



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109922805 A

(43)申请公布日 2019.06.21

(21)申请号 201780063967.6

(22)申请日 2017.08.10

(30)优先权数据

15/238,909 2016.08.17 US

15/601,331 2017.05.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.04.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/046198 2017.08.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/034920 EN 2018.02.22

(71)申请人 因塞斯发展股份有限公司

地址 美国亚利桑那州

(72)发明人 基兰·阿曼查 席瓦妮·希兰帕里

斯瑞穆尔蒂·波塔 闫宁兴

文卡特·R·格斯空达

艾什瓦汉·纳拉亚南

(74)专利代理机构 北京聿宏知识产权代理有限公司 11372

代理人 吴大建 康志梅

(51)Int.Cl.

A61K 31/485(2006.01)

A61K 47/18(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

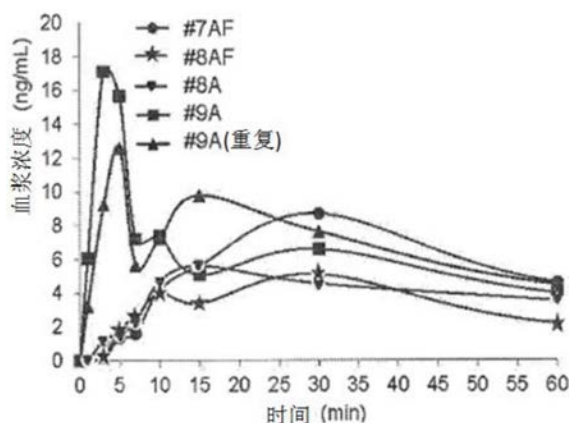
权利要求书1页 说明书39页 附图1页

(54)发明名称

液体纳洛酮喷雾

(57)摘要

本发明提供含有纳洛酮、其药学上可接受的盐或衍生物的稳定液体制剂。本发明还提供了通过向有需要的患者鼻内施用本发明的液体制剂来治疗阿片类药物依赖、阿片类药物过量和先天性痛觉不敏感合并无汗症的方法。此外,本发明提供了一种通过鼻内施用本发明的纳洛酮制剂治疗阿片类药物依赖、阿片类药物过量和先天性痛觉不敏感合并无汗症的方法。



1. 一种液体喷雾制剂,其包含有效量的纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物,水和螯合剂,其中所述制剂不含等渗剂或缓冲剂。

2. 权利要求1所述的液体喷雾制剂,其特征在于,所述制剂用于鼻内给药。

3. 权利要求1所述的液体喷雾制剂,其特征在于,所述制剂不含氯化钠、柠檬酸、苯甲醇或苯扎氯铵。

4. 权利要求1所述的液体喷雾制剂,其特征在于:

所述制剂还包含选自由醇、二醇和它们的组合组成的组的共溶剂;所述螯合剂是乙二胺四乙酸二钠二水合物。

5. 权利要求4所述的液体喷雾制剂,其特征在于,所述醇是乙醇(脱水醇),所述二醇是丙二醇。

6. 权利要求1所述的液体喷雾制剂,其特征在于,所述制剂的pH为约3.0至约6.0。

7. 权利要求1所述的液体喷雾制剂,其特征在于,所述制剂还包含抗氧化剂。

8. 权利要求7所述的液体喷雾制剂,其特征在于,所述抗氧化剂是抗坏血酸钠。

9. 一种液体喷雾制剂,其包含:

约1%至约16%w/w的纳洛酮、其药学上可接受的盐或衍生物;

约10%至约99%w/w的水;

约0.0001%至0.05%w/w的螯合剂,

其中所述制剂不含等渗剂或缓冲剂,并且其中%w/w是基于所述制剂。

10. 权利要求9所述的液体喷雾制剂,其特征在于,所述制剂不含醇。

11. 权利要求9所述的液体喷雾制剂,其特征在于,:

纳洛酮、其药学上可接受的盐或衍生物的浓度为约2%至约10%w/w。

12. 权利要求9所述的液体喷雾制剂,其特征在于,水的浓度为约80%至约98%w/w,并且其中所述制剂不含共溶剂。

13. 权利要求9所述的液体喷雾制剂,其特征在于,水的浓度为约35%至约85%w/w,并且所述螯合剂是乙二胺四乙酸二钠二水合物,并且所述制剂还包含约2%至约90%w/w的选自由乙醇、丙二醇及其组合组成的组的共溶剂。

14. 权利要求13所述的液体喷雾制剂,其特征在于,所述共溶剂是浓度为约2%至约50%w/w的乙醇。

15. 权利要求13所述的液体喷雾制剂,其特征在于,所述共溶剂是浓度为约5%至约10%w/w的丙二醇和浓度为约2%至约50%w/w的乙醇的组合。

16. 权利要求13所述的液体喷雾制剂,其特征在于,所述共溶剂是约20%w/w的乙醇和约5%w/w的丙二醇的组合或约50%w/w的乙醇和约5%w/w的丙二醇的组合。

17. 权利要求9所述的液体喷雾制剂,其特征在于,所述制剂还包含浓度为约5%至约10%w/w的丙二醇作为共溶剂,并且所述螯合剂是乙二胺四乙酸二钠二水合物。

18. 权利要求1所述的液体喷雾制剂,其特征在于,所述制剂在鼻喷雾装置中给药。

19. 权利要求18所述的液体喷雾制剂,其特征在于,所述鼻喷雾装置具有单个容器,所述容器包含约125μL至127μL的所述制剂。

20. 权利要求18所述的液体喷雾制剂,其特征在于,通过单次致动递送约100μL所述制剂。

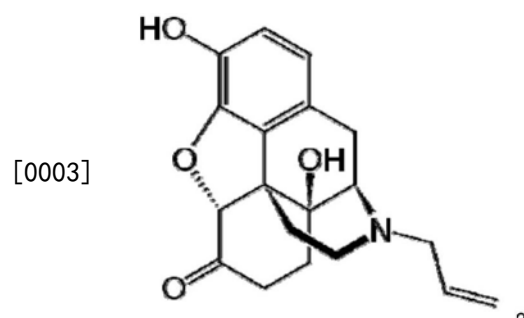
液体纳洛酮喷雾

技术领域

[0001] 本发明涉及含有纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物的液体喷雾制剂。本发明还涉及通过向有需要的患者施用含有纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物的液体喷雾制剂来治疗阿片类药物依赖、阿片类药物过量和先天性痛觉不敏感合并无汗症的方法。

背景技术

[0002] 纳洛酮具有如下结构，是由蒂巴因合成：



[0004] 纳洛酮最常用于治疗患有阿片类药物依赖或过量服用的患者，因为它是阻断阿片类药物作用的竞争性 μ -阿片类拮抗剂。纳洛酮目前可在 **Suboxone[®]** (Suboxone是Reckitt Benckiser Healthcare (UK) 有限公司的注册商标) 获得片剂或舌下薄膜带制剂。**Suboxone[®]** 含有4:1比例的丁丙诺啡和纳洛酮。纳洛酮还可在商标 **Narcan[®]** (Narcan是Adapt Pharma Operations Limited LLC的注册商标，“Adapt Pharma”) 获得含水鼻喷雾剂，其含有4.42%w/w盐酸纳洛酮二水合物、0.01%w/w苯扎氯铵 (“BKC”) 作为防腐剂、0.74%w/w氯化钠作为等渗剂以及0.2%w/w乙二胺四乙酸二钠 (“EDTA”) 作为稳定剂。Adapt Pharma拥有 **Narcan[®]** 4毫克鼻喷雾剂的列于美国食品和药物管理局的橙皮书的美国专利9,211,253、9,468,747和9,561,117。这些专利中的每一个都公开并要求保护含有等渗剂的纳洛酮制剂。另外，Adapt Pharma还拥有2毫克纳洛酮鼻喷雾剂的橙皮书中列出的美国专利9,480,644，其公开并要求保护含有等渗剂的纳洛酮制剂。转让给Indivior, Inc的美国专利9,192,570和9,289,425公开并要求保护纳洛酮鼻喷雾剂，其含有作为缓冲剂的柠檬酸和作为抗微生物剂的苯甲醇。

[0005] 其他阿片类药物依赖治疗的一个问题是它们会变得上瘾。然而，纳洛酮没有呈现出使人上瘾，患者也不会形成耐受性。

[0006] 纳洛酮还已用作对痛觉认知不敏感合并无汗症的治疗。对痛觉认知不敏感合并无汗症是一种患者不能感到疼痛的疾病。

[0007] 纳洛酮可以口服、静脉内、注射或通过鼻粘膜给药。当肠胃外途径给药时，纳洛酮具有低的平均血清半衰期。快速代谢可能需要重复给药或导致患者在剂量之间不适。由于肝脏首过代谢，肠内给药具有低生物利用度。

[0008] 因此，尽管目前有一些纳洛酮制剂，但仍需要安全有效的液体喷雾制剂，其是稳定

的,包括物理和化学稳定,并含有纳洛酮、药学上可接受的盐或其衍生物。

发明内容

[0009] 本发明的液体喷雾制剂用于鼻内和/或舌下给药。

[0010] 在一方面,本发明涉及液体喷雾制剂,其包含有效量的纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物,水和螯合剂,其中所述制剂不含等渗剂或缓冲剂。

[0011] 另一方面,本发明的稳定液体喷雾制剂适用于鼻内给药。

[0012] 另一方面,本发明的液体喷雾制剂不含等渗剂。

[0013] 另一方面,本发明的液体喷雾制剂不含氯化钠。

[0014] 另一方面,本发明的液体喷雾制剂不含苯扎氯胺。

[0015] 另一方面,本发明的液体喷雾制剂不含缓冲剂。

[0016] 另一方面,本发明的液体喷雾制剂不含柠檬酸。

[0017] 另一方面,本发明的液体喷雾制剂不含醇。

[0018] 又一方面,本发明涉及治疗阿片类药物依赖的方法,其包括将本发明的液体喷雾制剂给药予需要阿片类依赖治疗的患者,其中给药在鼻内、舌下或鼻内和舌下进行,其中如果给药的话,鼻内给药和舌下给药同时、顺序或同时给药。

[0019] 另一方面,本发明涉及治疗阿片类药物过量的方法,其包括将本发明的液体喷雾制剂给药予需要阿片类药物过量治疗的患者,其中给药在鼻内、舌下或鼻内和舌下进行,其中如果给药的话,鼻内给药和舌下给药同时、顺序或同时给药。

[0020] 另一方面,本发明涉及治疗先天性痛觉不敏感合并无汗症的方法,其包括将本发明的液体喷雾制剂给药予需要先天性痛觉不敏感合并无汗症治疗的患者,其中给药在鼻内、舌下或鼻内和舌下进行,其中如果给药的话,鼻内给药和舌下给药同时、顺序或同时进行。

附图说明

[0021] 图1. 制剂#9A、#9A重复#8A、#8AF和#7AF标准化为4mg剂量的平均血浆浓度。基于几何平均值的值。

[0022] 发明详述

[0023] 尽管不含缓冲剂或等渗剂,申请人已经制备了对使用者稳定且舒适的新的液体纳洛酮制剂。不含醇的制剂特别适合给儿童服用。此外,无醇制剂可适用于从酒精成瘾中恢复的患者。

[0024] 在一个优选实施方式中,液体纳洛酮制剂是喷雾剂。在一个更优选的实施方式中,液体纳洛酮制剂是简单溶液形式。本文中,用语“简单溶液”是指溶质完全溶解在溶剂中的溶液。

[0025] 本文中,用语“稳定”包括但不限于物理和化学稳定性。

[0026] 在一个实施方式中,本发明涉及液体喷雾制剂,其包含有效量的纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物,水和螯合剂,其中所述制剂不含等渗剂或缓冲剂。

[0027] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂用于鼻内给药。

[0028] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂不含氯化钠、柠檬酸、苯甲醇或苯扎

氯铵。

[0029] 在另一个实施方式中,本发明涉及液体喷雾制剂,其包含有效量的纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物,选自由醇、二醇及其组合组成的组的共溶剂,水和作为螯合剂的乙二胺四乙酸二钠,其中所述制剂不含等渗剂或缓冲剂。

[0030] 权利要求4所述的液体喷雾制剂,其中所述醇是乙醇(脱水乙醇),所述二醇是丙二醇。

[0031] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂的pH为约3.0至约6.0,更优选为约4.5。

[0032] 在另一个实施方式中,本发明涉及液体喷雾制剂,其包含有效量的纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物,水,螯合剂和抗氧化剂,优选抗坏血酸钠,其中所述制剂不含等渗剂或缓冲剂。

[0033] 在另一个实施方式中,本发明涉及液体喷雾制剂,其包含:

[0034] 约1%至约16%w/w的纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物,优选约2%至约10%w/w;

[0035] 约10%至约99%w/w的水;

[0036] 约0.0001%至0.05%w/w的螯合剂,优选乙二胺四乙酸二钠,

[0037] 其中所述制剂不含等渗剂或缓冲剂。

[0038] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂不含醇。

[0039] 在另一个实施方式中,本发明涉及液体喷雾制剂,其包含:

[0040] 约1%至约16%w/w的纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物,优选约2%至约10%w/w;

[0041] 约80%至约98%w/w的水;

[0042] 约0.0001%至0.05%w/w的螯合剂,优选乙二胺四乙酸二钠,

[0043] 其中所述制剂不含等渗剂、缓冲剂或共溶剂。

[0044] 在另一个实施方式中,本发明涉及液体喷雾制剂,其包含:

[0045] 约1%至约16%w/w的纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物,优选约2%至约10%w/w;

[0046] 约35%至约85%w/w的水;

[0047] 约0.0001%至0.05%w/w的螯合剂,优选乙二胺四乙酸二钠;和

[0048] 约2%至约90%w/w的共溶剂,所述共溶剂选自由乙醇、丙二醇及其组合组成的组,优选浓度为约2%至约50%w/w的乙醇,或浓度约5%至约10%w/w的丙二醇和浓度约2%至约50%w/w的乙醇的组合,或约20%w/w的乙醇和约5%w/w的丙二醇的组合,或约50%w/w的乙醇和约5%w/w的丙二醇的组合,

[0049] 其中所述制剂不含等渗剂或缓冲剂。

[0050] 在另一个实施方式中,本发明涉及包含的液体喷雾制剂,其包含:

[0051] 约1%至约16%w/w的纳洛酮,其药学上可接受的盐或其衍生物,优选约2%至约10%w/w;

[0052] 约35%至约85%w/w的水;

[0053] 约0.0001%至0.05%w/w的螯合剂,优选乙二胺四乙酸二钠;和

[0054] 作为共溶剂的丙二醇,浓度为约5%至约10%w/w,

[0055] 其中所述制剂不含等渗剂、缓冲剂或醇。

[0056] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂包含防腐剂,所述防腐剂选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、苯甲酸及其组合组成的组,优选约0.005%至约0.2%w/w的对羟基苯甲酸甲酯,更优选0.1%w/w的对羟基苯甲酸甲酯。

[0057] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂不含防腐剂。

[0058] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂在鼻喷雾装置中给药。

[0059] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂在鼻喷雾装置中给药,所述鼻喷雾装置能够产生在给药期间大于90%的组合物颗粒直径大于10微米的液滴尺寸分布,或

[0060] 在给药期间平均 $D_v(10)$ 为约5至约40微米;

[0061] 在给药期间平均 $D_v(50)$ 为约20至约80微米;和

[0062] 在给药期间平均 $D_v(90)$ 为约50至约700微米的液滴尺寸分布,或

[0063] 在给药期间具有椭圆率为约1.0至2.5,或喷雾羽流宽度为约25至约70毫米,喷雾羽流角度为约15至约70度的喷雾羽流。

[0064] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂在鼻喷雾装置中施用,所述鼻喷雾装置具有包含约125 μ L至127 μ L制剂的单个容器。

[0065] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂在鼻喷雾装置中施用,所述鼻喷雾装置通过单次致动递送约100 μ L的制剂。

[0066] 含醇制剂

[0067] 在一个实施方式中,本发明涉及液体喷雾制剂,其包含有效量的纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物,作为溶剂的水,共溶剂和抗氧化剂或螯合剂。在优选的实施方式中,纳洛酮为盐形式。

[0068] 在另一个实施方式中,本发明涉及液体喷雾制剂,其包含有效量的纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物,作为溶剂的水,共溶剂和渗透增强剂或螯合剂。在优选的实施方式中,纳洛酮为盐形式。

[0069] 所述共溶剂可以是醇、二醇或其混合物。所述制剂优选含有约5%至约90%w/w的共溶剂。更优选地,制剂含有约10%至约70%w/w,约10%至约55%w/w或约40%至约65%w/w或约45%至约60%w/w或约45%至约55%w/w的共溶剂。在一个优选的实施方式中,所述制剂含有约10%w/w、约12%w/w、约25%w/w或约55%w/w的共溶剂。在更优选的实施方式中,所述制剂含有约10%w/w乙醇作为共溶剂或约2%至约45%乙醇作为共溶剂,或约10%至约20%乙醇作为共溶剂,或约10%w/w丙二醇和约2%w/w乙醇作为共溶剂或约20%w/w乙醇和约5%w/w丙二醇作为共溶剂或约50%w/w乙醇和5%w/w丙二醇作为共溶剂。

[0070] 合适的抗氧化剂包括丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、蛋氨酸、抗坏血酸钠、硫代硫酸钠、硫代甘油、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、没食子酸丙酯、dL- α -生育酚、亚硫酸钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钠半胱氨酸盐酸盐、谷胱甘肽及其组合。目前优选的抗氧化剂包括BHA、BHT、硫代硫酸钠、dL- α -生育酚(维生素E)和抗坏血酸钠。

[0071] 在优选的实施方式中,所述制剂中包含的抗氧化剂的量为约0.001%至约0.5%w/w。

[0072] 在另一个优选的实施方式中,所述抗氧化剂的量为约0.01%w/w的BHA。

[0073] 在一个替代实施方式中,所述抗氧化剂是约0.01%w/w的BHA和约0.005%w/w的BHT的混合物。

[0074] 在另一个实施方式中,所述抗氧化剂为约0.01%w/w的硫代硫酸钠。

[0075] 在一个优选的实施方式中,所述抗氧化剂是约0.3%w/wDL α -生育酚。

[0076] 在最优选的实施方式中,所述抗氧化剂为约0.02%w/w的抗坏血酸钠。

[0077] 在本发明的制剂中,水用作溶剂。优选地,本发明的制剂含有约10%至约99%w/w的水,更优选地,约10%至约98%w/w的水,更优选约35%至约85%w/w,更优选约35%至约84%w/w,更优选约29.8%、33.2%、31.32%、34.5%或35.5%、37.5%、65.2%、71.1%、79.3%、81.1%、或83.9%w/w的水。本发明的水-醇制剂优选含有约40%至约90%w/w的水,更优选地,约50%至约90%w/w的水。在优选的实施方式中,水-醇制剂含有约30%至约80%w/w的水。

[0078] 在一个优选的实施方式中,本发明的制剂的pH为约2至约7。在更优选的实施方式中,本发明的制剂的pH为约3至约6,更优选约3至约4.5。

[0079] 在最优选的实施方式中,本发明的制剂的pH为约 3.0 ± 0.2 或 3.5 ± 0.2 或 4.0 ± 0.2 或 4.5 ± 0.2 。

[0080] 在另一个优选的实施方式中,所述制剂含有乙醇作为共溶剂。

[0081] 在另一个优选的实施方式中,所述制剂含有丙二醇作为共溶剂。

[0082] 在更优选的实施方式中,所述制剂含有乙醇和丙二醇的混合物作为共溶剂。

[0083] 在另一个实施方式中,本发明的制剂含有螯合剂。在一个优选的实施方式中,所述螯合剂是依地酸二钠二水合物(也称为乙二胺四乙酸二钠或乙二胺四乙酸二钠盐或EDTA),优选浓度为约0.0001%至约0.5%w/w,更优选约0.001%至约0.05%w/w,更优选约0.005%至约0.05%w/w,更优选约0.001%至约0.02%w/w。

[0084] 在一个优选的实施方式中,本发明涉及液体喷雾制剂,其包含约1%至约16%w/w的纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物,约10%至约95%w/w的水,约2%至约90%w/w的共溶剂,约0.0001%至0.05%w/w的螯合剂。

[0085] 在一个优选的实施方式中,本发明涉及液体喷雾制剂,其包含约1%至约20%w/w的纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物,约30%至约99%w/w的水,约2%至约90%w/w的共溶剂,约0.0005%至0.05%w/w的螯合剂。

[0086] 在一个优选的实施方式中,本发明的液体喷雾制剂还包含渗透增强剂,所述渗透增强剂选自约0.001%至约10.0%w/w的薄荷醇,约0.1%至10%w/w的辛酸,约0.001%至10%w/w的苯扎氯铵(“BKC”)及其组合。

[0087] 在另一个优选的实施方式中,所述制剂含有0.001%w/w或0.05%w/w的依地酸二钠二水合物作为螯合剂。

[0088] 在另一个实施方式中,本发明涉及约24%至约16%w/w的纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物,约20%至约85%w/w的水,约5%至约55%w/w的共溶剂,约0.0001%至0.05%的螯合剂。在制剂的优选实施方式中,纳洛酮是盐。在另一个优选的实施方式中,所述制剂还包含渗透增强剂,所述渗透增强剂选自约0.01%至约10%w/w的薄荷醇,约0.1%至10%w/w的辛酸,约0.001%至10%w/w的BKC,以及它们的组合。

[0089] 在另一个优选的实施方式中,所述螯合剂是乙二胺四乙酸二钠二水合物,优选浓度为约0.001%至约0.5%w/w。

[0090] 在另一个实施方式中,本发明涉及约1%至约10%w/w的纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物,约30%至约85%w/w的水,约7%至约55%w/w的共溶剂,约0.0001%至0.05%的螯合剂。在所述制剂的一个优选实施方式中,纳洛酮为盐。在另一个优选的实施方式中,所述制剂还包含防腐剂,优选约0.01%至约0.5%w/w。在更优选的实施方式中,所述螯合剂是乙二胺四乙酸二钠二水合物。在另一个优选的实施方式中,所述防腐剂是对羟基苯甲酸甲酯。

[0091] 在另一个实施方式中,本发明的制剂不含防腐剂。

[0092] 在另一个实施方式中,本发明涉及约1%至约10%w/w纳洛酮、其药学上可接受的盐或其衍生物,约35%至约85%w/w的水,约7%至约55%w/w的共溶剂,约0.001%至约0.02%w/w的螯合剂。在该制剂的优选实施方式中,纳洛酮是盐。在另一个优选的实施方式中,所述制剂还含有约0.05%至约0.2%w/w的防腐剂。在另一个优选的实施方式中,该制剂含有乙二胺四乙酸二钠二水合物作为螯合剂。

[0093] 在另一个实施方式中,本发明涉及液体喷雾制剂,其包含约1%至约10%w/w的盐酸纳洛酮二水合物,约35%至约84%w/w的水,约2%至约50%w/w的乙醇,约0.001%至约0.02%w/w的EDTA,以及任选地约5%至约10%w/w的丙二醇,以及任选地,约0.1%w/w的对羟基苯甲酸甲酯。

[0094] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂不含有等渗剂。

[0095] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂不含氯化钠。

[0096] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂不含苯扎氯铵。

[0097] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂不含缓冲剂。

[0098] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂不含柠檬酸。

[0099] 在一些实施方式中,本发明的制剂含有柠檬酸或氢氧化钠或盐酸溶液作为pH调节剂。

[0100] 可根据本发明使用的药学上可接受的盐包括但不限于盐酸盐、盐酸盐二水合物、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸))盐。

[0101] 在优选的实施方式中,药学上可接受的盐是盐酸盐。

[0102] 可根据本发明使用的纳洛酮衍生物包括但不限于3-O-酰基、苯胺和甲碘化物衍生物。

[0103] 用于本发明的溶剂是美国药典(“USP”)纯化水。

[0104] 可根据本发明使用的共溶剂是醇、二醇或其混合物。

[0105] 可根据本发明使用的醇包括但不限于甲醇、乙醇(也称为脱水醇)、丙醇、丁醇等,但不包括苯甲醇。

[0106] 在本发明的不含醇的制剂中,用语“醇”包括含有苯甲醇的所有醇。

[0107] 可根据本发明使用的二醇包括但不限于丙二醇、聚丙二醇和丁二醇和聚乙二醇，例如PEG 200、PEG 300、PEG 400和PEG 600等。

[0108] 在优选的实施方式中，共溶剂是乙醇或丙二醇或其混合物。

[0109] 在另一个优选的实施方式中，制剂中包含的共溶剂的量约为2%至约90%w/w。在其他更优选的实施方式中，制剂中包含的共溶剂为约5%或约10%w/w的丙二醇。在其他更优选的实施方式中，制剂中包含的共溶剂为约2%、约10%、约20%或约50%w/w的乙醇。

[0110] 在其他更优选的实施方式中，共溶剂是约5%w/w的丙二醇和约50%w/w的乙醇的混合物，或约5%w/w的丙二醇和约20%w/w的乙醇的混合物，或约10%w/w的丙二醇和约10%w/w的乙醇，或约10%w/w的丙二醇和约2%w/w或10%w/w的乙醇的混合物。

[0111] 可根据本发明使用的增溶剂是羟丙基 β -环糊精(“HP β CD”)和磺基丁基醚环糊精或其混合物。

[0112] 在优选的实施方式中，所述增溶剂是HP β CD。

[0113] 在更优选的实施方式中，HP β CD的量约为30%w/w。

[0114] 可根据本发明使用的渗透增强剂包括但不限于薄荷醇、柠檬烯、香芹酮、甲基壳聚糖、包含Tween 80(聚山梨醇酯80; Tween是Uniqema Americas, LLC的注册商标)的聚山梨醇酯、十二烷基硫酸钠、油酸甘油酯、辛酸、壬酸、癸酸、十一烯酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、油酸、硬脂酸、亚麻酸、花生四烯酸、苯扎氯铵(BKC)、氯化十六烷基吡啶、乙二胺四乙酸二钠、脱氧胆酸钠、脱氧乙醇酸钠、甘氨酸胆酸钠、癸酸钠、牛磺胆酸钠、羟基苯甲酸氨基辛酸钠、十二烷基二甲基氨基丙酸酯、L-赖氨酸、油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、柠檬酸和薄荷油。优选地，渗透增强剂选自薄荷醇、苯扎氯铵、乙二胺四乙酸二钠、辛酸和它们的组合。

[0115] 在优选的实施方式中，渗透增强剂的量为约0.001%至约10%w/w。在更优选的实施方式中，所述制剂含有约0.01%至约5.0%w/w的渗透增强剂。在优选的实施方式中，所述制剂含有约0.02%至约2.0%w/w的渗透增强剂。在最优选的实施方式中，所述制剂含有2.0%w/w的渗透增强剂。

[0116] 在优选的实施方式中，渗透增强剂是L-薄荷醇、辛酸、BKC、乙二胺四乙酸二钠(EDTA)或其组合，L-薄荷醇的优选的量为约0.001%至约10.0%w/w，辛酸的优选的量为约0.1%至约10%w/w，BKC的优选的量为约0.001至约10%w/w，EDTA的优选的量为约0.0005%至0.1%w/w。在更优选的实施方式中，所述制剂含有约0.01%至约0.5%w/w的L-薄荷醇，约0.5%至约5%w/w的辛酸，约0.005至约0.1%w/w的BKC，约0.005%至约0.05%w/w EDTA，或其组合。在更优选的实施方式中，所述制剂含有约0.02%至约0.5%w/w的L-薄荷醇，约1%至约2%w/w的辛酸，约0.01%至约0.1%w/w的BKC，约0.005至约0.05%w/w EDTA或其组合。在最优选的实施方式中，所述制剂含有约0.5%w/w的L-薄荷醇，约2%w/w的辛酸，约0.01%w/w的BKC，约0.005%的乙二胺四乙酸二钠，或其组合。

[0117] 在另一个实施方式中，渗透增强剂为约0.5%w/w的薄荷醇。

[0118] 在另一个优选的实施方式中，渗透增强剂为约2.0%w/w的辛酸。

[0119] 在最优选的实施方式中，渗透增强剂为约0.01%w/w的苯扎氯铵(BKC)。

[0120] 在最优选的实施方式中，渗透增强剂为约0.005%、0.01%、0.015%或0.02%w/w的乙二胺四乙酸二钠(EDTA)。

[0121] 在另一个最优选的实施方式中，渗透增强剂是2.0%w/w辛酸和0.01%w/w苯扎氯

铵的组合。

[0122] 本发明的制剂可具有约2.0至约7.0,优选约3至约6,更优选约3至约4.5,最优选3或 4.5 ± 0.01 的pH范围。可根据本发明使用的pH调节剂包括但不限于柠檬酸和氢氧化钠。在优选的实施方式中,氢氧化钠或柠檬酸的量为约0.002%至约0.03%w/w。在更优选的实施方式中,氢氧化钠的量为约0.015%w/w。在其他更优选的实施方式中,氢氧化钠的量为约0.012%w/w。

[0123] 在另一个实施方式中,所述制剂含有渗透增强剂、甜味剂、甜味增强剂、pH调节剂、调味剂、防腐剂或其组合。

[0124] 在优选的实施方式中,所述制剂含有甜味剂。在更优选的实施方式中,所述甜味剂选自三氯蔗糖、阿斯巴甜、糖精、右旋糖、甘露醇、甘油和木糖醇组成的组。在优选的实施方式中,所述制剂含有约0.001%w/w至约2%w/w的甜味剂。在更优选的实施方式中,所述制剂含有约0.05%w/w至约1%w/w的甜味剂。在最优选的实施方式中,所述制剂含有约0.8%w/w的三氯蔗糖作为甜味剂。

[0125] 在另一个实施方式中,所述制剂含有调味剂。在一个优选的实施方式中,所述制剂含有选自薄荷油、薄荷醇、留兰香油、柑橘油、肉桂油、草莓香料、樱桃香料、覆盆子香料、橙油及其组合组成的组的调味剂。本领域技术人员已知的其他合适的调味剂也可以加入到本发明的制剂中。在优选的实施方式中,所述制剂含有约0.001%w/w至约1%w/w的调味剂。在更优选的实施方式中,所述制剂含有约0.005%w/w至约0.5%w/w的调味剂。在最优选的实施方式中,所述制剂含有约0.08%w/w的草莓作为调味剂。

[0126] 在另一个实施方式中,本发明的制剂能够产生在给药期间平均Dv (10) 为约11至约35微米的液滴大小分布。

[0127] 在另一个实施方式中,本发明的制剂能够产生在给药期间平均Dv (50) 为约25至约55微米的液滴大小分布。

[0128] 在另一个实施方式中,本发明的制剂能够产生在给药期间平均Dv (90) 为约75至约600微米的液滴大小分布。优选地,本发明的制剂能够产生在给药期间平均Dv (90) 为约85至约500微米的液滴尺寸分布。

[0129] 无醇制剂

[0130] 在另一个实施方式中,本发明涉及稳定的液体喷雾制剂,其包含有效量的纳洛酮、其药学上可接受的盐或衍生物,水,螯合剂和任选地共溶剂,并且所述制剂不含醇。

[0131] 在另一个实施方式中,本发明涉及稳定的液体喷雾制剂,其包含有效量的纳洛酮、其药学上可接受的盐或衍生物,水和渗透增强剂或螯合剂,以及任选地,共-溶剂,并且所述制剂不含醇。

[0132] 在另一个实施方式中,本发明的稳定液体喷雾制剂含有防腐剂,优选约0.01%至约0.5%w/w。在更优选的实施方式中,所述防腐剂是对羟基苯甲酸甲酯。

[0133] 在另一个实施方式中,本发明的稳定液体喷雾制剂不含防腐剂。

[0134] 在另一个实施方式中,本发明的稳定液体喷雾制剂适合于鼻腔给药。

[0135] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂不含有等渗剂。

[0136] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂不含氯化钠。

[0137] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂不含苯扎氯铵。

[0138] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂不含缓冲剂。

[0139] 在另一个实施方式中,本发明的液体喷雾制剂不含柠檬酸。

[0140] 在优选的实施方式中,所述液体喷雾制剂包含约0.01%w/w至约20%w/w的纳洛酮或其盐或衍生物。在更优选的实施方式中,所述液体喷雾制剂包含约1%w/w至约12%w/w的纳洛酮或其盐或衍生物。在更优选的实施方式中,所述制剂含有约2%w/w至约10%w/w的纳洛酮或其盐或衍生物。

[0141] 在另一个实施方式中,所述制剂含有约20%w/w至约99%的水。在优选的实施方式中,所述制剂含有约30%w/w至约98%w/w的水。在更优选的实施方式中,所述制剂含有约80%w/w至约98%w/w的水。在最优选的实施方式中,所述制剂含有约81%w/w至约98%w/w的水。本发明的含水制剂优选含有约70%至约99%w/w的水,更优选含有约80%至约99%w/w的水。在最优选的实施方式中,含水制剂含有约84%至约98%w/w的水。

[0142] 在一个实施方式中,所述制剂含有约5%w/w至约50%w/w的甘油。在优选的实施方式中,所述制剂含有约10%w/w至约40%w/w的甘油。在更优选的实施方式中,所述制剂含有约15%w/w至约35%w/w的甘油。

[0143] 在另一个实施方式中,所述制剂可含有约0.1%w/w至约50%w/w的聚乙二醇400。在更优选的实施方式中,所述制剂含有约10%w/w至约40%w/w聚乙二醇400。

[0144] 在另一个实施方式中,所述制剂含有约0.1%w/w至约50%w/w的丙二醇。在更优选的实施方式中,所述制剂含有约10%w/w至约40%w/w的丙二醇。在更优选的实施方式中,本发明含有约5%至约10%w/w的丙二醇。

[0145] 在另一个实施方式中,所述制剂含有药学上可接受的纳洛酮盐。在优选的实施方式中,所述制剂含有选自由盐酸盐、柠檬酸盐、卤化物、磷酸盐、硫酸盐、乙酸盐、抗坏血酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、碳酸盐、甲磺酸盐和乳酸盐组成的组的盐。本领域技术人员可以在本发明的制剂中使用其他药学上可接受的纳洛酮盐。

[0146] 在一个优选的实施方式中,所述抗氧化剂选自由抗坏血酸、半胱氨酸HCl一水合物、柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、蛋氨酸、柠檬酸钠、抗坏血酸钠、硫代硫酸钠、偏亚硫酸氢钠、钠亚硫酸氢盐、谷胱甘肽和硫代甘油组成的组。本领域技术人员已知的其他合适的抗氧化剂也可以加入到本发明的制剂中。

[0147] 在一个优选的实施方式中,所述制剂含有约0.0001%w/w至约0.5%w/w的抗氧化剂。在更优选的实施方式中,所述制剂可含有约0.005%w/w至约0.2%w/w的抗氧化剂。在最优选的实施方式中,所述制剂含有0.05%w/w或0.02%w/w的抗氧化剂。

[0148] 在另一个实施方式中,本发明的制剂含有螯合剂。在优选的实施方式中,所述螯合剂是乙二胺四乙酸二钠二水合物。

[0149] 在一个实施方式中,所述制剂含有约0.0001%至约0.5%w/w的螯合剂。在优选的实施方式中,所述制剂含有约0.001%至约0.50%w/w的螯合剂。在更优选的实施方式中,所述制剂含有约0.005%至约0.05%w/w的螯合剂。

[0150] 在另一个实施方式中,所述制剂含有渗透增强剂、甜味剂、甜味增强剂、pH调节剂、调味剂、防腐剂或其组合。

[0151] 在另一个实施方式中,所述制剂含有渗透增强剂。在优选的实施方式中,所述渗透增强剂选自由薄荷醇、柠檬烯、香芹酮、甲基壳聚糖、辛酸壬酸、癸酸、十一碳烯酸、月桂酸、

肉豆蔻酸、棕榈酸、油酸、硬脂酸、亚麻酸、花生四烯酸、聚山梨醇酯包括吐温80、乙二胺四乙酸钠、苯扎氯铵(BKC)、西吡氯铵、十二烷基硫酸钠、柠檬酸、脱氧胆酸钠、脱氧羟乙酸钠(sodium deoxyglycolate)、油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、羟苯甲酰氨基辛酸钠、癸酸钠、十二烷基二甲基氨基丙酸酯、L-赖氨酸、甘氨酸、柠檬酸、薄荷油及其组合组成的组。在更优选的实施方式中,所述渗透增强剂选自聚山梨醇酯包括吐温80、乙二胺四乙酸钠、苯扎氯铵(BKC)、西吡氯铵、十二烷基硫酸钠、柠檬酸、脱氧胆酸钠、脱氧羟乙酸钠、油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、L-赖氨酸、甘氨酸、牛磺胆酸钠、柠檬酸及其组合组成的组。在更优选的实施方式中,所述渗透增强剂选自薄荷醇,辛酸和BKC。

[0152] 在优选的实施方式中,渗透增强剂的量为约0.001%至约10%w/w。在更优选的实施方式中,所述制剂含有约0.001%至约2.5%w/w的渗透增强剂。在最优选的实施方式中,所述制剂含有约0.02%至约2.0%w/w的渗透增强剂。

[0153] 在一个优选的实施方式中,所述渗透增强剂是薄荷醇、辛酸、BKC或其组合,L-薄荷醇的优选的量为约0.001%至约10%w/w,辛酸的优选的量为约0.1%至约10%w/w,BKC的优选的量为约0.001至10%w/w。在更优选的实施方式中,所述制剂含有约0.01%至约0.5%w/w的L-薄荷醇,约0.5%至5%w/w的辛酸,约0.005%至0.1%w/w的BKC。在更优选的实施方式中,所述制剂含有约0.02%至约0.5%w/w的L-薄荷醇,约1%至2%w/w的辛酸,约0.01至0.1%w/w的BKC。在最优选的实施方式中,所述制剂含有约0.5%w/w的L-薄荷醇,约2%w/w的辛酸和约0.005w/w的BKC。

[0154] 在另一个实施方式中,所述渗透增强剂为约0.5%w/w的薄荷醇。

[0155] 在另一个优选的实施方式中,所述渗透增强剂为约2.0%w/w的辛酸。

[0156] 在最优选的实施方式中,所述渗透增强剂为约0.01%w/w的苯扎氯铵(BKC)。

[0157] 在优选的实施方式中,所述制剂含有甜味剂。在更优选的实施方式中,所述甜味剂选自三氯蔗糖、阿斯巴甜、糖精、右旋糖、甘露醇、甘油和木糖醇组成的组。在优选的实施方式中,所述制剂含有约0.001%w/w至约2%w/w的甜味剂。在更优选的实施方式中,所述制剂含有约0.05%w/w至约1%w/w的甜味剂。在最优选的实施方式中,所述制剂含有约0.8%w/w的三氯蔗糖作为甜味剂。

[0158] 在另一个实施方式中,所述制剂可含有甜味增强剂,铵盐形式的粗制和精制甘草酸,例如, **Magnasweet**[®] 产品(可从Mafco Worldwide Corporation获得,Magnasweet是Mafco Worldwide Corporation的注册商标)。**Magnasweet**[®] 产品使用铵盐形式的粗制和精制甘草酸。甘草酸也可以钠和钾盐形式作为纯衍生物获得。

[0159] 在另一个实施方式中,所述制剂含有pH调节剂。在一个优选的实施方式中,所述pH调节剂将制剂的pH调节至约2至约7。在更优选的实施方式中,所述pH调节剂将制剂的pH调节至约3至约6、约4至约5、或约2至约4。在最优选的实施方式中,所述pH调节剂将制剂的pH调节至约2.5、或3、或4.5±0.1。

[0160] 在另一个实施方式中,所述制剂含有调味剂。在一个优选的实施方式中,所述制剂含有选自薄荷油、薄荷醇、留兰香油、柑橘油、肉桂油、草莓香料、樱桃香料、覆盆子香料、橙油及其组合组成的组的调味剂。本领域技术人员已知的其他合适的调味剂也可以加入到本发明的制剂中。在优选的实施方式中,所述制剂含有约0.001%w/w至约1%w/w的调味剂。

在更优选的实施方式中,所述制剂含有约0.005%w/w至约0.5%w/w的调味剂。在最优选的实施方式中,所述制剂含有约0.08%w/w的草莓作为调味剂。

[0161] 在另一个实施方式中,所述制剂可含有防腐剂。在优选的实施方式中,所述防腐剂选自对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠和苯甲酸组成的组。在优选的实施方式中,所述制剂含有约0.001%w/w至约1%w/w的防腐剂。在更优选的实施方式中,所述制剂含有约0.005%w/w至约0.2%w/w的防腐剂。在最优选的实施方式中,所述制剂含有约0.1%w/w的对羟基苯甲酸甲酯作为防腐剂。

[0162] 在另一个实施方式中,本发明涉及稳定的液体喷雾制剂,其包含约1%至约16%w/w的纳洛酮、其药学上可接受的盐或衍生物,约10%至约98%w/w的水,约0.005%至约0.05%w/w的螯合剂,优选乙二胺四乙酸二钠二水合物和任选地,约2%至约90%w/w的共溶剂,优选丙二醇,并且该制剂不含醇。

[0163] 在另一个实施方式中,本发明涉及稳定的液体喷雾制剂,其包含约1%至约16%w/w的纳洛酮、其药学上可接受的盐或衍生物,约30%至约98%w/w的水,约0.005%至约0.05%w/w的螯合剂,优选乙二胺四乙酸二钠二水合物和任选地约5%至约55%w/w的共溶剂,优选丙二醇,并且该制剂不含醇。

[0164] 在另一个实施方式中,本发明涉及稳定的液体喷雾制剂,其包含约1%至约10%w/w的纳洛酮、其药学上可接受的盐或衍生物,约80%至约98%w/w的水,约0.005%至约0.05%w/w的螯合剂,优选乙二胺四乙酸二钠二水合物和任选地约5%至约10%w/w的共溶剂,优选丙二醇,和任选地约0.1%w/w的保护剂,优选对羟基苯甲酸甲酯,并且该制剂不含醇。

[0165] 在另一个实施方式中,本发明的制剂能够产生在给药期间平均Dv (10) 为约12至约20微米的液滴大小分布。

[0166] 在另一个实施方式中,本发明的制剂能够产生在给药期间平均Dv (50) 为约25至约35微米的液滴大小分布。

[0167] 在另一个实施方式中,本发明的制剂能够产生在给药期间平均Dv (90) 为约40至约150微米的液滴大小分布。优选地,本发明的制剂能够产生在给药期间平均Dv (90) 为约60至约110微米的液滴尺寸分布。

[0168] 本发明的所有权利要求,方面和实施方式及其具体实施例旨在涵盖其等同物。

[0169] 在另一个实施方式中,本发明涉及通过向患者施用本发明的制剂(含有或不含有醇)来治疗患者。在一个优选的实施方式中,施用制剂以治疗阿片类药物依赖,阿片类药物过量和/或先天性痛觉不敏感合并无汗症。

[0170] 定义

[0171] 本文中,定义为“约”的与量、质量等相关的所有数值均为正或负10%。例如,短语“约10%w/w”应理解为“9%至11%w/w”。因此,要求保护的值的10%以内的量包含在权利要求的范围内。

[0172] 本文中,“%w/w”是指总制剂的重量百分比。

[0173] 本文中,术语“有效量”是指治疗有此需要的患者所需的量。

[0174] 本文中,术语“患者”是指但不限于正在治疗阿片类药物依赖、阿片类药物过量、先天性痛觉不敏感合并无汗症的人,或可用纳洛酮治疗的其他疾病或疾病。

[0175] 本文中,短语“药学上可接受的”是指在舌下或鼻内剂型中不是生物学上或其他方面不合需要的成分。

[0176] 本文中,“稳定的”是指在约40℃下至少四周后保持大于95%纯度的制剂。

[0177] 优选地,本发明的(醇和不含醇的)制剂不含推进剂。本文,“不含推进剂”是指不使用压缩气体给药的制剂。

[0178] 本文中,术语“等渗剂”是指用于改变或调节制剂的渗透压的任何化合物。

[0179] 本文中,术语“缓冲剂”是指用于维持制剂pH的任何化合物。

[0180] 以下实施例旨在说明本发明并教导本领域普通技术人员如何制造和使用本发明。它们无意以任何方式进行限制。

实施例

[0181] 实施例1:含乙醇的纳洛酮制剂的制备

[0182] 首先,分别对乙醇和USP纯化水进行脱气来制备液体喷雾制剂。接下来,分别用氮气吹扫乙醇和纯净水。然后基于溶解度将可溶性赋形剂溶解在乙醇或纯净水中。接下来,合并所述溶液。将纳洛酮加入到最终溶液中并混合直至溶解。

[0183] 草莓调味剂用作调味剂的原料。

[0184] 表1稳定的液体纳洛酮喷雾制剂

[0185]

制剂	对照	#1A	#2A	#3A	#4A	#5A	#6A	#7A
纳洛酮 盐酸盐二水合物	2.44	2.44	2.44	2.44	2.44	4.00	6.7	10.1
水 (USP)	37.56	37.55	37.55	37.54	37.54	34.45	33.23	29.83
乙醇	55	55	55	55	55	55	55	55
丙二醇	5	5	5	5	5	5	5	5
L-薄荷醇						0.05		
硫代硫酸钠		0.01	0.01					
柠檬酸		0.0025						
调味剂						0.08		
乙二胺四乙酸二钠二水合物			0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
BHA				0.01				
BHT				0.005				
抗坏血酸钠					0.02	0.02	0.02	0.02

[0186] 数值 = %w/w

[0187] 实施例2:纳洛酮制剂的稳定性测试

[0188] 表1中列出的制剂在40℃和55℃±2℃,75%±5%相对湿度下持续8周进行稳定性测试。在55℃下在零,一周,两周,三周,四周和八周以及在40℃下在零,四周和八周收集稳定性数据。使用具有紫外检测器的高效液相色谱进行测定和杂质检测。所述测定在288nm下进行并表示为初始浓度的%。在240nm对所有杂质进行分析并表示为%面积。表2A至2F和3A至3H中以每种制剂占总杂质的量的面积百分比列出了特定杂质的量。“BQL”指“低于可量化极限”,“ND”指“未检测到”。

[0189] 表2A至2F. 在 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\% \pm 5\%$ 相对湿度下储存的液体纳洛酮喷雾制剂的稳定性数据

[0190] 2A在 40°C 储存的对照制剂的稳定性

[0191]	纳洛酮	RRT	T=0	4周	8周
	杂质C	0.66	ND	0.81%	0.92%
	杂质A	0.83	ND	0.37%	0.51%
	杂质F	0.93	ND	ND	ND
	杂质D	1.14	ND	ND	ND
	杂质E	2.85	ND	5.59%	5.53%
	杂质B	3.21	ND	ND	ND
	不明杂质	0.30	ND	0.13%	0.18%
		0.50	ND	0.28%	0.46%
	总杂质		0.00%	7.18%	7.60%

[0192] 2B在 40°C 储存的制剂#1A的稳定性(含硫代硫酸钠和柠檬酸)

[0193]

纳洛酮	RRT	T=0	4周	8周
杂质C	0.66	ND	BQL	BQL
杂质A	0.83	ND	BQL	BQL
杂质F	0.93	ND	ND	ND
杂质D	1.14	ND	ND	ND
杂质E	2.85	ND	ND	ND
杂质B	3.21	ND	ND	ND
总杂质		0.00%	0.00%	0.00%

[0194] 2C在 40°C 储存的制剂#2A的稳定性(含硫代硫酸钠和乙二胺四乙酸二钠二水合物)

[0195]

纳洛酮	RRT	T=0	4周	8周
杂质C	0.66	ND	BQL	BQL
杂质A	0.83	ND	BQL	BQL
杂质F	0.93	ND	ND	ND
杂质D	1.14	ND	ND	ND
杂质E	2.85	ND	ND	ND
杂质B	3.21	ND	ND	ND
总杂质		0.00%	0.00%	0.00%

[0196] 2D在 40°C 储存的制剂#3A的稳定性(含BHA和BHT)

[0197]

纳洛酮	RRT	T=0	4周	8周
杂质C	0.66	ND	BQL	BQL
杂质A	0.83	ND	BQL	BQL
杂质F	0.93	ND	ND	ND
杂质D	1.14	ND	ND	ND

杂质E	2.85	ND	ND	ND
杂质B	3.21	ND	ND	ND
总杂质		0.00%	0.00%	0.00%

[0198] 2E在40℃储存的制剂#4A的稳定性(含抗坏血酸钠和乙二胺四乙酸二钠二水合物)

[0199]

纳济酮	RRT	T=0	4周	8周
杂质C	0.66	ND	BQL	BQL
杂质A	0.83	ND	0.15%	0.19%
杂质F	0.93	ND	ND	ND
杂质D	1.14	ND	ND	ND
杂质E	2.85	ND	ND	ND
杂质B	3.21	ND	ND	ND
总杂质		0.00%	0.15%	0.19%

[0200] 2F在40℃储存的制剂#5A的稳定性(含抗坏血酸钠和乙二胺四乙酸二钠二水合物)

[0201]

纳洛酮	RRT	T=0	4周	3个月
含量(%)		100	97.77	97.6
杂质C	0.66	ND	ND	0.03
杂质A	0.83	0.11	0.12	0.15
杂质F	0.93	ND	ND	ND
杂质D	1.14	ND	ND	ND
杂质E	2.85	ND	0.13	0.13
杂质B	3.21	ND	ND	ND
总杂质		0.11%	0.25%	0.29%

[0202] 在40℃下八周后,本发明的液体纳洛酮制剂含有少于1%的总杂质。这与对照制剂形成鲜明对比,对照制剂含有7.6%的杂质。具体地,含有硫代硫酸钠或BHA和BHT的制剂在8周后产生0%的检测杂质。此外,含有抗坏血酸钠(0.02%wt/wt)和乙二胺四乙酸二钠(0.005%wt/wt)的制剂在3个月後仅产生0.29%的总杂质。

[0203] 表3A至3H.在55℃±2℃储存的液体纳洛酮喷雾制剂的稳定性数据

[0204] 3A.在55℃储存的对照制剂的稳定性

[0205]

纳洛酮	RRT	T=0	1 周	2 周	3 周	4 周	8 周
杂质 C	0.66	ND	ND	ND	0.54%	0.33%	0.35%
杂质 A	0.83	ND	ND	ND	1.31%	1.39%	1.59%
杂质 F	0.93	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 E	2.85	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 B	3.21	ND	ND	ND	ND	ND	ND
不明杂质	0.30	-	-	-	-	0.1%	0.32%
	0.35	-	-	-	0.15%	0.16%	0.08%
	0.50	-	-	-	0.83%	0.81%	0.67%
	2.85	-	-	-	4%	7.50%	6.65%
总杂质		0.00%	0.00%	0.00%	6.83%	10.29%	9.66%

[0206] 3B. 在55℃储存的制剂#1A的稳定性(含硫代硫酸钠和柠檬酸)

[0207]

纳洛酮	RRT	T=0	1 周	2 周	3 周	4 周	8 周
杂质 C	0.66	ND	ND	ND	0.12%	0.37%	0.29%
杂质 A	0.83	ND	ND	ND	0.14%	0.67%	1.01%
杂质 F	0.93	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 E	2.85	ND	ND	ND	0.55%	1.88%	1.52%
杂质 B	3.21	ND	ND	ND	ND	ND	ND
不明杂质	0.32	-	-	-	-	0.09%	0.25%
	0.52	-	-	-	0.06%	0.51%	0.59%
总杂质		0.00%	0.00%	0.00%	0.87%	3.52%	3.66%

[0208] 3C. 在55℃储存的制剂#2A的稳定性(含硫代硫酸钠和乙二胺四乙酸二钠二水合物)

[0209]

纳洛酮	RRT	T=0	1 周	2 周	3 周	4 周	8 周
杂质C	0.66	ND	ND	ND	ND	BQL	BQL
杂质A	0.83	ND	ND	ND	BQL	0.07%	0.11%
杂质F	0.93	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质D	1.14	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质E	2.85	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质B	3.21	ND	ND	ND	ND	ND	ND
不明杂质	0.52	-	-	-	-	-	0.08%
总杂质		0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.07%	0.19%

[0210] 3D. 在55℃储存的制剂#3A的稳定性(含BHA和BHT)

[0211]

纳洛酮	RRT	T=0	1 周	2 周	3 周	4 周	8 周
杂质C	0.66	ND	ND	ND	ND	ND	BQL
杂质A	0.83	ND	ND	ND	BQL	0.07%	0.13%

杂质F	0.93	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质D	1.14	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质E	2.85	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质B	3.21	ND	ND	ND	ND	ND	ND
不明杂质	0.50	—	—	—	—	—	0.08%
总杂质		0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.07%	0.21%

[0212] 3E. 在55℃储存的制剂#4A的稳定性(含抗坏血酸钠和乙二胺四乙酸二钠二水合物)

[0213]

纳洛酮	RRT	T=0	1周	2周	3周	4周	8周
杂质C	0.66	ND	ND	ND	ND	ND	0.06%
杂质A	0.83	ND	ND	ND	0.11%	0.19%	0.19%
杂质F	0.93	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质D	1.14	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质E	2.85	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质B	3.21	ND	ND	ND	ND	ND	ND
总杂质		0.00%	0.00%	0.00%	0.11%	0.19%	0.25%

[0214] 3F. 在55℃储存的制剂#5A的稳定性(含抗坏血酸钠和乙二胺四乙酸二钠二水合物)

[0215]

纳洛酮	RRT	T=0	2周	4周	6周	8周
含量(%)		100	102.37	98.75	98.51	100.76
杂质C	0.66	ND	ND	ND	ND	0.05%
杂质A	0.83	0.11	0.14	0.15	0.19	0.17%
杂质F	0.93	ND	ND	ND	ND	ND
杂质D	1.14	ND	ND	ND	ND	ND
杂质E	2.85	ND	0.13	0.11	0.12	0.12%
杂质B	3.21	ND	ND	ND	ND	ND
不明杂质	0.49	-	-	-	0.06%	0.05%
	0.79	-	-	-	0.03%	-
	3.90	-	-	0.05%	0.07%	0.05%
总杂质		0.11%	0.27%	0.31%	0.47%	0.44%

[0216] 3H. 在55℃储存的制剂#6A的稳定性(含抗坏血酸钠和乙二胺四乙酸二钠二水合物)

[0217]

纳洛酮	RRT	T=0	2周	4周	8周
含量(%)		100.00	101.35	102.69	102.99
杂质C	0.66	ND	BQL	BQL	0.08%
杂质A	0.81	BQL	0.08%	0.19%	0.18%
杂质F	0.93	ND	ND	ND	ND

杂质D	1.14	ND	ND	ND	ND
杂质E	2.85	0.04%	0.07%	0.06%	0.10%
杂质B	3.21	ND	ND	ND	0.12%
不明杂质	0.50	-	-	-	0.06%
总杂质		0.04%	0.15%	0.25%	0.54%

[0218] 3G. 在55℃储存的制剂#7A的稳定性 (含抗坏血酸钠和乙二胺四乙酸二钠二水合物)

[0219]

	RRT	T=0	2 周	4 周	8 周
含量 (%)		100.00	100.91	100.92	102.05
杂质 C	0.66	ND	0.06%	0.05%	0.11%
杂质 A	0.81	BQL	0.11%	0.22%	0.17%
杂质 F	0.93	ND	ND	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND	ND	ND
杂质 E	2.85	0.06%	0.07%	0.06%	0.11%
杂质 B	3.21	ND	ND	ND	0.13%
不明杂质	0.50	-	-	-	0.05%
	2.41	-	-	-	0.05%
总杂质		0.06%	0.24%	0.33%	0.62%

[0220] 与在40℃下的稳定性研究类似,与对照制剂相比,本发明的所有制剂在8周时具有明显更少的杂质。本发明制剂的优异稳定性特征将使制剂在患者使用时有效。

[0221] 实施例3:液滴测试

[0222] 为了确定制剂#5A的喷雾曲线,对其进行标准化的液滴测试。制备纳洛酮舌下和/或鼻内喷雾制剂的挑战在于它必须能够产生直径超过10微米的喷雾液滴。10微米或更小的喷雾液滴可以吸入肺部。舌下和鼻内喷雾液滴的最佳粒径为直径20至约200微米。希望制剂具有接近20的液滴尺寸,因为这增加了表面积并且增加的表面积暴露是有助于高生物利用度的一个因素。舌下和鼻内制剂应该能够在整个保质期内保持一致的液滴尺寸。

[0223] 使用本领域技术人员已知的标准激光分析程序进行液滴分析。液滴尺寸分布(Dv10、Dv50、Dv90和跨度(Span)在两个距离,3cm和6cm处测试)。Dv10是指获得总体积的10%的液滴尺寸;Dv50是指获得总体积的50%的液滴尺寸;Dv90是指获得总体积的90%的液滴尺寸;跨度是指分布范围(Dv90-Dv10)/Dv50;%RSD是指相对标准偏差百分比。这些测试的结果可以在下面的表4至9中看到。在测试期间申请人发现,本发明的制剂产生用于舌下和鼻内给药的合适的液滴尺寸。测试还显示,当用喷雾泵施用,制剂剂量保持一致。

[0224] 表4. 纳洛酮喷雾制剂#5A的喷雾曲线,3cm处的粒径

	制剂 #5A	粒径				
		DV(10)	DV(50)	DV(90)	%<10 μ	跨度
[0225]	3 cm 动作 1	14.79	28.92	389.9	1.225	12.97
	动作 2	17.98	32.05	455.6	0.001	13.65
	动作 3	13.46	36.92	584.8	4.747	15.48
	平均值	15.41	32.63	476.8	1.991	14.03

[0226] 表5. 纳洛酮喷雾制剂#5A的喷雾曲线, 6cm处的粒径

	制剂 #5A	粒径				
		DV(10)	DV(50)	DV(90)	%<10 μ	跨度
[0227]	6 cm 动作 1	20.58	38.64	498.6	1.918	12.37
	动作 2	18.67	37.59	529.4	1.537	13.59
	动作 3	21.26	36.44	452.3	1.767	11.83
	平均值	20.17	37.56	493.4	1.741	12.60

[0228] 表6. 纳洛酮喷雾制剂#5A的喷雾曲线, 3cm处的喷雾模式

	制剂 #5A	喷雾模式		
		Dmin (mm)	Dmax (mm)	Ovality Ratio
[0229]	3 cm 动作 1	21.2	33.4	1.577
	动作 2	23.5	31.5	1.342
	动作 3	17.6	30.9	1.755
	平均值	20.8	31.9	1.558

[0230] 表7. 纳洛酮喷雾制剂#5A的喷雾曲线, 6cm处的喷雾模式

	制剂 #5A	喷雾模式		
		Dmin (mm)	Dmax (mm)	椭圆率
[0231]	6 cm 动作 1	24.5	55.6	2.268
	动作 2	34.3	49.7	1.447
	动作 3	33.9	52	1.535
	平均值	30.9	52.4	1.750

[0232] 表8. 纳洛酮喷雾制剂#5A的喷雾曲线, 3cm处的喷雾形态数据

	制剂 #5A	喷雾形态	
		宽度 (mm)	角度 (°)
[0233]	3 cm 动作 1	28.7	51.1
	动作 2	25.5	45.9
	动作 3	35.4	60.4
	平均值	29.9	52.5

[0234] 表9. 纳洛酮喷雾制剂#5A的喷雾曲线, 6cm处的喷雾形态数据

制剂 #5A		喷雾形态	
		宽度 (mm)	角度 (°)
6 cm	动作 1	54.3	48.4
	动作 2	52.6	47.3
	动作 3	-	-
	平均值	53.5	47.9

[0236] 从表4至9中可以看出,本发明的制剂#5A提供了优异的喷雾形态形状和喷雾模式。

[0237] 实施例4:制备不含醇的纳洛酮制剂

[0238] 为了制备纳洛酮液体制剂,称量如“表10. 制剂#1AF的组分”中所示的组分。将组分混合直至形成澄清溶液。

[0239] 在下面的制剂中,使用基于美国药典的纳洛酮HCL二水合物作为纳洛酮的来源。使用对羟基苯甲酸甲酯,U.S.P., (可从Spectrum获得) 作为防腐剂来源。使用草莓调味剂, Nat&Art 915.0543U, (可从FONA获得) 作为调味剂的来源。使用乙二胺四乙酸二钠二水合物,U.S.P., (可从Spectrum获得) 作为螯合剂或作为抗氧化剂的来源。纯化的水,U.S.P., (可从RICCA获得) 用作溶剂源。

[0240] 表10. 制剂#1AF的组分

成分	% w/w
纳洛酮 HCl 二水合物	4.82
三氯蔗糖	0.80
对羟基苯甲酸甲酯	0.10
调味剂	0.08
乙二胺四乙酸二钠二水合物	0.05
水 USP	94.15
	100.0

[0242] 实施例5:制备其他的纳洛酮制剂

[0243] 为了制备纳洛酮液体制剂,称量如“表11. 对照和制剂#1AF至#6AF的组分”中所示的组分。将组分混合直至形成澄清溶液。

[0244] 草莓调味剂用作调味剂的来源。

[0245] 表11. 对照和制剂#1AF至#6AF的组分

[0246]

制剂	对照	#1AF	#2AF	#3AF	#4AF	#5AF	#6AF
纳洛酮 HCL 二水合物	4.83	4.82	4.89	4.89	4.89	4.83	4.82
水(USP)	94.19	94.15	95.01	94.08	93.98	94.16	94.15
三氯蔗糖	0.8	0.8		0.8	0.8	0.8	0.8
对羟基苯甲酸甲酯	0.1	0.1		0.1	0.1	0.1	0.1
调味剂	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
乙二胺四乙酸二钠二水合物		0.05	0.005	0.05	0.05	0.005	0.05
L-半胱氨酸盐酸盐一水合物					0.1		
抗坏血酸钠			0.02			0.02	
pH	3.03	2.5	4.46	4.16	2.56	3.02	3

[0247] 实施例6:纳洛酮制剂的稳定性测试

[0248] 表11中列出的制剂在40℃和55℃±2℃,75%±5%相对湿度下持续8周进行稳定性测试。在55℃下在零、一周、两周、三周、四周以及在40℃下,在零、四周收集稳定性数据。使用具有紫外检测器的高效液相色谱进行测定和杂质检测。所述测定在288nm下进行并表示为初始浓度的%。在240nm对所有杂质进行分析并表示为%面积。表12A至12G和13A至13C中以每种制剂占总杂质的量的面积百分比列出了特定杂质的量。“BQL”是指“低于可量化极限”,“ND”是指“未检测到”。“Ppm”是指百万分率。

[0249] 表12A至12G.在55℃下储存的液体纳洛酮喷雾制剂的稳定性数据

[0250] 12A.在55℃储存的对照制剂的稳定性

[0251]

纳洛酮	RRT	T=0	1 周 55℃
含量 (%)		100	101.48
杂质 C	0.66	ND	ND
杂质 A	0.83	0.15	0.15
杂质 F	0.93	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND
杂质 E	3.20	0.07	0.62
杂质 B	3.40	ND	ND
不明杂质	0.49	-	0.07
	0.59	-	0.12
总杂质		0.22%	0.96%

[0252] 12B.在55℃储存的制剂#2AF(含抗坏血酸钠和乙二胺四乙酸二钠二水合物)的稳定性

[0253]

纳洛酮	RRT	T=0	1 周	2 周	3 周	4 周
pH		4.469	4.21	4.239	4.02	4.224
含量 (%)		100	99.6	101.48	98.07	98.00
杂质 C	0.66	ND	BQL	BQL	BQL	BQL
杂质 A	0.83	BQL	0.09	0.28	0.27	0.18%
杂质 F	0.93	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 E	3.20	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 B	3.40	ND	ND	ND	ND	ND
不明杂质	0.33	-	-	0.07	0.1	0.13
	0.49	-	-	0.05	0.07	0.07%
	0.56	-	0.08	0.08	0.09	0.08
	0.59	-	0.07	0.12	0.14	0.14
	3.90	-	0.09	0.15	0.13	0.14
总杂质		0.00%	0.33%	0.82%	0.80%	0.74%

[0254] 12C. 在55℃储存的制剂#3AF (乙二胺四乙酸二钠二水合物) 的稳定性

[0255]

纳洛酮	RRT	T=0	1 周	2 周	3 周	4 周
pH		4.16	4.23	4.168	3.94	4.33
含量 (%)		100	100.5	100.7	98.03	98.63
杂质 C	0.66	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 A	0.83	BQL	BQL	0.21	0.18	0.07
杂质 F	0.93	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 E	3.20	0.13	0.11	0.09	0.09	0.08
杂质 B	3.40	ND	ND	ND	ND	ND
不明杂质	0.33	-	-	0.11	0.12	0.18
	0.49	-	-	0.09	0.1	0.11%
	0.59	ND	0.12	0.11	0.14	0.15
	3.67	-	-	-	-	0.07
	3.90	-	0.08	0.14	0.13	0.13
总杂质		0.13%	0.31%	0.72%	0.76%	0.79%

[0256] 12D. 在55℃储存的制剂#4AF (乙二胺四乙酸二钠二水合物和L-半胱氨酸盐酸盐) 的稳定性

[0257]

纳洛酮	RRT	T=0	1 周	2 周	3 周	4 周
pH		2.56	2.5	2.44	2.38	2.413
含量 (%)		100	98.5	100.03	97.87	98.59
杂质C	0.66	ND	ND	0.13	0.11	0.09%
杂质A	0.83	BQL	ND	0.22	0.29	0.17%

杂质F	0.93	ND	ND	ND	ND	ND
杂质D	1.14	ND	ND	ND	ND	ND
杂质E	3.20	ND	ND	ND	ND	ND
杂质B	3.40	ND	ND	ND	ND	ND
不明杂质	0.56	ND	ND	0.05	0.07	0.06
总杂质		0.00%	0.00%	0.40%	0.47%	0.32%

[0258] 12E. 在55℃储存的制剂#5AF (乙二胺四乙酸二钠二水合物和抗坏血酸钠) 的稳定性

[0259]

纳洛酮	RRT	T=0	1周	2周
pH		NP	NP	3.185
含量(%)		100	98.37	98.12
杂质C	0.66	ND	BQL	BQL
杂质A	0.83	0.15	0.18	0.11
杂质F	0.93	ND	ND	ND
杂质D	1.14	ND	ND	ND
杂质E	3.20	0.07	0.16	0.12
杂质B	3.40	ND	ND	ND
总杂质		0.22%	0.34%	0.23%

[0260] 12F. 在55℃储存的制剂#6AF (乙二胺四乙酸二钠二水合物) 的稳定性

[0261]

纳洛酮	RRT	T=0	1周	2周	3周	4周
pH		3.013	3.443	3.132	3.241	3.21
含量(%)		100.00%	98.34%	98.36%	98.34%	100.07%
杂质C	0.66	0.10%	0.10%	0.21%	0.13%	0.13%
杂质A	0.83	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
杂质F	0.93	ND	ND	ND	ND	ND
杂质D	1.14	ND	0.83 ppm	1.79 ppm	1.74 ppm	ND
杂质E	3.20	0.15%	0.15%	0.15%	0.17%	0.17%
杂质B	3.40	ND	ND	ND	ND	ND
不明杂质	0.49	-	-	0.06%	0.06%	0.12%
	0.77	-	-	BQL	BQL	0.05%
总杂质		0.25%	0.25%	0.42%	0.36%	0.47%

[0262] 12G. 在55℃储存的制剂#1AF (乙二胺四乙酸二钠二水合物) 的稳定性

[0263]

纳洛酮	RRT	T=0	1 周	2 周	3 周	4 周
pH		2.505	2.907	2.581	2.616	2.62
含量 (%)		100.00%	107.80%	100.51%	100.17%	102.39%
杂质 C	0.66	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.09%
杂质 A	0.83	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
杂质 F	0.93	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 D	1.14	NP	0.95 ppm	1.25 ppm	1.59 ppm	ND
杂质 E	3.20	0.15%	0.14%	0.15%	0.16%	0.18%
杂质 B	3.40	ND	ND	ND	ND	ND
不明杂质	0.06	0.13%	0.13%	0.13%	0.13%	ND
	0.49	-	-	0.08%	0.06%	0.05%
	4.63	ND	ND	ND	BQL	ND
总杂质		0.38%	0.37%	0.46%	0.45%	0.32%

[0264] 在55℃下四周后,本发明的液体纳洛酮制剂含有少于0.8%的总杂质。这与对照制剂形成鲜明对比,对照制剂在55℃下1周后含有0.96%杂质。具体地,含有抗坏血酸钠或乙二胺四乙酸二钠二水合物的制剂在四周后显现出较低的杂质。另外,含有乙二胺四乙酸二钠二水合物的制剂非常稳定。

[0265] 表13A至13C.在40℃,75%相对湿度下储存的液体纳洛酮喷雾制剂的稳定性数据

[0266] 13A.在40℃,75%相对湿度下储存的制剂#2AF (含抗坏血酸钠和乙二胺四乙酸二钠二水合物)的稳定性

[0267]

纳洛酮	RRT	T=0	4 周
pH		4.469	4.394
含量 (%)		100	98.12
杂质 C	0.66	ND	0.06
杂质 A	0.83	BQL	0.12
杂质 F	0.93	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND
杂质 E	3.20	ND	ND
杂质 B	3.40	ND	ND
不明杂质	0.49	ND	0.06
	0.59	ND	0.06
	3.90	ND	0.14
总杂质		0.00%	0.44%

[0268] 13B.在40℃,75%相对湿度下储存的制剂#3AF (乙二胺四乙酸二钠二水合物)的稳定性

[0269]

纳洛酮	RRT	T=0	4 周
pH		4.16	4.596
含量 (%)		100	99.69
杂质 C	0.66	ND	ND
杂质 A	0.83	BQL	BQL
杂质 F	0.93	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND
杂质 E	3.20	0.13	ND
杂质 B	3.40	ND	ND
不明杂质	0.59	ND	0.11
	3.90	ND	0.11
总杂质		0.13%	0.22%

[0270] 13C. 在40℃, 75%相对湿度下储存的制剂#4AF (乙二胺四乙酸二钠二水合物和L-半胱氨酸盐酸盐) 的稳定性

[0271]

纳洛酮	RRT	T=0	4周
pH		2.56	2.502
含量 (%)		100	97.08
杂质C	0.66	ND	ND
杂质A	0.83	BQL	BQL
杂质F	0.93	ND	ND
杂质D	1.14	ND	ND
杂质E	3.20	ND	ND
杂质B	3.40	ND	ND
总杂质		0.00%	0.00%

[0272] 在40℃下四周后, 本发明的纳洛酮制剂含有少于0.45%的总杂质。

[0273] 实施例7: 冷冻/解冻测试

[0274] 为了进一步确定制剂#1AF和#6AF的稳定性, 对制剂进行标准的冷冻/解冻稳定性测试。结果如下“表14. 制剂#1AF和#6AF在冷冻/解冻测试中的稳定性”。

[0275] 表14. 制剂#1AF和#6AF在冷冻/解冻测试中的稳定性

[0276]

制 剂 #1AF 至#6AF	药 物	t=0	循环 1, -20℃	循环 1, 25℃	循环 2, -20℃	循环 2, 25℃	循环 3, -20℃	循环 3, 25℃
观 测 日期:		3/12/2015	3/16/2015	3/18/2015	3/20/2015	3/22/2015	3/24/2015	3/26/2015
物 理 外观	澄 清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
颜色	无 色	无色	无色	无色	无色	无色	无色	无色

[0277] 在几次冷冻和解冻循环后,纳洛酮制剂#1AF至#6AF是透明和无色的。该研究进一步证明了制剂的稳定性。

[0278] 实施例8:液滴测试

[0279] 为了确定制剂#1AF的喷雾曲线,对其进行标准化的液滴测试。如前所述,舌下和鼻内喷雾液滴的最佳粒径为直径20至约200微米。希望制剂具有接近20的液滴尺寸,因为这增加了表面积并且增加的表面积暴露是有助于高生物利用度的一个因素。舌下和鼻内制剂应该能够在整个保质期内保持一致的液滴尺寸。

[0280] 使用本领域技术人员已知的标准激光分析程序进行液滴分析。液滴尺寸分布(Dv10、Dv50、Dv90和跨度(Span)在两个距离,3cm和6cm处测试)。Dv10是指获得总体积的10%的液滴尺寸;Dv50是指获得总体积的50%的液滴尺寸;Dv90是指获得总体积的90%的液滴尺寸;跨度是指分布范围(Dv90-Dv10)/Dv50;%RSD是指相对标准偏差百分比。这些测试的结果可以在下面的表15至20中看到。在测试期间申请人发现,本发明的制剂产生用于舌下和鼻内给药的合适的液滴尺寸。测试还显示,当用喷雾泵施用,制剂剂量保持一致。

[0281] 表15. 纳洛酮喷雾制剂#1AF的喷雾曲线,3cm处的粒径

[0282]

制剂 #1AF		粒径				
		DV(10)	DV(50)	DV(90)	%<10μ	跨度
3 cm	动作 1	13.16	26.23	63.21	2.792	1.908
	动作 2	11.52	27	90.85	6.547	2.939
	动作 3	12.95	28.39	144	3.505	4.615
	平均值	12.54	27.21	99.4	4.281	3.15

[0283] 表16. 纳洛酮喷雾制剂#1AF的喷雾曲线,6cm处的粒径

[0284]

制剂 #1AF		粒径				
		DV(10)	DV(50)	DV(90)	%<10μ	跨度
6 cm	动作 1	20.18	32.51	53.9	1.198	1.037
	动作 2	18.02	31.45	58.48	0.024	1.286
	动作 3	16.81	33.44	77.92	1.799	1.828
	平均值	18.34	32.47	63.4	1.007	1.38

[0285] 表17. 纳洛酮喷雾制剂#1AF的喷雾曲线,3cm处的喷雾模式

[0286]

制剂 #1AF		喷雾模式		
		Dmin (mm)	Dmax (mm)	椭圆率
3 cm	动作 1	26.5	41.3	1.557
	动作 2	24.8	43.5	1.751
	动作 3	29	40.6	1.402
	平均值	26.8	41.8	1.570

[0287] 表18. 纳洛酮喷雾制剂#1AF的喷雾曲线,6cm处的喷雾模式

制剂 #1AF		喷雾模式		
		Dmin (mm)	Dmax (mm)	椭圆率
6 cm	动作 1	52.6	68.6	1.304
	动作 2	40.3	61.4	1.524
	动作 3	47.5	59.7	1.256
	平均值	46.8	63.2	1.361

[0289] 表19. 纳洛酮喷雾制剂#1AF的喷雾曲线, 3cm处的喷雾形态数据

制剂 #1AF		喷雾形态	
		宽度 (mm)	角度 (°)
3 cm	动作 1	39.7	66.7
	动作 2	37.7	64.3
	动作 3	33.5	58
	平均值	37.0	63.0

[0291] 表20. 纳洛酮喷雾制剂#1AF的喷雾曲线, 6cm处的喷雾形态数据

制剂 #1AF		喷雾形态	
		宽度 (mm)	角度 (°)
6 cm	动作 1	63	54.9
	动作 2	67.1	58.3
	动作 3	68	59
	平均值	66.0	57.4

[0293] 从表15至20中可以看出, 本发明的制剂#1AF提供了优异的喷雾形态和喷雾模式。

[0294] 实施例9. 其他的纳洛酮液体制剂的制备

[0295] 为了制备纳洛酮液体制剂, 称量如“表21. 制剂#8A、#9A、#7AF和#8AF的组分”中所示的组分。将组分混合直至形成澄清溶液。

[0296] 草莓调味剂用作调味剂的来源。

[0297] 表21. 制剂#8A、#9A、#7AF和#8AF的组分

[0298]

制剂	对照	#8A	#9A	#7AF	#8AF
纳洛酮	2.44	10.419	10.265	4.4196	4.4196
水 (USP)	37.56	29.506	31.324	94.769	94.779
乙醇	55	55	50		
丙二醇	5	5	5		
L-薄荷醇		0.05	0.5		
BKC			0.01	0.01	
氯化钠				0.8	0.8
调味剂			0.08		
乙二胺四乙酸二钠二水合物		0.005	0.001	0.001	0.001
三氯蔗糖			0.8		
辛酸			2		
抗坏血酸钠		0.02	0.02		

[0299] pH-4.5±0.2

[0300] 实施例10.其他的纳洛酮鼻喷雾制剂的制备

[0301] 为了制备纳洛酮液体制剂,称量如下表22、23和24中所示的组分。将组分混合直至形成澄清溶液。

[0302] 表22.稳定的纳洛酮鼻喷雾制剂

[0303]

	#10A	#11A	#12A	#13A	#14A	#15A	#16A
纳洛酮	9.49	8.85	8.75	8.57	4.0	8.75	8.75
水 (USP)	35.505	66.14	71.135	79.31	83.88	81.135	81.135
乙醇	50.0	20.0	10.0	2.0	2.0	10.0	10.0
丙二醇	5.0	5.0	10.0	10.0	10.0	-	-
EDTA	0.005	0.01	0.015	0.02	0.02	0.015	0.015
对羟基苯甲酸甲酯	-	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
pH	4.5±0.1	4.5±0.1	4.5±0.1	4.5±0.1	4.5±0.1	4.5±0.1	3.0±0.1

[0304] 表23.稳定的纳洛酮鼻喷雾制剂

[0305]

	#17A	#18A	#19A	#20A
纳洛酮	2.405	2.52	4.788	4.477
水 (USP)	42.594	72.738	40.207	40.513
乙醇	50.0	20.0	50.0	20.0
丙二醇	5.0	5.0	5.0	5.0
EDTA	0.005	0.01	0.005	0.01
pH	4.5±0.1	4.5±0.1	4.5±0.1	4.5±0.1

[0306] 表24.稳定的无醇纳洛酮鼻喷雾制剂

[0307]

	#9AF	10AF	#11AF	#12AF
纳洛酮	4.83	4.4	8.55	4.0

水 (USP)	95.02	90.495	81.33	85.88
丙二醇	—	5.0	10.0	10.0
EDTA	0.05	0.005	0.02	0.02
对羟基苯甲酸甲酯	0.1	0.1	0.1	0.1
pH	3.0±0.1	4.5±0.1	4.5±0.1	4.5±0.1

[0308] 数值 = %w/w

[0309] 表22、23和24的所有制剂在混合时都是稳定的。表22、23和24的制剂与现有技术的纳洛酮鼻喷雾制剂不同,因为表22、23和24的制剂不含等渗剂,特别是氯化钠,缓冲剂,特别是柠檬酸,抗微生物剂,特别是苯甲醇或苯扎氯铵。此外,表22、23和24的制剂含有浓度不大于0.05%w/w的EDTA。

[0310] 表25. 制剂#9A和#8A在冷冻/解冻测试中的稳定性

[0311]

制剂	药物	t=0	循环 1, 20°C	循环 1, 40 °C	循环 2, 20°C	循环 2, 40 °C	循环 3, 20°C	循环 3, 40°C
观测日期:		1/12/2016	1/14/2016	1/16/2016	1/18/2016	1/20/2016	1/22/2016	3/ 24/2015
物理外观	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
颜色	无色	无色	无色	无色	无色	无色	无色	无色

[0312] 在几次冷冻和解冻循环后,纳洛酮制剂#8A和#9A是透明和无色的。该研究进一步证明了制剂的稳定性。

[0313] 实施例11:液滴测试

[0314] 为了确定制剂#9A的喷雾曲线,对其进行标准化的液滴测试。如前所述,舌下和鼻内喷雾液滴的最佳粒径为直径20至约200微米。希望制剂具有接近20的液滴尺寸,因为这增加了表面积并且增加的表面积暴露是有助于高生物利用度的一个因素。舌下和鼻内制剂应该能够在整个保质期内保持一致的液滴尺寸。

[0315] 使用本领域技术人员已知的标准激光分析程序进行液滴分析。液滴尺寸分布(Dv10、Dv50、Dv90和跨度(Span)在两个距离,3cm和6cm处测试)。Dv10是指获得总体积的10%的液滴尺寸;Dv50是指获得总体积的50%的液滴尺寸;Dv90是指获得总体积的90%的液滴尺寸;跨度是指分布范围(Dv90-Dv10)/Dv50;%RSD是指相对标准偏差百分比。这些测试的结果可以在下面的表26至41中看到。在测试期间申请人发现,本发明的制剂产生用于舌下和鼻内给药的合适的液滴尺寸。测试还显示,当用喷雾泵施用,制剂剂量保持一致。

[0316] 表26. 纳洛酮喷雾制剂#9A的喷雾曲线,3cm处的粒径

制剂 #9A		粒径				
		DV(10)	DV(50)	DV(90)	%<10μ	跨度
3 cm	动作 1	23.06	44.28	99.7	0	1.731
	动作 2	22.08	44.34	104.4	0.661	1.856
	动作 3	22.27	55.05	107.5	1.012	2.82
	平均值	22.47	47.89	103.9	0.558	2.14

[0318] 表27. 纳洛酮喷雾制剂#9A的喷雾曲线,6cm处的粒径

制剂 #9A	粒径				
	DV(10)	DV(50)	DV(90)	%<10 μ	跨度
6 cm	动作 1	28.54	51.29	91.87	2.113
	动作 2	25.75	50.01	103.7	1.594
	动作 3	31.99	51.77	85	0
	平均值	28.76	51.02	93.5	1.236

[0320] 表28. 纳洛酮喷雾制剂#9A的喷雾曲线, 3cm处的喷雾模式

制剂 #9A		喷雾模式		
		Dmin (mm)	Dmax (mm)	椭圆率
3 cm	动作 1	14.7	22.7	1.544
	动作 2	14.4	21.8	1.517
	动作 3	15.2	20.9	1.372
	平均值	14.8	21.8	1.478

[0322] 表29. 纳洛酮喷雾制剂#9A的喷雾曲线, 6cm处的喷雾模式

制剂 #9A		喷雾模式		
		Dmin (mm)	Dmax (mm)	椭圆率
6 cm	动作 1	23.5	30.4	1.291
	动作 2	24.5	41.8	1.707
	动作 3	20.5	32.7	1.597
	平均值	22.8	35.0	1.532

[0324] 表30. 纳洛酮喷雾制剂#9A的喷雾曲线, 3cm处的喷雾形态数据

制剂 #9A		喷雾形态	
		宽度 (mm)	角度 (°)
3 cm	动作 1	22.5	39.9
	动作 2	15.5	28.6
	动作 3	25.7	44.3
	平均值	21.2	37.6

[0326] 表31. 纳洛酮喷雾制剂#9A的喷雾曲线, 6cm处的喷雾形态数据

制剂 #9A		喷雾形态	
		宽度 (mm)	角度 (°)
6 cm	动作 1	26.4	24.3
	动作 2	25	23.3
	动作 3	37.6	33.2
	平均值	29.7	26.9

[0328] 表32. 纳洛酮喷雾制剂#10A的喷雾曲线, 3cm处的粒径

[0329]

制剂 # 10A		粒径				
		DV(10)	DV(50)	DV(90)	%<10μ	跨度
3 cm	动作 1	19.84	46.86	112.10	3.744	2.011
	动作 2	21.21	48.69	110.70	2.503	1.837
	平均值	20.53	47.77	111.40	1.924	3.124

[0330] 表33. 纳洛酮喷雾制剂#10A的喷雾曲线, 3cm处的喷雾模式

制剂 # 10A		喷雾模式			椭圆率
		Dmin (mm)		Dmax (mm)	
3 cm	14.6	18.4		14.6	1.261
	14.1	17.9		14.1	1.265
	15.1	17.9		15.1	1.182
	14.6	18.1		14.6	1.2

[0332] 表34. 纳洛酮喷雾制剂#10A的喷雾曲线, 6cm处的喷雾模式

制剂 # 10A		喷雾模式		
		Dmin (mm)	Dmax (mm)	椭圆率
6 cm	动作 1	23.7	29.8	1.259
	动作 2	20.2	31.6	1.566
	动作 3	22.0	32.0	1.453
	平均值	22.0	31.20	1.40

[0334] 表35. 纳洛酮喷雾制剂#10A的喷雾曲线, 3cm处的喷雾形态数据

制剂 # 10A		喷雾形态	
		宽度 (mm)	角度 (°)
3 cm	动作 1	36.7	19.97
	动作 2	36.82	19.97
	平均值	36.76	19.97

[0336] 表36. 纳洛酮喷雾制剂#10A的喷雾曲线, 6cm处的喷雾形态数据

制剂 #10A		喷雾形态	
		宽度 (mm)	角度 (°)
6 cm	动作 1	27.23	29.29
	动作 2	21.96	23.3
	平均值	24.60	26.30

[0338] 表37. 纳洛酮喷雾制剂#11A的喷雾曲线, 3cm处的粒径

[0339]	制剂 # 11A	粒径				
		DV(10)	DV(50)	DV(90)	%<10 μ	跨度
3 cm	动作 1	15.7	38.14	90.81	4.56	1.969
	动作 2	15.11	37.9	86.75	5.09	1.89
	平均值	15.405	38.02	88.78	4.83	1.93

[0340] 表38. 纳洛酮喷雾制剂#11A的喷雾曲线, 3cm处的喷雾模式

[0341]	制剂 # 11A	喷雾模式		
		Dmin (mm)	Dmax (mm)	椭圆率
3 cm	动作 1	15.9	22.4	1.410
	动作 2	18.8	20.4	1.086
	动作 3	16.2	22.5	1.392
	平均值	16.9	21.8	1.30

[0342] 表39. 纳洛酮喷雾制剂#11A的喷雾曲线, 6cm处的喷雾模式

[0343]	制剂 # 11A	喷雾模式		
		Dmin (mm)	Dmax (mm)	椭圆率
6 cm	动作 1	20.8	29.4	1.411
	动作 2	20.8	31.1	1.495
	动作 3	23.1	31.8	1.376
	平均值	21.6	30.8	1.40

[0344] 表40. 纳洛酮喷雾制剂#11A的喷雾曲线, 3cm处的喷雾形态数据

[0345]	制剂 # 11A	喷雾形态	
		宽度 (mm)	角度 (°)
3 cm	动作 1	31.30	19.98
	动作 2	36.63	19.97
	平均值	33.97	19.98

[0346] 表41. 纳洛酮喷雾制剂#11A的喷雾曲线, 6cm处的喷雾形态数据

[0347]	制剂 #11A	喷雾形态	
		宽度 (mm)	角度 (°)
6 cm	动作 1	21.1	16.98
	动作 2	21.22	22.64
	平均值	21.16	19.81

[0348] 从表26至41中可以看出, 本发明的制剂#9A、#10A和11A提供了优异的喷雾形态形状和喷雾图案。

[0349] 实施例12. 药代动力学分析

[0350] 使用本说明书的实施例9, 表21中描述的纳洛酮制剂。对于制剂#7AF和#8AF, 施用4mg剂量。对于制剂#8A和#9A, 施用16mg剂量。

[0351] 药代动力学和生物利用度分析

[0352] 方案是单剂量交叉研究。向每只体重约四十千克的五只健康雄性尤卡坦小型猪舌下施用表21的制剂。小型猪禁食过夜并且在给药后四小时。给药后进行一周的清洗期。在给药前和给药后的1、3、5、7、10、15、30分钟,1、2、4、8和24小时取血样。通过液相色谱-串联质谱法测量血液样品的纳洛酮浓度。

[0353] 计算以下药代动力学参数:血浆中的峰浓度 (C_{max}) 和从时间零到最后可定量浓度的时间 (AUC_{0-t}) 的浓度-时间曲线下的面积。

[0354] 结果和结论

[0355] 表42中显示了本发明表21中纳洛酮制剂的药代动力学和统计学分析结果。

[0356] 表42. 在禁食条件下舌下施用单剂量的4mg和16mg纳洛酮制剂

[0357] 给尤卡坦小型猪后纳洛酮的药代动力学参数的总结

[0358]

参数*	#7AF	#8AF	#8A	#9A	#9A (重复)
C_{max} (ng/mL)	8.9 ± 2.2	6.8 ± 2.2	26.3 ± 1.8	86.4 ± 2.4	58.6 ± 2.8
Conc. @ 1 min (ng/mL)	NA	0.1	NA	24.2	NA
Conc. @ 3 min (ng/mL)	0.2	0.3	5	68.5	12.9
Conc. @ 5 min (ng/mL)	1.4	1.9	6.3	62.7	36.9
Conc. @ 7 min (ng/mL)	1.6	2.6	9.1	28.8	50.5
$AUC_{(0-t)}$ (ng*min/mL)	746.2 ± 2.2	432.3 ± 2.0	2382.5 ± 2.0	3108.5 ± 2.2	3564.8 ± 2.8
$AUC @ 15 \text{ min}$ (ng*min/mL)	41.6	38	188.2	615.8	515.6
$AUC @ 30 \text{ min}$ (ng*min/mL)	151.8	106.8	504.4	987.4	1063.3

*几何平均数± 几何标准差。样本数为5。

[0359] 制剂#9A和#8A的峰值平均纳洛酮浓度显著高于#8AF和#7AF。另外,制剂#9A和#8A的从时间零到最后可定量浓度的时间的浓度-时间曲线下的面积显著高于制剂#8AF和#7AF。为了确定该结果是否基于制剂#9A和#8A中的纳洛酮剂量相对于#8AF和#7AF的四倍增加,将几何平均值归一化至4mg剂量。参见图1。即使在标准化之后,相似的模式仍然存在。此外,制剂#9A的峰值平均纳洛酮浓度显著高于#8A,这不能通过剂量来解释,因为制剂#9A和#8A分别以16mg剂量施用。

[0360] 另外,制剂#9A在给药3分钟内达到其峰值平均纳洛酮浓度的约80%。相比之下,制剂#8A在7分钟内仅达到其峰值平均纳洛酮浓度的35%,#8AF在7分钟内达到38%,#7AF在7分钟内达到19%。在类似的比较制剂#9A中,在给药15分钟内达到其 $AUC_{(0-t)}$ 的19%,#8A在15分钟内达到7.9%,#8AF在15分钟内达到8.8%,#7AF在15分钟内达到5.6%。

[0361] 在含有共溶剂的制剂中施用纳洛酮产生了优异的生物利用度。将制剂#9A和#8A与#8AF和#7AF进行比较。此外,添加渗透增强剂如辛酸和BKC使得生物利用度进一步提高。将制剂#9A与#8A以及将#7AF与#8AF进行比较。

[0362] 实施例13. 其他的纳洛酮制剂的稳定性测试

[0363] 来自上表21的制剂#9A、#10A和11A在25℃/60%RH±5%，40℃/75%±5%相对湿度以及55℃±2℃下进行稳定性测试。在预定时间点收集稳定性数据。使用具有紫外检测器的高效液相色谱进行测定和杂质加测。所述测定在288nm下进行并表示为初始浓度的%。在240nm下对所有杂质进行分析并表示为%面积。表43A至I中以每种制剂占总杂质的量的面积百分比列出了特定杂质的量。

[0364] 表43A. 在25℃±2℃/60%±5%RH储存的制剂#9A的稳定性数据

[0365]

纳洛酮	RRT	T=0	4 周	3 个月	6个月
物理外观 (清晰度, 颜色)		澄清, 无色	澄清, 无色	澄清, 无色	澄清, 浅黄色
含量 (%)		100	98.7	99.01	98.89
杂质 C	0.53	ND	0.01	ND	ND
杂质 A	0.63	0.02	0.03	0.02	0.04
杂质 F	0.93	ND	ND	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND	ND	ND
杂质 E	1.42	0.05	0.02	0.02	0.03
杂质 B	1.87	ND	ND	ND	ND
不明杂质	0.90	ND	ND	0.07	0.04
	1.48	ND	0.01	0.05	0.1
总杂质		0.07%	0.07%	0.16%	0.21%

[0366] ND=未检测到

[0367] ppm=百万分率

[0368] 表43B. 在40℃±2℃/75%±5%RH储存的制剂#9A的稳定性数据

[0369]

纳洛酮	RRT	T=0	4 周	3 个月	6 个月
物理外观 (清晰度, 颜色)		澄清, 无色	澄清, 淡黄色	澄清, 淡褐黄色	澄清, 淡褐黄色
含量 (%)		100	99.09	98.63	98.08
杂质 C	0.53	ND	0.01	0.01	0.02
杂质 A	0.63	0.02	0.04	0.06	0.16
杂质 F	0.93	ND	ND	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND	ND	ND
杂质 E	1.42	0.05	0.01	0.01	0.02
杂质 B	1.87	ND	ND	ND	ND
不明杂质	0.56	ND	0.05	0.04	0.10
	0.71	ND	0.04	0.03	0.06
	0.79	ND	ND	0.01	0.05
	0.90	ND	ND	0.05	ND
	1.23	ND	ND	ND	0.05
	1.27	ND	ND	0.02	0.05
	1.48	ND	0.07	0.14	0.21
	1.56	ND	ND	ND	0.07
	1.84	ND	ND	0.05	0.02
总杂质		0.07%	0.22%	0.42%	0.81%

[0370] ND=未检测到

[0371] ppm=百万分率

[0372] 表43C. 在55°C ± 2°C 储存的制剂#9A的稳定性数据

[0373]

纳洛酮	RRT	T=0	4 周	6 周	8 周
物理表观 (清晰度, 颜色)		澄清, 无色	澄清, 黄色	澄清, 黄色	澄清, 黄色
含量 (%)		100	97.28	97.28	94.28
杂质 C	0.53	ND	0.03	0.03	0.04
杂质 A	0.63	0.02	0.21	0.28	0.39
杂质 F	0.93	ND	ND	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	9.36 ppm	ND	ND
杂质 E	1.42	0.05	0.05	0.05	0.05
杂质 B	1.87	ND	ND	ND	ND
不明杂质	0.56	ND	0.13	0.14	0.19
	0.71	ND	0.06	0.07	0.06
	0.79	ND	0.08	0.11	0.19
	1.13	ND	0.01	0.05	0.05
	1.23	ND	0.04	0.06	0.08
	1.30	ND	ND	ND	0.06
	1.38	ND	0.02	0.06	0.12
	1.48	ND	0.11	0.12	0.13
	1.54	ND	0.06	0.07	0.15
	1.66	ND	0.03	0.05	ND
总杂质		0.07%	0.83%	1.09%	1.51%

[0374] 表43D. 在 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \pm 5\%\text{RH}$ 储存的制剂#10A的稳定性数据

[0375]

纳洛酮	RRT	T=0	4 周	8 周
物理表观 (清晰度, 颜色)		澄清, 无色	澄清, 无色	澄清, 无色
含量 (%)		100	98.9	101.55
纳洛酮 N-氧化物		ND	ND	ND
杂质 C	0.53	ND	ND	ND
杂质 A	0.63	ND	ND	ND
杂质 F	0.93	ND	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND	ND
杂质 E	1.42	0.05	0.04	0.04
杂质 B	1.87	ND	ND	ND
	1.07	0.07	0.08	0.1
	1.50	ND	0.07	0.11
总杂质		0.12%	0.19%	0.25%

[0376] 表43E. 在 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%\text{RH}$ 储存的制剂#10A的稳定性数据

[0377]

纳洛酮	RRT	T=0	4 周	8 周
物理表观 (清晰度, 颜色)		澄清, 无色	澄清, 无色	澄清, 无色
含量 (%)		100	100.65	99.4
纳洛酮 n-氧化物		ND	0.02	NP
杂质 C	0.53	ND	ND	ND
杂质 A	0.63	ND	0.01	ND
杂质 F	0.93	ND	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND	NP
杂质 E	1.42	0.05	0.04	0.14
杂质 B	1.87	ND	ND	ND
不明杂质	0.71	0.01	0.05	0.03
	1.07	0.07	0.05	0.08
	1.50	ND	0.14	0.21
总杂质		0.13%	0.31%	0.46%

[0378] 表43F. 在55℃±2℃储存的制剂#10A的稳定性数据

[0379]

纳洛酮	RRT	T=0	1 周	2 周	4 周	8 周
物理表观 (清晰度, 颜色)		澄清, 无色	澄清, 无色	澄清, 淡黄色	澄清, 黄色	澄清, 黄色
含量 (%)		100	98.11	98.89	99.96	100.34
纳洛酮 n-氧化物		ND	ND	0.05	0.03	NP
杂质 C	0.53	ND	0.01	0.01	0.01	0.01
杂质 A	0.63	ND	0.02	0.02	0.03	0.03
杂质 F	0.93	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND	2.31 ppm	NP	NP
杂质 E	1.42	0.05	0.04	0.02	0.01	0.02
杂质 B	1.87	ND	ND	ND	ND	ND
不明杂质	0.56	ND	0.02	0.02	0.02	0.06
	0.71	0.01	0.05	0.03	0.02	0.03
	0.75	ND	ND	0.03	0.03	0.05
	1.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
	1.27	ND	ND	ND	0.04	0.08
	1.30	ND	ND	0.01	0.04	0.05
	1.39	ND	ND	0.02	0.03	0.05
	1.50	ND	0.1	0.14	0.17	0.18
总杂质		0.13%	0.31%	0.42%	0.50%	0.63%

[0380] 表43G. 在25℃±2℃/60%±5%RH储存的制剂#11A的稳定性数据

[0381]

纳洛酮	RRT	T=0	4 周	8 周
物理外观 (清晰度, 颜色)		澄清, 无色	澄清, 无色	澄清, 无色
含量 (%)		100	101.44	104.95
纳洛酮 n-氧化物		ND	ND	NP
杂质 C	0.53	ND	ND	ND
杂质 A	0.61	ND	ND	0.01
杂质 F	0.93	ND	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND	ND
杂质 E	1.42	0.03	0.09	0.03
杂质 B	1.87	ND	ND	ND
不明杂质	0.71	0.02	0.05	0.06
	1.07	0.07	0.1	0.1
	1.50	ND	0.02	0.04
总杂质		0.12%	0.17%	0.24%

[0382] 表43H. 在40°C ± 2°C / 75% ± 5%RH储存的制剂#11A的稳定性数据

[0383]

纳洛酮	RRT	T=0	4 周	8 周
物理外观 (清晰度, 颜色)		澄清, 无色	澄清, 无色	澄清, 无色
含量 (%)		100	100.39	101.31
纳洛酮 n-氧化物		ND	0.02	ND
杂质 C	0.53	ND	0.01	ND
杂质 A	0.61	ND	0.02	0.03
杂质 F	0.93	ND	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND	ND
杂质 E	1.42	0.03	0.05	0.04
杂质 B	1.87	ND	ND	ND
不明杂质	0.71	0.02	0.06	0.04
	1.07	0.07	0.05	0.06
	1.27	ND	ND	0.07
	1.50	ND	0.05	0.08
总杂质		0.12%	0.26%	0.32%

[0384] 表43I. 在55°C ± 2°C 储存的制剂#11A的稳定性数据

[0385]

纳洛酮	RRT	T=0	1 周	2 周	4 周	8 周
物理表观 (清晰度, 颜色)		澄清, 无色	澄清, 无色	澄清, 淡黄色	澄清, 淡黄色	澄清, 黄色
含量 (%)		100	98.48	102.74	101.14	103.18
纳洛酮 n-氧化物 (%)		ND	ND	0.04	0.02	NP
杂质 C	0.53	ND	ND	0.01	0.02	0.01
杂质 A	0.61	ND	0.03	0.04	0.05	0.07
杂质 F	0.93	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 D	1.14	ND	ND	3.18ppm		ND
杂质 E	1.42	0.03	0.04	0.02	0.02	0.04
杂质 B	1.87	ND	ND	ND	ND	ND
不明杂质	0.71	0.02	0.07	0.04	0.02	0.02
	1.07	0.07	0.09	0.07	0.06	0.09
	1.16	ND	ND	0.01	0.02	0.05
	1.30	ND	ND	0.02	0.05	0.03
	1.32	ND	ND	ND	0.01	0.06
	1.50	ND	0.01	0.05	0.10	0.13
	1.59	ND	ND	ND	0.02	0.05
	1.62	ND	ND	ND	0.01	0.07
	1.63	ND	ND	ND	ND	0.07
	1.73	ND	ND	0.02	0.03	0.05
总杂质		0.12%	0.24%	0.32%	0.43%	0.74%

[0386] ND=未检测到

[0387] ppm=百万分率

[0388] 数据表明制剂#9A、#10A和#11A表现出令人满意的稳定性,并且单个或总杂质没有显著增加。基于这些结果,含有0.02%w/w抗坏血酸钠作为抗氧化剂和0.001%乙二胺四乙酸二钠二水合物作为螯合剂的制剂是化学稳定的。另外,含有0.01%和0.005%乙二胺四乙酸二钠二水合物作为螯合剂的制剂是化学稳定的。

[0389] 实施例14. 纳洛酮喷雾制剂的鼻内和舌下给药方法

[0390] 方案设计的I期、开放标签、随机、单剂量、五向交叉研究。该研究评估了在禁食条件下鼻内或舌下给予单一8毫克和16毫克剂量的本发明制剂中的纳洛酮相对肌肉内给予单一0.4毫克剂量的纳洛酮的生物利用度。145名受试者被随机分配到5组中的一组,包括8毫克舌下剂量、16毫克舌下剂量、8毫克鼻内剂量、16毫克鼻内剂量和0.4毫克纳洛酮剂量。在给药前,给药后0.03、0.07、0.1、0.13、0.17、0.25、0.5、1、24、8和12小时采集血浆浓度。

[0391] 结果

[0392] 如下表31中所示,在施用后1小时测试的所有时间点,鼻内施用和舌下施用中的每一种均产生比肌肉内施用显著更高的血浆浓度。在给药后1小时测试的所有时间点,鼻内施用纳洛酮比舌下施用产生显著更高的血浆浓度。

[0393] 然而,在施用后2和4小时,鼻内施用16毫克纳洛酮的受试者中纳洛酮的平均血浆浓度显著低于舌下施用16毫克纳洛酮的受试者的平均血浆浓度。在施用8毫克剂量的纳洛酮的那些受试者中发现了相同的模式。

[0394] 此外,血浆中的峰值浓度 (C_{\max}) 和在剂量时间0至给药后1小时的浓度-时间曲线下的面积 (AUC) 遵循与上述平均血浆浓度完全相同的模式。

[0395] 表44. 8mg和16mg鼻内和舌下给药的平均血浆浓度

[0396]

参数*	8 mg SL	8 mg IN	16 mg SL	16 mg IN	0.4 mg IM
N	29	28	29	29	30
Conc. @ 0.03 h (ng/mL)	0.18 ± 0.29	6.19 ± 14.47	0.52 ± 0.8	9.29 ± 14.31	0.15 ± 0.29
Conc. @ 0.07 h (ng/mL)	0.62 ± 0.96	13.95 ± 19.06	1.69 ± 1.85	29.69 ± 28.01	0.36 ± 0.38
Conc. @ 0.1 h (ng/mL)	0.88 ± 0.94	18.75 ± 15.61	2.31 ± 2.08	46.34 ± 36.64	0.51 ± 0.41
Conc. @ 0.13 h (ng/mL)	1.17 ± 1.13	20.48 ± 13.11	3.16 ± 3.39	49.31 ± 33.98	0.58 ± 0.39
Conc. @ 0.17 h (ng/mL)	1.54 ± 1.1	19.96 ± 10.73	3.63 ± 3.83	45.77 ± 24.58	0.63 ± 0.36
Conc. @ 0.25 h (ng/mL)	1.98 ± 1.29	16.49 ± 6.71	4.39 ± 4.24	35.04 ± 13.23	0.69 ± 0.4
Conc. @ 0.5 h (ng/mL)	2.03 ± 1.28	9.88 ± 4.42	3.94 ± 2.96	22.35 ± 8.19	0.62 ± 0.22
Conc. @ 1 h (ng/mL)	1.61 ± 0.85	6.29 ± 2.7	2.96 ± 1.66	14.07 ± 5.61	0.51 ± 0.16
C_{\max} (ng/mL)	2.03	20.48	4.39	49.31	0.69
AUC @ 1h (ng*h/mL)	1.68	11.18	3.42	24.91	0.57

[0397] *平均值±标准差

[0398] SL表示舌下给药

[0399] IN表示鼻内给药

[0400] IM表示肌肉内给药

[0401] N表示测试的受试者数量

[0402] h表示小时。

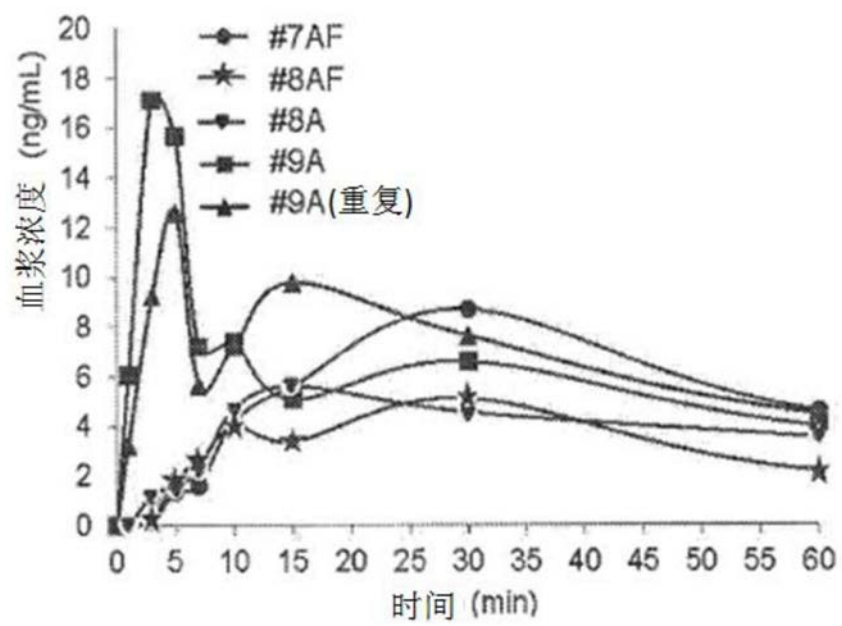


图1