



(10) 授权公告号 CN 114096249 B

(45) 授权公告日 2025. 02. 11

(21) 申请号 202080049503.1

安德烈亚斯·菲舍尔

(22) 申请日 2020.05.18

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114096249 A

专利代理师 赵金强

(43) 申请公布日 2022.02.25

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

A61K 31/485 (2006.01)

16/506,023 2019.07.09 US

A61K 9/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.01.05

A61K 9/16 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2020/051207 2020.05.18

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/005325 EN 2021.01.14

(56) 对比文件

US 2018092839 A1, 2018.04.05

WO 2015095389 A1, 2015.06.25

(73) 专利权人 奥瑞克索股份公司
地址 瑞典乌普萨拉

审查员 黄启和

(72) 发明人 约纳斯·塞夫马克 罗伯特·勒恩

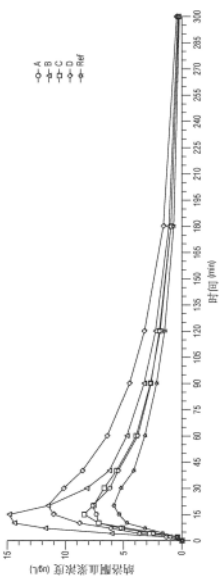
权利要求书2页 说明书32页 附图8页

(54) 发明名称

用于鼻腔递送的药物组合物

(57) 摘要

根据本发明,提供了用于鼻腔递送类阿片拮抗剂的固体药物组合物制剂,其包含药理学有效量的类阿片拮抗剂和药学上可接受的载体。所述组合物优选为通过喷雾干燥生产的粉末形式,随后将其装入一次性使用鼻腔施用器中。在这方面优选的药学上可接受的载体包括二糖(例如乳糖或海藻糖)和糊精(例如环糊精或麦芽糖糊精),优选地组合在一起喷雾干燥。组合物可进一步包含烷基糖,优选蔗糖酯,例如蔗糖单月桂酸酯。所述组合物和施用器可用于治疗受试者的阿片类药物过量服用。



1. 一种适用于鼻腔递送类阿片拮抗剂的喷雾干燥粉末形式的固体药物组合物,其包含:

药理学有效量的类阿片拮抗剂,所述类阿片拮抗剂选自纳洛酮、纳美芬或纳曲酮,或其药学上可接受的盐;和

药学上可接受的载体材料,所述载体材料包括低分子量二糖和糊精,所述二糖包括乳糖和/或海藻糖,所述糊精包括环糊精或麦芽糖糊精。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述粉末的粒度分布包括大于 $3\mu\text{m} \pm 0.3\mu\text{m}$ 且小于 $75\mu\text{m} \pm 7.5\mu\text{m}$ 的d10。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述粉末的粒度分布包括在 $80\mu\text{m} \pm 8\mu\text{m}$ 和 $1000\mu\text{m} \pm 100\mu\text{m}$ 之间的d90。

4. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述粉末的粒度分布包括小于 $100\mu\text{m} \pm 10\mu\text{m}$ 的d90。

5. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述粉末的粒度分布包括在 $10\mu\text{m} \pm 1\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m} \pm 10\mu\text{m}$ 的范围内的基于体积的平均直径。

6. 根据权利要求1所述的组合物,还包括蔗糖酯。

7. 根据权利要求6所述的组合物,其中所述蔗糖酯包括蔗糖单月桂酸酯。

8. 根据权利要求6或7所述的组合物,其中基于所述组合物的总重量,所述蔗糖酯的存在量为0.1重量%至 (3 ± 0.3) 重量%。

9. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述糊精包含2-羟丙基- β -环糊精和/或麦芽糖糊精12DE。

10. 根据权利要求1所述的组合物,其中基于所述组合物的总重量,所述二糖的存在量为 (10 ± 1) 重量%至 (30 ± 3) 重量%。

11. 根据权利要求1所述的组合物,其中基于所述组合物的总重量,所述糊精的存在量为40重量%至 (70 ± 7) 重量%。

12. 根据权利要求1或11所述的组合物,其中基于所述组合物的总重量,按重量计,“二糖:糊精”的比率在 $(10 \pm 1):1$ 至 $(1 \pm 0.1):10$ 的范围内。

13. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物不含水和其他液体溶剂。

14. 根据权利要求13所述的组合物,包含少于 (5 ± 0.5) %的水。

15. 根据权利要求13所述的组合物,包含少于 (2 ± 0.2) %的水。

16. 根据权利要求13所述的组合物,包含少于 (1 ± 0.1) %的水。

17. 根据权利要求13至16中任一项所述的组合物,其中在75%的相对湿度和40℃下3个月之后,所述类阿片拮抗剂或其药学上可接受的盐化学降解少于15%。

18. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述类阿片拮抗剂是纳洛酮或其药学上的盐。

19. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述类阿片拮抗剂是纳美芬或其药学上的盐。

20. 一种制造权利要求1所述的组合物的方法,其中所述方法包括以下步骤:

i) 将所述类阿片拮抗剂或其盐和所述药学上可接受的载体材料以及如果存在,蔗糖酯在合适的挥发性溶剂中混合在一起;和

ii) 喷雾干燥来自步骤i)的混合物以形成喷雾干燥的多个颗粒。

21. 一种可通过权利要求20所述的方法获得的组合物。

22. 一种适合和/或适于将权利要求1所述的组合物递送至鼻子的鼻腔施用器设备,其包括或附属于和/或附接到储器,在所述储器中包含所述组合物。

23. 一种制造权利要求22所述的鼻腔施用器设备的方法,其包括权利要求20所述的方法,随后将如此形成的组合物装载到位于所述鼻腔施用器设备内或附属于或附接到所述鼻腔施用器设备的储器中。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述鼻腔施用器设备包装于容器内,所述容器由在75%相对湿度和40℃的储存条件下防止大气水进入的材料构成。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述容器包括选自如下群组的材料:热封铝袋和热成型塑料。

26. 根据权利要求23所述的方法,其包括将所述鼻腔施用器设备装载到容器中,所述容器由防止大气水进入的材料构成。

27. 一种根据权利要求1所述的组合物的用途,其用于制造治疗阿片类物质过量服用的方法的药物。

28. 根据权利要求27所述的用途,其中所述组合物通过权利要求22限定的鼻腔施用器设备、或者权利要求24或25所述的方法制造的鼻腔施用器设备施用于鼻子。

29. 根据权利要求28所述的用途,其中在所述施用之前,将所述鼻腔施用器设备从容纳所述鼻腔施用器设备的容器中移出,所述容器由防止大气水进入的材料构成。

用于鼻腔递送的药物组合物

[0001] 本发明涉及含有类阿片拮抗剂的新药物组合物,其可用于治疗阿片类物质/阿片剂过量服用等等。本发明还涉及制造此类组合物并将它们配制成剂型的方法,以及它们在治疗阿片样物质/阿片剂过量服用中的用途。

[0002] 现有技术和背景

[0003] 明显现有已公布文件在本说明书中的列举或讨论不应必然地被视为承认所述文件是现有技术或公知常识的一部分。

[0004] 药物成瘾是一个世界性问题,其中阿片类物质依赖是一个主要组成部分。阿片类物质和阿片剂非常容易上瘾。人们经常出于娱乐目的开始使用非法阿片类物质,例如海洛因(地吗啡),但这通常会导致依赖性。

[0005] 也就是说,在过去十年左右的时间里,特别是在美国,出现了一批新的阿片类物质依赖个体,即所谓的‘白领’成瘾者,他们依赖处方阿片类物质,通常是为了治疗疼痛而开始的。

[0006] 这是因为越来越广泛地使用药用阿片类物质作为镇痛剂,用于治疗中度至重度、慢性癌症疼痛以及急性疼痛(例如在手术恢复期间和爆发性疼痛期间)。此外,它们在慢性、非恶性疼痛的治疗中的使用正在增加。

[0007] 对处方阿片类物质上瘾的人有时会转向非法(‘街头’)药物,例如海洛因。这可能是因为海洛因比处方阿片类物质更便宜并且(相对而言)更容易获得。

[0008] 据估计,2010年全球有1550万阿片类物质依赖者。澳大拉西亚、西欧和北美的患病率高于全球汇总的患病率。根据2017年欧洲药品和药品成瘾监测中心报告,2016年欧洲估计有130万高危阿片类物质使用者。阿片类物质危机尤其影响到美国,而且这种情况在最近几年有所升级。

[0009] 因此,阿片类物质依赖是一个主要的健康问题,长期使用阿片类物质会大大增加因药物过量、暴力和自杀以及其他各种广为人知的健康问题而导致过早死亡的风险,伴随着在医疗保健成本、生产力损失、成瘾治疗和犯罪活动方面的社会经济影响日益激增(参见 Florence et al, Med. Care., 54, 901 (2016))。

[0010] 阿片类物质成瘾者通常通过‘在街上’直接购买阿片类物质粉末(如海洛因)形式的阿片类物质来满足他们的成瘾。海洛因通常在毒贩出售之前与添加剂混合(或‘切割’),滥用者几乎总是不知道其数量和成分。此外,越来越多的成瘾者被出售和滥用拟用于治疗例如疼痛的更有效的阿片类物质,例如芬太尼及其类似物(参见例如 Prekupec et al, J. Addict. Med., 11, 256-265 (2017))。

[0011] 即使没有这些额外的问题,如果没有在医疗监督下交付,阿片类物质也是极其危险的药物。由于对出售的非法药物没有质量控制,特别是在上面讨论的纯度和强度问题方面,整个过程有点像‘彩票’,这会增加过量服用的危险和可能性。

[0012] 过量服用阿片类物质会导致心率和呼吸下降,从而导致缺氧。缺氧不仅会导致对中枢神经系统的短期和长期影响,包括昏迷和永久性脑损伤,而且往往会导致死亡。过量服用阿片类物质,特别是海洛因是很常见的。在2015年,药物过量服用导致美国52,404人死

亡,其中33,091人(63.1%)涉及阿片类物质(见Rudd et al.,MMWR,65,1445(2016))。人们第一次使用海洛因时他们并非没听说过过量服用。

[0013] 服用过量阿片类物质的受试者需要紧急医疗护理。唯一可用于有效治疗阿片类物质过量服用的药物是类阿片受体拮抗剂,它通过与阿片受体结合而发挥作用,取代阿片激动剂(如海洛因)而不会引起其自身的阿片效应,无论是有意的(例如欣快感)还是无意的和/或潜在的危险(包括呼吸抑制)。阿片类拮抗剂的紧急施用可以降低(有时完全降低)阿片类物质中毒的程度,并且从本质上讲,可以‘逆转’阿片类物质过量服用。

[0014] 阿片类物质拮抗剂在急诊科医院由具备医疗资格的工作人员作为静脉注射液施用。然而,在医院环境之外,可用于治疗阿片类物质过量服用(或疑似过量服用)的治疗方法相对较少。

[0015] 市售的两种此类治疗包括类阿片拮抗剂纳洛酮,其以单剂量形式递送,作为液体鼻腔喷雾剂(Narcan®;直接喷入一个鼻孔),或作为自动注射器(Evzio®);其通过注射到肌肉或皮下来输送药物)。这些治疗通常由急救人员(即非医疗资格人员,如救护人员、护理人员、警察、家人、朋友或其他护理人员)采用,以争取时间,直到获得更多有资格的医疗援助。

[0016] 这些产品无疑有效有助于挽救生命。纳洛酮和其他类阿片拮抗剂是高度水溶性的药物,在产品例如Narcan中它能够将有效剂量的纳洛酮溶解在少量液体(100μL)中,以治疗阿片类物质过量服用。这使它能够紧急情况下迅速采取行动。

[0017] 然而,在大约三分之一的情况下,已知Narcan需要两剂或更多剂才能逆转过量服用。此外,Narcan的缺点是不允许冻结(否则无法分配)。这是在寒冷气候下的一个问题,例如,如果产品在一夜之间留在急救人员的车内。

[0018] 另一方面,Evzio是一种需要针头的肠胃外产品,在紧急情况下给一些急救人员带来了重大困难和/或问题。

[0019] 由于阿片类物质滥用导致的过量服用死亡人数大幅增加,因此对阿片类物质过量服用预防药物有相当大的需求,而且临床上明确需要替代药物和/或在强度、起效和作用持续时间以及作为紧急情况下的可重复性和可靠性方面改进是药物,而治疗阿片类物质过量服用无疑是这样。

[0020] 除了商业产品Narcan,液体鼻内喷雾剂还在国际专利申请WO 2018/064672和美国专利申请US 2018/0092839A和US 2019/0070105A中公开。

[0021] 可以通过吸入或鼻内施用的包含类阿片拮抗剂的干粉制剂从国际专利申请WO 2010/142696和WO 2019/038756以及美国专利申请US 2018/0092839A等中获知。

[0022] Russo et al(J.Pharm.Sci.,95,2253(2006))公开了喷雾干燥阿片类镇痛化合物吗啡和多种赋形剂。在Vengerovich et al.,Bulletin of Experimental Biology and Medicine,163,737(2017)中也公开了喷雾干燥制剂,其中试图将纳洛酮微囊化在包括2-羟丙基-β-环糊精在内的各种物质中,以期开发基于聚合物载体的用于急救的缓释制剂。

[0023] 糖酯是一类天然和可生物降解的非离子表面活性剂,由与脂肪酸酯化的亲水性糖‘头部基团’组成。糖酯的性质取决于所用糖和脂肪酸的性质,以及糖的酯化程度。它们由天然产品、糖和食用脂肪制成,无味道、无气味且可生物降解,并且相对无毒,推荐的每日可接受摄入量高达30mg/kg (FAO/WHO联合食品添加剂专家委员会(JECFA))。糖酯,特别是蔗糖酯,广泛用于食品和化妆品行业,但迄今为止,在药物制剂中的利用相对不足(例如,参见

Szűts和Szabó-Révész在Int.J.Pharm.,433,1(2012)中的综述文章)。

[0024] 已知蔗糖酯是优异的水包油型乳化剂。例如,国际专利申请W0 2005/065652中描述了包含蔗糖酯的基于乳液的组合物。还参见国际专利申请W0 2003/061632。

[0025] 蔗糖酯也已用于提高水溶性差的药物例如经口施用剂型中的环孢素的生物利用度(参见Hahn和Sucker,Pharm.Res.,6,958(1989))。(需要注意的是,纳洛酮和其他阿片类拮抗剂是高度水溶性的。)

[0026] 包含蔗糖酯的其他口服剂型描述于国际专利申请W0 2016/016431等中。

[0027] 国际专利申请W0 2015/095389和W0 2018/089709以及美国专利号US 9,895,444也公开了,相关化合物,糖醚,特别是烷基糖苷,可以提高液体鼻喷雾剂中阿片类化合物的生物利用度。这些文件中也提到了蔗糖酯。美国专利申请US 2016/0045474中公开了类似的药物递送载体。此外,Kürti等人在培养模型中研究了蔗糖酯对上皮渗透性的影响(参见Toxicology in Vitro,26,445(2012)),Li等人研究了各种表面活性剂(其包括蔗糖月桂酸酯)在大鼠的体内吸收研究中的影响,其使用舒马曲坦作为模型药物物质(参见Drug Delivery,23,2272(2016))。

[0028] 然而,就申请人所知,没有报道蔗糖酯在用于鼻内递送的固体(例如粉末)制剂中使用。

[0029] 我们现在出乎意料地发现,可以以干粉组合物的形式配制类阿片拮抗剂,其提供类阿片拮抗剂的生物利用度的惊人且实质性的改进,以及甚至更令人惊奇的是与市售产品相比,类阿片拮抗剂的吸收速度的增加。特别地,我们已经发现,通过使用下文公开的载体材料的特定组合的喷雾干燥方法生产的组合物,和/或包含烷基糖例如蔗糖酯的类似干粉组合物,能够产生这些意想不到的效果。

发明内容

[0030] 根据本发明的第一方面,提供了适用于类阿片拮抗剂的鼻腔递送的固体药物制剂/组合物,其包含药理学有效量的类阿片拮抗剂和药学上可接受的载体材料。

[0031] 根据本发明的第二方面,提供了适用于类阿片拮抗剂的鼻腔递送的粉末形式的固体药物制剂/组合物,其包含药理学有效量的类阿片拮抗剂,任选地烷基糖,和药学上可接受的载体材料。

[0032] 优选地,粉末通过喷雾干燥方法生产。根据本发明的第三方面,提供了适用于类阿片拮抗剂的鼻腔递送的喷雾干燥粉末形式的固体药物制剂/组合物,其包含药理学有效量的类阿片拮抗剂和药学上可接受的载体材料,更优选包含至少两种药学上可接受的载体材料的组合的载体材料,其中至少一种载体材料是二糖并且至少一种载体材料是糊精。

[0033] 本发明的第一、第二和第三方面的组合物在下文中统称为‘本发明的组合物’。

[0034] 术语‘固体’将被本领域技术人员很好地理解为包含当不受限制时保持其形状和密度和/或其中分子通常被压缩紧到其之间的排斥力允许的程度的任何形式的物质。

[0035] 可用于本发明的组合物中的类阿片拮抗剂包括几乎没有至没有阿片活性但能够从类阿片受体置换阿片激动剂,因此逆转或防止阿片激动剂的药理作用的任何化合物,无论是这样的作用是有意的(欣快、镇静和/或减少渴望),或无意的(无意识、心率下降、肺功能降低、缺氧等)。在这方面,术语‘阿片受体激动剂’包括外源阿片受体配体(即上文提到的

那些)和内源阿片受体配体(例如内啡肽)。

[0036] 因此,类阿片拮抗剂包括纳洛酮、纳美芬和纳曲酮,或其药理学上可接受的盐。这些化合物的优选盐包括盐酸盐。特别优选纳洛酮和纳美芬(以及两者的盐)。

[0037] 在本发明的上下文中,术语‘类阿片拮抗剂’还可以包括已知为阿片受体的部分拮抗剂的活性药物成分,例如丁丙诺啡。丁丙诺啡可被称为‘阿片受体的部分拮抗剂’,因为它是 μ -阿片受体的部分激动剂。它具有高结合亲和力,可与其他激动剂(如美沙酮、海洛因和吗啡)竞争 μ -阿片受体。丁丙诺啡的阿片类激动剂作用小于其他‘完全’阿片类激动剂(如吗啡)的最大作用,并且受到‘天花板’效应的限制。因此,与其他阿片类激动剂(如海洛因、吗啡或美沙酮)相比,该药物产生的身体依赖性较低,因此可用于替代疗法。对阿片类物质耐受的受试者服用过量的风险降低,娱乐价值降低。丁丙诺啡已被列入世卫组织用于治疗阿片类物质依赖的基本药物清单中。完全激动剂的置换可以使丁丙诺啡在本发明的上下文中有用,因为与完全拮抗剂相比,丁丙诺啡能够逆转阿片类物质过量服用,并且具有较低程度的诱发戒断。

[0038] 在本发明的组合物中使用的类阿片拮抗剂的量必须足以拮抗阿片受体激动剂的作用(无论是外源的和/或内源的)、沉淀戒断症状和/或以上提及的药理作用的逆转。类阿片拮抗剂(或其盐)的药理学上合适量可以由技术人员确定并且可以随着待治疗病症的类型和严重程度以及最适合个体患者的情况而变化。这也可能随着制剂的性质以及施用途径、待治疗病症的类型和严重程度以及待治疗的特定患者的年龄、体重、性别、肾功能、肝功能和反应而变化。

[0039] 可用于本发明组合物的类阿片拮抗剂的总量将取决于所包括的活性化合物的性质,但可以在约0.1%,例如约1%,例如约2%至约95%的范围内。例如,基于组合物的总重量按重量计,类阿片拮抗剂的量可以为约5%,例如约10%(例如约20%)至约95%,例如约75%,例如约50%,例如约40%。

[0040] 每单位剂量的类阿片拮抗剂的适当剂量(以游离酸/碱计算)在约1mg至约60mg(例如约40mg)的范围内,例如在约2mg和约30mg之间(例如约20mg,例如约10mg),这取决于所采用的类阿片拮抗剂。

[0041] 纳洛酮的适当剂量(以游离碱计算)在约1mg至约20mg的范围内(例如约15mg),例如在约1.5mg至约10mg之间,因此可以是约1.8mg、约5.4mg、约9.0mg(例如约10.8mg),更优选地约3.6mg,尤其是约7.2mg。

[0042] 每单位剂量的纳美芬的适当剂量(以游离碱计算)可为约0.5至约10mg,更优选约1mg至约6mg,包括约1.5mg,尤其是约3.0mg。

[0043] 每单位剂型的纳曲酮的适当剂量(以游离碱计算)可为约1mg至约20mg(例如约15mg),更优选约1.5mg至约10mg。

[0044] 关于本发明的上述任一方面,可用于组合物中的合适的药学上可接受的载体材料包括适合(和/或批准)用于药物用途和/或鼻内递送并且在固态、在正常储存条件下能够保持其物理和/或化学完整性和/或不影响类阿片拮抗剂和/或组合物中可能存在的任何其他成分(例如烷基糖)的物理和/或化学完整性的任何此类相关材料。

[0045] 短语‘保持物理和化学完整性’本质上是指化学稳定性和固态稳定性。

[0046] 关于‘化学稳定性’,我们包括本发明的任何组合物可以以分离的固体形式储存,

或者当装载到鼻腔施用器或其储器中时(有或没有适当的药物包装),在正常储存条件下,具有不显著程度的化学降解或分解。

[0047] 关于‘固态稳定性’,我们包括本发明的任何组合物可以以分离的固体形式储存,或者当装载到鼻腔施用器或其储器中时(有或没有适当的药物包装),在正常储存条件下,具有不显著程度的固态转变程度(例如结晶、重结晶、结晶度损失、固态相变(例如在玻璃态或橡胶态之间,或到附聚形式))、水合、脱水、溶剂化或去溶剂化。

[0048] 本发明组合物的‘正常储存条件’的例子,无论是装入施用器、设备、药物储器(例如罐或容器)中还是以其他方式,包括约-50℃至约+80℃(优选约-25℃至约+75℃,例如约50℃)的温度,和/或约0.1至约2巴之间的压力(优选大气压),和/或暴露于大约460lux的紫外线/可见光,和/或相对湿度为约5%至约95%(优选约10%至约40%),持续较长时间(即大于或等于约十二个月,例如约六个月)。

[0049] 在此类条件下,可以发现本发明的组合物小于约15%,更优选地小于约10%,并且尤其小于约5%的化学降解/分解,和/或合适时经固态转换。技术人员将了解,温度和压力的上述上限和下限表示正常储存条件的极值,且将不会在正常储存期间(例如,50℃的温度和0.1巴的压力)经历这些极值的某些组合。

[0050] 这种化学稳定性,特别是物理稳定性,在用于治疗例如阿片类物质过量的固态制剂(例如粉末)中是至关重要的。

[0051] 众所周知,在试图获得化学和物理稳定的固体组合物如粉末时可能经历很大的困难。在本案中,如果本发明组合物的物理形式在正常储存条件下发生变化(例如从自由流动的粉末变为难以排出的团块),则当从鼻腔施用器或通过鼻腔施用器分配组合物时可能导致类阿片拮抗剂剂量的不可再现性(或甚至完全无法分配组合物),这将使受试者的生命处于显著的危险之中。

[0052] 对于本发明的某些组合物(例如粉末),暴露于大气水可能导致固态稳定性较差的组合物。例如,暴露于某些(例如较高)相对湿度可能影响组合物的物理形式,例如通过潮解和/或通过降低组合物的玻璃化转变温度和/或组合物的各个组分,例如载体材料,或以其他方式。

[0053] 因此,本发明的组合物和包括它们的鼻腔施用器优选包装于在上文定义的正常储存条件下基本上防止大气水进入的容器中。这种容器可包括包装材料,例如热封铝袋和/或热成型塑料。

[0054] 当组合物包含烷基糖时,合适的药学上可接受的固体载体材料因此包括纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、醋酸纤维素、羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素,HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素(MC)、乙基羟乙基纤维素、羧甲基纤维素(CMC)、改性纤维素胶、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠;淀粉,如大米淀粉、木薯淀粉、小麦淀粉,更尤其是,玉米淀粉和马铃薯淀粉;淀粉衍生物,如预胶化淀粉、羧甲基淀粉以及中度交联淀粉、改性淀粉和羟基乙酸淀粉钠;多糖,包括糊精类,如糊精、环糊精和直链或支链糊精,如麦芽糖糊精;黄蓍胶粉;麦芽;明胶;滑石;蜡状赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;多元醇,例如固体聚乙二醇;糖类、糖醇类和糖类,例如甘露糖醇、麦芽糖醇、木糖醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、半乳糖、蔗糖、三氯蔗糖、海藻糖、麦芽糖、异麦芽酮糖醇和葡萄糖;丙烯酸聚合物,如卡波姆及其衍生物;聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮,PVP);交联聚乙烯吡咯烷酮;

聚环氧乙烷(PEO);壳聚糖(聚(D-葡萄糖胺));天然聚合物,如明胶、海藻酸钠、果胶;硬葡聚糖;黄原胶;瓜尔豆胶;(甲基乙烯基醚/马来酸酐)共聚物;和交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)。也可以提及醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素(HPMCAS)、共聚维酮和聚乙烯醇(PVA或PVOH)。可以使用任何前述的混合物。

[0055] 因此,根据本发明的第一方面的组合物可被压缩成单一单位剂型、造粒成丸剂或药丸,但优选以干燥的、自由流动的粉末的形式提供。本发明的第二和第三方面的组合物以干燥的、自由流动的粉末的形式提供。在本发明的任何方面的上下文中,‘干燥’包括基本上不含水和其他液体溶剂,其包含制剂的小于约10%,例如小于约5%,更优选约3%,例如少于约2%,例如少于约1%是液体,例如水。

[0056] 本发明的组合物因此可以以多个颗粒的形式施用,这些颗粒可以单独和/或共同由本发明的组合物组成和/或包含本发明的组合物。本发明的组合物可以以简单粉末混合物、粉末微球、包衣粉末微球、冻干脂质体分散体或其组合的形式制备。

[0057] 无论是粉末形式还是其他形式,以组合物的总重量计,可用于本发明组合物的载体材料的量通常在约5%至约99.9%的范围内,包括至多约99%(例如至多约95%或约90%),例如约10%(例如约25%,包括约35%)至约85%,包括约50%至约75%。

[0058] 此外,无论是粉末形式还是其他形式,本发明的组合物都可以通过技术人员已知的标准技术并使用技术人员已知的标准设备来制备。在这方面,本发明的组合物可以与本领域中用于相关制剂的常规药物添加剂和/或赋形剂组合,并且使用标准技术结合到各种药物制剂中(参见例如,Lachman等人,“工业药理学理论与实践(The Theory and Practice of Industrial Pharmacy)”,Lea和Febiger,第3版(1986);“《雷明顿:药理学科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)”,Troy(编辑),费城科学大学(University of the Sciences in Philadelphia),第21版(2006);和/或“奥尔顿制药:药物的设计和制造(Aulton's Pharmaceuticals:The Design and Manufacture of Medicines)”,Aulton和Taylor(编辑),爱思唯尔出版公司(Elsevier),第4版,2013)。

[0059] 干粉剂可以通过将类阿片拮抗剂与药学上可接受的载体材料和(如果存在的话)烷基糖以及可以包括的任何其他成分混合来制备。可以采用的适当技术包括简单的干混、造粒(包括干法造粒、湿法造粒、熔融造粒、热塑性造粒、喷雾造粒)、挤出/滚圆或冷冻干燥。

[0060] 干法造粒技术也是本领域技术人员公知的,并且包括将初级粉末颗粒在高压下聚集的任何技术,包括段塞和辊压,例如如下所述。

[0061] 湿法造粒技术是所属领域技术人员公知的,并且包括涉及使用造粒流体使干式初级粉末颗粒的混合物团块化的任何技术,所述流体包含单独或组合的挥发性的惰性溶剂,如水,乙醇或异丙醇,并且任选地在存在粘合剂或粘合试剂的情况下。该技术可以包括迫使湿物质通过筛子以产生然后进行干燥的湿颗粒,优选干燥损失小于约3重量%。

[0062] 本领域技术人员已知熔融造粒包括通过添加熔融粘合剂或在该过程中熔化的固体粘合剂(该粘合剂材料可包含药学上可接受的载体材料)获得颗粒的任何技术。造粒后,粘合剂在室温下固化。将知道,热塑性造粒类似于熔融造粒,但其中使用了粘合剂的塑性。在这两种方法中,获得的附聚物(颗粒)都包含基质结构。

[0063] 挤出/滚圆对于本领域技术人员来说是众所周知的,包括任何涉及成分的干混合、与粘合剂一起湿团聚、挤出、将挤出物滚圆成大小均匀的球体和干燥的过程。

[0064] 本领域技术人员已知喷雾造粒包括任何涉及液体(溶液、悬浮液、熔体)干燥同时在流化床中形成颗粒的技术。因此,该术语包括提供外来种子(起源物)并在其上形成颗粒的过程,以及由于磨损和/或破裂而在流化床中形成固有种子(起源物)的过程,以及一般地任何喷雾包衣造粒技术。喷洒的液体覆盖起源物并有助于颗粒的进一步附聚。然后将其干燥以形成基质形式的颗粒。

[0065] 术语‘冷冻干燥’包括冻干或冷冻干燥,以及任何低温去溶剂化(例如脱水)过程,其中将产品冷冻、降低压力并通过升华去除冷冻溶剂(例如水)。

[0066] 然而,我们更喜欢通过喷雾干燥方法制备本发明的组合物。

[0067] 技术人员将理解喷雾干燥包括从液体,包括溶液或悬浮液(包括浆液)生产干粉的任何方法,其涉及使用热气体快速干燥以将液体流转化为汽化溶剂和固体颗粒,该固体颗粒包括先前溶解在溶液中的溶质,和/或先前悬浮在蒸发液体中的颗粒。

[0068] 合适的喷雾干燥设备包括某种形式的雾化装置,例如喷嘴,其将液体分散成具有相对均匀液滴尺寸的喷雾。此类装置可包括能够产生干燥、自由流动的粉末的任何装置,并可包括高压涡流喷嘴、旋转盘和/或雾化轮、高压单流体喷嘴、双流体喷嘴和/或超声波喷嘴。

[0069] 喷雾干燥器可以是单效或多效喷雾干燥器,并且可以包括集成和/或外部振动流化床、颗粒分离器和/或收集装置,收集装置可以是转鼓或旋风分离器。

[0070] 喷雾干燥可用于生产粉末形式的本发明组合物,并且在此过程中将物质包封在载体材料中,或生产活性成分、载体材料和其他成分的无定形复合物。

[0071] 在这方面,粉末形式的本发明组合物,特别是如果通过喷雾干燥生产,可以被认为是包含多个颗粒,这些颗粒本身在其性质上是‘单颗粒’的。关于‘单颗粒’,我们包括颗粒包含均质或非均质混合物,其中活性成分在存在其他成分(例如那些物质的无定形复合物)的情况下以无定形状包封在载体材料内。在这方面,本发明的此类组合物不包含呈混合物形式的两种或更多种不同成分的离散的、单独的颗粒的混合物,例如活性成分的较小颗粒与较大的但是分离的和化学上不同的载体物质颗粒相关联的有序或相互作用混合物,如吸入药物递送组合物的情况经常发生的(参见,例如Mehta, J. Drug Delivery, Art. ID 5635010, 1-19(2018))。

[0072] 因此,本发明的喷雾干燥组合物在其性质上优选是无定形的,其包括完全无定形和/或主要无定形(例如超过约50重量%,例如超过约75重量%,包括超过约80重量%,例如超过约90重量%,或95重量%,包括超过约99重量%的无定形),并且可以产生当在正常储存条件下储存时在物理和化学方面都显示出优异保质期的药物产品,如上文定义。

[0073] 根据本发明的另一方面,提供了一种制造本发明组合物(以干粉形式)的方法,其中所述方法包括以下步骤:

[0074] i) 在适当的挥发性溶剂中将类阿片拮抗剂、烷基糖(如果存在)和药学上可接受的载体材料混合在一起,

[0075] ii) 喷雾干燥来自步骤i)的混合物以形成喷雾干燥的多个颗粒。

[0076] 优选的挥发性溶剂包括水或有机溶剂,例如低级烷基醇(例如乙醇)、卤代烷烃。可以提及的其他溶剂包括烃(例如C₅₋₁₀烷烃)、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯、丙酮等。可以使用任何前述溶剂的混合物。

[0077] 我们更喜欢将类阿片拮抗剂、烷基糖(如果存在)和药学上可接受的载体材料与溶剂混合在一起产生可以喷雾干燥的溶液。

[0078] 可用于制备本发明的喷雾干燥组合物(无论是根据本发明的第一、第二或第三方面)并具有本文提及的期望特征的特别优选的药学上可接受的载体材料包括糖类、更优选二糖,例如麦芽糖醇、海藻糖、三氯蔗糖、蔗糖、异麦芽酮糖醇、麦芽糖,尤其是乳糖(包括 β -D-乳糖和 α -D-乳糖,尤其是 α -D-乳糖一水合物);和/或聚合物,包括上文提到的作为合适载体材料的任何聚合材料(例如羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、聚乙烯吡咯烷酮,特别是羟丙基甲基纤维素等),特别是多糖,例如糊精,包括环糊精(例如 α -、 β -和 γ -环糊精及其衍生物,例如2-羟丙基- γ -环糊精、磺丁基醚 β -环糊精钠盐、无规甲基化 β -环糊精、支链 β -环糊精等,尤其是2-羟丙基- β -环糊精);和线性或支链糊精,如麦芽糊精,其按DE(葡萄糖当量)分类,可在3-20之间(DE值越高,葡萄糖链越短),尤其是麦芽糊精,其DE在6-15之间,例如8和12之间。

[0079] 也包括在本发明范围内的是上述优选材料中的两种或更多种的组合。

[0080] 优选的是,载体材料,无论是单一载体材料还是两种或更多种载体材料的组合,能够产生粉末形式的本发明的喷雾干燥组合物,其中该组合物具有以下玻璃转变温度(Tg):

[0081] (a) 使其能够生产为硬和/或脆的、‘玻璃状’、无定形、粉末状物理形式,其可以容易地装入鼻腔施用器或在此类施用器中或附属于此类施用器的药物储器和/或容器中,如本文描述的;和

[0082] (b) 足够高,以致在这样的施用器或储器如本文所述包装后,并在此后经受高外部温度(例如高达约50°C至约80°C),它保持玻璃状状态,而不是转变为更粘性或橡胶状态,和/或结晶状态。

[0083] 在温暖和/或阳光充足的气候中,车辆(例如,急救人员的车辆)内部经常经历这种极端的外部温度,这些车辆将经常在充足的阳光下长时间停放,在这种情况下产生的热量增益可能是巨大的。如果本发明的组合物的Tg低,则该组合物在暴露于如此高的温度后可能转变为如此粘稠/橡胶状的状态,一旦启动施用器,这将导致该组合物从施用器或储器中的低效排放(以及类阿片拮抗剂的剂量也低)。

[0084] 在这方面,当在相对湿度为最多约35%,例如最多约30%,包括最多约25%(例如最多约20%,例如小于约15%,例如小于约10%),我们优选本发明组合物的最低可测量Tg为至少约40°C,例如至少约50°C,例如至少约55°C,包括至少约60°C。关于‘最低可测量Tg’,我们包括本发明的组合物可包含性质上是异质的颗粒。特别地,如果使用一种以上的载体材料,颗粒可以包含载体材料的离散区域或其复合混合物,其可以具有单独的和分开的Tg值。本领域技术人员将清楚,最低可测量Tg的值对组合物的物理稳定性有很大影响。

[0085] 当载体材料包含一种或多种二糖(如上文所定义)和一种或多种聚合物成分(如上文所定义,但特别是当聚合物为糊精时)的组合时,组合中这些成分的相对量可调整为确保活性成分所需的物理和/或化学稳定性水平,同时不以影响其物理稳定性的方式降低本发明组合物的Tg。我们已经发现,基于组合物的总重量,按重量计在约50:1至约1:50之间的二糖:聚合物(例如糊精)的比率可以取决于所使用的活性成分而起作用。基于组合物的总重量,按重量计,优选的比率在约10:1至约1:40(包括至多约1:30或至多约1:20)的范围内,例如在约2:1至约1:10之间,更优选地约1:1至约1:8的二糖:聚合物(例如糊精)。

[0086] 特别地,并且如下文所述,我们发现本发明的组合物,当通过喷雾干燥制造并且:

[0087] (i) 使用二糖作为载体材料时,与单糖(例如甘露醇)相比,大大提高了类阿片拮抗剂的化学稳定性。这是令人惊讶的,因为甘露醇以前曾与类阿片拮抗剂(如纳洛酮)一起用于物理混合物中,没有任何稳定性问题;

[0088] (ii) 使用糊精例如环糊精或麦芽糖糊精作为载体材料时,与其他载体材料相比,提供了显著改善的物理稳定性。

[0089] (iii) 然而,使用这种糊精导致类阿片拮抗剂出现意想不到的化学不稳定性;

[0090] (iv) 可以通过将糊精与二糖一起喷雾干燥来解决该化学不稳定性。

[0091] 因此,特别优选的载体材料组合包括二糖,尤其是海藻糖,更优选乳糖,例如 α -D-乳糖一水合物,与糊精,尤其是环糊精,例如2-羟丙基- β -环糊精,或麦芽糊精,例如麦芽糊精12DE。我们已经发现,这种载体材料的组合可以与适当比例的类阿片拮抗剂和烷基糖一起喷雾干燥,以产生在正常储存条件下具有期望物理和化学稳定性的本发明组合物,如以上定义。

[0092] 我们已经发现,基于组合物总重量,按重量计,约5%(特别是约10%)和约30%之间,例如约15%和约25%之间,例如约17%和约24%之间的量的二糖提供了类阿片拮抗剂如纳洛酮的期望水平的化学稳定性,同时不以影响物理稳定性的方式降低本发明组合物的T_g。基于组合物的总重量,按重量计,糊精的适当量因此在约30%至约90%,例如至多约85%,包括至多约80%,尤其是至多约75%,例如约40%至约为70%之间,例如约43%至67%之间。

[0093] 如下文所述,已发现本发明的组合物表现出令人惊讶的良好生物利用度,并且与相关参考产品(例如,在纳洛酮的情况下,Narcan喷鼻剂)相比,表现出高度令人惊讶的更快速的吸收,这可能产生更快速的起效。

[0094] 由于以下几个原因,这是非常出乎意料的,包括:

[0095] (a) 与本发明的为固体的组合物不同,在现有产品如Narcan中,类阿片拮抗剂(在那种情况下是纳洛酮)以预溶解状态存在,准备用于吸收;和

[0096] (b) 无论如何,已知纳洛酮和本文提及的其他阿片类拮抗剂是高度生物可利用的药物,当通过鼻粘膜施用时起效迅速。因此,所述组合物代表对已经具有高生物利用度和快速起效的事物的治疗性改进。

[0097] 如下文进一步描述的,与不包含烷基糖和/或包含已知充当表面活性剂的不同赋形剂的相应组合物相比,还发现包含烷基糖的本发明组合物显示出令人惊讶的良好生物利用度和吸收速度。这是非常令人惊讶的,因为在体外测试时,这些烷基糖类显示出降低类阿片拮抗剂(例如纳洛酮)通过粘膜的渗透的趋势,而不同的表面活性剂,包括下文列出的一些表面活性剂,显示出增加渗透的趋势。

[0098] 可用于本发明组合物的烷基糖包括烷基糖苷,其可定义为通过键连接至烷基的任何糖,例如C₇₋₁₈烷基糖苷。烷基糖苷因此可以包括烷基麦芽糖苷(例如十二烷基麦芽糖苷),烷基糖苷、烷基蔗糖苷、烷基硫代麦芽糖苷、烷基硫代葡萄糖苷、烷基硫代蔗糖和烷基麦芽三糖苷。然而,我们优选烷基糖是糖酯。

[0099] 可用于本发明组合物中的糖酯包括三糖酯,例如棉子糖酯,单糖酯,如葡萄糖酯、半乳糖酯和果糖酯,和/或,优选地,二糖酯,例如麦芽糖酯、乳糖酯、海藻糖酯,尤其是一种

或多种蔗糖酯。

[0100] 用于本发明组合物的蔗糖酯具有介于6和20之间的亲水亲油平衡值。术语‘亲水-亲油平衡’(HLB)是本领域技术人员将充分理解的本领域术语(参见,例如“The HLB System:A Time-Saving Guide to Emulsifier Selection”,由ICI Americas Inc,1976出版(1980年修订),该文件的第7章(第20-21页)提供了一种如何确定HLB值的方法。蔗糖酯中的脂肪酸链越长,酯化程度越高,HLB值越低。优选的HLB值介于10和20之间,更优选介于12和20之间。

[0101] 蔗糖酯因此包括 C_{8-22} 饱和或不饱和脂肪酸酯,优选地饱和脂肪酸酯并且优选地 C_{10-18} 脂肪酸酯并且最优选地 C_{12} 脂肪酸酯。可形成此类蔗糖酯的特别合适的脂肪酸包括芥酸、山萘酸、油酸、硬脂酸、棕榈酸、肉豆蔻酸和月桂酸。特别优选的这种脂肪酸是月桂酸。市售蔗糖酯包括以商标**Surfhope®**和**Ryoto®**(日本Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation)出售的那些。蔗糖酯可以是脂肪酸的二酯或单酯,优选地单酯,例如蔗糖单月桂酸酯。技术人员将理解,术语‘单月桂酸酯’是指月桂酸的单酯,并且术语‘月桂酸的酯’和‘月桂酸酯’具有相同的含义,因此可以互换使用。市售的蔗糖单月桂酸酯产品有时也称为‘蔗糖月桂酸酯’。可能含有少量二酯和/或高级蔗糖酯以及少量其他蔗糖酯和游离蔗糖的市售蔗糖单月桂酸酯(或蔗糖月桂酸酯)产品例如**Surfhope®**D-1216(日本Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation)适用于本发明。本领域技术人员将理解,本文对特定蔗糖酯的任何提及包括包含该蔗糖酯作为主要成分的市售产品。

[0102] 优选的蔗糖酯仅含有一种蔗糖酯,这意味着单一的蔗糖酯(例如市售的蔗糖酯产品)含有单一的蔗糖酯作为主要成分(市售的产品可能含有杂质,例如单酯产品可能含有少量二酯和/或高级酯,在本发明的上下文中,此类产品可被认为‘仅含有一种蔗糖酯’)。如本文所用,术语‘主要组分’将被理解为指蔗糖酯的混合物中的主要组分(例如大于约50%,例如约70%重量/重量或体积/体积),例如常见的市售的表面活性剂产品,其通常与一定范围的酯组合物一起出售。

[0103] 特别优选的蔗糖酯是蔗糖单月桂酸酯。

[0104] 基于组合物的总重量,按重量计,本发明组合合物中烷基糖的量在约0.1%至约50%的范围内,更特别地至多约10%,例如约0.5%至约5%,优选约0.75%至约3%(例如至约2%,例如约1%)。

[0105] 除了包含在本发明的组合物中的任何烷基糖组分之外,还可以使用另外的任选的附加赋形剂。

[0106] 这种另外的赋形剂可以包括一种或多种(另外的)表面活性剂。可提及的表面活性剂包括聚氧乙烯酯(例如Myrj™),包括硬脂酸聚氧基酯8(Myrij™ S8)、硬脂酸聚氧基酯32(**Gelucire®** 48/16)、硬脂酸聚氧基酯40(Myrij™ S40)、硬脂酸聚氧基酯100(Myrij™ S100)以及羟基硬脂酸聚氧基酯15(**Kolliphor®** HS 15),聚氧基烷基醚(例如Brij™),包括聚氧基十六烷基十八烷基醚(例如Brij™ CS12、CS20和CS25)、聚氧基月桂基醚(例如Brij™ L9和L23)和聚氧基硬脂基醚(例如Brij™ S10和S20),和聚氧基甘油酯(例如**Gelucire®**),包括月桂酰聚氧基甘油酯(**Gelucire®** 44/14)和硬脂酰聚氧基甘油酯(**Gelucire®** 50/13),脱水山梨糖醇酯(例如Span™),包括脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(Span™

40) 和脱水山梨糖醇单硬脂酸酯 (SpanTM 60), 聚山梨醇酯 (TweensTM), 包括聚山梨醇酯40 (聚氧乙烯 (20) 脱水山梨糖醇单棕榈酸酯)、聚山梨醇酯60 (聚氧乙烯 (20) 脱水山梨糖醇单硬脂酸酯) 和聚山梨醇酯20 (聚氧乙烯 (20) 脱水山梨糖醇单月桂酸酯) 和月桂基钠硫酸钠; 和单酰基甘油 (单甘油酯), 例如2-油酰基甘油、2-花生四烯酰基甘油、单月桂酸甘油酯、单肉豆蔻酸甘油酯、单棕榈酸甘油酯、羟基硬脂酸甘油酯, 以及优选地单硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯 (例如 **Cithrol®**) 和单油酸甘油酯 (例如 **Capmul®**)。

[0107] 可包含在本发明组合物中的其他附加成分 (赋形剂) 包括等渗剂和/或渗透剂 (例如氯化钠)、甾醇 (或甾类醇), 例如胆固醇和植物甾醇 (例如菜油甾醇、谷甾醇和豆甾醇); 抗氧化剂 (例如 α -生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸钾、抗坏血酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基茴香醚、没食子酸十二烷基酯、没食子酸辛酯、没食子酸丙酯、油酸乙酯、单硫代甘油、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯或百里酚); 螯合 (络合) 剂 (例如依地酸 (EDTA)、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、麦芽酚和半乳糖); 防腐剂 (例如苯甲醇、硼酸、对羟基苯甲酸酯、丙酸、苯酚、甲酚或木糖醇); 粘度调节剂或胶凝剂 (如纤维素衍生物, 包括羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素等, 淀粉和改性淀粉, 胶体二氧化硅、偏硅酸铝、聚卡波非 (例如 **Noveon®**)、卡波姆 (例如 **Carbopol®**) 和聚乙烯吡咯烷酮); 粘膜粘附聚合物, 如羧甲基纤维素、改性纤维素胶和羧甲基纤维素钠 (NaCMC); 淀粉衍生物, 如中度交联淀粉、改性淀粉和羟基乙酸淀粉钠等; 交联聚乙烯吡咯烷酮, 丙烯酸聚合物, 例如卡波姆及其衍生物 (Polycarbophil、**Carbopol®**等); 聚环氧乙烷 (PEO); 壳聚糖 (聚 (D-葡萄糖胺)); 天然聚合物, 如明胶、海藻酸钠、果胶; 硬葡聚糖; 黄原胶; 瓜尔豆胶; (甲基乙烯基醚/马来酸酐) 共聚物; 和交联羧甲基纤维素 (例如交联羧甲基纤维素钠); pH缓冲剂 (例如柠檬酸、马来酸、苹果酸或甘氨酸); 着色剂; 渗透促进剂 (例如肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、吡咯烷酮或三辛酸); 其他脂质 (中性和极性); 和芳族羧酸, 例如任选被一个或多个选自甲基、羟基、氨基和/或硝基的基团取代的苯甲酸, 例如甲苯甲酸或水杨酸。

[0108] 基于组合物的总重量, 此类 ‘额外’ 赋形剂 (包括不是本发明组合物中存在 (或可能存在) 的一种或多种烷基糖类的表面活性剂) 的总量可高达约15% (例如约10%), 例如至多约5%。

[0109] 技术人员将理解, 如果本发明的组合物中包含任何额外的任选成分, 则这些成分的性质和/或包含的那些成分的量不对组合物的Tg产生不利影响, 这是因为上文所述的原因。在这方面, 当通过喷雾干燥制备本发明的组合物时, 可以在喷雾干燥过程中加入这些任选成分 (即在适当的挥发性溶剂中与类阿片拮抗剂、任选的烷基糖和药学上可接受的载体材料一起混合在一起, 然后喷雾干燥), 或者可以单独包括在经喷雾干燥的多个颗粒中。

[0110] 根据本发明的另一方面, 提供了本发明的组合物, 其用于医学 (人类和兽医学), 特别是用于治疗物质 (例如阿片样物质, 包括阿片制剂) 过量服用。

[0111] 过量服用在本领域中将被理解为包括当服用比个体身体可耐受的更大量的可滥用物质 (例如阿片类物质) 时发生的情况, 其导致 (在阿片类物质的情况下) 中枢神经系统和呼吸抑制、缺氧、瞳孔缩小和呼吸暂停, 如果不迅速治疗, 其中一种或多种会导致死亡 (见上文)。

[0112] 根据本发明的另一方面, 提供了一种治疗物质 (例如阿片样物质) 过量服用的方

法,该治疗方法包括将本发明的组合物施用于患有这种病症的患者。

[0113] 关于对物质(例如阿片类物质)过量服用的‘治疗’,我们包括除了治疗、对症和姑息治疗之外,此类过量服用的预防或诊断(即如果怀疑过量服用)。这是因为,通过在药物过量服用的治疗中使用本发明的组合物,它们可以消除或防止上文提到的阿片类物质过量服用的症状的发展。

[0114] 当施用包含部分阿片拮抗剂如丁丙诺啡的本发明组合物时应小心,以期确保患者确实过量服用阿片类物质(而不是例如苯二氮䓬类药物),和/或患者身体上对阿片类物质上瘾。

[0115] 类阿片拮抗剂也可被施用用于治疗由内源性阿片类激动剂(例如内啡肽)介导的病症,这些病症可以统称为‘内啡肽介导的快感’,表现为成瘾行为(例如过度进食(贪食症)、饮酒(酗酒)、运动、性、赌博等等)。

[0116] 因此,根据本发明的另一方面,提供了一种治疗由内源性阿片激动剂如内啡肽的激活介导的成瘾和/或成瘾行为(包括贪食症、酒精依赖和对运动、性、赌博等成瘾)的方法,该治疗方法包括将本发明的组合物施用至患有或易患相关病症的患者。

[0117] 在这种成瘾和成瘾行为的情况下,关于‘治疗’,我们包括特别是对此类疾病的预防(防止)和诊断,以及对此类疾病的姑息治疗,尤其是对症治疗。

[0118] 本发明的组合物可以通过技术人员已知的任何合适的鼻内给药方式鼻内施用,例如通过鼻腔施用器或分配器、能够将本发明的组合物形式的合适剂量的类阿片拮抗剂施用于鼻腔的装置。

[0119] 因此,这样的施用器设备应该能够容纳和储存本发明的组合物本身,或者能够连接到容纳和储存本发明的组合物的储器/容器,例如呈粉末的形式,并且这样做不会造成组合物的物理和化学完整性的显著损失,包括通过进水造成的。以这种方式,一旦最终使用者启动施用器设备,该组合物就可以使用,随后施用器将具有适当剂量的如本文定义的类阿片拮抗剂的组合物(例如粉末)递送至受试者的鼻粘膜。

[0120] 在现有技术中已经描述了合适的施用器设备。当与本发明的组合物(特别是粉末形式的组合物)一起使用时,此类组合物可装入附接到此类施用器设备或构成此类施用器设备的一部分的储器中,在其中将其容纳直至施用器设备或分配器被启动。在下文中,术语‘施用器’、‘分配器’、‘设备’、‘施用器装置’、‘分配装置’、‘施用器设备’和‘分配设备’可以互换使用并且表示相同的事物。

[0121] 因此,这种施用器设备还可包括用于通过出口装置将粉末制剂从储器排出的机构,该出口装置包括尺寸适合放置在人鼻孔内的任何装置,例如适当形状的喷嘴。

[0122] 因此,施用器应该能够在单个施用步骤中提供可重复且足量的粉末制剂(并且以该设备不需要‘初始化(priming)’的方式),这将提供治疗剂量的类阿片拮抗剂。

[0123] 可用于以粉末形式施用本发明的组合物的鼻腔施用器/吸入设备可包括多剂量施用,例如计量剂量吸入设备(MDI)、干粉吸入设备(DPI;包括低、中和高抗性DPI)和软雾吸入设备(SMI),它们可以根据活性成分输送到肺部的领域中已知的技术进行调整。

[0124] 在MDI中,本发明的组合物当悬浮在其中通常使用的溶剂例如推进剂中时应该能够形成稳定的悬浮液,该推进剂具有足够的蒸气压以在递送设备激活时形成气雾剂(例如碳氢化合物、碳氟化合物、含氢碳氟化合物或其混合物)。

[0125] 然而,我们更喜欢鼻部施用器是单剂量施用器,在致动后从该施用器分配组合物,然后在使用后丢弃。

[0126] 在这方面,合适的施用器设备或设备包括在US 6,398,074、US 6,938,798或US 9,724,713中描述的那些,所有这些文献中的相关公开内容通过引用并入本文。本申请的图1和图2分别基于US 6,398,074的图1和图2,图3至图7分别基于US 9,724,713的图19至图23。两者都是可用于鼻内施用本发明组合物的施用器的示例。

[0127] 在图1中,该设备包括包含出口通道40的上部主体/分配器头1(即,如上文所述的‘出口装置’的一部分)和允许使用者致动该设备的抓握装置60。在上主体/分配器头1内部安装了一个元件,在其组件中由附图标记2表示,该元件包括储器10和用于鼓风20的气室22。元件2可以与主体1制成一体。还提供下主体3以便能够相对于上主体1和相对于元件2滑动,使用者在下主体上施加推力以致动设备。

[0128] 储器10包含单剂量的本发明组合物。储器10具有空气入口11和产品出口15。包括可渗透空气的网格的产品保持装置12设置在空气入口11中以将产品保持在储器10中直到组合物被分配。产品出口15优选以密封方式被封闭球16封闭,当施用器被致动并且产品被分配时,该封闭球通过空气流从其封闭位置移开。

[0129] 当使用者致动设备时,压力以活塞21压缩容纳在腔室22中的空气20的方式施加在柱塞25上。由于网格12对空气是可渗透的,腔室22中空气的压缩产生一股空气,该空气被传送到储器10并因此被施加到阻塞产品出口15的封闭球16。

[0130] 封闭球16的尺寸及其在储器产品出口15处的固定使得当通过空气20的喷射通过储器10产生最小预定压力时球16从其阻塞位置移开。

[0131] 由封闭球16产生的预压缩确保当它从其阻挡位置移开时,使用者手中积聚的能量使得与柱塞25一体的活塞21在腔室22内被推进,从而产生强气流20,即适合精细喷雾本发明组合物的剂量的气流。

[0132] 当达到该最小压力时,球快速移向设备的出口通道40,并且由鼓风产生的空气流20排出包含在储器10内的本发明组合物的基本上所有剂量。

[0133] 优选地,出口通道40的直径大于封闭球16的直径,以允许产品剂量通过围绕球16流动而通过出口通道40排出。如图2所示,其表示致动后的同一设备,通道40包括阻止或固定球16的装置41,以防止在排出产品时将其排出设备。

[0134] 在US 9,724,713第7栏第50行至第8栏、第61行和图19至23中提供了可用于鼻内施用本发明组合物的另一实施方案,其再现为本申请的图3至7。

[0135] 在该实施方案中,储器10固定在包括分配器出口通道40的上主体/分配器头1(即,如上文所述的‘出口装置’的一部分)中,其具有抓握装置或指托60,允许使用者启动设备。上主体/分配器头1的径向肩部37(见图5)有利地限定了储器10在所述上主体/分配器头1中的组装位置。

[0136] 机械开启系统包括一组杆61、62,其中当设备被致动时,第二杆部分62被所述第一杆部分61推动。在它们的致动行程结束时,即在分配位置,该组杆61、62与封闭元件16配合,该封闭元件是球形的,特别是如上述第一实施方案中的球,以便从其关闭位置机械地排出它。

[0137] 在该实施方案中,活塞21与第一杆部分61分离,并且相对于气室22和固定到第一

杆部分61的圆柱形表面614滑动。图7是图3至6中设备的空气排出器在其静止位置的示意透视图。

[0138] 气室22因此可以是圆柱形的,并且在其静止位置在凹口或凹槽615处将其与周围空气连通,所述凹口或凹槽形成在所述圆柱形的表面614中并且与活塞21配合,特别是在其静止位置。活塞21因此包括内唇215,其在致动期间以气密方式在圆柱形壁614上滑动,并且在其静止位置与所述凹槽615配合。活塞21还包括轴向延伸部216,其与推动元件25(在第一实施方案中称为“柱塞”)的顶部边缘251配合,该推动元件在致动期间在气室22中移动所述活塞21。

[0139] 保持器构件42通过轴向延伸部43向下延伸,该轴向延伸部在致动期间与第一杆部分61的顶部轴向端部610接触。

[0140] 另外,在本实施方案中,没有外主体,仅在气室22的下轴向边缘组装有盖27。

[0141] 气室22的径向凸缘225与形成第一杆部分61和圆柱形表面614的部分之间设有弹簧80,以使空气排出器在致动后自动返回静止位置。

[0142] 工作原理如下。在图3中的静止位置,储器10由保持构件42和封闭元件/球16以密封方式封闭。通过活塞21的内唇215和圆柱形表面614的凹槽615之间的配合,空气排出器向大气开放。

[0143] 当需要启动该设备时,使用者按压推动元件25。在该初始冲程期间,活塞的内唇215离开凹槽615以与圆柱形表面614以气密方式配合,从而关闭气室22。同时,推动元件25的顶部边缘251与活塞21的轴向延伸部216接触,第一杆部分61的顶部轴向端部610与保持构件42的轴向延伸部43接触。

[0144] 然而,第二杆部分62的顶部轴向端部621仍然不与闭合元件/球16的圆形表面55接触,如图4中可见。

[0145] 因此,持续致动同时使气室中的活塞21移动,从而压缩其中包含的空气,并使保持构件42远离其关闭储器10的位置。当第二杆部分62接触封闭元件/球16的圆形表面55时,所述封闭元件/球被机械地从其封闭位置排出,从而使得组合物能够在被空气排出器压缩的空气的作用下排出。

[0146] 分配位置如图5所示。从图5中可以看出,当组合物在由空气排出器提供的压缩空气的作用下被排出时,保持构件42可以变得与第一杆部分61分离。在该位置,所述封闭元件/球从储器10中排出,以便能够在压缩空气的作用下分配流体或粉末。封闭元件/球16因此卡在上主体/分配器头1的花键3中,该花键尤其防止所述封闭元件/球16从所述上主体分配器头1排出的任何风险。

[0147] 当使用者放松设备时,如图6所示,在致动期间被压缩的弹簧80使第一杆部分61朝向其静止位置返回。这产生吸力,其将闭合元件16和保持构件42吸回到或接近它们的闭合位置。这因此阻塞了新吸入的路径,以避免在空气排出器自动返回到其静止位置时弄脏空气排出器,而空的储器仍然组装在空气排出器上。然而,活塞21由于与气室22的摩擦和在储器30中产生的吸力而保持在其分配位置,使得圆柱形表面614在活塞的内唇215上滑动,直到所述内唇与凹槽615再次配合。此时,气室22再次与周围空气连通,并且不再因返回到静止位置而产生吸力。活塞21因此也被带向其静止位置。这使得可以在使用后关闭储器。

[0148] 任选地,由上部主体/分配器头1和空的储器10形成的单元可以从空气排出器移除

并且由包括完整储器的新单元替换。

[0149] 可以使用的合适的施用器设备包括可从法国Aptar Pharma获得的设备(UDS Monopowder)。可与本发明的组合物(尤其是粉末形式的那些)结合使用的施用器设备的其他实例包括美国专利申请US 2011/0045088A、美国专利US 7,722,566(参见例如图1和图7)和US 5,702,362以及国际专利申请WO 2014/004400中描述的那些,其相关公开内容在此通过引用并入。

[0150] 根据本发明的进一步方面,提供了一种制造包含本发明组合物的施用器设备的方法,其中所述方法包括将所述组合物装载到所述施用器设备内或附属于所述施用器设备的储器中的步骤。

[0151] 根据本发明的另一方面,提供了一种包含粉末形式的本发明组合物的施用器和/或分配器设备,其适用于分配该粉末,该施用器/分配器设备包括:

[0152] 出口,通过该出口分配本发明的组合物;

[0153] 在使用者启动设备时从外部产生力(例如气流)的装置;

[0154] 至少一个(任选地可更换的)储器,其含有本发明组合物,该储器与分配器出口直接或间接连通或能够被放置成与分配器出口直接或间接连通;

[0155] 设备和/或储器中的可移动密封装置,其用于将组合物保留在储器内,直到组合物被分配;和

[0156] 与所述密封装置配合的机械打开系统,使得当设备被致动时,本发明的组合物被产生力的装置机械地排出。

[0157] 根据本发明的又进一步方面,提供了一种包含粉末形式的本发明组合物的施用器和/或分配器设备,其适用于分配该粉末,该施用器/分配器设备包括:

[0158] 分配器出口;

[0159] 空气排出器,其用于在设备被致动时产生空气流,所述空气排出器包括活塞,该活塞在静止位置和分配位置之间在气室中滑动;

[0160] 所述活塞在所述气室内密闭滑动;

[0161] 至少一个储器,其包含一定剂量的本发明组合物,所述储器包括连接至所述空气排出器的空气入口;

[0162] 连接到所述分配器出口的组合物出口;

[0163] 所述空气入口包括可移动的密封装置(例如保持构件),其用于将组合物保持在储器中直到组合物被分配;

[0164] 所述组合物出口由安装在储器的组合物出口中的封闭元件封闭;

[0165] 所述设备还包括机械打开系统,该机械打开系统与所述闭合元件配合以在设备被致动时将其从其封闭位置机械地排出;和

[0166] 所述空气排出器的所述活塞在其静止位置时与所述气室以非气密方式配合。

[0167] 在本发明的后一方面,优选的是:

[0168] (i) 所述活塞以气密方式在其内滑动的气室基本为圆柱形;

[0169] (ii) 所述封闭元件被强力安装在储器的组合物出口中;

[0170] (iii) 所述气室在静止位置与大气相通;和/或

[0171] (iv) 所述活塞包括适于与圆柱形表面配合的内唇,所述圆柱形表面包括凹槽,所

述凹槽与处于静止位置的活塞的所述内唇以非气密方式配合。

[0172] 这样的施用器或分配设备能够提供合适且可再现的粉末喷射模式和/或羽流几何形状,其能够将所述粉末有效地递送至鼻腔(例如鼻孔)。

[0173] 在本发明的组合物中,平均粒度可以表示为基于重量、数量或体积的平均直径。如本文所用,术语‘基于重量的平均直径’将被技术人员理解为包含平均粒度由按重量计的粒度分布表征和定义,即其中每个大小等级中的现有分数(相对量)被定义为如通过例如筛分获得(例如湿法筛分)的重量分数的分布。术语‘基于体积的平均直径’在其含义上类似于基于重量的平均直径,但本领域技术人员将理解为包含平均粒度由按体积计的粒度分布表征和定义,即其中每个大小等级中的现有分数(相对量)被定义为如通过例如激光衍射测量的体积分数的分布。如本文所用,术语‘基于数量的平均直径’将被技术人员理解为包含平均粒度由按数量计的粒度分布表征和定义,即其中每个大小等级中的现有分数(相对量)被定义为如通过例如显微术测量的数量分数的分布。可以使用本领域众所周知的其它仪器来测量粒度,如由例如马尔文仪器公司(Malvern Instruments,Ltd)(英国伍斯特郡)、Sympatec GmbH(德国Clausthal-Zellerfeld)和岛津公司(Shimadzu)(日本京都)出售的设备。

[0174] 在本发明的上下文中,技术人员将理解,为了允许鼻内施用,粉末通常具有在约 $5\mu\text{m}$ (例如约 $10\mu\text{m}$)至约 $1,000\mu\text{m}$ (例如至多约 $500\mu\text{m}$)范围内的基于体积的平均直径(VMD)。取决于所采用的施用器设备,VMD可以在约 $10\mu\text{m}$ 至约 $100\mu\text{m}$ 的范围内,例如约 $20\mu\text{m}$ 至约 $60\mu\text{m}$ 。

[0175] 优选的粒度分布还可以包括其中 d_{10} 高于约 $3\mu\text{m}$ 且低于约 $75\mu\text{m}$ (例如至多约 $50\mu\text{m}$),例如大于约 $10\mu\text{m}$,并且 d_{90} 在约 $80\mu\text{m}$ 和约 $1,000\mu\text{m}$ 之间(例如约 $500\mu\text{m}$)例如小于约 $100\mu\text{m}$ 的那些。技术人员将理解,参数‘ d_{10} ’(或‘ $D_v(10)$ ’)是指粒度分布中的尺寸(或直径),样品中材料总体积的10%低于该尺寸(或直径)。类似地,‘ d_{90} ’(或‘ $D_v(90)$ ’)表示包含材料的90%以下的尺寸。

[0176] 关于具有上述范围内的粒径和/或VMD的粉末,我们包括堆积VMD和/或散发VMD,分别是初始装载到设备中和/或从设备排出时的粒径分布。

[0177] 粒度可以通过标准设备测量,例如干(或湿)粒度测量技术,包括可从制造商如Sympatec和Malvern获得的干分散技术。

[0178] 优选的颗粒形状包括球形或基本上球形,其意味着颗粒具有小于约20,更优选地小于约10,例如小于约4,且尤其小于约2的纵横比和/或可以具有在至少约90%的颗粒中不超过约50%的平均值,例如不超过约30%的所述值,例如不超过约20%的所述值的半径变化(从重心到颗粒表面测量)。

[0179] 然而,颗粒可以是任何形状,包括不规则形状(例如‘葡萄干’形)、针形、盘形或长方体形颗粒。对于非球形颗粒,尺寸可以表示为例如相同重量、体积或表面积的相应球形颗粒的尺寸。

[0180] 从施用器和/或分配器设备发出(分配)的本发明粉末组合物的喷射角应优选小于约 90° 。

[0181] 本发明的组合物可以与另外的活性成分一起配制,例如已知治疗阿片类物质戒断症状的那些,例如洛非西丁,和/或用于治疗阿片类物质依赖的部分阿片类拮抗剂,例如丁丙诺啡(见上文)。

[0182] 因此,与此类阿片类戒断症状治疗(例如洛非西丁或丁丙诺啡)共同施用至少一种

上文所述的(优选完全的)类阿片拮抗剂可用于消除在施用本发明的组合物时在没有这种化合物的情况下可能观察到的强烈戒断症状。

[0183] 因此,本发明的组合物可以与适用于治疗阿片类物质戒断症状的化合物(例如洛非西丁或丁丙诺啡,或任一化合物的药学上可接受的盐(例如盐酸盐))一起提供,其中后一种化合物/治疗包含在组合物中(即作为包含两种活性成分的单一药物组合物呈现)。或者,本发明的组合物可以与包含适用于治疗阿片样物质戒断症状的化合物(例如洛非西丁或丁丙诺啡)或其盐的单独组合物共同施用。

[0184] 因此,进一步提供了包含如上文限定的本发明组合物的药物制剂,该组合物进一步包含适用于治疗阿片类物质戒断症状的化合物(例如洛非西丁或丁丙诺啡)或其药学上可接受的盐,这种制剂在下文中被称为‘联合制剂’。

[0185] 还提供了一种制备如上文限定的联合制剂的方法,该方法包括使如上文限定的类阿片拮抗剂和适用于治疗阿片戒断症状的化合物(例如洛非西丁、丁丙诺啡或其盐)与本发明组合物的其他成分相关联,并任选地装入容器中,该容器在如上文所述的施用器设备内施用或与(例如连接至)施用器设备一起使用。

[0186] 在这种情况下,联合制剂可具有与上文针对不包括适用于治疗阿片样物质戒断症状的化合物的本发明组合物描述的那些相同或相似的物理属性,就此而言,相关公开内容通过引用并入此处。

[0187] 在本发明的进一步方面,还提供了包含如下组分(A)和(B)的成套试剂盒:

[0188] (A) 本发明的组合物;和

[0189] (B) 药物组合物,其包括适合用于治疗阿片类物质戒断症状的化合物(例如洛非西丁或丁丙诺啡)或其药学上可接受的盐,其与药学上可接受的稀释剂或载体混合,

[0190] 其中组合物(A)和(B)任选地装载或提供用于装载到单独的容器中,所述容器用于在相同的或单独的施用器设备内使用或与其一起使用(例如附接至其),所述施用器设备适用于向鼻腔施用组合物,例如如上文所述。

[0191] 在这种情况下,在上文(B)中描述的包含阿片样物质戒断症状治疗的药物组合物可以具有与上文针对本发明的组合物(包括在上文(A)中的那些)描述的那些相同或相似的物理属性。例如,包含阿片样物质戒断症状治疗的药物组合物可以粉末形式存在,该粉末包含具有与上文针对本发明的组合物提及的那些相似粒径的颗粒。

[0192] 根据本发明的进一步方面,提供了一种制造如上定义的成套试剂盒的方法,该方法包括使如上定义的组分(A)与如上定义的组分(B)相关联,从而使这两种组分适合于彼此联合施用。

[0193] 如上所述,关于将两个组分相互‘相关联’,我们包括,成套试剂盒的组分(A)和(B)可以:

[0194] (i) 作为单独的制剂(即彼此独立地)提供,随后使组合在一起以在组合疗法中彼此结合使用;或

[0195] (ii) 包装并且作为‘组合包’的单独组分一起呈现,以在联合疗法中彼此结合使用。

[0196] 因此,进一步提供了成套试剂盒,其包括:

[0197] (I) 如本文限定的组分(A)和(B)之一;连同

[0198] (II) 该组分与所述两种组分中另外一种组合使用的说明书。

[0199] 本文所述的成套试剂盒可包含多于一种的包括适当量/剂量的类阿片拮抗剂/盐的制剂,和/或多于一种的包括适当量/剂量的适用于治疗阿片类物质戒断症状的化合物的制剂,以便提供重复施用。如果存在一种以上的制剂(包含任何一种活性化合物),这些制剂可以是相同的,或者在任何一种化合物的剂量、化学组成和/或物理形式方面可以不同。

[0200] 对于本文所述的成套试剂盒,关于‘与...结合施用’,我们包括依次、单独和/或同时施用包含类阿片拮抗剂(或其盐)和适用于治疗阿片戒断症状的化合物(或其盐)的相应制剂,以治疗相关病症。

[0201] 因此,对于根据本发明的组合产品,术语‘与...结合施用’包括组合产品的两种成分一起施用(任选地重复),或者时间足够接近地施用,以实现对患者的有益效果,该效果比在没有其他成分的情况下单独施用(任选地重复)任一制剂的效果更大。确定组合是否在治疗相关病况过程中提供更大的有益效果将取决于待治疗或预防的病况,但可由技术人员常规地实现。

[0202] 在处理后治疗急性阿片类物质过量的紧急情况后,可以根据需要或期望,施用包含适用于治疗阿片类物质戒断症状的化合物(例如洛非西丁或更优选地丁丙诺啡或其盐)的进一步组合物。这样的组合物可以在形式上类似于本发明(并且相关公开内容通过引用并入此处)或其他方面(例如舌下制剂)的组合物。

[0203] 当适合治疗阿片类戒断症状的化合物是丁丙诺啡时,以游离碱计算,合适的剂量可以在约1mg至约32mg之间的范围内,更优选约5mg至约20mg。

[0204] 当适合治疗阿片类戒断症状的化合物是洛非西丁时,以游离碱计算,合适的剂量(例如每日剂量)可以在约0.1mg至约3mg之间的范围内,例如约0.5mg至约2mg。

[0205] 每当本文在量的上下文中使用‘大约’一词,例如绝对量,例如剂量、重量、体积、大小、直径等,或组合物中单个成分或组合物的组分的相对量(包括浓度和比率)、时间范围和参数,例如温度、压力、相对湿度等,应当理解,这些变量是近似的,并因此可以从本文指出的实际数量变化 $\pm 10\%$,例如 $\pm 5\%$,优选地 $\pm 2\%$ (例如 $\pm 1\%$)。即使此类数字首先以百分比形式呈现,情况也是如此(例如,‘约10%’可以意指关于数字10的 $\pm 10\%$,即介于9%与11%之间的任何值)。

[0206] 本发明的组合物的优点在于它们能够比现有技术组合物,包括那些可商购的(例如,在纳洛酮的情况下,Narcan),在更宽的温度范围内储存。因此,本发明的组合物可以经受低温(例如低于冰点)而不影响施用于受试者的类阿片拮抗剂的量。此外,本发明的组合物的优点在于它们在较高温度下比此类现有技术组合物在物理和化学上更稳定。

[0207] 本发明的组合物还具有显著优势,即相比于现有技术组合物,包括可商购的那些(例如,在纳洛酮的情况下,Narcan),它们提供更高的类阿片拮抗剂生物利用度。本发明的组合物提供这种更高的生物利用度以及更快速的吸收,这将可能导致比此类现有技术和/或市售组合物更快速的起效,并因此满足显著且严重的医疗需求。

[0208] 本文所述的组合物、药物制剂、用途和方法还可具有以下优点:无论是用于治疗阿片类物质过量(或贪食症或酒精依赖),还是其他,相比于现有技术中已知的类似制剂或方法(治疗),在治疗上文提及的病症时,它们对于急救人员、医师和/或患者而言可能更方便、更有效、毒性更小、活性范围更广、更强、产生的副作用更少、患者间变异性更低,或者它/它

们可能具有其他有用的药理学特性。

[0209] 参考附图,本发明通过以下实施例进行说明,但绝不限于以下实施例,其中:图1至图7表示可用于分配本发明的组合物的致动器设备的图,图8和图9显示在离体模型中纳洛酮和纳美芬分别通过猪鼻组织的渗透;图10和图11显示了在临床试验中获得的不同时间段内通过治疗的平均纳洛酮血浆浓度与时间的关系(线性标度)。

[0210] 实施例1

[0211] 含多种糖的喷雾干燥类阿片拮抗剂

[0212] 将盐酸纳洛酮二水合物(1.199g;英国Johnson Matthey)或盐酸纳美芬(0.600g;美国Santa Cruz Biotechnology Inc.)和盐酸纳曲酮(0.600g;美国Mallinckrodt Inc.)分别与不同的糖类(对于纳洛酮,5.088g,对于纳美芬和纳曲酮,2.554g)(其用作组合物中的载体材料)和用于灌溉的净化水(对于纳洛酮,56.58g,对于纳美芬和纳曲酮,28.29g)混合,并且根据如下一般程序将混合物送入喷雾干燥器。

[0213] 将固体成分称重到配备磁力搅拌棒的烧杯中,溶解在水中并送入配备有以25kHz操作的超声波喷嘴的喷雾干燥器(比利时ProCepT)中。将喷雾干燥器的进料速率设定为3.0克/分钟,入口温度设定为180℃,气流设定为300L/min,旋风气体设定为1.5巴。

[0214] 收集得到的喷雾干燥粉末并装入适合鼻用粉末施用的设备(一次性使用的单次注射鼻单剂量设备;UDS Monopowder,法国Aptar Pharma),填充重量为23mg。(对于纳洛酮,这构成了单剂量的4mg纳洛酮(按盐酸盐计算))。

[0215] 将这些设备置于热封铝袋中,然后在40℃和75%相对湿度(RH)条件下储存6个月。

[0216] 确定了储存后喷雾干燥混合物的化学组成,以及启动后从设备中释放出的粉末量。

[0217] 下表1中针对不同的糖类汇总了纳洛酮在6个月(6M)后的稳定性,其中杂质的量以相关物质的百分比(%RS)表示。所有样品的%RS初始值均小于0.1%。

[0218] 表1

糖类	麦芽糖醇 (法国 Roquette)	半乳糖 (比利时 Acros Organics)	海藻糖 (比利时 Acros Organics)	三氯蔗糖 (德国 Merck)	蔗糖 (德国 Merck)
稳定性 6M (%RS)	2.44	0.20	0.09	5.40	1.04
发射剂量	2.2 mg	5.3 mg	22.4 mg	4.5 mg	3.8 mg
糖类	异麦芽酮糖 醇 (德国 BENEO- Palatinit)	甘露醇 (法国 Roquette)	麦芽糖 (德国 Merck)	乳糖 (比利时 Acros Organics)	
稳定性 (%RS)	1.27	0.99	4.18	0.07	
发射剂量	6.1 mg	21.2 mg	3.9 mg	21.4 mg	

[0220] 出乎意料的是,某些单糖,如以前与纳洛酮一起用于物理混合物的甘露醇,在用于

这种喷雾干燥过程时被证明是不相容的(就纳洛酮的化学稳定性而言)。这与通常相容的二糖(如乳糖)形成对比。

[0221] 此外,已知具有较高Tg的多糖往往产生较高的粉末发射剂量。由于低Tg导致的物理变化导致设备中的粉末结块和聚集。

[0222] 对于纳美芬和纳曲酮,观察到类似的趋势(见下表2,其中括号中给出了初始%RS值)。

[0223] 表2

[0224]	API	纳美芬	纳美芬	纳曲酮	纳曲酮
	糖类	乳糖	甘露醇	乳糖	甘露醇
	稳定性(%RS) 6M 40/75	0.83 (0.77)	1.82 (0.75)	0.33 (0.11)	1.12 (0.08)
	发射剂量	21.7 mg	21.6 mg	20.4 mg	19.3 mg

[0225] 实施例2

[0226] 喷雾干燥粉末的物理稳定性

[0227] 为了评估物理稳定性并降低储存过程中结晶的风险,使用差示扫描量热法(DSC)确定玻璃化转变温度(Tg),并列于下表3中。

[0228] 组合物通常根据上述实施例1中描述的程序制备,使用甘露醇、海藻糖和乳糖作为载体材料。

[0229] 对于乳糖,测量了真实Tg以及在25℃(10%、20%、30%和40%RH)下在四种不同RH条件下平衡的制剂的Tg(尽管30%的未记录)。对于甘露醇和海藻糖,Tg是在接收时(‘环境’)和干燥后(‘干燥’)测量的。

[0230] 对于干燥的样品,将DSC安瓿瓶盖在DSC运行开始前立即进行自动打孔,引入直径约0.3mm的孔。这样做的目的是让任何残留的水分在达到干燥制剂的玻璃化转变温度之前蒸发。因此,该Tg值对应于没有可用增塑剂(如水)干扰的真实Tg。

[0231] 对于在不同RH值下平衡的样品,DSC盖子在整个DSC运行过程中都是气密的。如上所述制备样品。

[0232] 表3

[0233]

组成	RH(%)	Tg(°C)
甘露醇	干燥 环境	- -
海藻糖	干燥 环境	119 51
乳糖	干燥 10 20 30 40	115 60 57 52 36

[0234] 使用海藻糖或乳糖作为载体材料得到完全无定形的组合物,而甘露醇似乎在喷雾干燥器中结晶,因为未发现Tg且水含量低于1%。

[0235] 实施例3

[0236] 纳洛酮和纳美芬鼻粘膜吸收的离体评价

[0237] 使用标准的静态扩散(Franz)池装置,使用切除的猪鼻组织,建立鼻粘膜吸收的离体模型。

[0238] 通过标准技术制备含有盐酸纳洛酮二水合物、盐酸纳美芬、苯扎氯铵(Sigma-Aldrich Sweden AB)、蔗糖单月桂酸酯(IMCD Nordic AB)和/或聚山梨酯80(Croda Nordica AB)的溶液,以提供根据下表4的制剂。加入磷酸钾缓冲液(Sigma-Aldrich Sweden AB)以得到下表4中规定的pH值。

[0239] 表4

[0240]

制剂	1	2	3	4	5	6	7	8
纳洛酮 (mg/mL)	5		5	5	5	5	5	5
纳美芬 (mg/mL)		5	5	5	5	5	5	5
苯扎氯铵 (mg/mL)	0.1	0.1	0.1					
蔗糖单月桂酸酯 (mg/mL)					0.4	2		
聚山梨醇酯80 (mg/mL)							2	
pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	6.5

[0241] 在7小时后测量通过组织的扩散,并且渗透分别显示为图8和图9中纳洛酮和纳美芬的平均(重复三次)累积输送($\mu\text{g}/\text{cm}^2$;具有SD)。

[0242] 对于纳洛酮和纳美芬,在制剂7和8中观察到略高的表观渗透系数(Papp),它们分别含有聚山梨醇酯80和更高量的pH缓冲液。在苯扎氯铵或蔗糖单月桂酸酯的情况下没有观察到相应的吸收增强。

[0243] 实施例4

[0244] 含纳洛酮的组合物B

[0245] 使用实施例1中描述的一般程序从盐酸纳洛酮二水合物(1.199g)连同 α -D-乳糖一

水合物 (5.026g; DFE Pharma Germany)、蔗糖单月桂酸酯D-1216 (0.062g; 日本Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation) 制备喷雾干燥的组合物。

[0246] 组合物B包含单剂量的4mg纳洛酮(以盐酸盐计算)。

[0247] 设备在使用前被放置在热封铝袋(Protective Packaging, UK)中。

[0248] 几何粒度分布(PSD)使用Malvern Mastersizer 2000 (Malvern Panalytical Ltd, UK) 测量和空气动力学粒度分布(aPSD)使用快速筛选撞击器(FSI, Copley Scientific, UK) 测量。PSD: $d_{10}=15\mu\text{m}$ 和 $d_{90}=55\mu\text{m}$; aPSD $<5\mu\text{m}=0\%$ 。

[0249] PSD测量的一般方法: 将80至100mg样品分散在5mL硅油中并充分混合, 然后超声处理20至30秒。使用Malvern Mastersizer 2000 (Malvern Panalytical Ltd., UK) 对溶液进行三次测量。

[0250] aPSD测量的一般方法: 在装有合适适配器、膨胀球和10微米插件的快速筛选冲击器(FSI, Copley Scientific, UK) 中启动加载的设备。将流量调整为 $30\pm 0.5\text{L/min}$ 。结果报告为过滤阶段回收的%细颗粒质量(FPM) ($<5\mu\text{m}$)。

[0251] 实施例5

[0252] 含纳洛酮的组合物A、C和D

[0253] 按照与上述实施例4中所述相同的一般程序制备另外三种喷雾干燥粉末, 其组成如下表5所示。

[0254] 表5

[0255]

含纳洛酮的组合物 A	
组分	每批的量(g)
盐酸纳洛酮二水合物	1.199
α -D-乳糖一水合物	5.088
灌溉用水	56.580
总计	62.867
含纳洛酮的组合物 C	
组分	每批的量(g)
盐酸纳洛酮二水合物	1.199
α -D-乳糖一水合物	4.469
Kollidon 30(德国巴斯夫)	0.619
灌溉用水	56.580
总计	62.867
含纳洛酮的组合物 D	
组分	每批的量(g)
盐酸纳洛酮二水合物	2.398
α -D-乳糖一水合物	3.889
灌溉用水	56.580
总计	62.867

[0256] 组合物A和C包含单剂量的4mg纳洛酮,并且组合物D包含单剂量的8mg纳洛酮(各自以盐酸盐计算)。使用上述实施例4中的通用方法分析PSD和aPSD(结果见下表6)。

[0257] 表6

组合物	A	C	D
d10 (μm)	15	17	17
d90 (μm)	44	57	58
% < 5 μm	0	0	0

[0259] 实施例6

[0260] 鼻内施用纳洛酮-药代动力学研究(健康志愿者)

[0261] 进行了I期临床研究,以确定相对于参考商业产品 **NARCAN**[®] 鼻喷雾剂(‘Ref’; 盐酸纳洛酮液体鼻喷雾剂, 4mg; Adapt Pharma, Inc., Radnor, PA, USA) 的四个研究用纳洛酮鼻粉末制剂(如在上面实施例4和5中所述获得的)的生物利用度。

[0262] 该研究是一项在健康受试者中进行的单中心、开放标签、随机、单剂量5-治疗交

叉、相对生物利用度研究。每个受试者根据预设的随机安排按顺序接受四种含有纳洛酮的粉末(组合物A至D)中的每一种,以及Ref,间隔为最少24小时的清洗。

[0263] 将受试者随机分组,然后立即施用第一剂研究药物(IMP)或Ref(如果使用)。使用计算机生成的随机计划将受试者编号分配给10个治疗序列中的1个(根据平衡威廉姆斯设计),每个治疗序列有2个受试者。

[0264] 在给药前最多28天对48名受试者进行筛选以纳入研究。21名符合条件的受试者(健康男性和非妊娠、非哺乳期、年龄在18至55岁之间、体重指数在18.0至32.0kg/m²之间的女性受试者)在施用IMP前一天(第-1天)晚上入住临床病房并留在现场直至在最终给药后24小时(接受所有5次治疗后)出院。

[0265] 受试者在第1、2、3、4和5天的早上接受IMP或Ref,根据组织管理要求在受试者之间有适当的间隔(大约10分钟)。从第1天的左鼻孔开始,在给药的每一天将IMP施用于交替的鼻孔。在最后一次给药后3至5天进行了后续电话通话,以确保受试者的持续健康。

[0266] 在登记的21名受试者中,所有受试者都接受了IMP。出于分析目的,所有21名受试者都包括在安全性人群、安全性分析数据集和PK人群中。由于给药失败,从PK分析数据集中排除了1种情况,因此20名受试者完成了研究并被包括在PK分析数据集中。

[0267] 使用非房室分析方法分析纳洛酮的血浆浓度以获得如下所列的标准PK参数的估计:

参数	定义
AUC(0-t)	从 0 时间到最后可测量浓度的曲线下面积
AUC(0-inf)	从 0 时间外推到无穷大的曲线下面积
AUCextrap	超出最后可测量浓度的 AUC(0-inf)的百分比
Cmax	最大观察浓度
[0268] Tlag	到第一个可测量浓度的时间
Tmax	观察到的最大浓度的时间
λ-z	表观消除相位的斜率
T1/2	表观消除半衰期
AUC(0-4 min)	从 0 时间到给药后 4 min(0.067 h)的曲线下面积
AUC(0-10 min)	从 0 时间到给药后 10 min(0.17 h)的曲线下面积
AUC(0-30 min)	从 0 时间到给药后 30 min(0.5 h)的曲线下面积

[0269] 安全参数的评估包括不良事件(AE)、鼻内耐受性、实验室评估、生命体征、心电图(ECG)和体检结果的分析。

[0270] 对数转换的暴露参数(AUC和Cmax)与标准方法进行比较,以使用SAS软件程序PROC

MIXED评估相对生物利用度。为每个参数拟合单一的混合效应模型,以获得所有感兴趣的治疗比较的几何平均比 (GMR) 和相应的置信区间 (CI) 的估计值。模型包括作为固定效应拟合的接受的实际治疗、研究日 (即期间) 和计划序列的项以及作为随机效应拟合的序列内的受试者。结果显示为反向转换为线性标度。以下比较是感兴趣的:

[0271] • 与Ref相比的相对生物利用度:确定了AUC (0-t)、AUC (0-inf) 和Cmax的IMP:Ref GMR

[0272] • 与Ref相比的早期暴露:确定了AUC (0-4min)、AUC (0-10min) 和AUC (0-30min) 的IMP:Ref GMR

[0273] • IMD制剂的剂量比例:确定了AUC (0-t)、AUC (0-inf) 和Cmax的8mg:4mg GMR,并进行剂量归一化。

[0274] 结果

[0275] 算术平均纳洛酮血浆浓度与时间的关系,按治疗 (线性标度) 示于图10和11 (分别是施用后的前五小时和第一小时) 并在下表7中描述。下表7中描述了按治疗 (半对数标度) 的几何平均纳洛酮血浆浓度与时间的关系。

[0276] 表7

组合物	A	B	C	D	Ref
N	19	20	20	20	20
AUC(0-t) (ng.h/mL) ^a	10.7 (24.8)	14.7 (18.5)	10.9 (27.6)	16.9 (35.9)	7.99 (44.1)
AUC(0-inf) (ng.h/mL) ^a	10.8 (25.3) [n=18]	14.8 (18.6)	11.1 (28.7) [n=18]	17.1 (35.9) [n=18]	8.06 (44.6) [n=19]
AUCextrap (%) ^a	0.955 (50.5) [n=18]	0.688 (43.9)	1.254 (79.7) [n=18]	0.865 (106.0) [n=18]	1.240 (58.0) [n=19]
Cmax (ng/mL) ^a	8.43 (44.2)	15.6 (46.5)	8.94 (35.4)	12.1 (45.4)	5.67 (55.8)
Tlag (h) ^b	0.000 (0.00-0.033)	0.000 (0.00-0.00)	0.000 (0.00-0.034)	0.000 (0.00-0.034)	0.000 (0.00-0.035)
Tmax (h) ^b	0.3333 (0.108- 0.667)	0.2500 (0.117- 0.500)	0.2500 (0.118- 0.500)	0.3333 (0.167- 0.667)	0.3333 (0.117- 0.502)
λ -z (1/h) ^c	0.59019 (20.9) [n=18]	0.57066 (20.6)	0.53326 (31.7) [n=18]	0.50483 (20.0) [n=18]	0.52148 (24.7) [n=19]
T1/2 (h) ^c	1.243 (30.0) [n=18]	1.269 (22.8)	1.471 (43.6) [n=18]	1.425 (20.0) [n=18]	1.404 (23.2) [n=19]

[0278] N:数据集中的受试者数量;n:有观察结果的受试者数量。

[0279] ^a几何平均(几何CV%);^b中位数(范围);^c算术平均(算术CV%)

[0280] 相对生物利用度 (GMR, 90%CI) 的分析显示在下表8中。

[0281] 表8

[0282]

比较	AUC(0-t) (%)	AUC(0-inf) (%)	Cmax (%)
A: Ref	136.23 (122.64,151.33)	135.47 (121.33,151.26)	149.56 (125.75,177.87)
B: Ref	184.47 (166.36,204.55)	183.89 (165.28,204.60)	274.68 (231.63,325.74)
C: Ref	136.37 (122.99,151.22)	136.91 (122.58,152.92)	157.57 (132.88,186.86)
D: Ref	211.37 (190.62,234.38)	213.61 (191.25,238.58)	213.07 (179.68,252.67)

[0283] 所有IMP均显示出明显高于参考的纳洛酮的总体和峰值血浆暴露。组合物B显示出4mg制剂的最高相对生物利用度,AUC平均比Ref高约84%,Cmax比Ref高约175% (注意,制剂D包括8mg盐酸纳洛酮,是其他制剂的两倍)。IMP,A、B、C和D,在总体和峰值暴露参数方面也显示出比Ref更低的患者间变异性(CV) (见表7)。

[0284] 下面的表9和10显示了在绝对(表9)和相对(表10)基础上,按治疗的纳洛酮部分AUC(作为几何平均值;几何CV%)的描述性统计。

[0285] 表9

[0286]

组合物	A	B	C	D	Ref
AUC(0-4 min) (ng.h/mL) ^a	0.0412 (149.1)	0.0895 (175.4)	0.0469 (159.6)	0.0543 (262.7)	0.0238 (186.5)
AUC(0-10 min) (ng.h/mL) ^a	0.450 (90.7)	0.991 (87.8)	0.479 (90.2)	0.550 (104.9)	0.267 (103.7)
AUC(0-30 min) (ng.h/mL) ^a	2.70 (46.1)	4.82 (42.9)	2.89 (43.6)	3.86 (52.3)	1.88 (60.8)

[0287] 表10

[0288]

比较	AUC(0-4 min) (%)	AUC(0-10 min) (%)	AUC(0-30 min) (%)	AUC(0-t) (%)
A: Ref	174.56 (109.45,278.41)	167.04 (122.05,228.59)	144.29 (120.63,172.59)	136.23 (122.64,151.33)
B: Ref	376.43 (237.87,595.70)	370.69 (272.29,504.64)	256.89 (215.41,306.36)	184.47 (166.36,204.55)
C: Ref	197.03 (124.51,311.80)	179.25 (131.67,244.03)	153.80 (128.96,183.41)	136.37 (122.99,151.22)
D: Ref	228.33 (144.28,361.33)	205.89 (151.24,280.30)	205.54 (172.35,245.12)	211.37 (190.62,234.38)

[0289] 在给药后的前4、10和30分钟内,所有IMP显示出比Ref显著更高的纳洛酮血浆暴露。对于组合物B,早期部分AUC GMR远高于该IMP的相应AUC (0-t) GMR,这表明该制剂的初始吸收速率高于Ref。

[0290] 作为剂量归一化GMR (90 % CI ; 8mg : 4mg ; D:A) 的IMP的剂量比例分析显示在下表11中。

[0291] 表11

[0292]

比较	AUC(0-t) (%)	AUC(0-inf) (%)	Cmax (%)
D:A	77.58 (69.84, 86.17)	78.84 (70.46, 88.21)	71.23 (59.90, 84.72)

[0293] 对于AUC (0-t)、AUC (0-inf) 和Cmax的D:A GMR的标度点估计,90 % CI完全低于100 %。

[0294] 所有IMP均表现出明显高于Ref的纳洛酮暴露量。相对于Ref,组合物A、B、C和D表现出总暴露量分别高出约36 %、84 %、37 %和112 %,峰值暴露量(Cmax) 分别平均高出50 %、175 %、58 %和113 % (再次注意,组合物D含有8mg盐酸纳洛酮,是其他组合物的两倍量)。

[0295] 与Ref相比,在施用组合物A、B、C和D后,总体暴露参数AUC (0-t)、AUC (0-inf) 和Cmax的受试者间变异性更低。

[0296] 从图10中可以清楚地看到,并且从图11中更清楚地看到,观察到所有制剂的快速吸收,中值Tmax值在0.250h和0.333h之间。所有IMP的早期暴露(就AUC (0-4min)、AUC (0-10min) 和AUC (0-30min) 而言) 均高于Ref。组合物B的吸收最快,点估计表明在给药后的前10分钟内暴露量比Ref高270 %。由于上文所述的所有原因,这是显著且完全出乎意料的结果。

[0297] 纳洛酮的消除在所有制剂之间相似,算术平均终末T1/2值在1.243和1.471小时之间。

[0298] 在试验条件下,所有剂量下的纳洛酮鼻粉未经鼻施用均被认为是安全且耐受良好的。

[0299] 本研究中没有报告SAE、严重AE或导致受试者退出的AE,并且AE情况与之前对健康

受试者的参考鼻喷雾剂的研究相似。最常报告的AE是鼻腔炎症、头痛和头晕。所有AE的严重程度都是轻微的,总体而言,IMP的安全性情况与之前在健康受试者中使用盐酸纳洛酮的经验非常吻合,并且没有引起任何安全问题的发现。

[0300] 实施例7

[0301] 含有糊精的喷雾干燥粉末的物理稳定性

[0302] 使用如上文实施例1中所述的一般程序来制备具有以下组成的两种制剂(百分比以总组合物的重量计):

[0303] 组合物X

[0304] 盐酸纳洛酮(35%)、2-羟丙基- β -环糊精(Cavasol W7, HP Pharma, Wacker, 德国; 53%)、乳糖(Merck, 德国; 10%)和吐温20(Croda Nordica AB, 瑞典; 1%)

[0305] 组合物Y

[0306] 盐酸纳洛酮(17%)、麦芽糖糊精(Glucidex IT 12DE, 法国Roquette; 72%)、乳糖(10%)、蔗糖单月桂酸酯(1%)。

[0307] 建立与上述实施例2中描述的实验类似的实验,测量组合物X和Y在不同RH值下的物理稳定性,作为Tg值。以下表12中示出了结果。

[0308] 表12

[0309]	组合物	RH(%)	Tg(°C)
	X	干燥	152
		11	128 / 97
		22	108 / 78
		33	96 / -
		43	81 / 52
	Y	干燥	158 / -
		11	156 / 97
		22	142 / 85
		33	128 / 70
		43	107 / 51

[0310] 与仅包含乳糖作为载体材料的组合物相比,两种糊精都增加了Tg,即使在80°C下储存24-72小时后也有助于可接受的发射剂量。表10中呈现的多个Tg值表明,相关组合物不是完全均质的,而是具有较高分子量多糖浓度增加的区域,该区域与较低分子量化合物的区域分开。

[0311] 随后进行的溶出度测试还表明,高浓度的麦芽糊精不会影响纳洛酮的溶出度。

[0312] 实施例8

[0313] 含有糊精的喷雾干燥粉末的化学稳定性

[0314] 为了探索纳洛酮的化学稳定性作为糊精和乳糖/糊精混合物的影响,使用如以上

实施例1中所述的一般程序制备样品。组合物(百分比按总组合物的重量计)在表13中提供。

[0315] 下表13中针对不同的组合物汇总了纳洛酮在3和6个月内在40℃/75%RH的化学稳定性,其中杂质的量以相关物质的百分比(%RS)表示。所有初始%RS值均小于0.1%。

[0316] 表13

[0317]

组成	3M	6M
盐酸纳洛酮 (17%) 乳糖 (83%)	0.38 (0.10)	0.07 (0.04)
盐酸纳洛酮 (17%) 乳糖 (82%) 蔗糖单月桂酸酯 (1%)	0.34 (0.09)	0.19 (0.06)
盐酸纳洛酮 (17%) 2-羟丙基- β -环糊精 (82%) 蔗糖单月桂酸酯 (1%)	0.75 (0.62)	3.40 (3.40)
盐酸纳洛酮 (17%) 2-羟丙基- β -环糊精 (58%) 乳糖 (24%) 蔗糖单月桂酸酯 (1%)	0.09 (0.06)	0.24 (0.21)
盐酸纳洛酮 (35%) 2-羟丙基- β -环糊精 (64%) 蔗糖单月桂酸酯 (1%)	0.45 (0.42)	3.05 (3.05)
盐酸纳洛酮 (35%)	0.12 (0.09)	0.71 (0.68)

[0318]	2-羟丙基- β -环糊精 (45%) 乳糖 (19%) 蔗糖单月桂酸酯 (1%)		
	盐酸纳洛酮 (17%) 麦芽糊精 12DE (82%) 蔗糖单月桂酸酯 (1%)	0.39 (0.24)	0.29 (0.29)
	盐酸纳洛酮 (17%) 麦芽糊精 12DE (63%) 乳糖 (19%) 蔗糖单月桂酸酯 (1%)	0.12 (0.05)	0.05 (0.05)
	盐酸纳洛酮 (35%) 麦芽糊精 12DE (64%) 蔗糖单月桂酸酯 (1%)	0.29 (0.29)	0.28 (0.28)
	盐酸纳洛酮 (35%) 麦芽糊精 12DE (45%) 乳糖 (19%) 蔗糖单月桂酸酯 (1%)	0.13 (0.10)	0.11 (0.08)

[0319] 表13中括号中的数字是去除杂质E (Imp E) 测量值后的%RS, 杂质E是与纳洛酮相关的已记录杂质(二聚体)。在本研究中, Imp E似乎是在分析前的样品制备过程中形成的, 这会以不受控制的方式影响总%RS值并阻止检测到微小的降解趋势。

[0320] 从表13可以清楚地看出, 糊精出乎意料地诱导了纳洛酮的分解, 但乳糖的加入减轻了这种影响。

[0321] 实施例9

[0322] 含纳美芬的组合物E、F和G

[0323] 遵循基本上与以上实施例1和/或4中所述相同的一般程序以制备三种含纳美芬的喷雾干燥粉末, 其组成如下表14。在本实施例和下一个实施例中, 纳美芬来自美国Mallinckrodt Inc.。

[0324] 表14

[0325]

含纳美芬的组合物 E	
组分	每批的量(g)
盐酸纳美芬	3.106
α -D-乳糖一水合物	18.162
蔗糖单月桂酸酯	0.206
灌溉用水	193.257
总计	214.731
含纳美芬的组合物 F	
组分	每批的量(g)
盐酸纳美芬	3.004
α -D-乳糖一水合物	4.188
麦芽糊精 12DE	12.713
蔗糖单月桂酸酯	0.199
灌溉用水	178.852
总计	198.956
含纳美芬的组合物 G	
组分	每批的量(g)
盐酸纳美芬	3.284
α -D-乳糖一水合物	9.158
麦芽糊精 12DE	31.298
蔗糖单月桂酸酯	0.218
灌溉用水	395.620
总计	439.578

[0326] 组合物E和F包含单剂量的3mg纳美芬,并且组合物G包含单剂量的3mg纳美芬,但为半浓度和双倍填充重量(各自计算为游离碱)。使用上述实施例4中的通用方法分析PSD和aPSD(结果见下表15)。

[0327] 表15

[0328]

组合物	E	F	G
d10 (μm)	18	20	19
d90 (μm)	51	66	65

%<5 μ m	0	0	0
-------------	---	---	---

[0329] 使用上面实施例2中描述的方法,所有组合物在环境条件下在约60℃都表现出玻璃化转变。然而,组合物E在刚高于100℃时产生大的结晶事件,这在含麦芽糖糊精的组合物F和G中未见。此外,组合物E在60%RH的室温下经历了结晶,这在组合物F和G中未见。

[0330] 实施例10

[0331] 含有纳美芬的喷雾干燥粉末的化学稳定性

[0332] 使用基本如以上实施例1和/或4中所述的一般程序制备样品。组合物(百分比按总组合物的重量计)在下表16中提供。

[0333] 下表16中针对不同的组合物汇总了在40℃/75%RH的纳美芬3和6个月的化学稳定性,其中杂质的量以相关物质的百分比(%RS)表示。所有初始%RS值均小于0.1%。

[0334] 表16

组成	3M	6M
盐酸纳美芬 (15%, 0.45 g) 乳糖 (84%) 蔗糖单月桂酸酯 (1%)	0.14	0.05
盐酸纳美芬 (15%, 0.45 g) 麦芽糊精 12DE (64%) 乳糖 (20%) 蔗糖单月桂酸酯 (1%)	0.10	0.00
盐酸纳美芬 (15%, 0.45 g) 麦芽糊精 12DE (74%) 乳糖 (10%) 蔗糖单月桂酸酯 (1%)	0.11	0.07
盐酸纳美芬 (7.5%, 0.225 g) 麦芽糊精 12DE (71,5%) 乳糖 (20%) 蔗糖单月桂酸酯 (1%)	0.16	0.00

[0335]

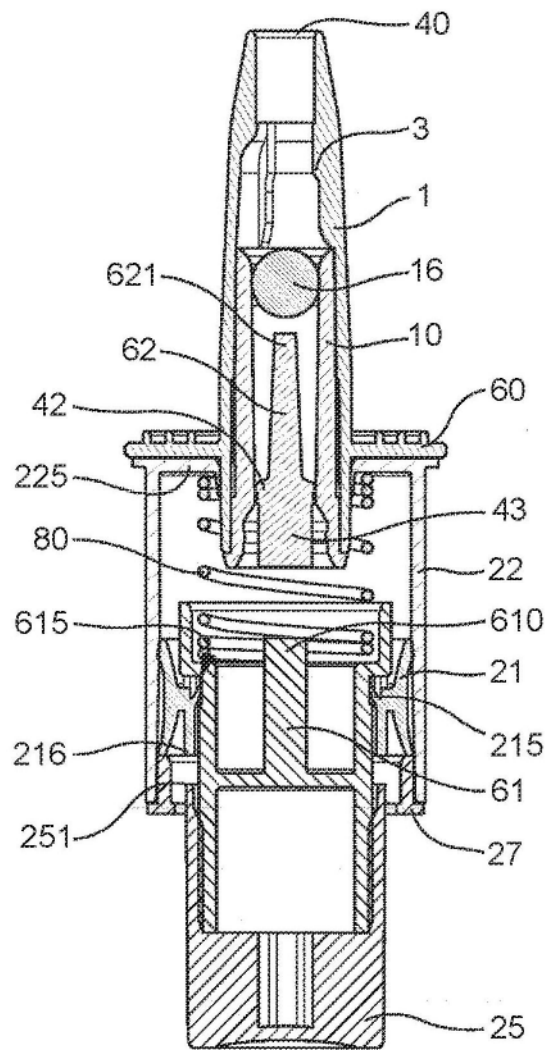


图3

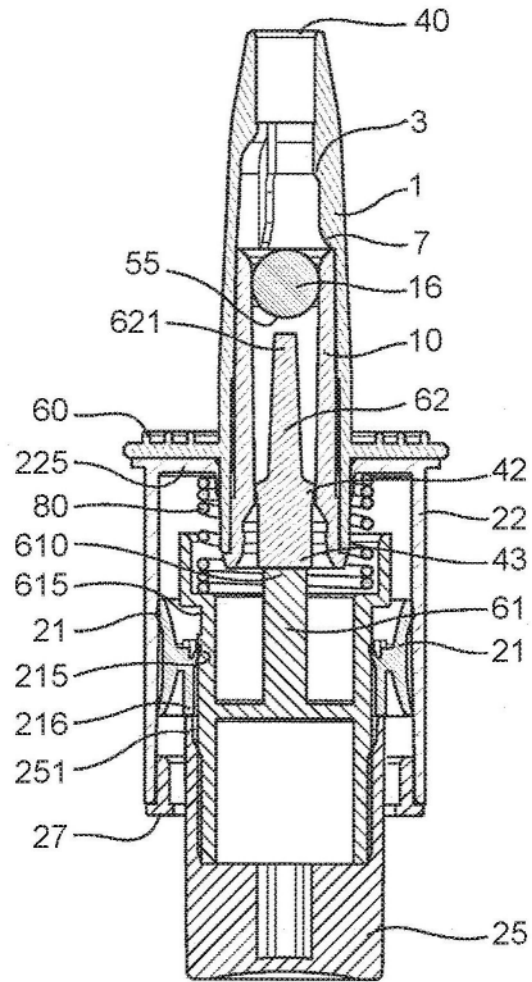


图4

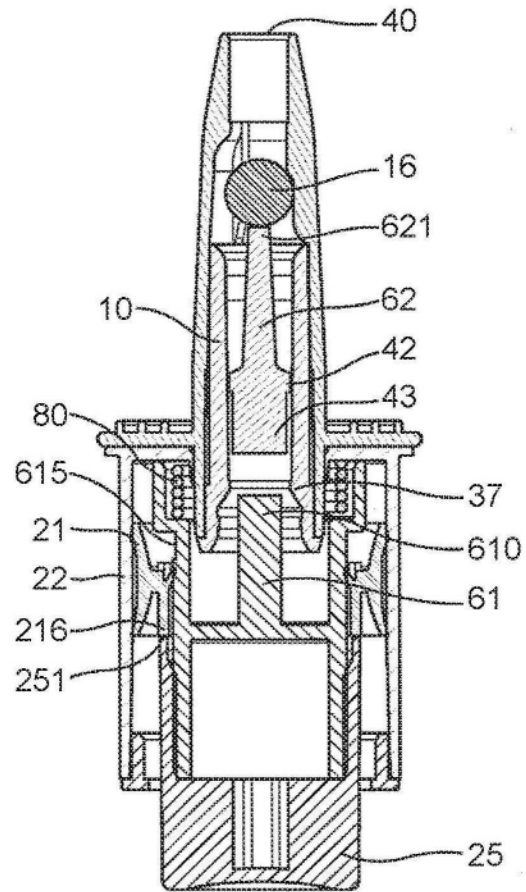


图5

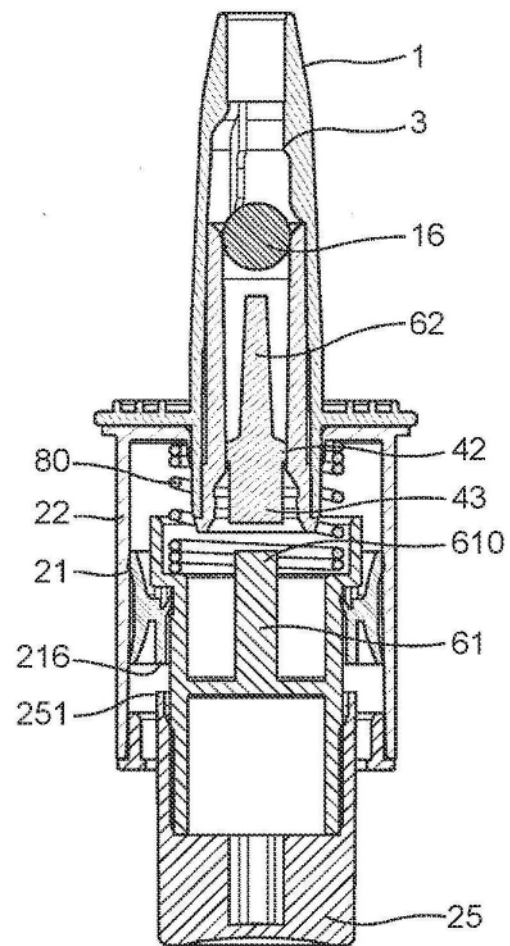


图6

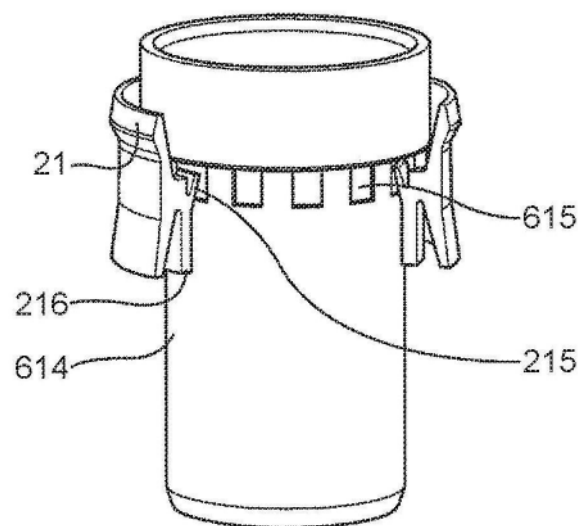


图7

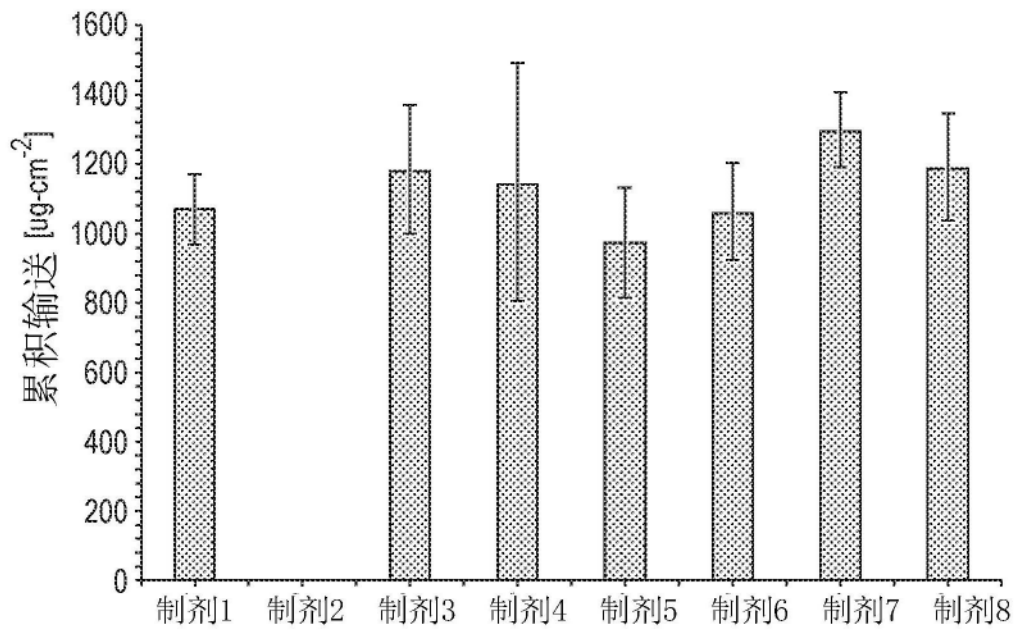


图8

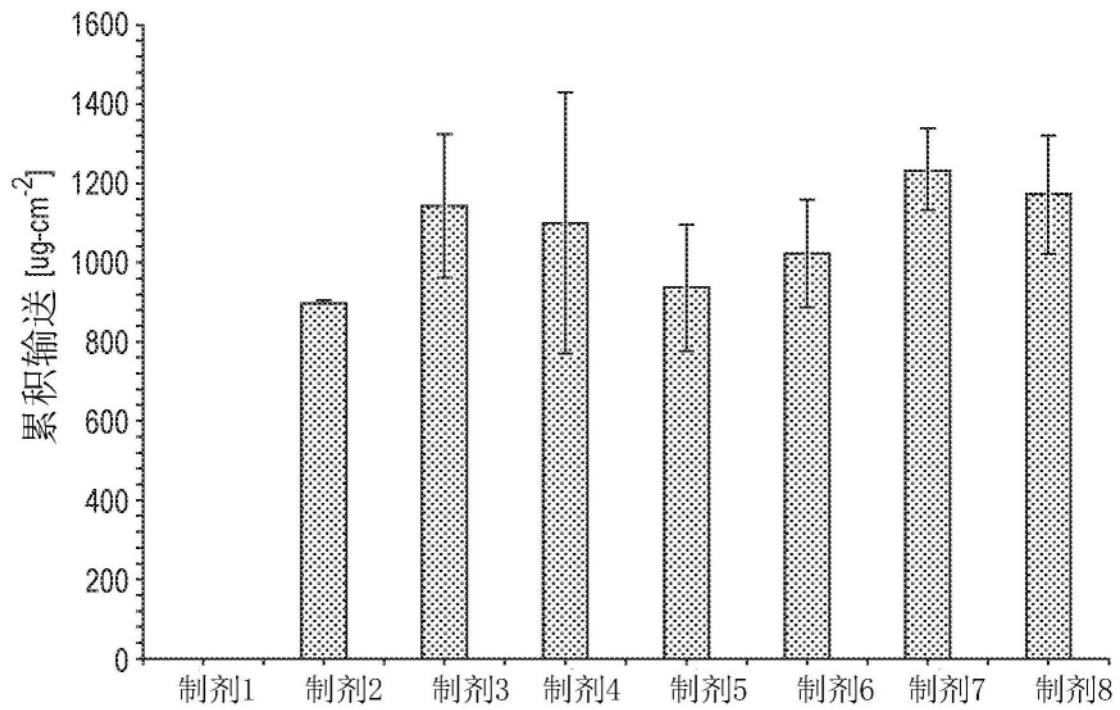


图9

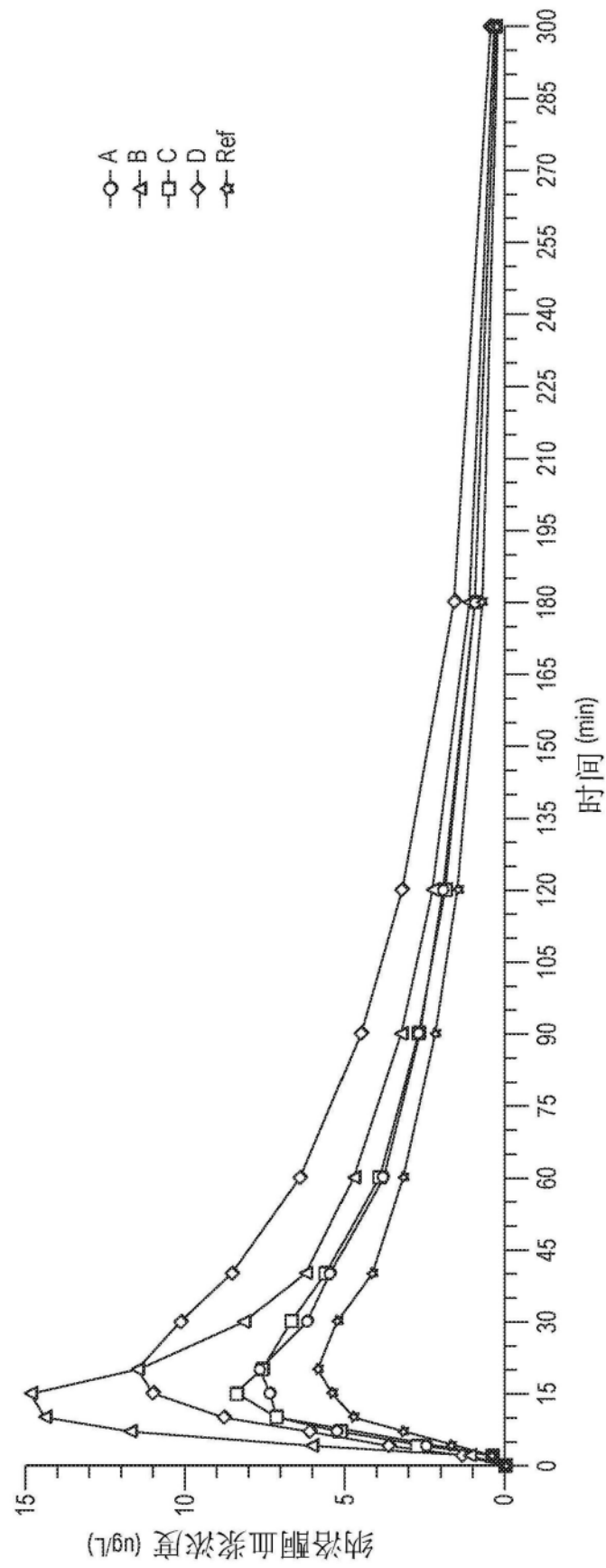


图10

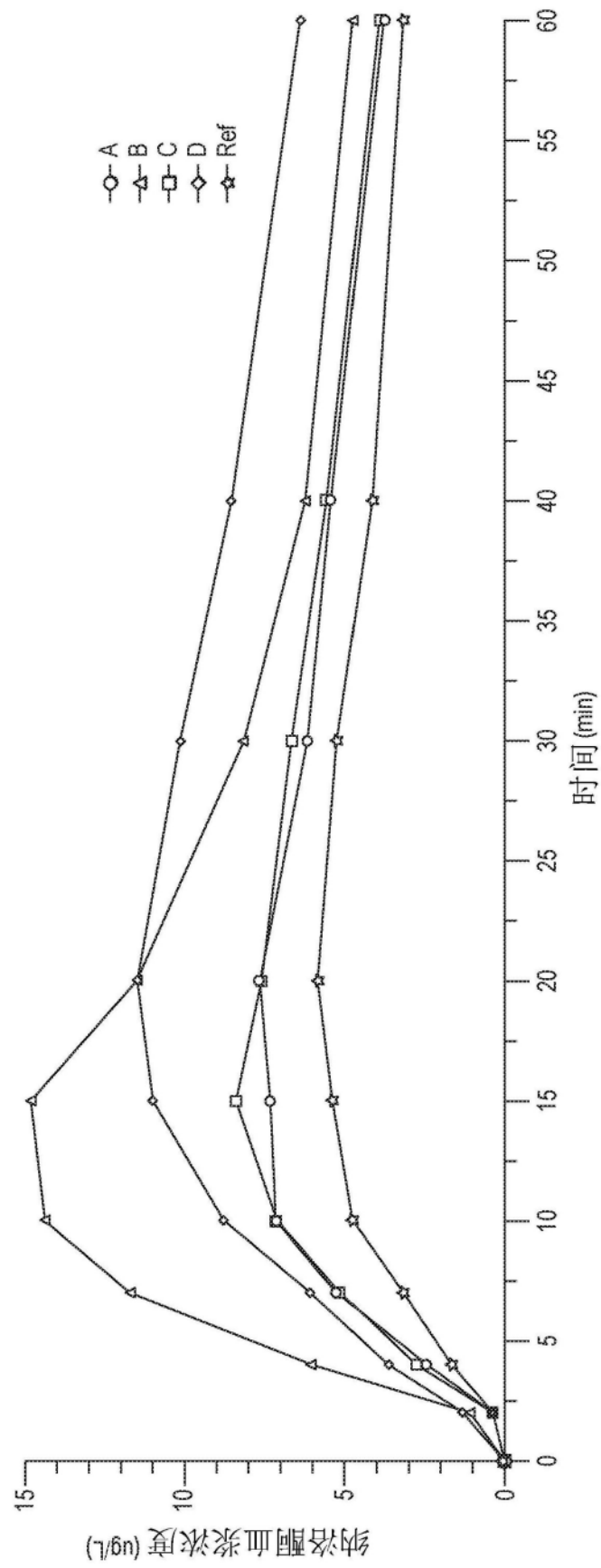


图11