

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390825** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.07.05

(22) Дата подачи заявки
2021.09.03

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИНФЕКЦИИ**

(31) **63/075,590; 63/119,237; 63/173,816;
63/230,191**

(32) **2020.09.08; 2020.11.30; 2021.04.12;
2021.08.06**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2021/074417**

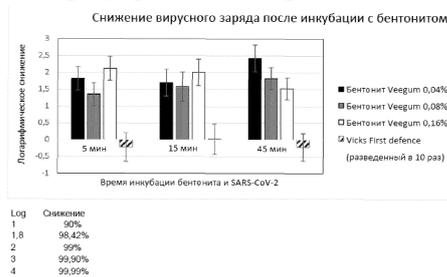
(87) **WO 2022/053412 2022.03.17**

(71) Заявитель:
АЛЬТАМИРА МЕДИКА, АГ (СН)

(72) Изобретатель:
Мейер Томас, Фаис Фабио (СН)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к водной композиции, содержащей мукоадгезивный полимер и частицы глины, и к способам лечения или предупреждения инфекции.



202390825

A1

A1

202390825

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577908EA/019

КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка заявляет приоритет заявки США с серийным номером 63/230191, поданной 6 августа 2021 г., заявки США с серийным номером 63/173816, поданной 12 апреля 2021 г., заявки США с серийным номером 63/119237, поданной 30 ноября 2020 г., и заявки США с серийным номером 63/075590, поданной 8 сентября 2020 г., содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Респираторные вирусные инфекции, такие как грипп и коронавирус, являются серьезными причинами респираторных заболеваний во всем мире. Ежегодно от гриппа в промышленно развитых странах умирает более 250000 человек. Пандемия 1918 г., которая, согласно оценкам, унесла жизни не менее двадцати миллионов человек во всем мире, была вызвана определенным штаммом вируса гриппа и характеризовалась как быстрой передачей, так и тяжелыми симптомами.

[0003] Даже без пандемии гриппозная инфекция представляет как риск для здоровья, так и затраты в сфере здравоохранения. В среднем каждый год от 5% до 20% населения США заболевают гриппом (обычно называемым «гриппом»). Более 100000 человек госпитализируют с осложнениями гриппа, и примерно 36000 человек умирают. Некоторые люди, такие как пожилые люди, маленькие дети и люди с определенными заболеваниями (например, люди с ослабленным иммунитетом), подвержены высокому риску серьезных осложнений гриппа.

[0004] Вирусы гриппа А и В ежегодно вызывают сезонные эпидемии гриппа. В течение сезона гриппа различные типы (А и В) и подтипы вирусов гриппа А могут циркулировать среди населения и вызывать заболевания. Особой проблемой для стратегий лечения является тот факт, что вирусы гриппа постоянно изменяются в результате процесса, называемого «антигенным дрейфом». Таким образом, вакцина, которая могла быть полезной в прошлом году, может оказаться менее эффективной или неэффективной в этом году.

[0005] Совсем недавно пандемия коронавируса 2019-2020 гг. в 2019 г. (COVID-19) была вызвана коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). Вспышка была впервые выявлена в Ухане, провинция Хубэй, Китай, в декабре 2019 г. и 11 марта 2020 года была признана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией. По состоянию на ноябрь 2020 г. в мире было зарегистрировано более 62 миллионов случаев COVID-19, в результате которых погибло более 1,4 миллиона человек.

[0006] Давно существует потребность в устройствах, композициях и других средствах лечения, которые будут эффективно предупреждать или подавлять передачу инфекционных заболеваний. Попытки решить данную проблему включают ношение

масок или респираторов, а также избегание или помещение на карантин людей или животных, которые, как известно или ожидаются, болеют или являются переносчиками микроорганизмов. Такие подходы распространены в определенных странах, где маски носят люди, сталкивающиеся с загрязненной средой, например, в общественном транспорте или в местах массового скопления людей.

[0007] Хотя существуют многочисленные решения для уничтожения микроорганизмов после их контакта с человеком или животным, эффективность таких решений зависит от быстрого распознавания контакта с микроорганизмом и применения бактерицидной композиции до того, как микроорганизм прикрепится к слизистой оболочке, в результате чего он попадет в организм и инфицирует индивидуума. Например, мытье антибактериальным мылом может быть эффективным для уничтожения микроорганизмов на руках; однако человеку очень легко ненамеренно коснуться загрязненной поверхности и поднести руки к области или в область рта или носа, прежде чем вымыть руки.

[0008] Аналогично аллергические реакции на вдыхаемые аллергены довольно распространены и поражают значительную часть популяции - от 10 до 30% детей и взрослых во всем мире. Хотя аллергические симптомы могут быть легкими, даже при относительно легких состояниях, таких как аллергический ринит, могут развиваться осложнения, такие как полипы носа, синусит, инфекции среднего уха и т.д. Кроме того, средства терапии для лечения аллергии (антигистаминные средства, противоотечные средства и пероральные кортикостероиды) могут иметь значительные побочные эффекты (например, сердечно-сосудистые эффекты, увеличение веса, бессонница, раздражительность, гипертония, подавление иммунитета и т.д.) и, следовательно, могут быть нежелательными в качестве средств долгосрочной терапии.

[0009] Физические устройства, такие как маски, являются неудобными и часто неэффективными для предупреждения контакта с микроорганизмами и аллергенами. Растворы для уничтожения микроорганизмов, которые уже контактировали с организмом, часто являются неэффективными для предупреждения инфекции, поскольку они являются прерывистыми, переходными вариантами, которые не обеспечивают устойчивой защиты. Существует неудовлетворенная потребность в композиции, которая способна образовывать барьер против переносимых воздушно-капельным путем патогенов, включая микроорганизмы и аллергены. Настоящее изобретение удовлетворяет, помимо прочего, и эти потребности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение представляет водную композицию, содержащую мукоадгезивный полимер и частицы глины. Мукоадгезивным полимером может быть одно или несколько из альгината натрия, хитозана, гуаровой камеди, ксантановой камеди, пектина, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, поли(этиленоксида), поли(акриловой кислоты), полоксамера (например,

полоксамера 407), Avicel (например, Avicel RC591) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мукоадгезивным полимером является ксантановая камедь. Частицы глины могут представлять собой одно или несколько из каолиновых минералов, таких как каолинит, фарфоровая глина, дикит, накрит, галлуазит; серпентиновых минералов, таких как лизардит, галлуазит, хризотил, антигорит, карлостуранит, амесит, кронстедит, шамозит, бертьерин, гарьерит; талька; пиррофиллита; феррипиррофиллита; смектитов, таких как монтмориллониты, бейделлит, нонтронит, гекторит, сапонит, сауконит, медмонтит, пимелит, бентонит; минералов иллита, таких как ледикет, бравезит, деградированная слюда, гидрослюда, гидромусковит, гидроусиллит, гидрослюда, К-слюда, слюдяная глина и серицит; слюды, такой как пегматит, мусковит и флогопит; хрупкой слюды, такой как маргарит и клинтонаит; глауконита; селадонита; хлорита и вермикулита, таких как пеннин, клинохлор, шамозит, нихит, бейлихлор, донбассит, кокит, судоит, франклинфурнацит; минералов палыгорскита и сепиолита, таких как аттапульгит; аллофан и имоголит; глинистых минералов со смешанным слоем, таких как тальк-хлорит. В некоторых вариантах осуществления частицы глины представляют собой частицы бентонита.

[0011] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от около 0,1% до около 3% по массе мукоадгезивного полимера и от около 0,4% до около 5% по массе глины. Например, композиция содержит от около 0,1% до около 3% по массе ксантановой камеди и от около 0,4% до около 5% по массе бентонитовой глины. Значение pH композиции может составлять от около 4 до около 8, например, от около 5 до около 7. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит буфер и/или ароматизатор. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один или несколько липофильных вспомогательных веществ (например, каприловый/каприновый триглицерид). В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от около 0,1% до около 50% по массе липофильных вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления композиция не содержит липофильное вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит одно или несколько увлажняющих агентов (например, глицерин). В некоторых вариантах осуществления увлажняющие агенты составляют от около 0,1% до около 5% по массе композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один или несколько модификаторов вязкости (например, глицерилстеарат). В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от около 0,1% до около 50% по массе модификаторов вязкости. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один или несколько консервантов и/или хелатирующих агентов (например, сорбат калия, метилпарабен и/или динатрия EDTA). В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от около 0,01% до около 3% по массе консервантов и/или хелатирующих агентов.

[0012] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один или несколько консервантов. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит не

более 0,5 масс. % консерванта. В некоторых вариантах осуществления композиция не содержит консервантов. В некоторых вариантах осуществления композиция является тиксотропной. В некоторых вариантах осуществления композиция проявляет неньютоновскую вязкость с разжижением при сдвиге. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой водный раствор или гелевую эмульсию (гель «масло в воде»).

[0013] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения или предупреждения инфекции у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества водной композиции по настоящему изобретению на слизистую оболочку субъекта, при этом композиция образует барьер на слизистой оболочке. В некоторых вариантах осуществления слизистая оболочка представляет собой слизистую оболочку носовой полости, ротовой полости или глотки. В некоторых вариантах осуществления инфекция представляет собой респираторную вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления респираторная вирусная инфекция представляет собой одно или несколько из инфекции вируса гриппа, риновируса, коронавируса, респираторно-синцитиального вируса и/или парамиксовируса. Например, инфекция может представлять собой коронавирусную инфекцию, выбранную из инфекции, вызванной вирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), вирусом ближневосточного респираторного синдрома (CoV-MERS), HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-NKU1 человека. В некоторых вариантах осуществления коронавирусная инфекция представляет собой SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в виде спрея или аэрозоля, например, посредством назального насоса. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от около 0,1% до около 3% по массе ксантановой камеди и от около 0,4% до около 5% по массе бентонитовой глины.

[0014] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества водной композиции по настоящему изобретению, при этом композиция образует барьер на слизистой оболочке. В некоторых вариантах осуществления композиция улавливает вирус, такой как вирус SARS-CoV-2, и/или связывается с ним. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит от около 0,1% до около 3% по массе ксантановой камеди и от около 0,4% до около 5% по массе бентонитовой глины.

Краткое описание графических материалов

[0015] На фиг. 1 изображено снижение вирусного заряда после инкубации с бентонитом в течение 5, 15 и 45 минут. Для каждой временной точки результаты показаны слева направо для 0,04% бентонита, 0,08% бентонита, 0,16% бентонита и Vicks First Defence, назального спрея, содержащего гидроксипропилметилцеллюлозу (разведенную в 10 раз). Снижение на 1 логарифм соответствует снижению вирусной нагрузки на 90%, снижение на 1,8 логарифма соответствует снижению на 98,42%, снижение на 2 логарифма

соответствует снижению на 99%, а снижение на 3 логарифма соответствует снижению на 99,9%.

[0016] На фиг. 2 изображен средний титр вируса SARS-CoV-2 (со стандартным отклонением), определенный после инфицирования реконструированных эпителиальных клеток носовой полости человека через 24, 48, 72 и 96 ч после инфицирования при различных обработках (n=3 для каждой). Культуры клеток обрабатывали каждый день бентонитовым составом F060, тем же составом, но без ежедневного промывания апикальной стороны, несущей средой F060(-), бентонитовым составом F049, его носителем F049(-), НРМС 5 мг/мл или солевым раствором (основной контроль). Неинфицированные необработанные клетки и неинфицированные клетки, обработанные составом F060, выступали в качестве дополнительных контрольных групп. В группе положительного контроля отчетливый рост вируса можно было наблюдать через 48 часов после инфицирования, а титры вируса повышались в течение 96 часов до среднего значения $6,9 \times 10^6$ TCID₅₀/мл. Для сравнения, в назальном эпителии, обработанном бентонитовой композицией F060, средние титры вируса при апикальном промывании были на 90,0% ниже через 48 ч (p<0,05) и на 99,2 и 99,4% ниже через 72 и 96 ч соответственно (p<0,001). Без промывания апикальной части средние титры вируса через 96 ч были на 92,4% ниже (p<0,001). Обработка бентонитовой композицией F049 также приводила к снижению титров вируса, однако это снижение стало очевидным позже и было меньшим, чем при применении F060 (61,1% через 72 ч и 71,8% через 96 ч; незначимо). Носители F060(-) и F049(-), по-видимому, не оказывали влияния на рост и титры вируса. Обработка НРМС также не демонстрировала значимого эффекта. Контрольная культура, а также неинфицированная культура, обработанная F060, выглядели не измененными.

[0017] На фиг. 3 изображены сравнительные результаты AM-301 и порошка на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС) в облегчении симптомов аллергического ринита, вызванного воздействием пыльцы травы в камере с аллергеном (АСС).

[0018] На фиг. 4 изображена способность гелевых составов, содержащих бентонит, смягчать подтвержденные инфекции SARS-CoV-2 через 24 часа (вверху) или 30 часов (вверху) после инфицирования эпителия слизистой оболочки носа человека.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0019] Настоящее изобретение основано на неожиданном открытии того, что при комбинировании определенных мукоадгезивных полимеров и глины в водной композиции в определенных количествах композиция характеризуется реологическими свойствами, которые обеспечивают относительно низкую вязкость при нанесении композиции (например, при распылении или промывании носовой или ротоглоточной полости композицией), но имеет относительно высокую вязкость, препятствующую клиренсу или смещению ресничек в течение достаточного времени, чтобы обеспечить терапевтический и/или барьерный эффект для защиты потребителя от патогенов или аллергенов. Такие реологические свойства включают, например, жидкие композиции, которые являются

«разжижающими при сдвиге» или тиксотропными, так что, когда к композиции можно приложить усилие сдвига, вязкость становится достаточно низкой, чтобы ее можно было легко доставить в нос или рот пациента с помощью обычного устройства для доставки, известные в данной области техники (например, распылительный насос или аэрозольный баллончик, устройство «RetroNose», как описано в US 8894604, включенное в данный документ посредством ссылки, дозирующий ингалятор под давлением, приводимый в действие дыханием (pMDI) и т.д.), однако композиция быстро превращается в более вязкую после нанесения на поверхность, такую как поверхность слизистой оболочки, после чего за счет свойств вязкости связывается с поверхностью слизистой оболочки, и гель образует защитный барьер против патогенов, одновременно инактивируя патогены. Без привязки к конкретному механизму улавливание или связывание патогенов может происходить посредством физических взаимодействий с глинистым компонентом композиции, таких как ионные взаимодействия.

[0020] Слизистая оболочка носовой полости, ротовой полости, кишечника и полостей тела млекопитающих представляет собой первый барьер для проникновения патогенных микроорганизмов или аллергенов в организм млекопитающих, где они могут вызывать как местные, так и системные инфекции или аллергические реакции. Эпителиальная выстилка слизистой оболочки образует барьер, который уменьшает проникновение комменсалов (Monica Boirivanta and Warren Strober, “The Mechanism of Action of Probiotics” *Current Opinion in Gastroenterology* 2007, 23:679-692).

[0021] В настоящей заявке раскрыты способы и композиции, которые блокируют, улавливают или нейтрализуют микроорганизмы, которые вызывают инфекционное заболевание, в результате их контакта со слизистой оболочкой или ее инфицирования, что, в свою очередь, предупреждает распространение микроорганизмов в организме и развитие инфекции. Аналогично раскрыты способы и композиции, которые блокируют или нейтрализуют аллергены, которые вдыхаются или иным образом контактируют со слизистыми оболочками пациента. Способы и композиции по настоящему изобретению в различных вариантах осуществления включают мукоадгезивный полимер и частицы глины, которые могут блокировать, улавливать или нейтрализовать микроорганизмы (бактерии, грибки и вирусы), о которых известно, что они вызывают инфекции, или адсорбировать, связывать или блокировать аллергены от контакта слизистой оболочки ротовой или носовой полости пациента. Этот способ защищает слизистую оболочку человека, образуя барьерный слой, и включает частицы глины (например, бентонита), которые могут связывать или ингибировать микроорганизмы (бактерии, грибки и вирусы), а также адсорбировать или связывать аллергены. Данную композицию и способ двойного действия (барьер плюс глина) можно наносить на ткани слизистой оболочки человека или других млекопитающих или, например, на поверхности ротовой полости, носовой полости, полости влагалища, гортани и других отверстий, включая без ограничения уши. Ее также можно наносить на медицинские устройства, такие как трахеальные устройства, катетеры (например, ирригационные катетеры), шприцы и т.п. Это уникальное и

неожиданное решение направлено на давно ощущаемую, но нерешенную потребность в предупреждении инфекционных заболеваний, вызываемых переносимыми воздушно-капельным путем микроорганизмами. Кроме того, поскольку в композиции используется природный минерал, а не антимикробное агент, отсутствует риск патогенной резистентности.

[0022] Требуется барьерообразующая композиция, которая безопасна (т.е. не вызывает повреждения слизистой оболочки) и образует барьер, подавляющий прохождение патогенных микроорганизмов (например, вируса гриппа, COVID-SARS2) или аллергенов в ткани слизистой оболочки или через них. Другим требуемым свойством является способность ингибировать рост микроорганизмов за счет иммобилизации или связывания патогенов, или в некоторых вариантах осуществления микробицидной активности в течение продолжительного периода времени. Не ограничиваясь какой-либо теорией, механизм действия барьерообразующей композиции, раскрытой в данном документе, в некоторых вариантах осуществления основан на синергическом механизме двойного действия, при котором микроорганизмы улавливаются образованным барьером и впоследствии связываются или инактивируются глиной.

[0023] Способы и композиции, описанные в данном документе, могут быть особенно применимы, когда у человека или, в более общем смысле, у млекопитающего нарушена слизистая оболочка. Нарушение может быть вызвано раной или царапиной. Слизистая оболочка ротовой полости и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выступает в качестве важного механического барьера, который способствует предупреждению местной или системной инвазии различных микроорганизмов и всасывания продуктов микроорганизмов, в норме присутствующих в ротовой полости и просвете кишечника. “Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis,” *Crit. Care Med.* 1991; 19:627-41.). Нарушение барьерной функции слизистой оболочки играет центральную роль в патофизиологии системной инфекции. Другими словами, нарушение этой слизистой оболочки будет приводить к развитию инфекций.

[0024] Устранение или снижение риска нарушения первой линии защиты имеет важное значение, также важным является поддержание целостности слизистой оболочки. (Anders Heimdahl, “Prevention and Management of Oral Infections in Cancer Patients” *Supportive Care in Cancer*, Vol. 7, No. 4, 224-228 (1999).) Таким образом, наличие неповрежденной слизистой оболочки является важной защитой хозяина от системной инфекции, в частности у пациентов с ослабленным иммунитетом (например, у пациентов с раком). (Shahab A. Khan, John R. Wingard, “Infection and Mucosal Injury,” *Cancer Treatment Journal of the National Cancer Institute*, Monographs No. 29 (2001).) Барьерообразующая композиция, блокирующая и связывающая вредные микроорганизмы и не препятствующая заживлению поврежденной слизистой оболочки, представляет собой уникальное и неожиданное решение проблем восприимчивости людей с поврежденной слизистой оболочкой, в частности, тех, у которых также имеется иммунодефицит.

Определения

[0025] Хотя считается, что следующие термины хорошо понятны специалистам в данной области, следующие определения приведены для облегчения объяснения раскрытого в настоящее время предмета изобретения.

[0026] В настоящем описании термины «около» и/или «примерно» могут использоваться в сочетании с числовыми значениями и/или диапазонами. Под термином «около» понимают те значения, которые близки к указанному значению. Например, «около 40 [единиц]» может означать в пределах $\pm 25\%$ от 40 (например, от 30 до 50), в пределах $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 9\%$, $\pm 8\%$, $\pm 7\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, менее $\pm 1\%$ или любое другое значение или диапазон значений, указанных или ниже. В других контекстах термин «около» может относиться к промежуточному значению между соседними значениями в числовой последовательности. Кроме того, фразы «меньше, чем около [значение]» или «больше, чем около [значение]» следует понимать с учетом определения термина «около», представленного в данном документе. Термины «около» и «примерно» могут использоваться взаимозаменяемо.

[0027] На протяжении всего настоящего описания для определенных величин предусмотрены числовые диапазоны. Следует понимать, что эти диапазоны включают все входящие в них поддиапазоны. Таким образом, диапазон «от 50 до 80» включает в себя все возможные диапазоны (например, 51-79, 52-78, 53-77, 54-76, 55-75, 60-70 и т.д.). Кроме того, все значения в заданном диапазоне могут представлять конечную точку для охватываемого им диапазона (например, диапазон 50-80 включает диапазоны с такими конечными точками, как 55-80, 50-75 и т.д.).

[0028] Термин в форме единственного числа относится к одному или нескольким из этих объектов; например, «мукоадгезивный полимер» относится к одному или нескольким мукоадгезивным полимерам или по меньшей мере к одному мукоадгезивному полимеру. Таким образом, термины в форме единственного числа, «один или несколько» и «по меньшей мере один» используются в данном документе взаимозаменяемо. Кроме того, ссылка на «вспомогательное вещество» с помощью формы единственного числа не исключает возможности присутствия более одного вспомогательного вещества, если только контекст явно не требует наличия одного и только одного вспомогательного вещества.

[0029] Используемый в данном документе глагол «содержать», используемый в данном описании и в формуле изобретения, и его спряжения используются в своем неограничивающем смысле и означают, что элементы, следующие за словом, включены, но элементы, не упомянутые конкретно, не исключены. Настоящее изобретение может соответствующим образом «включать», «состоять из» или «по сути состоять из» стадий, элементов и/или реагентов, описанных в формуле настоящего изобретения.

[0030] Следует также отметить, что в формулу настоящего изобретения могут вноситься правки с целью исключения любых необязательных элементов. Следовательно, данное утверждение должно служить в качестве предварительного основания для использования такой исчерпывающей терминологии, как «исключительно, только» и т. п.

в связи с указанием элементов формулы изобретения, или использования отрицательного ограничения.

[0031] Термин «лечить», «получавший лечение», «осуществляющий лечение» или «лечение» включает уменьшение или ослабление по меньшей мере одного симптома, ассоциированного с состоянием, нарушением или заболеванием, подлежащим лечению. Лечение может заключаться в уменьшении одного или нескольких симптомов нарушения или полного устранения нарушения или заболевания. Аналогично, термин «профилактика» относится к частичному или полному предупреждению симптомов путем введения активной агенты до ожидаемого возникновения таких симптомов.

[0032] Используемый в данном документе термин «субъект», «индивидуум» или «пациент» используется взаимозаменяемо и относится к позвоночному, предпочтительно к млекопитающему. Неограничивающие примеры включают мышей, собак, кроликов, сельскохозяйственных животных, животных, используемых в спорте, домашних животных и людей.

[0033] Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» означает количество, которое приводит к требуемому фармакологическому и/или физиологическому эффекту для состояния. Эффект может быть профилактическим с точки зрения полного или частичного предупреждения состояния или его симптома и/или может быть терапевтическим с точки зрения частичного или полного излечения состояния и/или неблагоприятного эффекта, связанного с этим состоянием.

[0034] Термин «мукоадгезивная композиция» относится к композиции, которая прикрепляется к слизистой оболочке или поверхности слизистой оболочки. Мукоадгезия может происходить по любому механизму, включая без ограничения электростатическое притяжение, водородные связи, низкое поверхностное натяжение и диффузию полимера в слой слизистой оболочки. Термин «слизистая оболочка» или «поверхность слизистой оболочки» относится к любой поверхности или анатомическому участку, на котором образуется слизь. «Слизистая оболочка» и «поверхность слизистой оболочки» включают без ограничения ротовую, носовую, глазную, слуховую, вагинальную, анальную, желудочную и кишечную полости.

[0035] Термин «мукоадгезивный полимер» относится к соединениям, которые прикрепляются к слизистой оболочке или поверхности слизистой оболочки. Мукоадгезивные полимеры включают все классы мукоадгезивных полимеров, включая анионные полимеры (например, альгинат, ксантановую камедь, каррагинан, поли(акриловую кислоту), поли-(метакриловую кислоту), сополимер поли[(малеиновой кислоты) и (винилметилового эфира)], катионные полимеры (например, хитозан), замещенные целлюлозные полимеры, такие как Avicel RC591 (смесь карбоксиметилцеллюлозы и микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозу), неионогенные полимеры (например, гуаровую камедь, галактоманнан, глюкоманнан, амфотерные полимеры, полимерные тиомеры, полимеры с акрилатными концевыми

группами, дендримеры, сополимеры борной кислоты, синтетические гликополимеры, полоксамеры, такие как полоксамер 407 (Lutrol F127), камеди, такие как ксантановая камедь, пектин, а также полимерные смеси и комплексы), амфотерные полимеры, полимеры с концевыми акрилатными группами, дендримеры, сополимеры борной кислоты, синтетические гликополимеры и любые полимеры, описанные в Khutoryanskiy, *Macromolecular Bioscience*, 11(6) 748-64 (2011), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Способы

[0036] В некоторых вариантах осуществления барьерообразующую композицию можно вводить для предупреждения или лечения инфекционного заболевания у млекопитающего. Предупреждение означает, что снижается риск инфицирования от встречающихся микроорганизмов или аллергической реакции на аллергены после применения барьерообразующей композиции. Для полного превентивного эффекта барьерообразующую композицию следует наносить до контакта млекопитающего с загрязненной средой или предметом. Некоторую пользу (например, снижение тяжести симптомов) также можно получить от введения барьерообразующей композиции во время или после контакта с загрязненной средой или предметом. Например, применение композиции по настоящему изобретению может уменьшить «выделение» патогенов (например, вирусов гриппа, вирусов COVID-SARS2 и т.д.) после инфицирования и, таким образом, уменьшить тяжесть симптомов.

[0037] В некоторых вариантах осуществления барьерообразующую композицию вводят млекопитающему с поврежденной слизистой оболочкой, например, млекопитающему с ослабленным иммунитетом. Идентифицируют поврежденную область слизистой оболочки млекопитающего и вводят терапевтически эффективное количество барьерообразующей композиции по меньшей мере в поврежденную область слизистой оболочки млекопитающего. Барьерообразующая композиция обеспечивает барьер на поврежденном участке слизистой оболочки, который эффективно препятствует распространению микроорганизмов на поврежденный участок слизистой оболочки.

[0038] Барьерообразующая композиция эффективна против микроорганизмов или аллергенов с диаметром, например, около 30 нм или больше, например, около 100 нм (HIV, сферические), от около 100 до около 300 нм (вирус гриппа, сферические и удлиненные формы), от около 120 нм до около 260 нм (EBV, сферические/дисковые формы) и около 30 нм (риновирусные, сферические). Таким образом, композиция также должна быть эффективна против других микроорганизмов с диаметром около 30 нм или более чем около 30 нм.

[0039] Таким образом, в настоящем изобретении представлены способы лечения, облегчения, предупреждения или уменьшения инфекционного заболевания или его симптомов, вызванных патогенами или потенциальными патогенами у млекопитающих, предпочтительно людей. Примеры патогенов включают вирусы, бактерии, паразиты и грибки. В определенных аспектах патоген представляет собой вирус. Вирус может

происходить из семейства вирусов Adenoviridae, Coronaviridae, Filoviridae, Flaviviridae, Hepadnaviridae, Herpesviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxovirinae, Pneumovirinae, Picornaviridae, Poxviridae, Retroviridae или Togaviridae. В некоторых вариантах осуществления вирус является причиной инфекции верхних или нижних дыхательных путей. Репрезентативные медицинские примеры включают без ограничения риновирус, коронавирус, вирус парагриппа, аденовирус, энтеровирус, респираторно-синцитиальный вирус (RSV), бокавирус, вирусы гриппа, метапневмовирус человека (hMPV), ортомиксовирусы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпес и морбилливирус. В вариантах осуществления вирус является причиной инфекции кожи или слизистых оболочек. Примеры слизистых оболочек включают губы, ротовую полость, носовую полость и придаточные пазухи, среднее ухо, евстахиеву трубу, глотку, слизистую оболочку мочеполового тракта (включая уретру и влагалище), слизистую оболочку дыхательных путей и глаза (конъюнктивальные оболочки). Примеры вирусов, вызывающих инфекции кожи и слизистых тканей, включают вирус герпеса, включая вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы и вирус опоясывающего герпеса, папилломавирус человека, вирус контагиозного моллюска, вирус Коксаки, аденовирус или вирус оспы.

[0040] В еще одном дополнительном аспекте патогены или потенциальные патогены, подлежащие лечению или защите от них, представляют собой бактерии. Репрезентативные бактерии включают без ограничения *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella enteritidis* и *Salmonella typhi*, *Listeria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Actinobacteria* и *Clostridium*. В некоторых вариантах осуществления бактерия является причиной инфекции верхних или нижних дыхательных путей.

[0041] В другом варианте осуществления патогены или потенциальные патогены, подлежащие лечению или защите от них, являются приоритетными патогенами NIAID категорий А-С. Репрезентативные патогены с приоритетом категории А включают без ограничения *Bacillus anthracis* (сибирская язва), токсин *Clostridium botulinum* (ботулизм), *Yersinia pestis* (чума), *Variola major* (оспа), *Francisella tularensis* (туляремия), аренавирусы, буньявирусы, флавивирусы и филловирусы. Репрезентативные патогены с приоритетом категории В включают без ограничения *Burkholderia pseudomallei* (melioidоз), *Coxiella burnetii* (лихорадка Ку), виды *Brucella* (бруцеллез), *Burkholderia mallei* (сип), *Chlamydia psittaci* (орнитоз), возбудитель брюшного тифа, передающиеся через пищу и воду патогены (диарейная кишечная палочка, патогенные вибрионы, виды шигелл, сальмонелла, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*), калицивирусы, вирус гепатита А, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayatanensis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii*, *Naegleria fowleri*, *Balamuthia mandrillaris*, микроспоридии, инфекции, вызванные передаваемые посредством комаров вирусами энцефалита (энцефалит, вызванный вирусом Западного Нила, энцефалит Лакросс,

калифорнийский энцефалит, венесуэльский энцефалит лошадей, восточный энцефалит лошадей, западный энцефалит лошадей, инфекцию, вызванную вирус японского энцефалита, инфекцию, вызванную вирусом энцефалита Сент-Луиса). Репрезентативные патогены с приоритетом категории С включают без ограничения вирус Нипах, вирус Хендра, дополнительные хантавирусы, вирусы клещевой геморрагической лихорадки (буньявирусы и флавивирусы), комплексные флавивирусы клещевого энцефалита (вирусы клещевого энцефалита, европейский подтип, дальневосточный подтип, сибирский подтип, вирус Повассан/черноногого клеща), вирус желтой лихорадки, туберкулез, включая лекарственно-устойчивый туберкулез, вирус гриппа, другие риккетсии, вирус бешенства, прионы, вирус чикунгуньи, виды *Coccidioides*, коронавирусы, ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV), MERS-CoV и другие высокопатогенные коронавирусы человека.

[0042] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению предупреждают или лечат респираторную вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления респираторные вирусные инфекции представляют собой одну или несколько вирусных инфекций гриппа (например, сезонный грипп), риновирусную инфекцию (например, простуду), коронавирусную инфекцию (например, тяжелый острый респираторный синдром и простуду) и/или инфекцию, вызванную парамиксовирусами (например, корь). В некоторых вариантах осуществления коронавирусная инфекция выбрана из инфекции, вызванной вирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), вирусом ближневосточного респираторного синдрома (CoV-MERS), HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-NK1 человека. В некоторых вариантах осуществления коронавирусная инфекция представляет собой SARS-CoV (например, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2). В некоторых вариантах осуществления SARS-CoV представляет собой SARS-CoV-2 (COVID-19). В некоторых вариантах осуществления респираторная вирусная инфекция представляет собой инфекцию вируса гриппа, выбранную из группы, состоящей из инфекций вируса гриппа А, гриппа В и гриппа С. В некоторых вариантах осуществления вирус гриппа А включает подтипы H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 или H10N7.

[0043] Микроорганизмы могут переноситься воздушно-капельным путем (например, SARS-Cov-2). В варианте осуществления микроорганизмы представляют собой микроорганизмы, который вызывают инфекционные заболевания.

[0044] В других вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению являются эффективными в обеспечении барьера для обычных переносимых воздушно-капельным путем аллергенов, таких как пыльца, пылевые клещи, плесень, перхоть животных, споры и т.п.

[0045] В одном варианте осуществления барьерообразующие композиции и способы лечения и предупреждения, описанные в данном документе, могут быть применимы, например, для предупреждения инфекций в таких средах, как больницы, и инфекций, распространенных в таких средах, которые загрязнены инфекционными

микроорганизмами. Как упоминалось выше, способы и композиции, раскрытые в данном документе, могут быть особенно применимы для пациентов с ослабленным иммунитетом. Кроме того, барьерообразующая композиция может быть применима для предупреждения инфицирования микроорганизмами, которые обычно поражают раны.

[0046] Загрязненная среда может включать, например, общественное транспортное средство, общественное место сбора и комнату или транспортное средство, в котором находится млекопитающее, о котором известно или о котором ожидается, что оно является больным, или в непосредственной близости от млекопитающего, о котором известно или о котором ожидается, что оно является больным. Более подробная информация о средах, обычно считающихся зараженными, таких как самолет, детский сад и медицинский центр, раскрыта в Yang, et al., "Concentrations and Size Distributions of Airborne Influenza A Viruses Measured Indoors at a Health Centre, a Day-Care Centre, and on Aeroplanes," J. R. Soc. Interface (Feb. 7, 2011), которая включена в данный документ посредством ссылки. Более конкретно, в варианте осуществления общественным транспортным средством может быть, например, самолет, автобус или такси. Местом скопления людей может быть, например, кабинет врача, больница, школа, детский сад, церковь, гостиница или ресторан. Непосредственная близость к млекопитающему, о котором известно или о котором ожидается, что оно является больным, может находиться, например, в радиусе одного фута или в одном и том же автомобиле с млекопитающим. В качестве распространенного и особенно примечательного примера среды, которую многие определили бы загрязненной, можно упомянуть общественный самолет.

[0047] В одном варианте барьерообразующие композиции и способы лечения и предупреждения, описанные в данном документе, могут быть применимы, например, для предупреждения инфекций от предметов, которые могут быть загрязнены при лечении, связанном с активностью, например, при использовании вентилятора (которые включают медицинские устройства, связанные с аппаратом ИВЛ и контактирующие с пациентом).

[0048] В варианте осуществления способа предупреждения инфекционного заболевания стадия включает введение терапевтически эффективного количества барьерообразующей композиции на слизистую оболочку млекопитающего до того, как млекопитающее соприкоснется с зараженной средой или предметом. Под терапевтически эффективным количеством понимается количество, достаточное для покрытия слизистой оболочки-мишени барьерообразующей композицией в количестве, достаточном для образования барьера, который приведет к образованию барьерного слоя на слизистой оболочке. Барьерообразующие композиции по настоящему изобретению обеспечивают барьер, который физически блокирует или ограничивает слизистую оболочку с покрытием от воздействия патогена или аллергена и/или улавливает или связывает патоген/аллерген для предупреждения или уменьшения воздействия на подлежащую слизистую ткань. Например, от около 50 микролитров до около 500 микролитров, например, от около 75 микролитров до около 200 микролитров, например, от около 100 микролитров до около 150 микролитров для аэрозольного состава. Дозировка также может быть выражена в

единицах объема на квадратный см, например, для спрея, например, от около 0,3 до около 2 мкл/см², например, от около 0,625 до около 1 мкл/см². Кроме того, средняя толщина пленки, образованной на слизистой из барьерообразующей композиции, может составлять, например, от около 0,001 до около 0,2 мм, например, от около 0,01 мм до около 0,1 или от около 0,08 до около 0,15 мм. Например, для данного человека или животного терапевтически эффективное количество можно определить на основании возраста, веса или размера млекопитающего, подлежащего лечению, и дозировка может быть такой, как указано выше. В частности, для отличных от человека млекопитающих дозировка может быть скорректирована в соответствии со значениями на квадратный сантиметр, приведенными выше, и околкой площадью поверхности слизистой оболочки или полости тела, подлежащими обработке.

[0049] В одном варианте осуществления барьерообразующие композиции по настоящему изобретению вводят в терапевтически эффективном количестве на слизистую оболочку и создают на слизистой оболочке барьерный слой, который ингибирует или предупреждает проникновение микроорганизмов в слизистую оболочку. В одном варианте осуществления ингибирование микроорганизмов также включает деактивацию вредной активности микроорганизма посредством связывания. В варианте осуществления барьерообразующая композиция блокирует все вредные микроорганизмы, контактирующие с барьерообразующей композицией. В другом варианте осуществления барьер в значительной степени блокирует вредные микроорганизмы в количестве, достаточном для предупреждения ими инфекционного заболевания. В последнем случае, если проникновение вредного микроорганизма через слизистую оболочку будет замедлено и/или разбавлено, это повысит собственную способность организма предупреждать развитие заболевания или массивной инфекции микроорганизмами.

[0050] В другом варианте осуществления барьерообразующие композиции по настоящему изобретению, вводимые в терапевтически эффективном количестве на слизистую оболочку, создают на слизистой оболочке барьерный слой, который ингибирует или предупреждает контакт аллергенов со слизистой оболочкой. В одном варианте осуществления барьерообразующая композиция блокирует аллергены, контактирующие с барьерообразующей композицией, и/или связывается с ними. В другом варианте осуществления барьер в значительной степени блокирует связывание с аллергенами в достаточной степени, чтобы предупредить запуск ими аллергической реакции или уменьшить тяжесть аллергической реакции.

[0051] В одном варианте осуществления в способе предупреждения или лечения с непрерывной дозировкой барьерообразующие композиции по настоящему изобретению можно вводить в виде серии доз, таких как, например, около каждые 1-12 часов, около каждые 2-8 часов или около каждые 4-6 часов. Этот способ предупреждения можно продолжать, например, в течение нескольких дней, недель или месяцев. В некоторых вариантах осуществления композицию принимают по мере необходимости. Этот способ с непрерывной дозировкой может быть предпочтительным, когда субъект находится в

длительном контакте с загрязненной окружающей средой или предметом.

[0052] Слизистая оболочка может, например, представлять собой поверхность слизистой оболочки ротовой полости, носовой полости или полости глотки, такую как носоглотка (эпифаринкс), ротоглотка (мезофаринкс) или гортаноглотка (гипофаринкс). Слизистая оболочка может также находиться в полости влагалища, желудке, кишечнике, глотке или других отверстиях млекопитающего, включая без ограничения слуховой проход.

[0053] В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению вводят путем распыления в ротовое или носовое отверстие млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят как в ротовую, так и в носовую полость путем распыления в ротовую полость и выдыхания через нос. Другие способы введения включают, например, местное введение композиций по настоящему изобретению на кожу или слизистую оболочку, например, втирание или нанесение гелеобразной барьерообразующей композиции на слизистую оболочку или кожу. Барьерообразующую композицию можно вводить млекопитающему с помощью многих различных систем доставки, включая, например: жидкости, гели, смазывающие вещества, лосьоны, кремы, пасты, аэрозольные частицы, полоски, спреи, ополаскиватели, повязки, например, для перевязывания ран, инфузию или нанесение барьерообразующей композиции на изделия или в них, такие как презервативы, пастилки или жевательные резинки. В вариантах осуществления композицию вводят млекопитающему в виде крема, геля или мази. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят посредством назального насоса. Примеры подходящих назальных спреев включают без ограничения назальный спрей с насосом Advanced Preservative Free (Aptar Pharma), назальный спрей с насосом Advanced Preservative Free Plus (Aptar Pharma), насос VP6 Pump (Aptar Pharma), назальный спрей с насосом Advancia (Nemera), спреи для носа с насосом SP270 или SP370 (Nemera) или спрей для носа с насосом Aero Pump. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с помощью устройства доставки RetroNose, как описано в патенте США № 8894604, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Другие устройства для введения композиций по настоящему изобретению представляют собой pMDI, приводимые в действие дыханием, насосы-распылители для глотки.

[0054] В одном варианте осуществления барьерные композиции по настоящему изобретению можно использовать для борьбы с передачей вредных микроорганизмов при контакте «руки-рот» или «руки-нос». В таких вариантах осуществления барьерную композицию применяют для блокирования, улавливания или нейтрализации микроорганизмов, попавших в ротовую, носовую или глоточную полость млекопитающего при контакте млекопитающего «руки-рот» или «руки-нос». Способ включает идентификацию контакта руки млекопитающего с зараженным предметом, при этом известно или предполагается, что загрязненный предмет или окружающая среда заражены вредными вирусными, грибковыми или бактериальными микроорганизмами.

Это может включать контакт с загрязненными предметами или окружающей средой, перечисленными выше.

[0055] Аналогично, композиции по настоящему изобретению могут быть использованы для уменьшения передачи переносимых воздушно-капельным путем аллергенов или патогенов, или передачи патогенов или аллергенов при контакте «руки-рот» или «руки-нос». В таком варианте осуществления барьерную композицию применяют для блокирования или нейтрализации аллергенов, попавших в ротовую, носовую или глоточную полость млекопитающего при контакте млекопитающего «руки-рот» или «руки-нос». Способ включает идентификацию контакта руки млекопитающего с зараженным предметом, при этом известно или предполагается, что загрязненный предмет или окружающая среда заражены вредными аллергенами. Это может включать контакт с загрязненными предметами или окружающей средой, перечисленными выше.

Композиции

[0056] В настоящем изобретении представлены водные композиции, содержащие мукоадгезивный полимер и частицы глины. Композиции по настоящему изобретению являются эффективными для предупреждения и лечения инфекций (например, респираторных инфекций).

[0057] Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, считается, что когда композиции по настоящему изобретению покрывают поверхность слизистой оболочки, они выступают в качестве защитного барьера от контакта переносимых воздушно-капельным путем патогенов и аллергенов с клетками слизистой оболочки, а также связывают или улавливают патогены или аллергены. Однако глины или филлосиликаты, описанные в данном документе (например, бентонит), связывают как положительно заряженные, так и отрицательно заряженные вирусы. Предполагается, что сорбция и/или связывание вируса со слоистыми филлосиликатами, описанными в данном документе, достигается с помощью одного или нескольких механизмов, выбранных из группы, состоящей из адсорбции; ионного комплексообразования; электростатического комплексообразования; хелатирования; водородной связи; ионно-дипольных сил; диполь/дипольных сил; сил Ван-дер-Ваальса; и любой их комбинации. Такое ионное связывание, например, посредством одного или нескольких катионов или отрицательно заряженных участков филлосиликата, разделяющих электроны с одним или двумя атомами одного или двух полярных концов молекул, содержащих вирус, на поверхности филлосиликата, обеспечивает инактивацию удивительно высокого процента вирусов. Таким образом, в различных вариантах осуществления глины, такие как бентонитовая глина или монтмориллонитовая глина, взаимодействуют с переносимыми воздушно-капельным путем патогенами (например, вирусами, бактериями, грибами) или аллергенами и эффективно инактивируют их. Частицы глины обладают свойствами сорбции/связывания патогенов и/или аллергенов благодаря их отрицательному электрическому заряду, который связывает положительно заряженные патогены или аллергены (такие как SARS-Cov-2) и связывает их. В дополнение к действию в качестве

барьера для переносимых воздушно-капельным путем патогенов, композиции по настоящему изобретению также способны инактивировать патогены или аллергены, которые уже присутствуют на поверхности слизистой оболочки до введения. Связанные патогены или аллергены удаляются из организма посредством мукоцилиарного клиренса.

[0058] В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению представляют собой тиксотропные препараты. Под термином «тиксотропный препарат» следует понимать такой, который при воздействии сил сдвига (встряхивание, продавливание через сопло, перемешивание и т.п.) характеризуется низкой вязкостью (состояние золя), подходящей, в частности, для использования в качестве капель в нос или, в частности, в виде назального спрея, предпочтительно в диапазоне от $8,90 \times 10^{-4}$ Па*с до 0,015, в частности, от $8,90 \times 10^{-4}$ до 0,007 Па*с (= кг/(м x с)), при этом, наоборот, в состоянии покоя обладают высокой вязкостью, предпочтительно в диапазоне от 0,015 до 1000 Па*с. Измерение производится от 0,015 до 1000 Па*с. Измерение проводят с помощью ротационного вискозиметра или других методов вискозиметрии, известных в данной области техники. Преимуществом составления композиций в виде тиксотропного препарата является простота их применения. Например, в отличие от термочувствительных гелей перед введением не требуется определенной температуры. Простое встряхивание или перекачивание позволяют привести их в зольное состояние, подходящее для введения (например, посредством назального устройства доставки).

[0059] В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению обладают свойствами разжижения при сдвиге. Термин «разжижение при сдвиге» относится к реологическим вязкоупругим свойствам материала, связанным с жидкоподобным или нежидкоподобным поведением и текучестью. Напряжение сдвига и разжижение при сдвиге включают свойства, связанные с течением Бингама, пластическим течением, псевдопластичностью, дилатансией, тиксотропией, реопексией и т.п. или другими свойствами напряжения и/или деформации вязкого материала. Кроме того, «разжижение при сдвиге» относится к снижению кажущейся вязкости (отношения напряжения сдвига к скорости сдвига) с повышением (псевдопластическим), зависимостью от времени (тиксотропной) или ассоциированной с итоговым напряжением, определяемым как напряжение, которое должно быть превышено до начала течения (пластика Бингама и обобщенная пластика Бингама). См. в целом Harris, J., & Wilkinson, W. L., "Non-Newtonian Fluid," pp. 856-858 in Parker, S. P., ed., McGraw-Hill Encyclopedia of Physics, Second Edition, McGraw-Hill, New York, 1993.

[0060] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция может быть составлена в любой форме, подходящей для введения различными путями, в том числе назально (например, раствор, спрей, капли, аэрозоль, гели, сухие порошки), перорально (например, местно (например, спрей, раствор, капли, аэрозоль, гели, сухие порошки, кожный пластырь, высвобождающий лекарственное средство, крем или мазь), интравагинально, путем смачивания, чрескожно, внутрикожно, в легкие, путем внутриматочного пластыря или устройства, с помощью аэрозоля).

[0061] Мукоадгезивный(е) полимер(ы) присутствует(ют) при уровне от около 0,1% до около 3% по массе композиции. Например, мукоадгезивный(ые) полимер(ы) может(гут) присутствовать в количестве около 0,1%, около 0,2%, около 0,3%, около 0,4%, около 0,5%, около 0,6%, около 0,7%, около 0,8%, около 0,9%, около 1,0%, около 1,1%, около 1,2%, около 1,3%, около 1,4%, около 1,5%, около 1,6%, около 1,7%, около 1,8%, около 1,9%, около 2,0%, около 2,1%, около 2,2%, около 2,3%, около 2,4%, около 2,5%, около 2,6%, около 2,7%, около 2,8%, около 2,9% или около 3,0%. Мукоадгезивный полимер может находиться в диапазоне от около 0,1% до около 3%, от около 0,1% до около 2,5%, от около 0,1% до около 2,0%, от около 0,1% до около 1,5%, от около 0,1% до около 1,0%, от около 0,1% до около 0,8%, от около 0,1% до около 0,6%, от около 0,2% до около 3%, от около 0,2% до около 2,5%, от около 0,2% до около 2,0%, от около 0,2% до около 1,5%, от около 0,2% до около 1,0%, от около 0,2% до около 0,8%, от около 0,2% до около 0,6%, от около 0,3% до около 3%, от около 0,3% до около 2,5%, от около 0,3% до около 2,0%, от около 0,3% до около 1,5%, от около 0,3% до около 1,0%, от около 0,3% до около 0,8%, от около 0,3% до около 0,6%, от около 0,3% до около 0,5%, от около 0,4% до около 3%, от около 0,4% до около 2,5%, от около 0,4% до около 2,0%, от около 0,4% до около 1,5%, от около 0,4% до около 1,0%, от около 0,4% до около 0,8%, от около 0,4% до около 0,6%, от около 0,6% до около 2,8%, от около 0,6% до около 2,6%, от около 0,8% до около 2,6%, от около 0,8% до около 2,4%, от около 0,8% до около 2,2%, от около 0,8% до около 2,2%, от около 0,8% до около 1,8%, от около 0,8% до около 1,6%, от около 0,8% до около 1,4%, от около 0,8% до около 1,2%, от около 1,0% до около 2,0%, от около 1,0% до около 1,8%, от около 1,0% до около 1,6%, от около 1,0% до около 1,4%, от около 1,0% до около 1,2%, от около 1,2% до около 2,0%, от около 1,2% до около 1,8%, от около 1,2% до около 1,6%, от около 1,2% до около 1,4%, от около 1,4% до около 2,0%, от около 1,4% до около 1,8%, от около 1,4% до около 1,6%, от около 1,6% до около 2,0% или от около 1,6 до около 1,8%. В вариантах осуществления мукоадгезивный полимер (например, ксантановая камедь) составляет от около 0,1% до около 0,5% по массе композиции. В вариантах осуществления мукоадгезивный полимер (например, ксантановая камедь) составляет около 0,2% по массе композиции.

[0062] Глина присутствует при уровне от около 0,4% до около 5% по массе композиции. Например, глина может присутствовать в количестве около 0,4%, около 0,5%, около 0,6%, около 0,7%, около 0,8%, около 0,9%, около 1,0%, около 1,1%, около 1,2%, около 1,3%, около 1,4%, около 1,5%, около 1,6%, около 1,7%, около 1,8%, около 1,9%, около 2,0%, около 2,1%, около 2,2%, около 2,3%, около 2,4%, около 2,5%, около 2,6%, около 2,7%, около 2,8%, около 2,9%, около 3,0%, около 3,1%, около 3,2%, около 3,3%, около 3,4%, около 3,5%, около 3,6%, около 3,7%, около 3,8%, около 3,9%, около 4,0%, около 4,1%, около 4,2%, около 4,3%, около 4,4%, около 4,5%, около 4,6%, около 4,7%, около 4,8%, около 4,9% или около 5,0%. Например, глина (например, бентонитовая глина) может присутствовать в количестве около 2,5% по массе композиции. Глины может находиться в диапазоне от около 0,4% до около 3%, от около 0,4% до около 2,8%,

от около 0,4% до около 2,5%, от около 0,6% до около 3%, от около 0,6% до около 2,8%, от около 0,6% до около 2,6%, от около 0,8% до около 2,6%, от около 0,8% до около 2,4%, от около 0,8% до около 2,2%, от около 0,8% до около 2,2%, от около 0,8% до около 1,8%, от около 0,8% до около 1,6%, от около 0,8% до около 1,4%, от около 0,8% до около 1,2%, от около 1,0% до около 2,0%, от около 1,0% до около 1,8%, от около 1,0% до около 1,6%, от около 1,0% до около 1,4%, от около 1,0% до около 1,2%, от около 1,2% до около 2,0%, от около 1,2% до около 1,8%, от около 1,2% до около 1,6%, от около 1,2% до около 1,4%, от около 1,4% до около 2,0%, от около 1,4% до около 1,8%, от около 1,4% до около 1,6%, от около 1,6% до около 2,0%, от около 1,6 до около 1,8%, от около 2% до около 4%, от около 2% до около 3,8%, от около 2% до около 3,6%, от около 2% до около 3,4%, от около 2% до около 3,2%, от около 2% до около 3%, от около 2% до около 2,8%, от около 2% до около 2,6%, от около 2% до около 2,4%, от около 2% до около 2,2%, от около 2,4% до около 4%, от около 2,4% до около 3,8%, от около 2,4% до около 3,6%, от около 2,4% до около 3,4%, от около 2,4% до около 3,2%, от около 2,4% до около 3%, от около 2,4% до около 2,8%, от около 2,4% до около 2,6%, от около 2,8% до около 4%, от около 2,8% до около 3,8%, от около 2,8% до около 3,6%, от около 2,8% до около 3,4%, от около 2,8% до около 3,2%, от около 2,8% до около 3%, от около 3% до около 4%, от около 3% до около 3,8%, от около 3% до около 3,6%, от около 3% до около 3,4%, от около 3% до около 3,2%, от около 0,5% до около 5%, от около 1% до около 5%, от около 2% до около 5%, от около 3% до около 5%, от около 4% до около 5%, от около 4,2% до около 5% или от около 4,5% до около 5%. Например, глина (например, бентонитовая глина) может находиться в диапазоне от около 2,0% до около 3,0% по массе композиции. Глины состоят из мелких частиц глинистых минералов, представляющих собой слоистые водные (содержащие структурные гидроксильные группы) силикаты алюминия, магния, калия, железа и других менее распространенных элементов, особенно щелочных и щелочноземельных металлов. В некоторых вариантах осуществления глины представляют собой силикаты алюминия, магния и железа. Например, алюмосиликат магния (или алюмосиликат магния), встречающийся в природе в таких смектитовых минералах, как колерейнит, сапонит и сапфирин. Рафинированные алюмосиликаты магния, применимые в данном документе, легко доступны в виде Veegum, производимого R. T. Vanderbilt Company, Inc. Ссылка на «глину» в данном документе относится к одному типу глины, но также включает смеси двух или более различных форм глин, описанных в данном документе.

[0063] Глина также может содержать различное количество неглинистых минералов, таких как кварц, кальцит, полевой шпат и пирит. Предпочтительными глинами, используемыми в данном документе, являются набухающие в воде глины.

[0064] Термин «глина», используемый в данном документе, включает без ограничения каолиновые минералы, такие как каолинит, фарфоровая глина, дикит, накрит, галлуазит; серпентиновые минералы, такие как лизардит, галлуазит, хризотил, антигорит, карлостуранит, аместит, кронстедит, шамозит, бертьерин, гарьерит; тальк; пиррофиллит; феррипиррофиллит; смектиты, такие как монтмориллониты, бейделлит, нонтронит,

гекторит, сапонит, сауконит, медмонтит, пимелит, бентонит; минералы иллита, такие как ледикет, бравезит, деградированная слюда, гидрослюда, гидромусковит, гидроусиллит, гидрослюда, К-слюда, слюдяная глина и серицит; слюда, такая как пегматит, мусковит и флогопит; хрупкая слюда, такая как маргарит и клинтонаит; глауконит; селадонит; хлорит и вермикулит, такие как пеннин, клинохлор, шамозит, нихит, бейлихлор, донбассит, кокит, судоит, франклинфурнацит; минералы палыгорскита и сепиолита, такие как аттапульгит; аллофан и имоголит; глинистые минералы со смешанным слоем, такие как тальк-хлорит; и их смеси.

[0065] В некоторых вариантах осуществления глины выбраны из группы, состоящей из каолиновых минералов, смектитов, слюды и их смесей. Например, глина может представлять собой лапонит, бентонит, гекторит, сапонит, монтмориллонит и их смеси. В некоторых вариантах осуществления глина представляет собой бентонит. В некоторых вариантах осуществления бентонит представляет собой бентонит натрия. В некоторых вариантах осуществления бентонит представляет собой кальциевый бентонит. В некоторых вариантах осуществления бентонит представляет собой смесь бентонита натрия и бентонита кальция.

[0066] Любая из доступных форм приемлема для применения в настоящем изобретении, например, коллоидные глины, например, алюмосиликат магния, бентонит магния, аттапульгит, магма бентонита натрия и т.д.

[0067] Глины, которые можно применять в настоящем изобретении, включают как добытые природные глины, так и синтетические глины. Глины должны быть фармацевтически приемлемыми. Более подробное описание глин и глинистых минералов, используемых в данном документе, можно найти в следующих трех литературных источниках, каждый из которых включен посредством ссылки во всей своей полноте: Kirk-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Fourth Edition, Vol. 6, pages 381-423; Dell, D. J., "Smectite Clays in Personal Care Products", *Cosmetics & Toiletries*, Vol. 108, May 1993, pages 79-85; и Theng B. K. G., "Formation and Properties of Clay-Polymer Complexes", *Developments in Soil Science*, Vol. 9. Глины включают продукты, доступные от Southern Clay Products, Гонсалес, Техас; Generichem, Тотова, Нью-Джерси; R. T. Vanderbilt, Норуолк, Коннектикут; Smeotite, Inc., Каспер, Нью-Йорк.

[0068] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит одно или несколько агентов, регулирующих вязкость, или одно или несколько фармацевтически приемлемых агентов, повышающих вязкость. Неограничивающие примеры подходящих агентов, регулирующих вязкость, или агентов, повышающих вязкость, включают каприловый/каприновый триглицерид (например, Miglyol 812N), глицерилстеарат (например, моно- и диглицериды гелеола), ксантановую камедь (например, XANTURAL 180), поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу-Na, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленоксид, карбопол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, альгинаты, каррагинан, пектины, мальтодекстрин,

крахмалгликолят натрия, трагакантовую камедь, гуммиарабик, микрокристаллическую целлюлозу и их производные. В некоторых вариантах осуществления агент, повышающее вязкость, представляет собой одно или несколько из каприлового/капринового триглицерида (например, Miglyol 812N), глицерилстеарата (например, моно- и диглицериды гелеола) и ксантановой камеди (например, XANTURAL 180). В некоторых вариантах осуществления агент, повышающий вязкость, представляет собой поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC). В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит одно или несколько агентов, регулирующих вязкость, и представляет собой интраназальную композицию. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько агентов, регулирующих вязкость, в комбинации с мукоадгезивными полимерами позволяют составу удерживаться на слизистой оболочке достаточно долго для достаточного предупреждения инфекции. Например, композиция может удерживаться на поверхности слизистой оболочки более около 5 минут, около 10 минут, около 15 минут, около 20 минут, около 25 минут, около 30 минут, около 45 минут, около 1 часа, около 1 с половиной часа, около 2 часов, около 2 с половиной часов, около 3 часов, около 4 часов, около 5 часов, около 6 часов, около 7 часов, около 8 часов, около 9 часов, около 10 часов, около 11 часов, около 12 часов, около 16 часов, около 20 часов или около 24 часов. В некоторых вариантах осуществления присутствие одного или нескольких агентов, регулирующих вязкость, в составе для интраназального введения не препятствует распылению состава в носовую полость.

[0069] Одно или несколько агентов, регулирующих вязкость, или одно или несколько фармацевтически приемлемых агентов, повышающих вязкость, присутствуют в количестве от около 0,1% до около 50% по массе композиции. Например, одно или несколько агентов, регулирующих вязкость, или одно или несколько фармацевтически приемлемых агентов, повышающих вязкость, могут присутствовать в количестве около 0,1%, около 0,2%, около 0,3%, около 0,4%, около 0,5%, около 0,6%, около 0,7%, около 0,8%, около 0,9%, около 1,0%, около 2%, около 3%, около 4%, около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9%, около 10%, около 11%, около 12%, около 13%, около 14%, около 15%, около 16%, около 17%, около 18%, около 19%, около 20%, около 21%, около 22%, около 23%, около 24%, около 25%, около 26%, около 27%, около 28%, около 29%, около 30%, около 31%, около 32%, около 33%, около 34%, около 35%, около 36%, около 37%, около 38%, около 39%, около 40%, около 41%, около 42%, около 43%, около 44%, около 45%, около 46%, около 47%, около 48%, около 49% или около 50%. Например, одно или несколько агентов, регулирующих вязкость, могут присутствовать в количестве около 1,5% по массе композиции. Одно или несколько агентов, регулирующих вязкость, или одно или несколько фармацевтически приемлемых агентов, повышающих вязкость, могут находиться в диапазоне от около 0,1% до около 50%, от около 0,1% до около 25%, от около 0,1% до около 10%, от около 0,1% до около 5%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 40%, от около 10% до около 35%, от около 10% до около 30%, от

около 10% до около 20%, от около 15% до около 50%, от около 15% до около 40%, от около 15% до около 35%, от около 15% до около 30%, от около 15% до около 25%, от около 15% до около 20%, от около 20% до около 50%, от около 20% до около 45%, от около 20% до около 40%, от около 20% до около 35%, от около 20% до около 30%, от около 20% до около 25%, от около 25% до около 50%, от около 25% до около 45%, от около 25% до около 40%, от около 25% до около 35%, от около 25% до около 35%, от около 25% до около 30%, от около 30% до около 50%, от около 30% до около 45%, от около 30% до около 40%, от около 30% до около 35%, от около 35% до около 50%, от около 35% до около 45%, от около 35% до около 40%, от около 40% до около 50%, от около 40% до около 45% или от около 45% до около 50. Например, одно или несколько агентов, регулирующих вязкость, могут присутствовать в количестве от около 0,1% до около 10%, от около 0,1% до около 5%, от около 0,5% до около 2,5% или от около 1% до около 2% по массе композиции.

[0070] В некоторых вариантах осуществления вязкость композиций, описанных в данном документе, измеряют с помощью метода определения вязкости <911> фармакопеи США.

[0071] В некоторых вариантах осуществления вязкость композиций, описанных в данном документе, измеряют с помощью метода Европейской фармакопеи, такого как метод, описанный в Евр. фарм. 2.2.8.

[0072] В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению имеют осмоляльность в диапазоне от около 200 мОсм/кг до около 1500 мОсм/кг или от около 400 мОсм/кг до около 1200 мОсм/кг. В некоторых вариантах осуществления осмоляльность композиции по настоящему изобретению составляет около 200 мОсм/кг, около 300 мОсм/кг, около 400 мОсм/кг, около 500 мОсм/кг, около 600 мОсм/кг, около 700 мОсм/кг, около 800 мОсм/кг, около 900 мОсм/кг, около 1000 мОсм/кг, около 1100 мОсм/кг, около 1200 мОсм/кг, около 1300 мОсм/кг, около 1400 мОсм/кг, около 1500 мОсм/кг, около 1600 мОсм/кг, около 1700 мОсм/кг, около 1800 мОсм/кг, около 1900 мОсм/кг, около 2000 мОсм/кг, около 2100 мОсм/кг, около 2200 мОсм/кг, около 2300 мОсм/кг, около 2400 мОсм/кг или около 2500 мОсм/кг.

[0073] В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению имеют осмоляльность в диапазоне от около 200 мОсм/кг до около 600 мОсм/кг, от около 400 мОсм/кг до около 1000 мОсм/кг, от около 500 мОсм/кг до около 2000 мОсм/кг, от около 500 мОсм/кг до около 1500 мОсм/кг, от около 500 мОсм/кг до около 1000 мОсм/кг, от около 1000 мОсм/кг до около 2000 мОсм/кг, от около 1000 мОсм/кг до около 1600 мОсм/кг, от около 1200 мОсм/кг до около 1800 мОсм/кг, от около 1500 мОсм/кг до около 1800 мОсм/кг, от около 1500 мОсм/кг до около 2000 мОсм/кг.

[0074] В некоторых вариантах осуществления осмоляльность композиций, описанных в настоящем документе, измеряют с помощью метода определения осмоляльности <785> фармакопеи США. В некоторых вариантах осуществления осмоляльность композиций, описанных в данном документе, измеряют с помощью метода

Европейской фармакопеи, такого как метод, описанный в Евр. фарм. 2.2.35.

[0075] В некоторых вариантах осуществления осмоляльность композиций, описанных в данном документе, измеряют с помощью метода криоскопии, который измеряет понижение температуры замерзания исследуемого раствора. Осмометр для измерения понижения температуры замерзания содержит средство для охлаждения контейнера, используемого для измерения; резистор, чувствительный к температуре (термистор), с соответствующим устройством измерения тока или разности потенциалов, которое может быть отградуировано по изменению температуры или осмоляльности; и средство для перемешивания образца. Сначала осмометр калибруется в соответствии с инструкциями производителя. Калибровка осмометра подтверждается по меньшей мере двумя стандартными растворами, так что осмоляльности стандартных растворов охватывают ожидаемый диапазон осмоляльности исследуемого раствора. Показания осмометра должны находиться в пределах ± 2 мОсмоль/кг от стандартного раствора. Для калибровки в измерительную ячейку вводят соответствующий объем стандартного раствора в соответствии с инструкциями производителя и запускают систему охлаждения. Смесительное устройство, как правило, запрограммировано на работу при температуре ниже наиболее низкой температуры, ожидаемой при снижении температуры замерзания. Прибор показывает, когда достигается равновесие. Осмометр калибруется с использованием соответствующего регулировочного устройства таким образом, чтобы показания соответствовали либо осмоляльности, либо значению понижения температуры замерзания стандартного раствора. Некоторые приборы показывают осмоляльность, а другие показывают понижение температуры замерзания. Перед каждым измерением измерительную ячейку по меньшей мере два раза промывают раствором, подлежащим исследованию. Процедуру повторяют с исследуемым раствором.

[0076] В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат одну или несколько липофильных добавок или вспомогательных веществ. Если используются липофильные вспомогательные вещества, они могут представлять собой смягчающие средства, такие как смягчающие средства, известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению исключают липофильные добавки, такие как масла, сложные эфиры жирные кислоты или жирные спирты. В других вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению включают масла, сложные эфиры жирные кислоты или жирные спирты, такие как диизопропиладипат, диизопропилсебацинат, триэтилцитрат, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, миристилпропионат, 2-этилгексилпальмитат, цетилпальмитат, цетилстеарат, триглицериды, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты (например, олеиловый спирт) и их комбинации. Подходящим триглицеридом является каприловый/каприновый триглицерид, а подходящей жирной кислотой является каприловая кислота. В некоторых вариантах осуществления липофильное вспомогательное средство представляет собой каприловый/каприновый триглицерид (Miglyol 812 N). В некоторых вариантах

осуществления липофильное вспомогательное вещество представляет собой одно или несколько масел, выбранных из (i) углеводородов, например, минеральные масла, в частности, парафин, парафиновое масло (в частности, белое парафиновое масло, маловязкое или в более широком варианте высоковязкое парафиновое масло), пурцеллиновое масло или пергидросквален, или дополнительно твердый парафин или вазелин; или (ii) растительные масла, т.е. миндальное масло, арахисовое масло, масло зародышей пшеницы, рапсовое масло, льняное масло, хлопковое масло, абрикосовое масло, масло грецкого ореха, пальмовое масло, фисташковое масло, кунжутное масло, маковое масло, сосновое масло, касторовое масло, соевое масло, масло авокадо, масло какао, масло лесного ореха, оливковое масло, масло виноградных косточек, рисовое масло, сафлоровое масло, масло зародышей кукурузы, масло персиковых косточек, кофейное масло, масло жожоба, подсолнечное масло, масло чертополоха, масло какао или тому подобное, или гидратированные, полиоксиэтилированные, полиокси- или их гидратированные полиоксидные производные или фракционированные производные. В некоторых вариантах осуществления масло представляет собой животное масло, насыщенный или ненасыщенный сложный эфир, высшие спирты и/или силиконовые масла или смеси двух или более этих компонентов. Один или несколько липофильных вспомогательных веществ присутствуют при уровне от около 0,1% до около 50% по массе композиции. Например, липофильное вспомогательное вещество может присутствовать в количестве около 0,1%, около 0,2%, около 0,3%, около 0,4%, около 0,5%, около 0,6%, около 0,7%, около 0,8%, около 0,9%, около 1,0%, около 2%, около 3%, около 4%, около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9%, около 10%, около 11%, около 12%, около 13%, около 14%, около 15%, около 16%, около 17%, около 18%, около 19%, около 20%, около 21%, около 22%, около 23%, около 24%, около 25%, около 26%, около 27%, около 28%, около 29%, около 30%, около 31%, около 32%, около 33%, около 34%, около 35%, около 36%, около 37%, около 38%, около 39%, около 40%, около 41%, около 42%, около 43%, около 44%, около 45%, около 46%, около 47%, около 48%, около 49% или около 50%. Например, липофильное вспомогательное вещество (например, каприловый/каприновый триглицерид) может присутствовать в количестве около 35% по массе композиции. Одно или несколько липофильных вспомогательных веществ могут находиться в диапазоне от около 0,1% до около 50%, от около 0,1% до около 25%, от около 0,1% до около 10%, от около 0,1% до около 5%, от около 10% до около 50%, от около 10% до около 40%, от около 10% до около 35%, от около 10% до около 30%, от около 10% до около 20%, от около 15% до около 50%, от около 15% до около 40%, от около 15% до около 35%, от около 15% до около 30%, от около 15% до около 25%, от около 15% до около 20%, от около 20% до около 50%, от около 20% до около 45%, от около 20% до около 40%, от около 20% до около 35%, от около 20% до около 30%, от около 20% до около 25%, от около 25% до около 50%, от около 25% до около 45%, от около 25% до около 40%, от около 25% до около 35%, от около 25% до около 35%, от около 25% до около 30%, от около 30% до около 50%, от около 30% до около 45%, от

около 30% до около 40%, от около 30% до около 35%, от около 35% до около 50%, от около 35% до около 45%, от около 35% до около 40%, от около 40% до около 50%, от около 40% до около 45% или от около 45% до около 50. Например, липофильное вспомогательное вещество (например, каприловый/каприновый триглицерид) может составлять от около 30% до около 40% по массе композиции.

[0077] В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат одно или несколько фармацевтически приемлемых увлажняющих агентов. Неограничивающие примеры таких увлажняющих агентов включают глицерин, этиленгликоль, пропиленгликоль, пропиленгликоль 400, полиэтиленгликоль 400, гексаленгликоль, бутиленгликоль, декстрозу, глицерилтриацетат, полидекстрозу, глицерин, глицерилтриацетат, сорбит и маннит. В различных вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению могут содержать смеси фармацевтически приемлемых увлажняющих агентов. Одно или несколько увлажняющих агентов присутствуют при уровне от около 0,1% до около 10% по массе композиции. Например, одно или несколько увлажняющих агентов могут присутствовать в количестве около 0,1%, около 0,2%, около 0,3%, около 0,4%, около 0,5%, около 0,6%, около 0,7%, около 0,8%, около 0,9%, около 1,0%, около 1,1%, около 1,2%, около 1,3%, около 1,4%, около 1,5%, около 1,6%, около 1,7%, около 1,8%, около 1,9%, около 2,0%, около 2,1%, около 2,2%, около 2,3%, около 2,4%, около 2,5%, около 2,6%, около 2,7%, около 2,8%, около 2,9%, около 3,0%, около 3,1%, около 3,2%, около 3,3%, около 3,4%, около 3,5%, около 3,6%, около 3,7%, около 3,8%, около 3,9%, около 4,0%, около 4,1%, около 4,2%, около 4,3%, около 4,4%, около 4,5%, около 4,6%, около 4,7%, около 4,8%, около 4,9%, около 5,0%, около 5,1%, около 5,2%, около 5,3%, около 5,4%, около 5,5%, около 5,6%, около 5,7%, около 5,8%, около 5,9%, около 6,0%, около 6,1%, около 6,2%, около 6,3%, около 6,4%, около 6,5%, около 6,6%, около 6,7%, около 6,8%, около 6,9%, около 7,0%, около 7,1%, около 7,2%, около 7,3%, около 7,4%, около 7,5%, около 7,6%, около 7,7%, около 7,8%, около 7,9%, около 8,0%, около 8,1%, около 8,2%, около 8,3%, около 8,4%, около 8,5%, около 8,6%, около 8,7%, около 8,8%, около 8,9%, около 9,0%, около 9,1%, около 9,2%, около 9,3%, около 9,4%, около 9,5%, около 9,6%, около 9,7%, около 9,8%, около 9,9% или около 10,0%. Например, увлажняющее агент может присутствовать в количестве около 5,0% по массе композиции. Одно или несколько увлажняющих агентов могут находиться в диапазоне от около 0,1% до около 3%, от около 0,1% до около 2,8%, от около 0,1% до около 2,5%, от около 0,2% до около 3%, от около 0,2% до около 2,8%, от около 0,2% до около 2,5%, от около 0,3% до около 3%, от около 0,3% до около 2,8%, от около 0,3% до около 2,5%, от около 0,4% до около 3%, от около 0,4% до около 2,8%, от около 0,4% до около 2,5%, от около 0,6% до около 3%, от около 0,6% до около 2,8%, от около 0,6% до около 2,6%, от около 0,8% до около 2,6%, от около 0,8% до около 2,4%, от около 0,8% до около 2,2%, от около 0,8% до около 2,2%, от около 0,8% до около 1,8%, от около 0,8% до около 1,6%, от около 0,8% до около 1,4%, от около 0,8% до около 1,2%, от около 1,0% до около 3,0%, от около 1,0% до около 2,8%, от около 1,0% до около 2,3%, от около

1,0% до около 2,0%, от около 1,0% до около 1,8%, от около 1,0% до около 1,6%, от около 1,0% до около 1,4%, от около 1,0% до около 1,2%, от около 1,2% до около 3,0%, от около 1,2% до около 2,8%, от около 1,2% до около 2,6%, от около 1,2% до около 2,4%, от около 1,2% до около 2,2%, от около 1,2% до около 2,0%, от около 1,2% до около 1,8%, от около 1,2% до около 1,6%, от около 1,2% до около 1,4%, от около 1,4% до около 3,0%, от около 1,4% до около 2,8%, от около 1,4% до около 2,6%, от около 1,4% до около 2,4%, от около 1,4% до около 2,2%, от около 1,4% до около 2,0%, от около 1,4% до около 1,8%, от около 1,4% до около 1,6%, от около 1,6% до около 3,0%, от около 1,6% до около 2,8%, от около 1,6% до около 2,6%, от около 1,6% до около 2,4%, от около 1,6% до около 2,2%, от около 1,6% до около 2,0%, от около 1,6 до около 1,8%, от около 1,8% до около 3,0%, от около 1,8% до около 2,8%, от около 1,8% до около 2,6%, от около 1,8% до около 2,4%, от около 1,8% до около 2,2%, от около 1,8% до около 2,0%, от около 2% до около 3,0%, от около 2% до около 2,8%, от около 2% до около 2,6%, от около 2% до около 2,4%, от около 2% до около 2,2%, от около 2,2% до около 3,0%, от около 2,2% до около 2,8%, от около 2,2% до около 2,6%, от около 2,2% до около 2,4%, от около 2,4% до около 3,0%, от около 2,4% до около 2,8%, от около 2,4% до около 2,6%, от около 2,6% до около 3,0%, от около 2,6% до около 2,8%, от около 2,8% до около 3%, от около 1% до около 5%, от около 2% до около 5%, от около 3% до около 5%, от около 4% до около 5%, от около 4,2% до около 5%, от около 4,5% до около 5%, от около 3% до около 10%, от около 4% до около 10%, от около 3% до около 6%, от около 4% до около 6%, от около 5% до около 10%, от около 5% до около 8%, от около 5% до около 7%, от около 6% до около 10%, от около 6% до около 8% или от около 8% до около 10%. Например, увлажняющее агент может составлять от около 1% до около 10%, от около 2,5% до около 7,5% или от около 4% до около 6% по массе композиции.

[0078] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько увлажняющих агентов выбраны из глицерина, полиэтиленгликоля 400 и пропиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат глицерин. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит полиэтиленгликоль 400. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению содержит пропиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат глицерин, полиэтиленгликоль 400 и пропиленгликоль. В вариантах осуществления увлажняющие агенты представляют собой пропиленгликоль и маннит.

[0079] В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению, содержащие одно или несколько фармацевтически приемлемых увлажняющих агентов, представляют собой интраназальные композиции. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько увлажняющих агентов в интраназальной композиции для интраназального введения увлажняют слизистую оболочку носовой полости, ткани носовой полости и/или оболочку носа. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько увлажняющих агентов в составе интраназальной

композиции для интраназального введения уменьшают раздражение в носовой полости после введения и улучшают переносимость. В некоторых вариантах осуществления интраназальная композиция по настоящему изобретению содержит глицерин, полиэтиленгликоль 400 и пропиленгликоль.

[0080] В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0081] В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению дополнительно содержат одну или несколько добавок, включая без ограничения консерванты, агенты, влияющие на осмолярность, комплексообразователи (такие как, например, эдетат натрия), поверхностно-активные вещества, агенты, которые влияют на pH и тоничность, и сенсорно-маскирующие агенты. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению для интраназальной доставки дополнительно содержит одну или несколько добавок, включая без ограничения консерванты, агенты, влияющие на осмолярность, комплексообразователи (такие как, например, эдетат натрия), поверхностно-активные вещества, агенты, которые влияют на pH и тоничность, и сенсорно-маскирующие агенты.

[0082] Неограничивающие примеры добавок и/или вспомогательных веществ включают бензиловый спирт, хлорид бензалкония, карбоксиметилцеллюлозу натрия/целлюлозу микрокристаллическую, пропилпарабен, метилпарабен, фенэтиловый спирт, хлорбутанол, EDTA, этанол, аскорбиновую кислоту, хлористоводородную кислоту, серную кислоту, гидроксид натрия, фосфат калия, фосфат натрия, цитрат натрия, хлорид натрия, безводную декстрозу, бутилированный гидроксианизол, бутилированный, гидрокситолуол, PEG 400, PEG 3500, полиоксил 400 стеарат, полисорбат 20, полисорбат 80, глицерин, пропиленгликоль, глицерилтриацетат, глицерин, этиленгликоль, сорбит, маннит, альгинаты, каррагинан, пектины, трагакантовая камедь, гуммиарабик.

[0083] Композиция, раскрытая в данном документе, может быть составлена в соответствии с обычными процедурами, адаптированными для требуемого пути введения. Подходящие составы для каждого из этих способов введения можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

[0084] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые носители хорошо известны специалистам в данной области и включают без ограничения буферные растворы, солевой раствор и воду. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель содержит от около 0,01 до около 0,1 М фосфатного буфера или солевого раствора (например, 0,8% солевого раствора). В некоторых вариантах осуществления буферный раствор представляет собой лимонно-кислый буфер. Лимонно-кислый буфер может представлять собой, например, 1 М раствор. В некоторых вариантах осуществления буферный раствор содержит двухосновный фосфат натрия и одноосновный фосфат натрия. В некоторых вариантах осуществления

буферный раствор содержит двухосновный фосфат натрия, одноосновный фосфат натрия и дигидрат тринатрия цитрата. В некоторых вариантах осуществления буферные агенты выбирают из группы, состоящей из двухосновного фосфата натрия, одноосновного фосфата натрия, дигидрата тринатрия цитрата, хлорида натрия, хлорида калия, дигидрофосфата калия, HEPES, метафосфата калия, фосфата калия, одноосновного ацетата натрия, бикарбоната натрия, Tris, тартрата натрия, безводного и цитрата натрия и дигидрата цитрата натрия и их комбинации. Например, значение pH можно регулировать так, чтобы оно находилось в диапазоне от около 4 до около 9, включая значения pH, составляющие около 4, около 4,2, около 4,4, около 4,5, около 4,8, около 5, около 5,2, около 5,4, около 5,5, около 5,6, около 5,8, около 6, около 6,2, около 6,4, около 6,8, около 7, около 7,2, около 7,4, около 7,6, около 7,8, около 8, около 8,2, около 8,4, около 8,6, около 8,8 или около 9, включая все диапазоны между любыми из этих значений. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению имеет значение pH от около 4,5 до около 7. В некоторых вариантах осуществления любой из композиций, описанных в данном документе, композиция имеет значение pH от около 4,5 до около 7, включая около 4,5, около 4,6, около 4,7, около 4,8, около 4,9, около 5,0, около 5,1, около 5,2, около 5,3, около 5,4, около 5,5, около 5,6, около 5,7, около 5,8, около 5,9, около 6,0, около 6,1, около 6,2, около 6,3, около 6,4, около 6,5, около 6,6, около 6,7, около 6,8, около 6,9, около 7,0, включая все значения и поддиапазоны между ними. В вариантах осуществления лимонную кислоту добавляют до тех пор, пока композиция не приобретет значение pH от около 5 до около 7 или от около 6 до около 7. В вариантах осуществления лимонную кислоту добавляют до тех пор, пока композиция не приобретет значение pH около 5. В вариантах осуществления лимонную кислоту добавляют до тех пор, пока композиция не приобретет значение pH от около 5 до около 7.

[0085] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые носители могут представлять собой водные или неводные растворы, суспензии и эмульсии. Примеры неводных растворителей, подходящих для применения в настоящей заявке, включают без ограничения пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат.

[0086] Водные носители, подходящие для применения в настоящей заявке, включают без ограничения воду, спиртовые/водные растворы (такие как этанол/вода), глицерин и/или смеси глицерин/вода, эмульсии или суспензии, включая солевой раствор и буферные среды. Пероральные носители могут представлять собой эликсиры, сиропы, капсулы, таблетки и т.п.

[0087] Жидкие носители, подходящие для применения в настоящей заявке, можно использовать для приготовления растворов, суспензий или эмульсий. Активный ингредиент может быть растворен или суспендирован в фармацевтически приемлемом жидком носителе, таком как вода, органический растворитель, смесь обоих или фармацевтически приемлемые масла или жиры. Жидкий носитель может содержать

другие подходящие фармацевтические добавки, такие как солюбилизаторы, эмульгаторы, буферы, консерванты, подсластители, ароматизаторы, суспендирующие агенты, загустители, красители, регуляторы вязкости, стабилизаторы или регуляторы осмотического давления.

[0088] Жидкие носители, подходящие для применения в настоящей заявке, включают без ограничения воду (частично содержащую добавки, как указано выше, например, производные целлюлозы, предпочтительно раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы), спирты (включая одноатомные спирты и многоатомные спирты, например, гликоли) и их производные и масла (например, фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло). Если композиции по настоящему изобретению вводят из контейнеров под давлением (например, дозирующих дозаторов под давлением), жидкий носитель для композиций под давлением, раскрытых в данном документе, может представлять собой галогенированный углеводород, углеводород, диоксид углерода или другой фармацевтически приемлемый пропеллент.

[0089] Ароматизаторы и усилители вкуса могут сделать дозированную форму более приятной на вкус для пациента в случае, если часть интраназально вводимой композиции проглатывается. Обычные ароматизаторы и усилители вкуса для фармацевтических продуктов, которые могут быть включены в композицию и/или комбинацию по настоящему изобретению, включают мальтол, ванилин, этилванилин, ментол, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, этилмальтол, винную кислоту, мяту, камфору, эвкалипт и тому подобное.

[0090] Композиции по настоящему изобретению могут также содержать сигнальное агент. Сигнальное агент позволяет потребителю ощущать введение композиции. Например, сигнальным агентом может быть мята, мята колосистая, мята перечная, эвкалипт, лаванда, цитрусовые, лимон, лайм или любая их комбинация. Включение таких ароматизирующих или сигнальных агентов в композицию может обеспечить пациенту приятную сенсорную обратную связь при применении, что позволяет пациенту распознать, что введение имело место, и может способствовать тому, что пациент помнит введение. Такие факторы могут улучшить комплаентность пациента и обеспечить положительный психологический эффект. Также было обнаружено, что включение ароматизирующего/сигнального агенты усиливает профилактический или терапевтический эффект порошковых композиций по настоящему изобретению. Более конкретно, считается, что композиции, содержащие мяту, ментол и т.п., являются более эффективными при лечении аллергического ринита и астмы, чем композиции по настоящему изобретению, которые не содержат сигнальное агентов.

[0091] Сенсорно-маскирующие агенты могут быть использованы для маскирования вкуса и/или маскирования запаха в связи с введением композиции. В некоторых вариантах осуществления агент, маскирующее запах, может включать ароматическое маскирующее агент с запахом. В некоторых вариантах осуществления можно рассматривать любые известные в фармацевтической литературе маскирующие агенты с запахом. Примеры

агентов, маскирующих вкус, включают без ограничения сукралозу, аспартам, лактозу, сорбит, сахарин, сахарин натрия, сахарозу, фруктозу, маннит, инвертный сахар, лимонную кислоту и цитрат натрия.

[0092] Композиции по настоящему изобретению могут также содержать краситель с использованием любого фармацевтически приемлемого красителя для улучшения их внешнего вида и/или облегчения идентификации пациентом продукта и уровня стандартной дозировки в жидких композициях по настоящему изобретению, где компоненты растворены или суспендированы в жидком носителе, таком как вода, растительное масло, спирт, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль или глицерин.

[0093] Например, составы для ингаляционного введения содержат в качестве наполнителей, например, лактозу, или могут представлять собой водные растворы, содержащие, например, полиоксиэтилен-9-ауриловый эфир, гликохолат и дезоксигликолат, или масляные растворы для введения в виде назальных капель, или в виде геля для интраназального применения. Составы для парентерального введения могут также содержать гликохолат для трансбуккального введения, метоксисалицилат для ректального введения или лимонную кислоту для вагинального введения.

[0094] Жидкие композиции и/или комбинации могут содержать эмульгаторы для равномерного диспергирования в композиции и/или комбинации активного ингредиента или другого вспомогательного вещества, которые не растворяются в жидком носителе. Эмульгаторы, которые могут быть использованы в жидких композициях и/или комбинациях по настоящему изобретению, включают, например, желатин, яичный желток, казеин, холестерин, аравийскую камедь, трагакант, хондрус, пектин, метилцеллюлозу, карбомер, цетостеариловый спирт и цетиловый спирт.

[0095] Для улучшения вкуса могут быть добавлены подсластители, такие как аспартам, лактоза, сорбит, сахарин, сахарин натрия, сахароза, фруктоза, маннит и инвертный сахар.

[0096] Композиции по настоящему изобретению могут также содержать консерванты, соконсерванты и хелатирующие агенты. Например, консерванты, соконсерванты и хелатирующие агенты могут включать спирты, четвертичные аммониевые соединения, такие как хлорид бензетония, хлорид бензоксония, бромид бензододециния, бромид алкилтриметиламмония, бромид цетримония, хлорид бензалкония, фенилэтиловый спирт, бензойную кислоту и ее сложные эфиры и соли, например бензоат натрия, C₁-C₇-алкиловые эфиры 4-гидроксибензойной кислоты, такие как метил-4-гидроксибензоат, метил-4-гидроксибензоат натрия или пропил-4-гидроксибензоат, бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, хлорид цетилпиридиния, цетримид; парабены и производные, такие как пропилпарабен или метилпарабен; алкильные кислоты, такие как сорбат калия, сорбиновая кислота, сорбат кальция, сорбат натрия; бигуаниды, например, хлоргексидин или его соли, приемлемые для носа, например, диглюконат хлоргексидина, ацетат хлоргексидина или хлорид хлоргексидина, 2-феноксэтанол, зуксил 9010 (феноксэтанол и

этилгексилглицерин 9:1); гидроксиацетофенон (например, SY979940 SymSave® H), 1,2-пентандиол (SY996442 Hydrolite® 5 зеленый), SY973949 SymOcide® PH (феноксэтанол (~72%), гидроксиацетофенон (17,5%), каприлилгликоль (7,5%)), каприлилгликоль отдельно или в комбинации с другими консервантами или соконсервантами (например, SY973949 SymOcide® PH), этилгексилглицерин отдельно или в комбинации с другими консервантами или соконсервантами (например, Euxyl 9010), борными кислотами; могут быть добавлены фенолы, такие как 4-хлоркрезол, 4-хлороксиленол, дихлорфен или гексахлорофен, и хелаторы, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), динатриевая соль EDTA (например, эдетат натрия TITRIPLEX III) или этилендиамин-N,N'-диантарная кислота (EDDS) при уровнях, безопасных для введения, для улучшения стабильности при хранении. В некоторых вариантах осуществления консерванты или соконсерванты могут представлять собой антиоксиданты. Подходящие антиоксиданты включают без ограничения бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, яблочную кислоту, аскорбилпальмитат, ретинилпальмитат, аскорбат натрия, метабисульфит натрия, пропилгаллат, бета-каротин, аскорбиновую кислоту, аскорбилфосфат натрия, аскорбилфосфат магния, аскорбиновая кислота-2-гликозид, аскорбилпальмитат, гидроксиацетофенон, аскорбилстеарат, α -липоевая кислота, глутатион, коэнзим Q10, токоферолы (например, альфа, бета, гамма, дельта), токоферола ацетат, ретинол, ретинола пальмитат, генистеин, кверцетин, эпигаллокатехин, галлат эпигаллокатехина, галлат галлокатехина, силибин, диосметин, кемпферол, эпикатехин, галангин, индоловую кислоту, γ -линоленовую кислоту, линолевую кислоту, хлорогеновую кислоту, токотриенол, астаксантин и любые их фармацевтически приемлемые соли, любые их аналоги и любые комбинации вышеизложенного. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит хлорид бензалкония в качестве консерванта. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит метилпарабен в качестве консерванта. В некоторых вариантах осуществления композиция не содержит хлорид бензалкония.

[0097] Один или несколько консервантов и хелатирующих агентов присутствуют при уровне от около 0,01% до около 3% по массе композиции. Например, один или несколько консервантов и хелатирующих агентов могут присутствовать в количестве около 0,01%, около 0,02%, около 0,03%, около 0,04%, около 0,05%, около 0,06%, около 0,07%, около 0,08%, около 0,09%, около 0,1%, около 0,2%, около 0,3%, около 0,4%, около 0,5%, около 0,6%, около 0,7%, около 0,8%, около 0,9%, около 1,0%, около 1,1%, около 1,2%, около 1,3%, около 1,4%, около 1,5%, около 1,6%, около 1,7%, около 1,8%, около 1,9%, около 2,0%, около 2,1%, около 2,2%, около 2,3%, около 2,4%, около 2,5%, около 2,6%, около 2,7%, около 2,8%, около 2,9% или около 3,0%. Например, один или несколько консервантов и/или хелатирующих агентов могут присутствовать в количестве около 0,5% или около 0,2% по массе композиции. Один или несколько консервантов и хелатирующих агентов могут находиться в диапазоне от около 0,01% до около 3%, от около 0,01% до около 2,5%, от около 0,01% до около 2,0%, от около 0,01% до около 1,5%, от около 0,01%

до около 1,0%, от около 0,01% до около 0,8%, от около 0,01% до около 0,6%, от около 0,01% до около 0,4%, от около 0,01% до около 0,2%, 0,1% до около 3%, от около 0,1% до около 2,5%, от около 0,1% до около 2,0%, от около 0,1% до около 1,5%, от около 0,1% до около 1,0%, от около 0,1% до около 0,8%, от около 0,1% до около 0,6%, от около 0,1% до около 0,4%, от около 0,1% до около 0,3%, от около 0,1% до около 0,2%, от около 0,2% до около 3%, от около 0,2% до около 2,5%, от около 0,2% до около 2,0%, от около 0,2% до около 1,5%, от около 0,2% до около 1,0%, от около 0,2% до около 0,8%, от около 0,2% до около 0,6%, от около 0,2% до около 0,4%, от около 0,2% до около 0,3%, от около 0,3% до около 3%, от около 0,3% до около 2,5%, от около 0,3% до около 2,0%, от около 0,3% до около 1,5%, от около 0,3% до около 1,0%, от около 0,3% до около 0,8%, от около 0,3% до около 0,6%, от около 0,3% до около 0,5%, от около 0,4% до около 3%, от около 0,4% до около 2,5%, от около 0,4% до около 2,0%, от около 0,4% до около 1,5%, от около 0,4% до около 1,0%, от около 0,4% до около 0,8%, от около 0,4% до около 0,6%, от около 0,6% до около 2,8%, от около 0,6% до около 2,6%, от около 0,8% до около 2,6%, от около 0,8% до около 2,4%, от около 0,8% до около 2,2%, от около 0,8% до около 2,2%, от около 0,8% до около 1,8%, от около 0,8% до около 1,6%, от около 0,8% до около 1,4%, от около 0,8% до около 1,2%, от около 1,0% до около 2,0%, от около 1,0% до около 1,8%, от около 1,0% до около 1,6%, от около 1,0% до около 1,4%, от около 1,0% до около 1,2%, от около 1,2% до около 2,0%, от около 1,2% до около 1,8%, от около 1,2% до около 1,6%, от около 1,2% до около 1,4%, от около 1,4% до около 2,0%, от около 1,4% до около 1,8%, от около 1,4% до около 1,6%, от около 1,6% до около 2,0% или от около 1,6 до около 1,8%. Например, один или несколько консервантов и/или хелатирующих агентов могут составлять от около 0,01% до около 3% по массе композиции. В вариантах осуществления консерванты составляют от около 0,1% до около 1,5% по массе композиции, а хелатирующие агенты составляют от около 0,05% до около 0,5% по массе композиции.

[0098] В вариантах осуществления консерванты представляют собой один или несколько консервантов, выбранных из группы, состоящей из сорбата калия, метилпарабена и бензоата натрия.

[0099] В вариантах осуществления композиция содержит одно или несколько из следующего: сорбат калия, метилпарабен, бензоат натрия, феоксиэтанол, этилгексилглицерин, пентиленгликоль и гидроксиацетофоненон.

[00100] В вариантах осуществления хелатирующее агент представляет собой динатрия EDTA.

[00101] В некоторых вариантах осуществления состав не содержит консервантов.

[00102] В композиции по настоящему изобретению также могут входить один или несколько антиоксидантов.

[00103] Антиоксиданты могут включать аскорбиновую кислоту, цистеин, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол (витамин Е), монотиоглицерин, дитиотреитол и

тому подобное. Например, антиоксидантом может быть бутилированный гидроксанизол (ВНА).

[00104] Один или несколько антиоксидантов могут находиться в диапазоне от около 0,005% до около 3%, от около 0,01% до около 2,5%, от около 0,01% до около 2,0%, от около 0,01% до около 1,5%, от около 0,01% до около 1,0%, от около 0,01% до около 0,8%, от около 0,01% до около 0,6%, от около 0,01% до около 0,4%, от около 0,01% до около 0,2%, от около 0,1% до около 3%, от около 0,1% до около 2,5%, от около 0,1% до около 2,0%, от около 0,1% до около 1,5%, от около 0,1% до около 1,0%, от около 0,1% до около 0,8%, от около 0,1% до около 0,6%, от около 0,1% до около 0,4%, от около 0,1% до около 0,3%, от около 0,1% до около 0,2%, от около 0,2% до около 3%, от около 0,2% до около 2,5%, от около 0,2% до около 2,0%, от около 0,2% до около 1,5%, от около 0,2% до около 1,0%, от около 0,2% до около 0,8%, от около 0,2% до около 0,6%, от около 0,2% до около 0,4%, от около 0,2% до около 0,3%, от около 0,3% до около 3%, от около 0,3% до около 2,5%, от около 0,3% до около 2,0%, от около 0,3% до около 1,5%, от около 0,3% до около 1,0%, от около 0,3% до около 0,8%, от около 0,3% до около 0,6%, от около 0,3% до около 0,5%, от около 0,4% до около 3%, от около 0,4% до около 2,5%, от около 0,4% до около 2,0%, от около 0,4% до около 1,5%, от около 0,4% до около 1,0%, от около 0,4% до около 0,8%, от около 0,4% до около 0,6%, от около 0,6% до около 2,8%, от около 0,6% до около 2,6%, от около 0,8% до около 2,6%, от около 0,8% до около 2,4%, от около 0,8% до около 2,2%, от около 0,8% до около 2,2%, от около 0,8% до около 1,8%, от около 0,8% до около 1,6%, от около 0,8% до около 1,4%, от около 0,8% до около 1,2%, от около 1,0% до около 2,0%, от около 1,0% до около 1,8%, от около 1,0% до около 1,6%, от около 1,0% до около 1,4%, от около 1,0% до около 1,2%, от около 1,2% до около 2,0%, от около 1,2% до около 1,8%, от около 1,2% до около 1,6%, от около 1,2% до около 1,4%, от около 1,4% до около 2,0%, от около 1,4% до около 1,8%, от около 1,4% до около 1,6%, от около 1,6% до около 2,0% или от около 1,6 до около 1,8%. Например, антиоксидант может находиться в диапазоне от около 0,005% до около 0,5% или от около 0,01% до около 0,1% по массе композиции.

[00105] В вариантах осуществления композиция содержит мукоадгезивный полимер и частицы глины и по меньшей мере один или несколько дополнительных компонентов (например, 1, или 2, или 3, или 4, или 5, или 6 дополнительных компонентов), выбранных из: липофильных наполнителей, модификаторов вязкости, увлажнителей, консервантов, хелатирующих агентов и буферных агентов.

[00106] В вариантах осуществления композиция содержит мукоадгезивный полимер и частицы глины и по меньшей мере один или несколько дополнительных компонентов (например, 1, или 2, или 3, или 4, или 5, или 6 дополнительных компонентов), выбранных из: липофильных наполнителей, модификаторов вязкости, увлажнителей, антиоксидантов, хелатирующих агентов и буферных агентов.

[00107] В некоторых из этих вариантов осуществления состав без консервантов может содержаться в подходящем устройстве, оснащенном системой дозирования жидкости, способной поддерживать стерильность раствора до и после многократного

введения дозы для введения различными путями, включая назальный путь. Дозированием можно управлять с помощью дозирующего устройства с насосом-дозатором, которое известно в данной области техники. Пример такого устройства описан в корейском патенте № KR101474858B1, включенном в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления композиция без консервантов используется в комбинации с системой дозирования без консервантов, подходящей для доставки состава в носовую полость, т.е. способной функционировать в качестве назального спрея. В некоторых вариантах осуществления такой комбинированный продукт может быть изготовлен путем асептического наполнения стерилизованного состава, не содержащего консервантов, в стерилизованные флаконы. Назальный спрей без консервантов от Ursatec Verpackung GmbH является одним из таких комбинированных продуктов, в котором встроенный клапан выпускает назальный спрей при нажатии на насос, не позволяя воздуху поступать обратно во флакон. Воздух проходит через специальную фильтрующую матрицу, состоящую из эффективной комбинации фильтров, адсорбционных материалов и серебра. Другим примером комбинированного продукта является насосная система Nemega, не содержащая консервантов, в которой механически закрывающийся наконечник предупреждает загрязнение через отверстие, а проникновение через силиконовую мембрану обеспечивает стерильный доступ воздуха. Еще одним примером комбинированного продукта, не содержащего консервантов, является система назального спрея от Aptar Pharma, в которой подпружиненный механизм закрытия наконечника предупреждает загрязнение, а фильтрующая мембрана в вентиляционном канале обеспечивает поступление стерильного воздуха.

[00108] Жидкая композиция и/или комбинация могут также содержать добавки или вспомогательные вещества, такие как глюконовая кислота, молочная кислота, лимонная кислота или уксусная кислота, глюконат натрия, лактат натрия, цитрат натрия или ацетат натрия. Выбор вспомогательных веществ и используемых количеств могут быть легко определены разработчиком состава на основе опыта и рассмотрения стандартных процедур и справочных работ в данной области.

[00109] Композиции и/или комбинации по настоящему изобретению могут находиться в форме водной или маслянистой суспензии. В некоторых вариантах осуществления композиция и/или комбинации по настоящему изобретению могут находиться в форме стерильной водной или маслянистой суспензии. Эта суспензия может быть составлена в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный раствор или суспензия могут быть растворены или диспергированы в нетоксичном фармацевтически приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,3-бутандиоле, или приготовлены в виде лиофилизованного порошка для доставки в виде сухого порошка. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно применять, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. В дополнение к этому, стерильные нелетучие масла можно обычно использовать в

качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло синтетические моно- или диглицериды.

[00110] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция может быть составлена любым способом, подходящим для перорального, назального или комбинированного перорального и назального введения.

[00111] В некоторых вариантах осуществления составы по настоящему изобретению находятся в форме назальных гелеобразующих систем *in situ*, содержащих полимеры, отвечающие на стимул. Полимеры, отвечающие на раздражители, включают полимеры, которые изменяют реологические характеристики гелеобразующих составов *in situ* при контакте со слизистой оболочкой носа вследствие изменений температуры, pH или ионов. Примеры отвечающих на раздражители полимеров или гелеобразующих агентов *in situ* включают без ограничения полоксамеры, пектин и полимеры на основе хитозана. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующие системы *in situ* могут дополнительно содержать мукоадгезивные вспомогательные веществ, такие как карбопол 934P, хитозан, натрийкарбоксиметилцеллюлоза (NaCMC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза и метилцеллюлоза. В некоторых вариантах осуществления назальные составы, содержащие полимеры, отвечающие на стимул, которые необязательно могут дополнительно содержать мукоадгезивные вспомогательные вещества, например, раскрыты в Chonkar et al., *Indian J Pharm Sci.*, 2015 Jul-Aug; 77(4): 367-375, включенной в данный документ посредством ссылки для всех целей во всей полноте.

[00112] В некоторых вариантах осуществления составы, содержащие усилители абсорбции, такие как алкилгликозиды, раскрыты в предварительных публикациях США № 2006/0045868, 2006/0045869, 2008/0299079, или составы, содержащие полученные из сои смеси стеарилгликозидов и стеролов в качестве усилителей абсорбции (Ando et al., *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 21(8), 862-865) можно использовать для обеспечения пролонгированного высвобождения, каждый из этих документов включен в данный документ посредством ссылки для всех целей. В некоторых вариантах осуществления в качестве составов с замедленным высвобождением можно применять составы, содержащие мицеллы гликохолата натрия или мицеллы гликохолата натрия, смешанные с жирной кислотой (например, линолевой кислотой) в качестве усилителей абсорбции. Другие примеры усилителей абсорбции включают циклодекстрины, фосфолипиды и хитозаны.

[00113] Иллюстративные назальные составы на основе термогелеобразующих полимеров, таких как полоксамеры, раскрыты Sharma et al. (*Drug Dev Ind Pharm.* 2014 Jul;40(7):869-78); Cho et al. (*J Pharm Sci.* 2011 Feb;100(2):681-91); Choi et al. (*Int Forum Allergy Rhinol.* 2017 Jul;7(7):705-711); и Balakrishnan et al. (*Molecules.* 2015 Mar 4;20(3):4124-35), каждый из этих документов включен в данный документ посредством ссылки для всех целей во всей своей полноте.

[00114] В некоторых вариантах осуществления композицию по настоящему

изобретению вводят назально или перорально в виде капель, спрея, геля, мази, крема или суспензии. В некоторых вариантах осуществления композицию по настоящему изобретению вводят назально с помощью дозатора или устройства (например, ампулы с однократной дозой, дозированного спрея, распылителя, распылителя, помпы, назальной подушечки или назальной губки) или любого другого способа назального введения, известного в фармацевтической литературе.

[00115] В некоторых вариантах осуществления устройства для назального введения жидких композиций по настоящему изобретению включают пипетку (например, пипетки с единичной дозой); капельницу, включая многодозовые капельницы; риниловый катетер; паровой ингалятор; механические спрей-насосы, в том числе сжимаемые флаконы, многодозовые дозированные спрей-насосы, одно- или двухдозовые спрей-насосы, двунаправленные многодозовые спрей-насосы; системы распыления с газовым приводом/распылители и небулайзеры/распылители с электрическим приводом. Эти устройства кратко описаны в обзоре Djupesland (*Drug Deliv. and Transl. Res.* (2013) 3:42-62), который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00116] В некоторых вариантах осуществления композицию по настоящему изобретению вводят в носовую полость отмеренными дозами. В некоторых вариантах осуществления для введения композиции по настоящему изобретению можно использовать дозированный назальный спрей. В некоторых вариантах осуществления для введения композиции по настоящему изобретению в отмеренных дозах можно использовать дозированный назальный спрей. В некоторых вариантах осуществления для введения композиции по настоящему изобретению в отмеренных дозах можно использовать дозирующий распылительный насос-распылитель.

[00117] В некоторых вариантах осуществления назальный дозированный ингалятор под давлением (pMDI) можно использовать для введения композиции по настоящему изобретению в отмеренных дозах. В некоторых вариантах осуществления назальный состав под давлением по настоящему изобретению может представлять собой аэрозольный состав. Такой аэрозольный состав в некоторых вариантах осуществления включает композицию в герметичной упаковке с подходящим пропеллентом, таким как гидрофторалканы (HFA), диоксид углерода или другой подходящий пропеллент, известный в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления аэрозоль может также содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин.

[00118] В некоторых вариантах осуществления композицию по настоящему изобретению вводят в носовую или ротовую полость обычными способами, например, с помощью пипетки, пипетки, спрея, спрея с помпой, pMDI, активируемого дыханием, устройства RetroNose или помпы для спрея для глотки.

[00119] В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению вводят 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз в день. В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению вводят один или несколько раз в день, при этом каждая доза вводит контролируемое, отмеренное или установленное

количество композиции.

[00120] В некоторых вариантах осуществления интраназальные композиции по настоящему изобретению вводят 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз в день. В некоторых вариантах осуществления интраназальные композиции по настоящему изобретению вводят один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день или шесть раз в день, где каждая доза вводит контролируемое, отмеренное, или установленное количество композиции. В некоторых вариантах осуществления интраназальную композицию по настоящему изобретению вводят три раза в день. В некоторых вариантах осуществления интраназальные композиции по настоящему изобретению вводят до шести раз в день.

[00121] В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению представляет собой раствор, суспензию или аэрозоль. В некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению представляет собой водный раствор.

[00122] Все публикации и патенты, упомянутые в данном документе, тем самым включены посредством ссылки во всей своей полноте, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и отдельно указаны для включения посредством ссылки. В случае конфликта настоящая заявка, включая любые приведенные в данном документе определения, будет иметь преимущественную силу.

[00123] Хотя обсуждались конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничительным. Многие варианты раскрытия станут очевидными для специалистов в данной области техники после ознакомления с этим описанием и формулой изобретения, приведенной ниже. Полный объем настоящего изобретения должен быть определен посредством ссылки на формулу настоящего изобретения вместе с ее полным объемом эквивалентов и описанием вместе с такими вариантами.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Анализ *in vitro* связывания SARS-CoV-2 бентонитовыми суспензиями

[00124] Цель: оценить, может ли взвешенный в воде бентонит связывать вирус SARS-CoV-2, тем самым снижая способность вируса инфицировать клетки.

[00125] Используются следующие исследуемые образцы: Vicks First Defence, композиция, улавливающая и нейтрализующая вирусы, вызывающие симптомы простуды и гриппа, которая продается в форме спрея (HPMC, янтарная кислота, динатрий сукцинат, PCA, фенетиловый спирт, EDTA цинка, ацетат цинка, полисорбат 80, ароматизатор: (ментол, камфора, эвкалиптол), сахарин натрия); и Veegum HS (очищенный бентонит NF). Образцы Vicks разбавляли водой в 10 раз. Воду добавляли к бентониту Veegum для получения водных растворов, содержащих 0,04%, 0,08% и 0,16% по массе бентонита.

[00126] Процедура: 100 мкл SARS-CoV2 (10^6 инфекционных единиц) добавляли к 900 мкл каждой бентонитовой суспензии, а также к небентонитовому образцу (Vicks), и каждый образец инкубировали в течение 5, 15 и 45 минут при 32°C. Для отделения

бентонита от раствора, содержащего несвязавшийся вирус, использовали колонку для разделения геля (микроспиновая колонка с Sephadex). Затем каждый образец последовательно разбавляли и инкубировали с клеточной линией Vero, а титр вируса измеряли в день 6 для определения цитопатологического эффекта путем измерения TCID₅₀ (средняя инфекционная доза в тканевой культуре).

[00127] Результаты: на фиг. 1 изображено снижение вирусной инфекционной нагрузки после инкубации с бентонитом через 5, 15 и 45 минут. Через 5 минут после инкубации все растворы, содержащие бентонит, достигали снижения вирусной инфекционной нагрузки более чем на 90%, при этом два раствора бентонита (0,04% и 0,16% бентонита) достигали снижения вирусной инфекционной нагрузки на почти 99%. Аналогично, через 15 и 45 минут инкубации все растворы, содержащие бентонит, достигали почти 99% снижения вирусной инфекционной нагрузки. В отличие от этого, раствор, не содержащий бентонита (Vicks), демонстрировал отрицательное снижение вирусной инфекционной нагрузки в каждой исследуемой временной точке инкубации.

[00128] Вывод: считалось, что частицы SARS-Cov-2 будут адсорбироваться и/или связываться с растворами, содержащими бентонит, тем самым инактивируя патоген. Результаты, описанные в данном примере, подтверждают эту гипотезу, показывая, что даже через 5 минут после инкубации во всех растворах, содержащих бентонит, достигается снижение вирусной инфекционной нагрузки на более чем 90%, при этом в большинстве растворов достигается снижение вирусной инфекционной нагрузки на почти 99%. Небентонитовые растворы не проявляли снижения вирусной инфекционной нагрузки, что еще раз подтвердило данную гипотезу.

Пример 2 - Разработка и приготовление тиксотропных составов

[00129] Цель: разработать бентонитовые композиции, подходящие для интраназальной доставки, с высокой местной переносимостью и безопасностью, а также с увеличенным временем пребывания в назальной полости по сравнению с традиционными назальными спреями на водной основе.

[00130] Чтобы максимизировать время пребывания в носовой полости для продленной защиты, предпринимали попытку разработать тиксотропный состав, т.е. состав, представляющий собой вязкий гель, который при встряхивании в распылителе переходит в состояние золя для распыления и возвращается обратно в состояние геля при нанесении на слизистую оболочку носовой полости.

[00131] Материалы и способы: пространство дизайна определяли на основе комбинаций нескольких ключевых компонентов: бентонит (Veegum K), модификаторы вязкости (ксантановая камедь, глицерилстеарат, каприловый/каприновый триглицерид), увлажнители (глицерин) и буферы (лимонная кислота), приводя к получению в общей сложности 63 составов. Компоненты и максимальные концентрации выбирали на основании имеющихся данных о безопасности и переносимости, а также нормативного статуса (перечень неактивных ингредиентов FDA, обычно признанных безопасными, GRAS).

[00132] Осуществимость и пригодность составов оценивали на основе ряда факторов, включая возможность производства (солюбилизация сырья и гомогенность после перемешивания с высоким усилием сдвига), текстуру, сцепление с поверхностью и липкость, реологию (комплексный модуль G^* , модуль упругости G' по амплитуде развертки; тиксотропия по ORO-тесту, исследующему восстановление G' [%] до 240" и кривые вязкости при сдвиге), а также - для ведущих кандидатов - возможность распыления с помощью насоса для назального спрея (геометрия шлейфа, форма распыления, ручная оценка силы срабатывания). Реологические измерения проводили на реометре MCR 102 Antoon Paar.

[00133] Результаты: в результате работы по разработке состава получали две основные композиции, показанные ниже:

Таблица 1: Состав 60 (F060) - гелевая эмульсия (гель «масло в воде»)

Компонент	% (масс./масс.)	Функция
Очищенная вода	QS 100	Растворитель
Каприловый/каприновый триглицерид (Miglyol 812 N)	35,00	Модификатор вязкости, эмульгатор
Бентонит (бентонит VEEGUM® K)	2,50	Реологический модификатор и агент, создающее барьер
Глицерин	2,50	Увлажнитель
Глицерилстеарат (моно- и диглицериды гелеола)	1,50	Модификатор вязкости, загуститель
Ксантановая камедь (XANTURAL 180)	0,20	Модификатор вязкости, загуститель
Сорбат калия	0,12	Консервант
1 М лимонная кислота, до pH 5	0,46	Буферное агент
Метилпарабен (метил-4-гидроксибензоат)	0,10	Консервант
Динатрия EDTA (эдетат натрия TITRIPLEX III))	0,02	Хелатирующее агент

[00134] Состав 60 готовили следующим образом:

Смесь 1: метилпарабен растворяли при 75°C в воде при перемешивании до полного растворения. Veegum K и ксантановую камедь добавляли к воде при перемешивании мешалкой с большими сдвиговыми усилиями при 12000 об/мин в течение 15 минут при 75±1°C.

Смесь 2: глицерин, Miglyol 812 N и гелеол нагревали и смешивали до 70±1°C.

Смесь 3: сорбат калия и динатрия EDTA солюбилизировали в воде.

Стадия 1: смесь 2 добавляли к смеси 1 при перемешивании со скоростью 10000 об/мин в течение 5 минут при 75°C.

Стадия 2: после того, как гелевую эмульсию, полученную на стадии 1, оставляли для охлаждения при <35°C, добавляли смесь 3 после перемешивания при 10000 об/мин в течение 5 минут.

Стадия 3: значение pH доводили 1 М лимонной кислотой до pH 5,0 и гомогенизировали в течение 5 минут при 10000 об/мин.

Стадия 4: препарат доводили до конечного объема водой и гомогенизировали в течение 5 минут при 10000 об/мин.

Таблица 2: Состав 049 (F049) - водный раствор

Компонент	% (масс./масс.)	Функция
Очищенная вода	QS 100	Растворитель
Бентонит (бентонит VEEGUM [®] K)	3,00	Реологический модификатор и агент, создающее барьер
Глицерин	2,50	Увлажнитель
Глицерилстеарат (моно- и диглицериды гелеола)	1,50	Модификатор вязкости, загуститель
Ксантановая камедь (XANTURAL 180)	0,40	Модификатор вязкости, загуститель
Сорбат калия	0,12	Консервант
1 М лимонная кислота, до pH 5	0,40	Буферное агент
Метилпарабен (метил-4-гидроксибензоат)	0,10	Консервант
Динатрия EDTA (эдетат натрия TITRIPLEX III))	0,02	Хелатирующее агент

[00135] Состав 49 готовили следующим образом:

Смесь 1: метилпарабен растворяли при 75°C в воде при перемешивании до полного растворения. Veegum K и ксантановую камедь добавляли к воде при перемешивании мешалкой с большими сдвиговыми усилиями при 12000 об/мин в течение 15 минут при 75±1°C.

Смесь 2: сорбат калия, глицерин и динатрия EDTA растворяли в воде.

Стадия 1: смесь 1 оставляли для охлаждения при <35°C, добавляли смесь 2 после перемешивания при 10000 об/мин в течение 5 минут.

Стадия 2: значение pH доводили 1 М лимонной кислотой до pH 5,0 и гомогенизировали в течение 5 минут при 10000 об/мин.

Стадия 3: препарат доводили до конечного объема водой и гомогенизировали в

течение 5 минут при 10000 об/мин.

[00136] Выводы: в результате эксперимента получали два ведущих состава с требуемыми характеристиками и свойствами, а именно: компоненты с высокой безопасностью и переносимостью, структура на стадии геля (приемлемые G' и G'' , соответственно модуль хранения и комплексный модуль), возможность распыления со стандартным коммерческим назальным спреем с насосом после встряхивания, восстановление структуры после распыления и контакта со слизистой поверхностью за короткое время (приемлемое восстановление модуля упругости G' 240" после напряжения сдвига) и приемлемые характеристики распыления (однородный паттерн распыления, простота срабатывания, приемлемый шлейф распыления).

Пример 3 - Защитные эффекты в анализе клеток эпителия дыхательных путей человека

[00137] Цель: оценить способность гелевых составов, содержащих бентонит, предупреждать или облегчать инфекцию SARS-CoV-2 клеток назального эпителия.

[00138] Материалы и способы: в эксперименте использовали реконструированный носовой эпителий человека (MucilAir™, Epithelix) от 14 здоровых доноров. Эти эпителиальные культуры морфологически и функционально напоминают верхние проводящие дыхательные пути, они продуцируют слизь и демонстрируют активное биение ресничек и мукоцилиарный клиренс, как и эпителий *in vivo*. Таким образом, они представляют собой универсальную платформу для изучения воздействия респираторных вирусов человека.

[00139] Культуры клеток назального эпителия готовили в 0,7 мл среды и хранили при 37°C во время обычного культивирования и при 34°C во время исследования. Перед обработкой и инфицированием вкладышей апикальную сторону осторожно промывали для удаления слизи (200 мкл удаляли). Затем к апикальной стороне добавляли 10 мкл следующих исследуемых образцов (в разведении 1:5): F060 и F49 (два состава бентонита, раскрытые в примере 2) или их носители F060(-) и F49(-). Для сравнения добавляли растворенную гидроксипропилметилцеллюлозу (Nasaleze 5 мг/мл), назальный порошок, используемый в качестве барьера против вирусов или аллергенов. Солевой раствор, добавленный к инфицированным культурам, выступал в качестве основного контроля, необработанные, неинфицированные клетки в качестве культурального контроля. Неинфицированные клетки, обработанные F060, выступали в качестве дополнительного контроля. После обработки добавляли 100 мкл суспензии SARS-CoV-2 при множественности заражения 0,5 ($2,5 \times 10^6$ TCID₅₀; Texcell). Через три часа апикальную сторону осторожно промывали 3 раза 200 мкл культуральной среды для удаления несвязавшегося вируса; затем на апикальную сторону добавляли 300 мкл культуральной среды и удаляли через 20 минут для количественного определения вируса (TCID₅₀). Затем вставки переносили в новый культуральный планшет, содержащий 500 мкл среды, отбирали образец с базально-латеральной стороны и добавляли 10 мкл исследуемого объекта. Затем культуру клеток инкубировали в течение 21 часа.

[00140] Через каждые 24, 48, 72 и 96 часов на апикальную сторону добавляли 300 мкл культуральной среды и удаляли через 20 минут для количественного определения вируса, вставки переносили в новый культуральный планшет, содержащий 500 мкл среды, брали образец из базально-латеральной стороны и добавляли 10 мкл исследуемого образца (кроме 96 часов). В случае одной отдельной клеточной культуры, обработанной F060, промывание апикальной части не проводили, что позволяло вирусу накапливаться в течение 4 дней, в то время как 10 мкл исследуемого образца F060 добавляли каждые 24 часа (последнее добавление через 72 часа).

[00141] Затем каждый образец последовательно разбавляли и инкубировали с клеточной линией Vero, а титр вируса измеряли в день 6 с помощью окрашивания кристаллическим фиолетовым для определения цитопатологического эффекта (TCID₅₀).

[00142] Результаты: в обработанном солевым раствором назальном эпителии Sars-CoV-2 эффективно реплицировался. Как показано на фиг. 2, отчетливый рост вируса можно было наблюдать через 48 часов после инфицирования, а титры вируса повышались в течение 96 часов до среднего значения $6,9 \times 10^6$ TCID₅₀/мл. Для сравнения, в назальном эпителии, обработанном бентонитовой композицией F060, средние титры вируса при апикальном промывании были на 90,0% ниже через 48 ч ($p < 0,05$) и на 99,2 и 99,4% ниже через 72 и 96 ч соответственно ($p < 0,001$). Без промывания апикальной части средние титры вируса через 96 ч были на 92,4% ниже ($p < 0,001$). Обработка бентонитовой композицией F049 также приводила к снижению титров вируса, однако это снижение стало очевидным позже и было меньшим, чем при применении F060 (61,1% через 72 ч и 71,8% через 96 ч; незначимо). Носители F060(-) и F049(-), по-видимому, не оказывали влияния на рост и титры вируса. Обработка НРМС также не демонстрировала значимого эффекта. Контрольная культура, а также неинфицированная культура, обработанная F060, выглядели не измененными.

[00143] Выводы: повторная обработка бентонитовыми композициями является эффективной для значительного смягчения инфекции Sars-CoV-2 клеток назального эпителия. Поскольку носители исследуемых композиций сами по себе не проявляли защитных эффектов, ингибирующее действие оказывает бентонитовый ингредиент. Неожиданно синергетический эффект между составом и бентонитом наблюдали в случае F060, который содержал меньше бентонита, чем F049 (2,5 по сравнению с 3,0%), но проявлял более выраженные эффекты. В отличие от F049, который представляет собой водную форму, F060 представляет собой гелевую эмульсию («масло в воде»). Не ограничиваясь какой-либо теорией, эта повышенная эффективность может быть связана с тем фактом, что бентонит выступает в качестве стабилизатора эмульсии, располагаясь на границе между каплями масла и водной фазой. Другая гипотеза состоит в том, что бентонит на границе раздела фаз масла и воды, привлекая вирусные частицы в непосредственной близости от капли масла, может усиливать улавливание вирусной частицы внутри капли масла.

Пример 4 - Разработка и приготовление составов для защиты от переносимых

воздушно-капельным путем вирусов, аллергенов и других частиц

[00144] Цель: разработать продукт, содержащий тиксотропную композицию, содержащую бентонит, которую можно вводить с помощью обычного устройства для назального спрея, конструкция которого практически не содержит консервантов. Продукт должен быть простым в применении, хорошо переноситься в носовой полости и гортани, соответствовать соответствующим нормативным требованиям и быть подходящим для производства в больших объемах.

[00145] Материалы и способы: начиная с композиции F060, раскрытой в примере 2, различные варианты оценивали на основе нескольких факторов. К ним относятся возможность производства (солюбилизация сырья и гомогенность после смешивания с высоким усилием сдвига), текстура, сцепление с поверхностью и липкость, реология (комплексный модуль G^* , модуль накопления G' при исследовании амплитудой развертки; тиксотропность при исследовании по ORO-тесту восстановления G' [%] до 240" и кривые вязкости при сдвиге), надлежащие возможности дозирования в промышленных масштабах и в соответствии с действующими фармацевтическими стандартами, приемлемая физическая и химическая стабильность в процессе производства, хранения и применения.

[00146] Кроме того, оценка включала совместимость с устройствами для назального спрея, стабильные характеристики спрея после простого встряхивания (однородный паттерн спрея, легкость приведения в действие, приемлемый шлейф спрея, геометрия шлейфа, распределение капель по размеру, отсутствие остаточной капли на кончике назального спрея), ручная оценка силы срабатывания, простота заливки и совместимость с флаконами. Кроме того, исследование также включало оценку запаха и вкуса, переносимости и обработки. Наконец, учитывались аспекты удобства применения при длительном и частом ежедневном применении, включая отсутствие консервантов, полную совместимость со слизистой оболочкой носа и назальные симптомы.

[00147] Результаты: в результате исследовательских работ получали гелевую эмульсию без консервантов (6PF3), заполненную во флаконы из HDPE емкостью 20 мл (арт. P-3696, Röchling, Mannheim), соединенные с насосом для назального спрея (APF, Aptar, Radolfzell), который доставляет примерно 120 спреев по 140 мкл каждый.

Таблица 3: Состав 6PF3 - гелевая эмульсия (гель «масло в воде»)

Компонент	% (масс./масс.)	Функция
Очищенная вода	QS 100	Растворитель
Каприловый/каприновый триглицерид (Miglyol 812 N)	35,00	Модификатор вязкости, эмульгатор
Бентонит (бентонит VEEGUM [®] K)	2,50	Реологический модификатор и барьеробразующее агент
Пропиленгликоль	5,0	Увлажнитель

Компонент	% (масс./масс.)	Функция
Глицерилстеарат (моно- и диглицериды гелеола)	1,50	Модификатор вязкости, загуститель
Ксантановая камедь (XANTURAL 180)	0,20	Модификатор вязкости, загуститель
Маннит	0,12	Увлажнитель
ВНА (бутилированный гидроксианизол)	0,02	Антиоксидант
Динатрия EDTA (эдетат натрия TITRIPLEX III))	0,2	Хелатирующее агент
Лимонная кислота,	до pH 5,0	Буферное агент

[00148] Состав бРФЗ готовили следующим образом:

[00149] Водная фаза: воду нагревали до 70°C +/-5°C, добавляли натрия EDTA и полностью растворяли, в течение, например, 5 минут. Добавляли маннит и растворяли в течение около 5 минут. Добавляли пропиленгликоль и растворяли в течение около 10 минут. Добавляли ксантановую камедь и Veegum K и гомогенизировали, в течение, например, 25 минут при 3000 об/мин.

[00150] Масляная фаза: Miglyol 812N и моно- и диглицериды гелеола смешивали и нагревали до 70°C +/-5°C. Добавляли ВНА и гомогенизировали в течение около 5 минут.

[00151] Масляную фазу добавляли к водной фазе и эмульгировали при 70°C в течение около 35 минут при скорости около 3000 об/мин.

[00152] Охлаждение проводили при перемешивании и гомогенизации до температуры $\leq 35^\circ\text{C}$. Регулирование pH проводили добавлением концентрированного раствора лимонной кислоты до достижения значения pH 5,0 при гомогенизации. Препарат доводили до конечного объема водой и гомогенизировали в течение около 5 минут при скорости около 1500 об/мин.

[00153] Препарат наполняли во флаконы по 20 мл, которые закрывали насосом для назального спрея.

[00154] Стратегии обеззараживания микроорганизмов, такие как автоклавирование или гамма-облучение, исследовали в отношении нерасфасованного продукта и готового продукта.

[00155] Выводы: в результате эксперимента получали подходящий комбинированный продукт, содержащий физически стабильный состав и распылительный насос с требуемыми характеристиками и свойствами, а именно способность к распылению с постоянными и приемлемыми характеристиками распыления (однородный паттерн распыления, легкость приведения в действие, приемлемый шлейф распыления). Ингредиенты состава обладают отличной безопасностью и переносимостью, соответствующей структурой на стадии геля (приемлемые G' и G^* , соответственно модуль хранения и комплексный модуль), что обеспечивает длительное время пребывания в

носовой полости, восстановление структуры после распыления и контакта с поверхностью слизистой за короткое время (приемлемое восстановление модуля упругости G' 240" после напряжения сдвига).

Пример 5 - Исследование барьерной функции против аллергенов в анализе диффузионного барьера

[00156] Цель: оценить способность гелевых составов, содержащих бентонит, выступать в качестве барьера для предупреждения диффузии частиц аллергена по направлению к назальному эпителию.

[00157] Материалы и способы: для эксперимента использовали блоки агара для имитации слизистой оболочки носа, как описано ранее (Diethart B, Emberlin JC, Lewis RA. Hydroxypropylmethylcellulose gel application delays Der p 1 diffusion in vitro. *Natural Sci.* 2010;2(2):79-84, включенная в данный документ посредством ссылки для всех целей во всей своей полноте). Десять мл агара (1,5%, ультрачистый агар, Merck, Darmstadt; приготовленный с 0,9% солевым раствором) помещали в чашку Петри диаметром 10 см. После охлаждения из агара вырезали небольшие прямоугольники (1 x 1 см) и переносили на очищенные предметные стекла. Небольшие линии теплого и, следовательно, жидкого вазелина проводили от двух краев одной стороны блока агара к краям предметных стекол, чтобы предупредить диффузию исследуемого объекта через сторону блока. Блок агара покрывали покровным стеклом, которое запечатывало верхнюю поверхность агара. Поэтому диффузия в агар была возможна только через один свободный край.

[00158] Исследуемым объектом был гель bPF3, как описано в примере 4. Его наносили стерильными шприцами на 1 мл в общем объеме 40 мкл на открытую сторону агарового блока, в результате чего исходная толщина составляла 3-4 мм. После покрытия покровным стеклом на исследуемый образец или непосредственно на агаровый блок (отрицательный контроль) наносили 20 мкл раствора аллергена (рекомбинантный аллерген пыльцы тимофеевки Phi p 5a в концентрации 6000 нг/мл; Indoor Biotechnologies, Charlottesville). В одной дополнительной контрольной группе вместо исследуемого образца наносили 40 мкл агара (контрольный агар). Предметные стекла инкубировали при 35°C и относительной влажности 90% для имитации назальных условий в течение 15, 30, 60, 180 и 360 минут. Все исследования проводили в четырех повторностях, кроме агарового контроля (в трех повторностях).

[00159] Затем блоки агара осторожно удаляли с предметных стекол и переносили в маркированные стерильные микропробирки, содержащие 0,5 мл элюирующей среды (фосфатно-солевой буферный раствор с 0,05% об./об. Tween20). Образцы встряхивали в течение 20 секунд и встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Образцы собирали из пробирок и хранили при -80°C до измерения с помощью ELISA (набор антител Phi p 5, Indoor Biotechnologies, Charlottesville).

[00160] Результаты: в группе отрицательного контроля восстановление аллергена увеличилось с течением времени до 70,5% через 6 часов. В контрольной группе с агаром восстановление составляло 46,0% (осуществлялось только через 6 часов). Применение

исследуемого объекта не приводило к обнаружению аллергенов во всех временных точках, кроме одной (12,8% через 1 час).

[00161] Выводы: применение бентонитовой композиции эффективно для предупреждения диффузии частиц аллергена в назальном эпителии за счет создания непроницаемого или труднопроницаемого физического барьера. В условиях окружающей среды, имитирующих условия внутри носовой полости, барьерный эффект сохраняется в течение нескольких часов.

Пример 6 - Клиническая оценка защиты от переносимых воздушно-капельным путем аллергенов

[00162] Цель: сравнить клиническую эффективность и безопасность назального спрея, содержащего тиксотропную бентонитовую композицию (AM-301), и порошка гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) при облегчении симптомов аллергического ринита, вызванного воздействием пыльцы трав, в камере с аллергенами (ACC). В плацебо-контролируемом исследовании, проведенном во время сезона аллергии на пыльцу трав, группа, получавшая HPMC, нуждалась в значительно меньшем количестве неотложных лекарственных препаратов (например, антигистаминных препаратов, назальных спреев и глазных капель), чем группа плацебо (Emberlin, J. & Lewis, P. (2006). A double blind, placebo controlled trial of inert cellulose powder for the relief of symptoms of hay fever in adults. *Current Medical Research and Opinion*, 22(2), 275-285, включенная в данный документ посредством ссылки для всех целей во всей своей полноте.

[00163] Материалы и способы: эксперимент проводили в виде открытого, перекрестного, рандомизированного, одноцентрового клинического исследования в валидированной среде ACC. Использование ACC позволяет подвергать воздействию контролируемого количества аллергена, тем самым устраняя искажающее влияние факторов окружающей среды, в основном изменений воздействия пыльцы при сезонных заболеваниях. 36 пациентов с аллергическим ринитом на пыльцу злаков в анамнезе приняли участие в трех сессиях ACC продолжительностью 4 часа каждая. В пределах ACC они подвергались воздействию пыльцы *Dactylis glomerata* (4000 ± 800 зерен на m^3 ; Pharmallerga, Лисов, Чехия). Участники исследования каждые 20 минут записывали свой общий балл назальных симптомов (TNSS). TNSS определяется как сумма назальных симптомов обструкции, ринореи, зуда и чихания, каждый из которых оценивается по шкале от 0 до 3.

[00164] Во время первого сеанса ACC определяли право на включение в исследование, которое включало оценку TNSS, составляющую 6 или выше, по меньшей мере, два раза во время провокации аллергеном. После фазы скрининга участников рандомизировали для получения либо AM-301, либо HPMC (Nasaleze, остров Мэн, Великобритания) в разовой дозе (одна затяжка в ноздрю) за 10 минут до их второго сеанса ACC. Композиция AM-301 показана ниже в таблице 4.

Таблица 4: Состав AM301

Компонент	% (масс./масс.)	Функция
Очищенная вода	QS 100	Растворитель
Каприловый/каприновый триглицерид (Miglyol 812 N)	35,0	Модификатор вязкости, эмульгатор
Бентонит (бентонит VEEGUM® K)	2,5	Реологический модификатор и барьеробразующее агент
Пропиленгликоль	5,0	Увлажнитель
Глицерилстеарат (моно- и диглицериды гелеола)	1,5	Модификатор вязкости, загуститель
Ксантановая камедь (XANTURAL 180)	0,2	Модификатор вязкости, загуститель
Сорбат калия	0,6	Консервант
Метилпарабен (метил-4-гидроксибензоат)	0,2	Консервант
Бензоат натрия	0,5	Консервант
Динатрия EDTA (эдетат натрия TITRIPLEX III))	0,2	Хелатирующее агент
Лимонная кислота,	до pH 4,9	Буферное агент

[00165] Для третьей сессии АСС, которую проводили через по меньшей мере неделю после второй сессии, обработку чередовали. Разница в среднем значении TNSS при 4-часовом воздействии пыльцы между АМ-301 и НРМС была основной конечной точкой эффективности; дальнейший анализ включал также снижение TNSS от незащищенного воздействия во время первого сеанса АСС до защищенного воздействия во время следующих сеансов АСС, а также безопасность и переносимость лечения.

[00166] Результаты: обработка АМ-301 приводила к более низким значениям TNSS, чем обработка НРМС, особенно в течение первых 40 минут воздействия пыльцы (фиг. 3). В течение оставшейся части воздействия значения TNSS в значительной степени сходились. В среднем обработка АМ-301 приводила к снижению TNSS на около 1,1 балла по сравнению с незащищенным воздействием, что превышало снижение, наблюдаемое при применении НРМС (0,7 балла). Обработка АМ-301 обеспечивала защиту в течение по меньшей мере трех часов и хорошо переносилось участниками.

[00167] Выводы: введение однократной дозы композиции, содержащей бентонит, с помощью назального спрея до контакта с пыльцой снижает симптомы аллергического ринита. Защитный эффект наступает быстро и длится в течение по меньшей мере трех часов.

[00168] Пример 7: Защитные эффекты при начале лечения только после начала вирусной инфекции

[00169] Цели: оценить способность гелевых составов, содержащих бентонит, смягчать подтвержденные инфекции SARS-CoV-2 через 24 или 30 часов после инфицирования эпителия слизистой оболочки носа человека. Эксперимент проводили в дополнение к результатам примера 3, который продемонстрировал эффективное снижение титров вируса, когда обработка гелевой композицией, содержащей бентонит, начиналась одновременно с инфекцией SARS-CoV-2.

[00170] Материалы и способы: для эксперимента использовали тот же анализ, что и в примере 3. Гелевая композиция бPF3, описанная в примере 4, выступала в качестве исследуемого образца; его носитель, а также солевой раствор выступали в качестве контроля.

[00171] Назальный эпителий, культивируемый на вставках, инфицировали SARS-CoV-2. Через 24 часа и 30 часов на инфицированные вставки наносили состав бPF3 (или контроль). Апикальную среду из этих вставок собирали в определенные временные точки и исследовали в отношении TCID₅₀ на клеточной линии VERO.

[00172] Для эпителия, обработанного через 24 часа после инфицирования, среду наносили на апикальную сторону, собирали через 20 минут и добавляли 10 мкл исследуемого образца (кроме 96 часов), как в примере 3, в следующие временные точки: 24 часа (справа до добавления бPF3), 48, 72 и 96 часов.

[00173] Для эпителия, обработанного через 30 часа после инфицирования, среду наносили на апикальную сторону, собирали через 20 минут и добавляли 10 мкл исследуемого образца (кроме 96 часов), как в примере 3, в следующие временные точки: 30 часов (непосредственно перед добавлением бPF3), 54, 78 и 102 часа.

[00174] Аналогично, как и в примере 3, в одном условии для каждого периода времени («без промывания») апикальное промывание не проводили, что позволяло вирусу накапливаться в течение 4 дней, в то время как 10 мкл бPF3 добавляли каждые 24 часа (последнее добавление в предпоследней временной точке).

[00175] Результаты: как и в примере 3, в каждом инфицированном назальном эпителии, который обрабатывали несущей средой или солевым раствором или оставляли без обработки, SARS-CoV-2 эффективно реплицировался (фиг. 4). Отчетливый рост вируса можно было наблюдать, особенно через 48 часов после заражения. Средние значения TCID₅₀ в день 3 составляли $1,22 \times 10^7$ TCID₅₀/мл для всех состояний, кроме бPF3, и $7,59 \times 10^6$ TCID₅₀/мл в день 4. Для сравнения, схема лечения начиналась через 24 часа после инфицирования : (i) эпителий, обработанный бPF3, промываемый каждые 24 часа, продемонстрировал $3,23 \times 10^6$ TCID₅₀/мл в день 3 и $1,42 \times 10^6$ TCID₅₀/мл в день 4, что соответствует примерно в 3,5 и 10 раз более низкой инфекционной нагрузке SARS-CoV-2 соответственно; (ii) эпителий, обработанный бPF3 и не промытый, показал $7,84 \times 10^5$ TCID₅₀/мл в день 4, что соответствует примерно в 18 раз более низкой инфекционной нагрузке SARS-CoV-2.

[00176] Для схемы лечения, начатой через 30 часов после инфицирования: (i) эпителий, обработанный бPF3 и промываемый каждые 24 часа, продемонстрировал $1,19 \times 10^6$ TCID50/мл в день 3 и $1,16 \times 10^6$ TCID50/мл в день 4, что соответствует примерно в 12,3 и 3,8 раз меньшей инфекционной нагрузке SARS-CoV-2; (ii) эпителий, обработанный бPF3 и не промытый, демонстрировал $2,37 \times 10^5$ TCID50/мл в день 4, что соответствует в около 18 раз более низкой инфекционной нагрузке SARS-CoV-2.

[00177] Выводы: повторная обработка бентонитовыми композициями является эффективной для значимого снижения подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 и вирусной нагрузки на эпителий слизистой оболочки носовой полости человека, даже если обработка начинается только через 24 часа и 30 часов после инфицирования.

[00178] **Пример 8: Защитные эффекты при инфицировании вирусом гриппа А (H1N1)**

[00179] Цели: оценить способность гелевых составов, содержащих бентонит, предупреждать или смягчать инфицирование эпителия слизистой оболочки носа человека вирусом гриппа А подтипа H1N1. Эксперимент проводили, чтобы дополнить данные, полученные с применением SARS-CoV-2, и продемонстрировать, что в настоящем изобретении действительно представлена защита от инфицирования другими типами вируса. Хорошо известные вспышки гриппа А типа H1N1 среди людей включают пандемию свиного гриппа 2009 г.

[00180] Материалы и способы: для эксперимента использовали тот же анализ, что и в примере 3. Гелевая композиция бPF3, описанная в примере 4, выступала в качестве исследуемого образца; его носитель, а также солевой раствор выступали в качестве контроля.

[00181] Назальный эпителий, культивированный на вставках, инокулировали H1N1 (LSS3; MOI=0,2) либо через 10 минут после первого применения бPF3 (для исследования превентивных эффектов состава), либо за 24 часа до первого применения бPF3 (для исследования смягчающих эффектов состава). Аналогично примерам 3 и 7 состав бPF3 применяли ежедневно в течение четырех дней. Среду наносили на апикальную сторону, собирали через 20 минут и добавляли 10 мкл исследуемого образца (за исключением 96 часов), как в примерах 3 и 7, в следующие временные точки: 24, 48, 72 и 96 часов. Апикальную среду из вставок исследовали в отношении TCID50 на клеточной линии MDCK. Каждое из всех исследований проводили на 6 вставках.

[00182] Результаты: в эпителии, обработанном солевым раствором или несущей средой, можно было наблюдать четкий рост вируса, особенно через 48 часов после инфицирования. В профилактическом эксперименте (обработка начиналась за 10 минут до инокуляции) средние значения TCID50 в день 3 составляли 11×10^6 TCID50/мл для обеих контролей и 4,0 и $2,9 \times 10^6$ TCID50/мл соответственно в день 4. В отличие от этого, при применении бPF3 продемонстрировали значения 0,94 и $0,65 \times 10^6$ TCID50/мл в дни 3 и 4 соответственно, что представляет собой снижение вирусной нагрузки на 84% и 85% по сравнению с контролем солевым раствором. Модель повторных измерений модели

смешанного эффекта (MMRM) с логарифмически преобразованными значениями TCID50 показала для сравнения группы 6PF3 с контролем солевым раствором соотношение обобщенных средних наименьших квадратов (GLSmeans) 0,03 ($p=0,0128$) для дня 3 и 0,04 ($p=0,0056$) для дня 4. Для сравнения группы 6PF3 с контролем несущей средой соотношение GLSmeans составляло 0,12 ($p=0,0178$) и 0,25 ($p=0,0533$) соответственно.

[00183] В смягчающем эксперименте (обработка начиналась через 24 часа после инокуляции) средние значения TCID50 в день 3 составляли 3,3 и $2,9 \times 10^7$ TCID50/мл для контролей солевым раствором и несущей средой соответственно, и 2,1 и $1,7 \times 10^7$ TCID50/мл соответственно в день 4. В отличие от этого, при применении 6PF3 продемонстрировали значения 4,5 и $4,7 \times 10^6$ TCID50/мл в дни 3 и 4 соответственно, что представляет собой снижение вирусной нагрузки на 86% и 77% по сравнению с контролем солевым раствором. Модель MMRM с логарифмически преобразованными значениями TCID50 показала для сравнения группы 6PF3 с контролем солевым раствором соотношение GLSmeans 0,13 ($p=0,0050$) для дня 3 и 0,23 ($p=0,0033$) для дня 4. Для сравнения группы 6PF3 с контролем несущей средой соотношение средних значений GLS составляло 0,15 ($p=0,0073$) и 0,25 ($p=0,0051$) соответственно.

[00184] Выводы: повторная обработка бентонитовыми композициями является эффективной в облегчении предупреждения инфекции вируса гриппа А (H1N1) при нанесении на назальный эпителий за счет снижения вирусной нагрузки. Это также является эффективным для смягчения последствий инфекции вируса гриппа А (H1N1) и снижения вирусной нагрузки на эпителий слизистой оболочки носа человека, даже если обработка начинается только через 24 часа после инфицирования.

[00185] Варианты осуществления

1. Водная композиция, содержащая мукоадгезивный полимер и частицы глины.
2. Водная композиция по варианту осуществления 1, где мукоадгезивный полимер выбран из группы, состоящей из альгината натрия, хитозана, гуаровой камеди, ксантановой камеди, пектина, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, поли(этиленоксида), поли(акриловой кислоты), полоксамера (например, полоксамера 407), Avicel (например, Avicel RC591) и их комбинации.
3. Водная композиция по варианту осуществления 2, где мукоадгезивным полимером является ксантановая камедь.
4. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-3, где частицы глины выбраны из группы, состоящей из каолиновых минералов, таких как каолинит, фарфоровая глина, дикит, накрит, галлуазит; серпентиновых минералов, таких как лизардит, галлуазит, хризотил, антигорит, карлостуранит, аместит, кронстедит, шамозит, бертьерин, гарьерит; талька; пиррофиллита; феррипиррофиллита; смектитов, таких как монтмориллониты, бейделлит, нонтронит, гекторит, сапонит, сауконит, медмонтит, пимелит, бентонит; минералов иллита, таких как ледикет, бравезит, деградированная слюда, гидрослюда, гидромусковит, гидроусиллит, гидрослюда, К-слюда, слюдяная глина

и серицит; слюды, такой как пегматит, мусковит и флогопит; хрупкой слюды, такой как маргарит и клинтонит; глауконита; селадонита; хлорита и вермикулита, таких как пеннин, клинохлор, шамозит, нихит, бейлихлор, донбассит, кокит, sudoит, франклинфурнацит; минералов палыгорскита и сепиолита, таких как аттапульгит; аллофана и имоголита; глинистых минералов со смешанным слоем, таких как тальк-хлорит; и их комбинаций.

5. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-4, где частицы глины представляют собой бентонит.

6. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-5, содержащая от около 0,1% до около 3% по массе мукоадгезивного полимера и от около 0,4% до около 5% по массе глины.

7. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-5, содержащая от около 0,1% до около 3% по массе ксантановой камеди и от около 0,4% до около 5% по массе бентонитовой глины.

8. Водная композиция по варианту осуществления 7, содержащая от около 0,1% до около 0,5% по массе ксантановой камеди и от около 2,0% до около 3,0% по массе бентонитовой глины.

9. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-8, где значение pH композиции составляет от около 4 до около 7. Например, в любом из вариантов осуществления 1-8 значение pH композиции составляет около 5.

10. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-9, дополнительно содержащая буфер (например, лимонную кислоту).

11. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-10, где композиция содержит один или несколько липофильных вспомогательных веществ (например, каприловый/каприновый триглицерид).

12. Водная композиция по варианту осуществления 11, содержащая от около 0,1% до около 50% по массе липофильных вспомогательных веществ.

13. Водная композиция по варианту осуществления 12, содержащая от около 30% до около 40% по массе липофильных вспомогательных веществ.

14. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-13, дополнительно содержащая ароматизатор.

15. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-14, где композиция содержит один или несколько увлажняющих агентов (например, глицерин).

16. Водная композиция по варианту осуществления 15, содержащая от около 0,1% до около 5% по массе увлажняющих агентов.

17. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-16, где композиция содержит один или несколько модификаторов вязкости (например, глицерилстеарат).

18. Водная композиция по варианту осуществления 17, содержащая от около 0,1% до около 50% по массе модификаторов вязкости.

19. Водная композиция по варианту осуществления 17, содержащая от около 0,1%

до около 5% по массе модификаторов вязкости.

20. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-19, где композиция содержит один или несколько консервантов и/или хелатирующих агентов (например, сорбат калия, метилпарабен или динатрия EDTA, или сорбат калия, метилпарабен, бензоат натрия и/или динатрия EDTA). В вариантах осуществления композиция содержит одно или несколько из следующего: сорбат калия, метилпарабен, бензоат натрия, феноксиэтанол, этилгексилглицерин, пентиленгликоль, гидроксиацетофенон и/или динатрия EDTA. Например, в вариантах осуществления композиция содержит сорбат калия. В вариантах осуществления композиция содержит метилпарабен. В вариантах осуществления композиция содержит бензоат натрия. В вариантах осуществления композиция содержит феноксиэтанол. В вариантах осуществления композиция содержит этилгексилглицерин. В вариантах осуществления композиция содержит пентиленгликоль. В вариантах осуществления композиция содержит гидроксиацетофенон. В вариантах осуществления композиция содержит динатрия EDTA.

21. Водная композиция по варианту осуществления 20, содержащая от около 0,01% до около 3% по массе консервантов и/или хелатирующих агентов.

22. Водная композиция по варианту осуществления 21, содержащая от около 0,1% до около 1,5% по массе консервантов и/или от около 0,05% до около 0,5% по массе хелатирующего агенты.

23. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-22, где композиция содержит не более 0,5 масс. % консерванта (например, не содержит консервантов).

24. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-23, где композиция содержит один или несколько антиоксидантов.

25. Водная композиция по варианту осуществления 24, содержащая от около 0,005% до около 0,5% по массе антиоксиданта.

26. Водная композиция по варианту осуществления 24 или варианту осуществления 25, где антиоксидант представляет собой ВНА.

27. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-26, где композиция является тиксотропной.

28. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-27, где композиция проявляет неньютоновскую вязкость с разжижением при сдвиге.

29. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-28, где композиция представляет собой водный раствор.

30. Водная композиция по любому из вариантов осуществления 1-28, где композиция представляет собой гелевую эмульсию (гель «масло в воде»).

31. Способ лечения или предупреждения инфекции у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества водной композиции по любому из вариантов осуществления 1-30 на слизистую оболочку субъекта, при этом композиция

образует барьер на слизистой оболочке.

32. Способ по варианту осуществления 31, где слизистая оболочка представляет собой слизистую оболочку носовой полости, ротовой полости или глотки.

33. Способ по варианту осуществления 31 или варианту осуществления 32, где инфекция представляет собой респираторную вирусную инфекцию.

34. Способ по варианту осуществления 33, где респираторная вирусная инфекция представляет собой одно или несколько из инфекции вируса гриппа, риновируса, коронавируса и/или парамиксовируса.

35. Способ по варианту осуществления 34, где коронавирусная инфекция выбрана из инфекции, вызванной вирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), вирусом ближневосточного респираторного синдрома (CoV-MERS), HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-NKU1 человека.

36. Способ по варианту осуществления 35, где коронавирусная инфекция представляет собой SARS-CoV-2.

37. Способ по любому из вариантов осуществления 31-36, где композицию вводят в виде спрея или аэрозоля.

38. Способ по варианту осуществления 37, где спрей или аэрозоль вводят с помощью назального спрея или спрея для глотки.

39. Способ по любому из вариантов осуществления 31-36, где композицию вводят местно (например, в виде крема, геля или мази).

40. Способ предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества водной композиции по любому из вариантов осуществления 1-29, при этом композиция образует барьер на слизистой оболочке.

41. Способ по варианту осуществления 40, где частицы глины связывают, улавливают и/или инактивируют SARS-CoV-2.

42. Способ по любому из вариантов осуществления 31-41, где композиция содержит от около 0,1% до около 3% по массе ксантановой камеди и от около 0,4% до около 5% по массе бентонитовой глины.

43. Способ предупреждения или лечения аллергического заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества водной композиции по любому из вариантов осуществления 1-30 на слизистую оболочку субъекта, при этом композиция образует барьер на слизистой оболочке.

44. Способ по варианту осуществления 43, где аллергическое заболевание или состояние вызваны или обостряются переносимыми воздушно-капельным путем аллергенами, такими как пыльца, пылевые клещи, плесень, перхоть животных и/или споры.

45. Способ по варианту осуществления 43 или варианту осуществления 44, где аллергическое заболевание представляет собой одно или несколько из ринита, синусита,

астмы, гиперчувствительной пневмонии, внешнего аллергического альвеолита, конъюнктивита, крапивницы, экземы, дерматита, анафилаксии, ангионевротического отека, аллергической и мигренозной головной боли.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная композиция, содержащая мукоадгезивный полимер и частицы глины.
2. Водная композиция по п. 1, где мукоадгезивный полимер выбран из группы, состоящей из альгината натрия, хитозана, гуаровой камеди, ксантановой камеди, пектина, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, поли(этиленоксида), поли(акриловой кислоты), поллоксамера (например, поллоксамера 407), Avicel (например, Avicel RC591) и их комбинации.
3. Водная композиция по п. 2, где мукоадгезивным полимером является ксантановая камедь.
4. Водная композиция по любому из пп. 1-3, где частицы глины выбраны из группы, состоящей из каолиновых минералов, таких как каолинит, фарфоровая глина, дикит, накрит, галлуазит; серпентиновых минералов, таких как лизардит, галлуазит, хризотил, антигорит, карлостуранит, амесит, кронстедит, шамозит, бертьерин, гарьерит; талька; пиррофиллита; феррипиррофиллита; смектитов, таких как монтмориллониты, бейделлит, нонтронит, гекторит, сапонит, сауконит, медмонтит, пимелит, бентонит; минералов иллита, таких как ледикет, бравезит, деградированная слюда, гидрослюда, гидромусковит, гидроусиллит, гидрослюда, К-слюда, слюдяная глина и серицит; слюды, такой как пегматит, мусковит и флогопит; хрупкой слюды, такой как маргарит и клинтонит; глауконита; селадонита; хлорита и вермикулита, таких как пеннин, клинохлор, шамозит, нихит, бейлихлор, донбассит, кокит, судоит, франклинфурнацит; минералов палыгорскита и сепиолита, таких как аттапульгит; аллофана и имоголита; глинистых минералов со смешанным слоем, таких как тальк-хлорит; и их комбинаций.
5. Водная композиция по любому из пп. 1-4, где частицы глины представляют собой бентонит.
6. Водная композиция по любому из пп. 1-5, содержащая от около 0,1% до около 3% по массе мукоадгезивного полимера и от около 0,4% до около 5% по массе глины.
7. Водная композиция по любому из пп. 1-5, содержащая от около 0,1% до около 3% по массе ксантановой камеди и от около 0,4% до около 5% по массе бентонитовой глины.
8. Водная композиция по п. 7, содержащая от около 0,1% до около 0,5% по массе ксантановой камеди и от около 2,0% до около 3,0% по массе бентонитовой глины.
9. Водная композиция по любому из пп. 1-8, где значение рН композиции составляет от около 4 до около 7 (например, около 5,0).
10. Водная композиция по любому из пп. 1-9, дополнительно содержащая буфер (например, лимонную кислоту).
11. Водная композиция по любому из пп. 1-10, где композиция содержит один или несколько липофильных вспомогательных веществ (например, каприловый/каприновый триглицерид).
12. Водная композиция по п. 11, содержащая от около 0,1% до около 50% по массе

липофильных вспомогательных веществ.

13. Водная композиция по п. 12, содержащая от около 30% до около 40% по массе липофильных вспомогательных веществ.

14. Водная композиция по любому из пп. 1-13, дополнительно содержащая ароматизатор.

15. Водная композиция по любому из пп. 1-14, где композиция содержит один или несколько увлажняющих агентов (например, глицерин).

16. Водная композиция по п. 15, содержащая от около 0,1% до около 5% по массе увлажняющих агентов.

17. Водная композиция по любому из пп. 1-16, где композиция содержит один или несколько модификаторов вязкости (например, глицерилстеарат).

18. Водная композиция по п. 17, содержащая от около 0,1% до около 50% по массе модификаторов вязкости.

19. Водная композиция по п. 17, содержащая от около 0,1% до около 5% по массе модификаторов вязкости.

20. Водная композиция по любому из пп. 1-19, где композиция содержит один или несколько консервантов и/или хелатирующих агентов (например, сорбат калия, метилпарабен и/или динатрия EDTA, или сорбат калия, метилпарабен, бензоат натрия, феноксиэтанол, этилгексилглицерин, пентиленгликоль, гидроксиацетофоненон и/или динатрия EDTA).

21. Водная композиция по п. 20, содержащая от около 0,01% до около 3% по массе консервантов и/или хелатирующих агентов.

22. Водная композиция по п. 21, содержащая от около 0,1% до около 1,5% по массе консервантов и/или от около 0,05% до около 0,5% по массе хелатирующего агенты.

23. Водная композиция по любому из пп. 1-22, где композиция содержит не более 0,5 масс. % консерванта (например, не содержит консервантов).

24. Водная композиция по любому из пп. 1-23, где композиция содержит один или несколько антиоксидантов.

25. Водная композиция по п. 24, содержащая от около 0,005% до около 0,5% по массе антиоксиданта.

26. Водная композиция по п. 24 или п. 25, где антиоксидант представляет собой ВНА.

27. Водная композиция по любому из пп. 1-26, где композиция является тиксотропной.

28. Водная композиция по любому из пп. 1-27, где композиция проявляет неньютоновскую вязкость с разжижением при сдвиге.

29. Водная композиция по любому из пп. 1-28, где композиция представляет собой водный раствор.

30. Водная композиция по любому из пп. 1-28, где композиция представляет собой гелевую эмульсию (гель «масло в воде»).

31. Способ лечения или предупреждения инфекции у субъекта, включающий нанесение терапевтически эффективного количества водной композиции по любому из пп. 1-30 на слизистую оболочку субъекта, при этом композиция образует барьер на слизистой оболочке.

32. Способ по п. 31, где слизистая оболочка представляет собой слизистую оболочку носовой полости, ротовой полости или глотки.

33. Способ по п. 31 или п. 32, где инфекция представляет собой респираторную вирусную инфекцию.

34. Способ по п. 33, где респираторная вирусная инфекция представляет собой одно или несколько из инфекции вируса гриппа, риновируса, коронавируса и/или парамиксовируса.

35. Способ по п. 34, где коронавирусная инфекция выбрана из инфекции, вызванной вирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), вирусом ближневосточного респираторного синдрома (CoV-MERS), HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-NKU1 человека.

36. Способ по п. 35, где коронавирусная инфекция представляет собой SARS-CoV-2.

37. Способ по любому из пп. 31-36, где композицию вводят в виде спрея или аэрозоля.

38. Способ по п. 37, где спрей или аэрозоль вводят с помощью назального спрея или спрея для глотки.

39. Способ по любому из пп. 31-36, где композицию вводят местно (например, в виде крема, геля или мази).

40. Способ предупреждения инфекции COVID-19 у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества водной композиции по любому из пп. 1-29, при этом композиция образует барьер на слизистой оболочке.

41. Способ по п. 40, где частицы глины связывают, улавливают и/или инактивируют SARS-CoV-2.

42. Способ по любому из пп. 31-41, где композиция содержит от около 0,1% до около 3% по массе ксантановой камеди и от около 0,4% до около 5% по массе бентонитовой глины.

43. Способ предупреждения или лечения аллергического заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий нанесение терапевтически эффективного количества водной композиции по любому из пп. 1-30 на слизистую оболочку субъекта, при этом композиция образует барьер на слизистой оболочке.

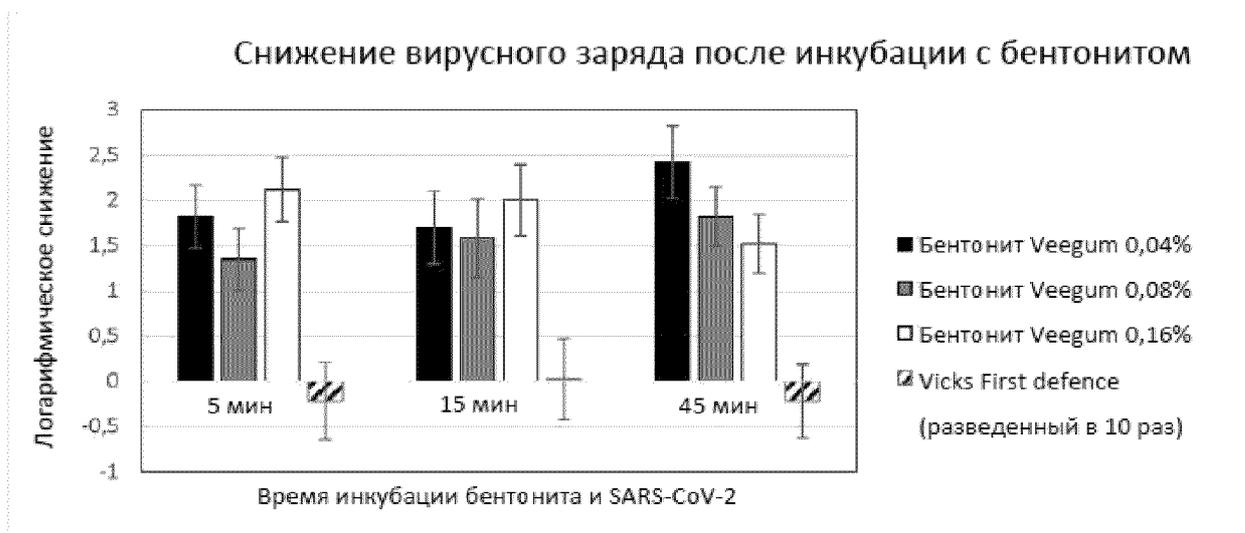
44. Способ по п. 43, где аллергическое заболевание или состояние вызваны или обостряются переносимыми воздушно-капельным путем аллергенами, такими как пыльца, пылевые клещи, плесень, перхоть животных и/или споры.

45. Способ по п. 43 или п. 44, где аллергическое заболевание представляет собой одно или несколько из ринита, синусита, астмы, гиперчувствительной пневмонии,

внешнего аллергического альвеолита, конъюнктивита, крапивницы, экземы, дерматита, анафилаксии, ангионевротического отека, аллергической и мигренозной головной боли.

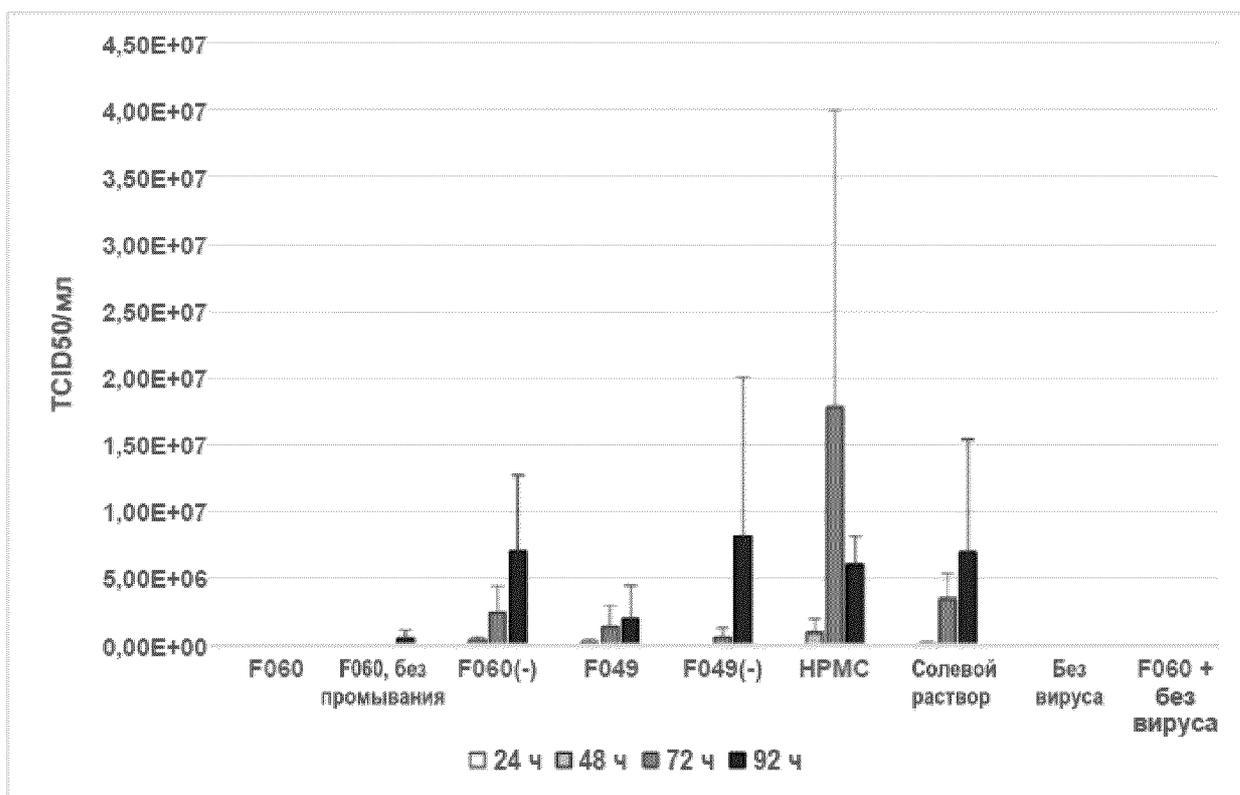
По доверенности

Фиг. 1

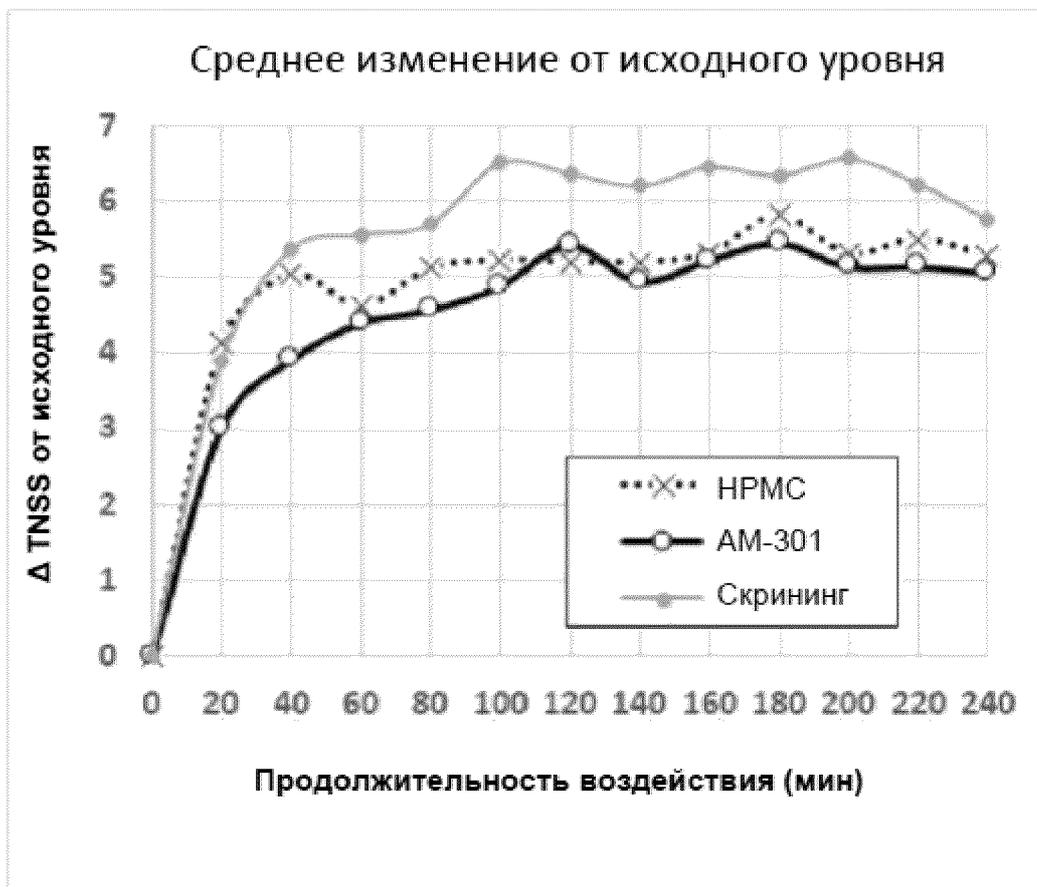


Log	Снижение
1	90%
1,8	98,42%
2	99%
3	99,90%
4	99,99%

Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

