,500	1,531	-	0,025
X	Налтрексон	0,500	-	1,531	0,025
Y	Налмефен	5,09	8,85	8,74	0,24
Z	Налмефен	5,09	-	17,49	0,24
AA	Налмефен	14,1	-	8,74	0,24

Исходное содержание основного вещества и чистота (выраженная как %RS), измеренные с помощью анализа ВЭЖХ/УФ, представлены ниже в таблице 20.

Таблица 20

Пример	Содержание основного вещества (%)	%RS
W	99,7	0,25
X	104,1	0,16
Y	100,8	0,06
Z	99,3	0,13
AA	99,4	0,06

Испытание химической стабильности проводили по существу так, как описано выше в примере 5, посредством упаковки флаконов, содержащих различные композиции, в запаянные алюминиевые пакеты с осушителем.

Химическая стабильность после хранения в течение 1, 3 и 6 месяцев, с общим содержанием примесей и продуктов распада, выраженным как %RS, для различных композиций представлена ниже в таблице 21.

Таблица 21

Пример	Алюминиевый пакет (%RS)			
	Исходное значение	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
W	0,25	0,23	0,31	0,41
X	0,16	0,27	0,63	0,84
Y	0,06	НА	0,16	НА
Z	0,13	НА	0,24	НА
AA	0,06	НА	0,16	НА

Наблюдаемые изменения %RS для указанных активных ингредиентов демонстрируют, что химическая стабильность лекарственного вещества является неожиданно высокой при составлении в композиции согласно настоящему изобретению.

#### Пример 16

Композиция десмопрессина, высушенная распылительной сушкой

Использовали общий способ, описанный выше в примере 1, для распылительной сушки водного раствора (125 г), содержащего тригидрат ацетата десмопрессина (0,0025 г; Bachem, Швейцария) вместе с моногидратом  $\alpha$ -D-лактозы (5,000 г), мальтодекстрином (Glucidex IT 12 DE; 7,123 г) и монолауратом сахарозы D-1216 (0,375 г), с получением мелкого, сухого и свободнотекучего порошка с номинальной дозой 5 мкг десмопрессина в 25 мг порошка.

Содержание основного вещества и чистоту определяли с помощью анализа ВЭЖХ/УФ, а PSD полученного порошка определяли так, как описано в примере 1, и оно соответствовало распределению, подходящему для назального введения.

#### Пример 17

Композиция оланзапина, высушенная распылительной сушкой

Раствор в смеси этанол/вода (80 г) получали посредством растворения вспомогательных веществ: моногидрата  $\alpha$ -D-лактозы (1,000 г), мальтодекстрина (Glucidex IT 12 DE; 1,100 г), ГПМЦ (Methocel K3; 0,125 г) и монолаурата сахарозы D-1216 (0,075 г) в 20 г воды и отдельного растворения оланзапина (0,200 г; Tiefenbacher, Германия) в 60 г 70% об./об. этанола, и последующего добавления водного раствора, содержащего растворенные вспомогательные вещества, в 70% об./об. этанольный раствор, содержащий растворенный оланзапин. Использовали общий способ, описанный выше в примере 1, для распылительной сушки водно-этанольного раствора (80 г) с получением мелкого, сухого и свободнотекучего порошка с номинальной дозой 2 мг свободного основания оланзапина в 25 мг порошка.

Содержание основного вещества и чистоту определяли с помощью анализа ВЭЖХ/УФ, а PSD полученного порошка определяли так, как описано в примере 1, и оно соответствовало распределению, подходящему для назального введения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтически приемлемая композиция в форме порошка, высушенного распылительной сушкой, содержащая смесь:

(а) фармакологически эффективной дозы по меньшей мере одного фармацевтически активного соединения; и

(б) фармацевтически приемлемого материала-носителя, причем указанный материал-носитель содержит комбинацию дисахарида и полимерного материала.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что полимерный материал содержит декстрин и/или гидроксипропилметилцеллюлозу.

3. Композиция по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что дисахарид выбран из группы, состоящей из мальтита, трегалозы, сукралозы, сахарозы, изомальта, мальтозы и лактозы.

4. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что дисахарид включает лактозу и/или трегалозу.

5. Композиция по любому из пп. 2–4, отличающаяся тем, что декстрин включает циклодекстрин или мальтодекстрин.

6. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что материалы-носители включают комбинацию моногидрата  $\alpha$ -D-лактозы и гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина или моногидрата  $\alpha$ -D-лактозы и мальтодекстрина 12ДЭ.

7. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что соотношение дисахарид:полимер по массе относительно общей массы композиции составляет в диапазоне от примерно 2:1 до примерно 1:10.

8. Композиция по любому из пп. 2–7, отличающаяся тем, что соотношение дисахарид:полимер по массе относительно общей массы композиции составляет в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 1:8.

9. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что наименьшая измеримая температура стеклования композиции составляет по меньшей мере примерно 40°C при измерении при относительной влажности до примерно 35%.

10. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая сложный эфир сахарозы.

11. Композиция по п. 10, отличающаяся тем, что сложный эфир сахарозы включает монолаурат сахарозы.

12. Композиция по любому из предшествующих пунктов, подходящая и/или адаптированная для назальной или сублингвальной доставки.

13. Композиция по п. 12, отличающаяся тем, что указанная композиция представ-

лена в форме сублингвальной таблетки.

14. Композиция по п. 12 или п. 13, отличающаяся тем, что фармакологически эффективная доза по меньшей мере одного фармацевтически активного соединения составляет не более примерно 100 мг.

15. Композиция по любому из пп. 12–14, отличающаяся тем, что распределение частиц по размеру включает значение  $D_{10}$ , составляющее более примерно 3 мкм.

16. Композиция по любому из пп. 12–15, отличающаяся тем, что порошок имеет распределение частиц по размеру, которое включает среднеобъемный диаметр в диапазоне от примерно 10 мкм до примерно 100 мкм.

17. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что активный ингредиент представляет собой антипсихотическое лекарственное средство.

18. Композиция по п. 17, отличающаяся тем, что антипсихотическое лекарственное средство представляет собой локсапин, оланзапин, арипипразол, галоперидол, ципразидон или азенапин.

19. Композиция по любому из пп. 1–16, отличающаяся тем, что активный ингредиент представляет собой пептид.

20. Композиция по п. 19, отличающаяся тем, что пептид представляет собой десмопрессин.

21. Композиция по любому из пп. 1–16, отличающаяся тем, что активный ингредиент представляет собой антидепрессант, общее анестезирующее средство и/или седативный агент.

22. Композиция по п. 21, отличающаяся тем, что антидепрессант, общее анестезирующее средство или седативный агент представляет собой брексанолон, кетамин или эскатамин.

23. Композиция по любому из пп. 1–16, отличающаяся тем, что активный ингредиент представляет собой модулятор рецептора нейротрансмиттера.

24. Композиция по п. 23, отличающаяся тем, что рецептор нейротрансмиттера представляет собой адренергический рецептор.

25. Композиция по п. 24, отличающаяся тем, что активный ингредиент представляет собой эпинефрин.

26. Композиция по п. 23, отличающаяся тем, что рецептор нейротрансмиттера представляет собой допаминергический рецептор.

27. Композиция по п. 26, отличающаяся тем, что активный ингредиент представляет собой апоморфин.

28. Композиция по п. 23, отличающаяся тем, что рецептор нейротрансмиттера

представляет собой серотонинергический рецептор.

29. Композиция по п. 28, отличающаяся тем, что активный ингредиент представляет собой триптан.

30. Композиция по любому из пп. 1–16, отличающаяся тем, что активный ингредиент представляет собой нестероидный противовоспалительный препарат.

31. Композиция по любому из пп. 1–16, отличающаяся тем, что активный ингредиент представляет собой ингибитор тромбоцитов.

32. Композиция по любому из предшествующих пунктов, имеющая молекулярную структуру, содержащую по меньшей мере один аминный фрагмент.

33. Композиция по п. 30 или п. 31 (в соответствующих случаях), отличающаяся тем, что активный ингредиент представляет собой кеторолак или аспирин.

34. Способ производства композиции по любому из предшествующих пунктов, включающий стадии:

(i) смешивания одного или более активных ингредиентов и фармацевтически приемлемых материалов-носителей в соответствующем летучем растворителе,

(ii) распылительной сушки смеси, полученной на стадии i).

35. Композиция, получаемая способом по п. 34.

36. Устройство, представляющее собой назальный аппликатор, подходящее и/или выполненное с возможностью доставки композиции по любому из пп. 12–33 или 35, в нос, которое содержит или присоединено и/или прикреплено к резервуару, в котором содержится указанная композиция.

37. Способ производства устройства, представляющего собой аппликатор, по п. 36, включающий способ по п. 34 с последующей загрузкой композиции, полученной таким образом, в резервуар, который находится внутри или присоединен, или прикреплен к указанному устройству, представляющему собой аппликатор.

38. Композиция по любому из пп. 1–33 или 35 для применения для лечения состояния, для которого применимо по меньшей мере одно фармацевтически активное соединение, входящее в ее состав.

39. Применение композиции по любому из пп. 1–33 или 35 для производства лекарственного средства для лечения состояния, для которого применимо по меньшей мере одно фармацевтически активное соединение, входящее в ее состав.

40. Способ лечения состояния, для которого применимо по меньшей мере одно фармацевтически активное соединение, входящее в состав композиции по любому из пп. 1–33 или 35, причем указанный способ включает введение композиции согласно настоящему изобретению пациенту, страдающему от указанного состояния или предрасполо-

женного к нему.

41. Композиция для применения по п. 38, применение по п. 39 или способ по п. 40, отличающиеся тем, что активный ингредиент является таким, как определено в п. 17 или п. 32 (зависимом от п. 17), и состояние представляет собой психотическое расстройство.

42. Композиция для применения, применение или способ по п. 41, отличающиеся тем, что активный ингредиент представляет собой локсапин, и состояние представляет собой шизофрению и/или шизоаффективное расстройство.

43. Композиция для применения, применение или способ по п. 41, отличающиеся тем, что активный ингредиент представляет собой оланзапин, и состояние представляет собой расстройство дефицита внимания с гиперактивностью.

44. Композиция для применения, применение или способ по п. 41, отличающиеся тем, что активный ингредиент является таким, как определено в п. 18, и состояние представляет собой возбуждение, связанное с шизофренией и/или биполярным расстройством.

45. Композиция для применения по п. 38, применение по п. 39 или способ по п. 40, отличающиеся тем, что активный ингредиент является таким, как определено в п. 20, и состояние представляет собой расстройство мочеиспускания.

46. Композиция для применения по п. 38, применение по п. 39 или способ по п. 40, отличающиеся тем, что активный ингредиент является таким, как определено в п. 21, п. 22 или п. 32 (зависимом от п. 21 или п. 22), и состояние требует анестезии и/или седативного действия.

47. Композиция для применения, применение или способ по п. 46, отличающиеся тем, что состояние представляет собой расстройство, связанное с тревогой.

48. Композиция для применения по п. 38, применение по п. 39 или способ по п. 40, отличающиеся тем, что активный ингредиент является таким, как определено в п. 22, и состояние представляет собой депрессию.

49. Композиция для применения по п. 38, применение по п. 39 или способ по п. 40, отличающиеся тем, что активный ингредиент является таким, как определено в пп. 23–25 или п. 32 (зависимом от любого из пп. 23–25), и состояние представляет собой аллергическую реакцию.

50. Композиция для применения по п. 38, применение по п. 39 или способ по п. 40, отличающиеся тем, что активный ингредиент является таким, как определено в пп. 23, 26, 27 или 32 (зависимом от любого из пп. 23, 26 или 27), и состояние представляет собой контроль двигательных флуктуаций у пациентов с болезнью Паркинсона.

51. Композиция для применения по п. 38, применение по п. 39 или способ по п. 40, отличающиеся тем, что активный ингредиент является таким, как определено в пп. 23, 28,

29 или 32 (зависимом от любого из пп. 23, 28 или 29), и состояние представляет собой мигрень.

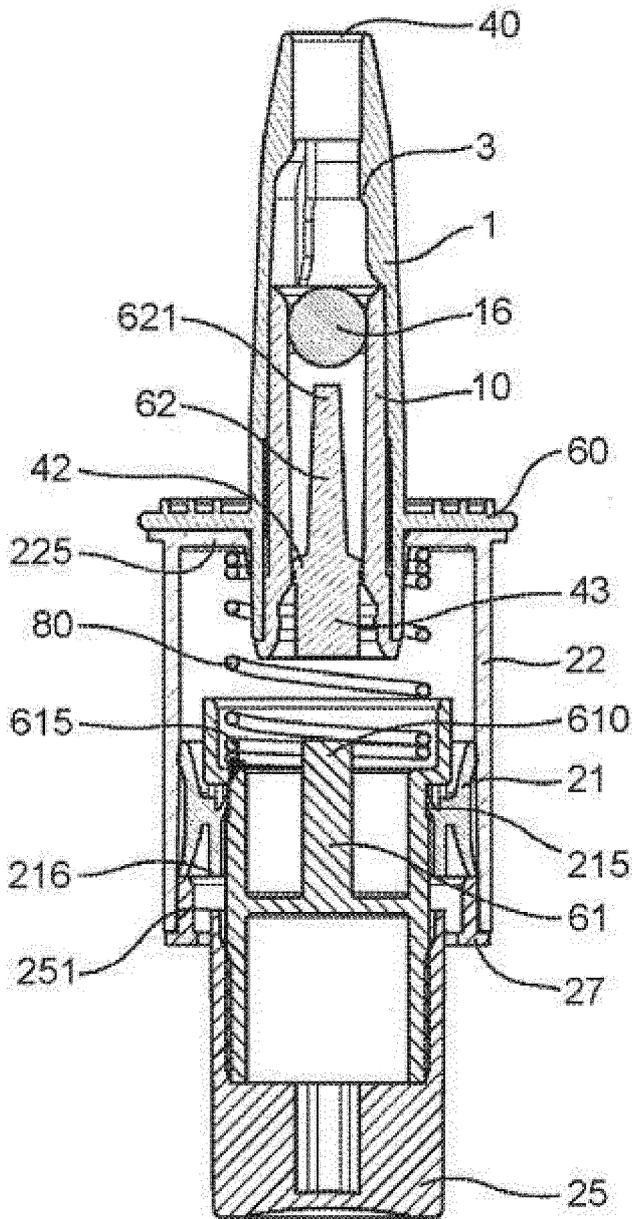
52. Композиция для применения по п. 38, применение по п. 39 или способ по п. 40, отличающиеся тем, что активный ингредиент является таким, как определено в пп. 21, 22, 30, 32 (зависимом от любого из пп. 21, 22 или 30) или п. 33, и состояние представляет собой боль.

53. Композиция для применения по п. 38, применение по п. 39 или способ по п. 40, отличающиеся тем, что активный ингредиент является таким, как определено в п. 31 или п. 32 (зависимом от п. 31), или п. 33, и состояние характеризуется сгустком крови.

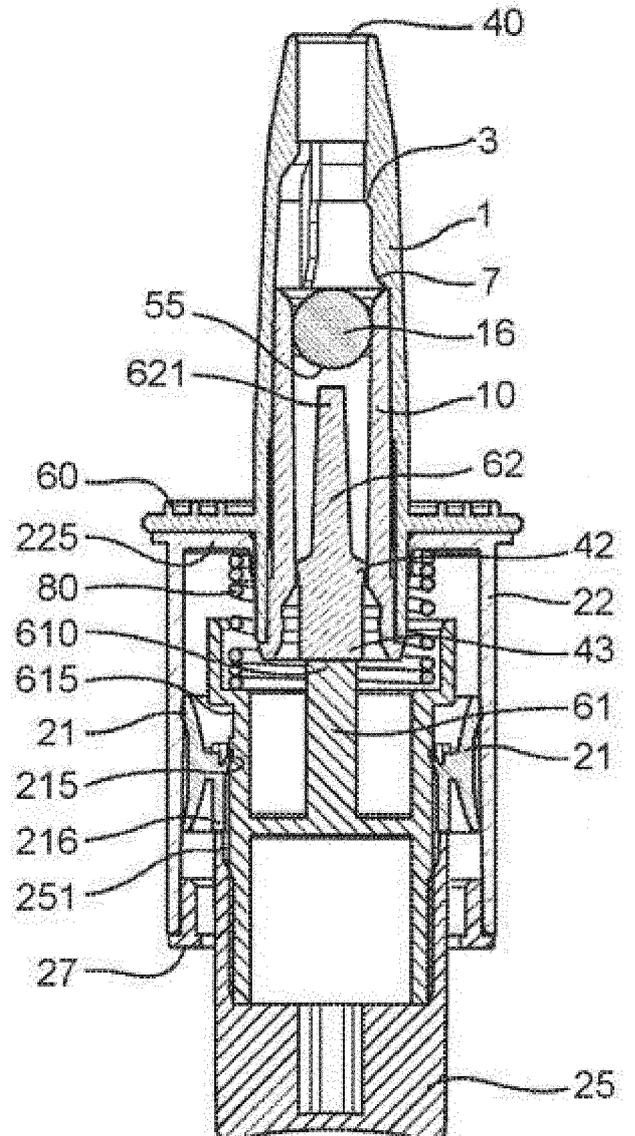
54. Композиция для применения, применение или способ по п. 53, отличающиеся тем, что активный ингредиент представляет собой аспирин, и состояние представляет собой инсульт, транзиторную ишемическую атаку, остановку сердца, тромбоз глубоких вен или легочную эмболию.

55. Композиция для применения, применение или способ по любому из пп. 38–54 (в соответствующих случаях), отличающиеся тем, что композицию вводят в нос с помощью аппликатора по п. 36.

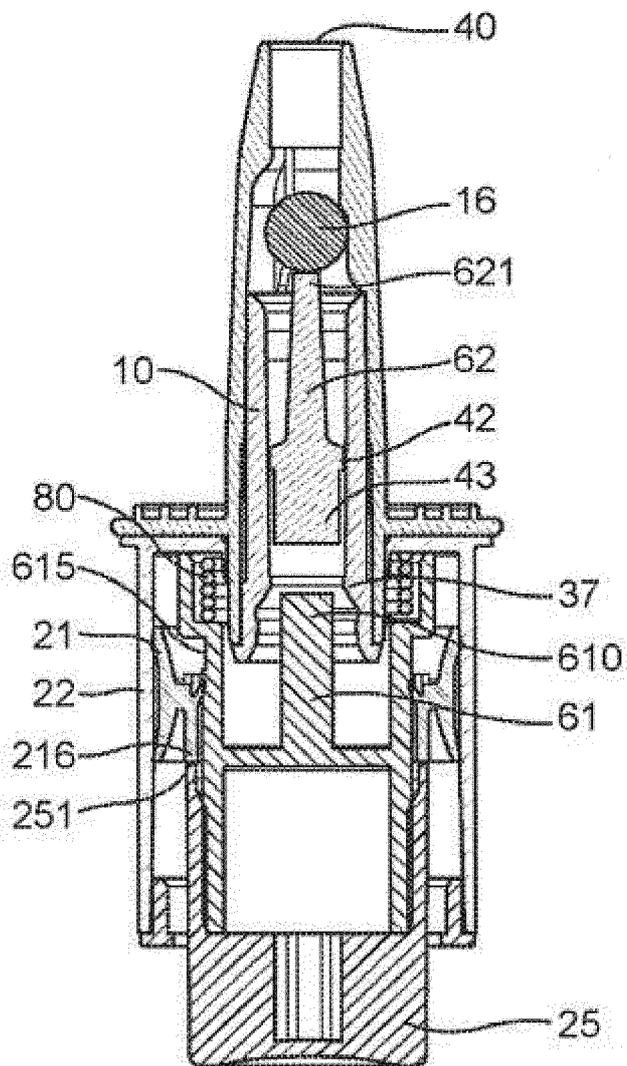




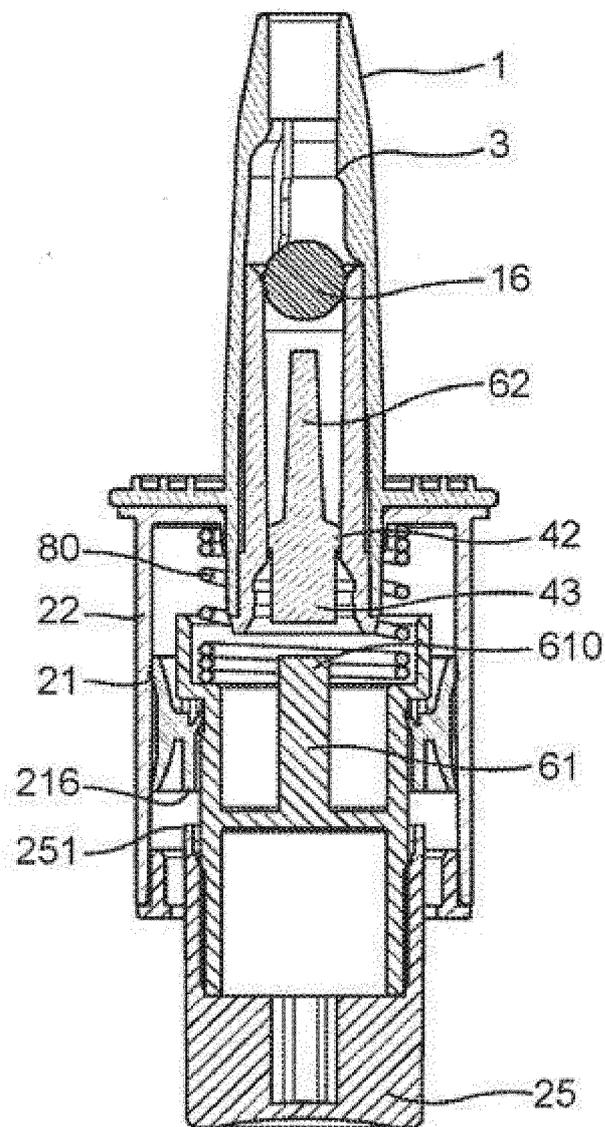
Фиг. 3



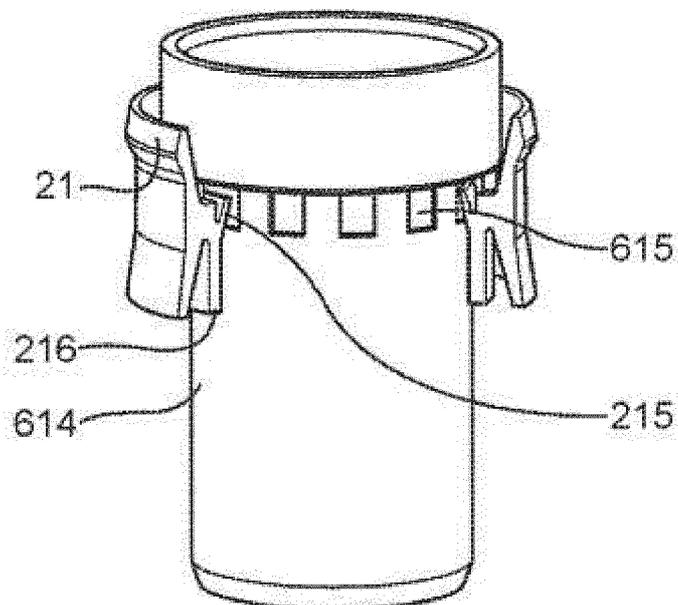
Фиг. 4



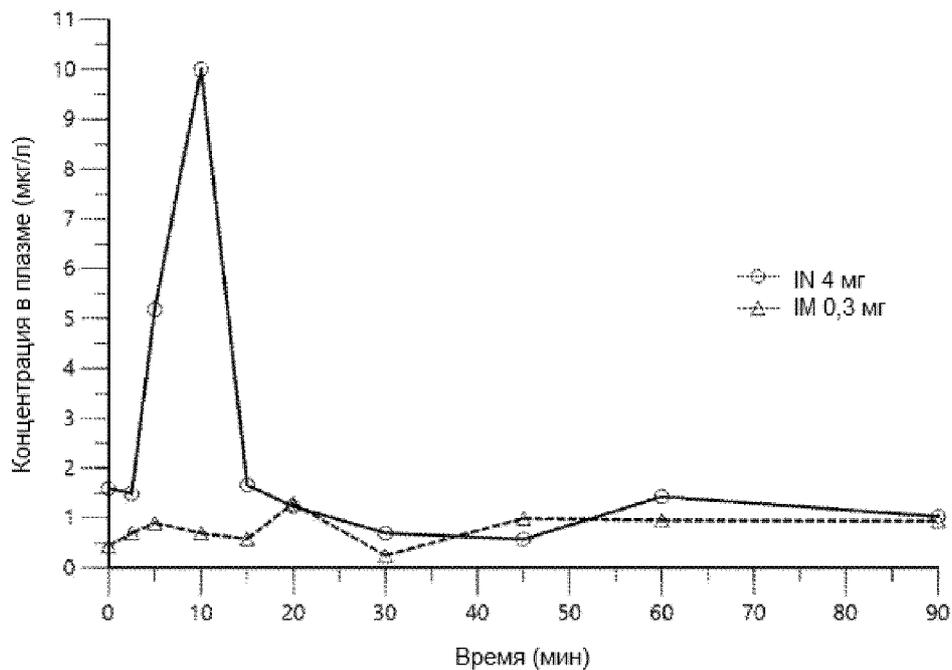
Фиг. 5



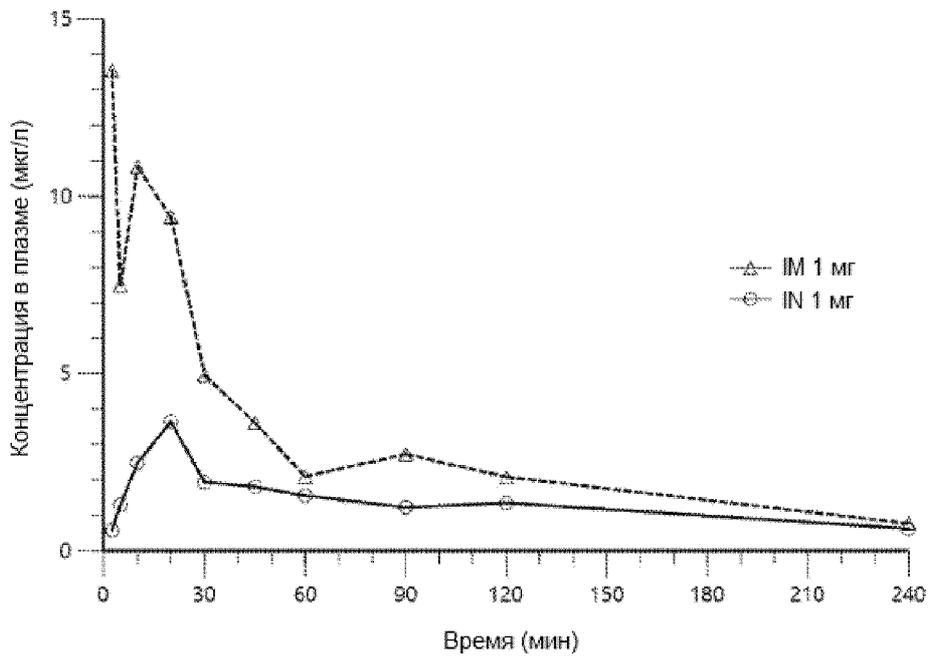
Фиг. 6



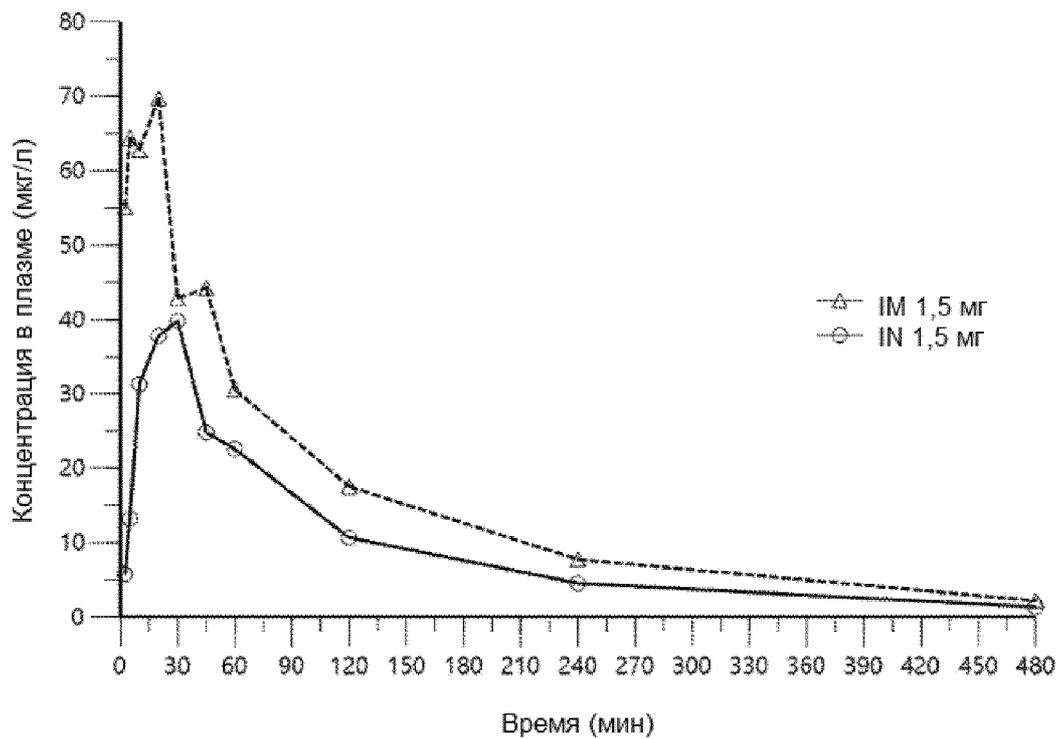
Фиг. 7



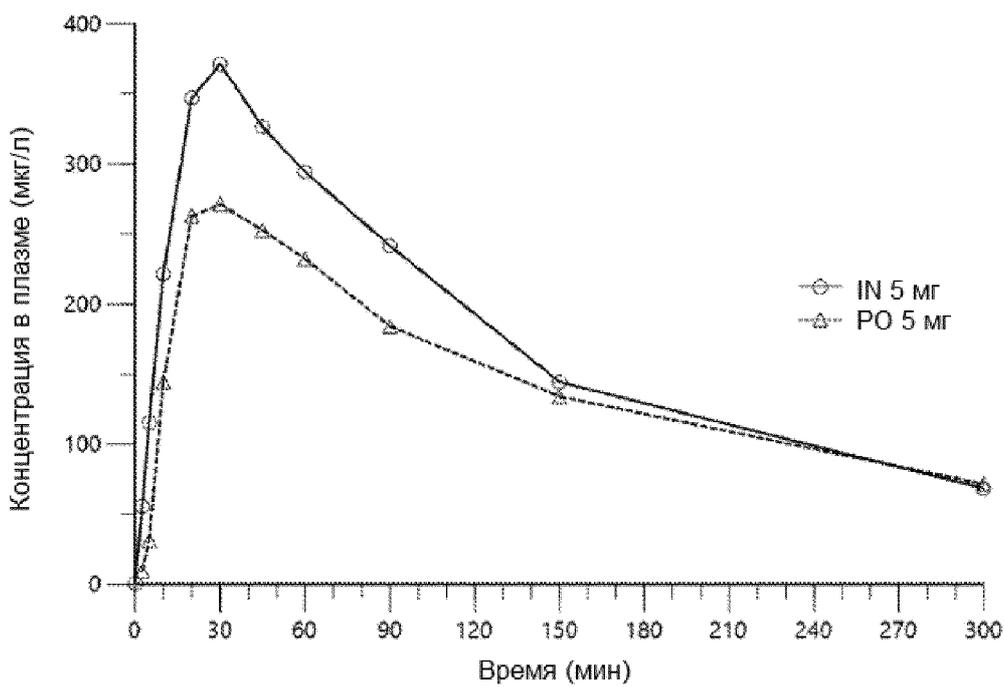
Фиг. 8



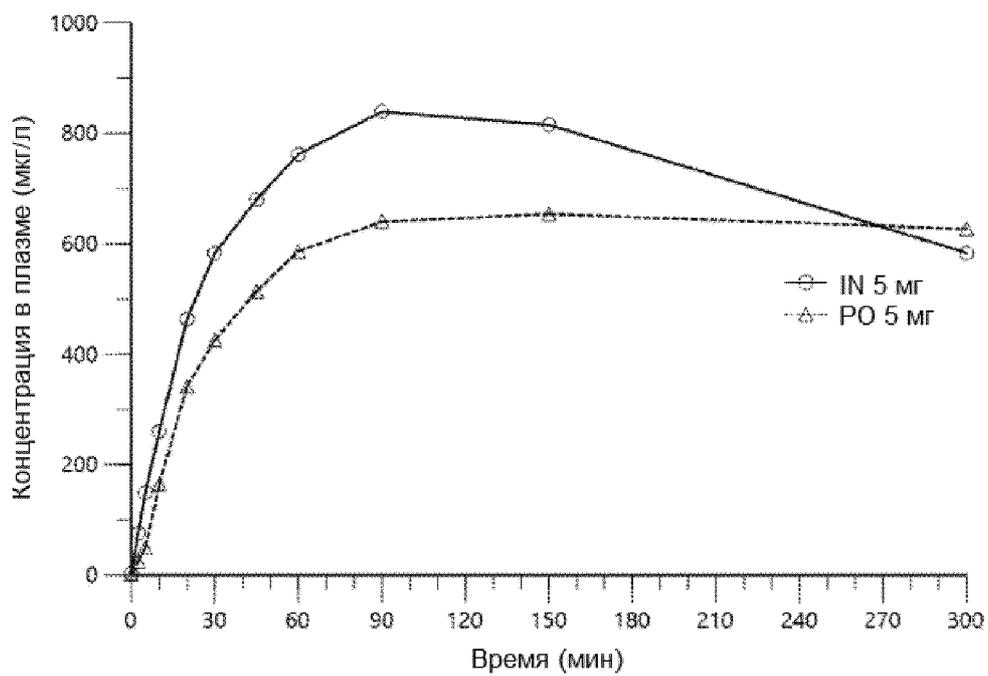
Фиг. 9



Фиг. 10



А



В

Фиг. 11