



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118715004 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 27

(21) 申请号 202180105441.6

(22) 申请日 2021.12.29

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2021/000916 2021.12.29

(87) PCT国际申请的公布数据
W02023/126637 EN 2023.07.06

(71) 申请人 欧彼乐医疗集团公司
地址 法国让蒂伊

(72) 发明人 丹妮拉·马尔多纳多·卡瓦拉里
马克西姆·里布雷奥
查基布·扎格卢勒

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 何可

(51) Int.Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

权利要求书4页 说明书38页 附图3页

(54) 发明名称

含有非索非那定的组合物

(57) 摘要

本公开内容涉及制备包含非索非那定两性离子二水合物的喷雾干燥制剂的方法,所述方法包括将(i)非索非那定两性离子二水合物组合物;和(ii)惰性基质喷雾干燥。本公开内容还提供了根据本文描述的方法制备的产品、包含非索非那定两性离子二水合物和惰性基质的喷雾干燥制剂、包含本文描述的喷雾干燥制剂的口服固态剂型、以及在有需要的患者中缓解由于过敏引起的症状的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的本文描述的喷雾干燥制剂或口服固态剂型。

1. 制备包含非索非那定两性离子二水合物的喷雾干燥制剂的方法,所述方法包括喷雾干燥(i)非索非那定两性离子二水合物组合物;和(ii)惰性基质。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述惰性基质包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,例如稀释剂、粘合剂、助流剂或崩解剂、或其组合。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中:

所述稀释剂是微晶纤维素、甘露醇、麦芽糖醇、蔗糖、赤藓糖醇、磷酸氢钙、磷酸三钙、异麦芽糖醇、木糖醇、麦芽糖糊精、乳糖、淀粉、山梨醇、蔗糖、蔗糖衍生物、转化蔗糖、乳糖醇、赤藓糖醇、果糖、葡萄糖、碳酸钙、纤维素、纤维素衍生物、碳酸钙、乳酸钙、硫酸钙、或磷酸钙、或其组合;或者

所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉、或羟丙基纤维素(HPC)、或其组合。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,还包括:

- (a) 将盐酸非索非那定、水和润湿剂混合;
- (b) 将碱化剂与所述步骤(a)的产物混合;
- (c) 使用一种或多种缓冲剂将所述步骤(b)的产物的pH调节至5.8至7的pH;
- (d) 将甜味剂与所述步骤(c)的产物混合;以及
- (e) 将所述步骤(d)的产物与粘合剂混合;

其中所述非索非那定两性离子二水合物组合物具有6.5至7的pH,优选6.7的pH。

5. 根据权利要求4所述的方法,还包括将所述喷雾干燥制剂与所述崩解剂的第二部分、第二崩解剂、所述稀释剂的第二部分、调味剂、所述润湿剂的第二部分和一种或多种润滑剂中的一种或多种混合。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中:

所述第二崩解剂是羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉、羟丙基纤维素(HPC)、或其组合;或者

所述润滑剂是聚乙二醇(PEG)如PEG 6000、硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、甘油单硬脂酸酯、三山嵛酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯、硬脂酸钙和硬脂酸锌、水合硅酸镁、油酸钠、氢化植物油、苯甲酸钠、滑石、乙酸钠、蜡、十二烷基硫酸钠、或十二烷基硫酸镁、或其组合。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法制备的产物。

8. 喷雾干燥制剂,其包含非索非那定两性离子二水合物和惰性基质。

9. 根据权利要求8所述的喷雾干燥制剂,其中所述惰性基质包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,例如稀释剂或第一崩解剂。

10. 根据权利要求9所述的喷雾干燥制剂,其中:

所述稀释剂是微晶纤维素、甘露醇、异麦芽糖醇、木糖醇或其组合,优选微晶纤维素和木糖醇,优选微晶纤维素、甘露醇、麦芽糖醇、麦芽糖糊精、乳糖、淀粉、山梨醇、蔗糖、蔗糖衍生物、转化蔗糖、乳糖醇、赤藓糖醇、果糖、葡萄糖、碳酸钙、纤维素、纤维素衍生物、碳酸钙、乳酸钙、硫酸钙、或磷酸钙、或其组合;或者

所述第一崩解剂是交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉、羟丙基纤维素(HPC)、或其组合。

11. 根据权利要求8-11中任一项所述的喷雾干燥制剂, 还包含润湿剂、碱化剂、缓冲剂、甜味剂、粘合剂或溶剂中的一种或多种, 任选地还包含第二崩解剂、调味剂和润滑剂中的一种或多种。

12. 根据权利要求11所述的喷雾干燥制剂, 其中:

所述润湿剂包括泊洛沙姆, 例如泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、或其组合; 或者

所述碱化剂是强碱, 例如氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化钠或氢氧化钡; 或者

所述缓冲剂是磷酸氢二钠 $2H_2O$ 、磷酸二氢钠、柠檬酸/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、琥珀酸/氢氧化钠、柠檬酸/柠檬酸钠、柠檬酸钠水合物、柠檬酸钾、马来酸/氢氧化钠、富马酸/氢氧化钠、磷酸二氢钠水合物、磷酸二氢钾/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、磷酸氢二钾、磷酸氢二钾水合物, 或优选磷酸二氢钠、磷酸二氢钠水合物、磷酸二氢钾/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、磷酸氢二钾或磷酸氢二钾水合物, 或更优选磷酸二氢钠、磷酸二氢钠水合物/磷酸氢二钠、或磷酸氢二钠水合物、或其组合, 或优选磷酸一氢盐和磷酸二氢盐; 或者

所述甜味剂是三氯蔗糖、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精、甜菊醇糖苷、纽甜、爱德万甜、糖精钠、环己基氨基磺酸钠或甘草酸铵、或其组合; 或者

所述粘合剂是羟丙基甲基纤维素 (HPMC), 例如HPMC 4mPa.s或HPMC 5mPa.s, 羟丙基纤维素 (HPC)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、或羧甲基纤维素 (CMC)、羟乙基甲基纤维素 (HEMC)、或羟乙基纤维素 (HEC)、或其组合; 或者

所述第二崩解剂是羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉、或羟丙基纤维素 (HPC)、或其组合; 或者

所述润滑剂是聚乙二醇, 例如聚乙二醇6000, 硬脂酸镁、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉或羟丙基纤维素 (HPC)、或其组合。

13. 根据权利要求8-12中任一项所述的喷雾干燥制剂, 其中在与人类对象的舌头接触时, 不产生苦味。

14. 喷雾干燥制剂, 其包含:

非索非那定两性离子二水合物;

湿润剂;

碱化剂;

缓冲剂;

甜味剂;

粘合剂;

稀释剂;

崩解剂;

调味剂; 以及

润滑剂。

15. 根据权利要求14所述的喷雾干燥制剂, 其中:

所述湿润剂包括泊洛沙姆, 例如泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338, 聚山梨醇酯, 例如聚山梨醇酯80或SEPITRAPTM 80, 或聚氧乙烯氢化蓖麻油, 例如SEPITRAPTM 4000, 或其组合; 或者

所述碱化剂是强碱,例如氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化钠或氢氧化钡;或者

所述缓冲剂是磷酸氢二钠 $2H_2O$ 、磷酸二氢钠、柠檬酸/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、琥珀酸/氢氧化钠、柠檬酸/柠檬酸钠、柠檬酸钠水合物、柠檬酸钾、马来酸/氢氧化钠、富马酸/氢氧化钠、磷酸二氢钠水合物、磷酸二氢钾/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、磷酸氢二钾、磷酸氢二钾水合物,或优选磷酸二氢钠、磷酸二氢钠水合物、磷酸二氢钾/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、磷酸氢二钾或磷酸氢二钾水合物,或更优选磷酸二氢钠、磷酸二氢钠水合物/磷酸氢二钠、或磷酸氢二钠水合物、或其组合,或优选磷酸一氢盐和磷酸二氢盐;或者

所述甜味剂是包括三氯蔗糖、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精、甜菊醇糖苷、纽甜、爱德万甜、糖精钠、环己氨基磺酸钠或甘草酸铵、或其组合;或者

所述粘合剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC),例如HPMC 4mPa.s或HPMC 5mPa.s,羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或羧甲基纤维素(CMC)、羟乙基甲基纤维素(HEMC)或羟乙基纤维素(HEC)、或其组合;或者

所述稀释剂是微晶纤维素、甘露醇、异麦芽糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、麦芽糖糊精、乳糖、淀粉、山梨醇、蔗糖、蔗糖衍生物、转化蔗糖、乳糖醇、赤藓糖醇、果糖、葡萄糖、碳酸钙、纤维素、纤维素衍生物、碳酸钙、乳酸钙、硫酸钙、或磷酸钙、或其组合,优选微晶纤维素和甘露醇;或者

所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉或羟丙基纤维素(HPC)或其组合、或其组合;或者

所述润滑剂是聚乙二醇,例如聚乙二醇6000,硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、甘油单硬脂酸酯、三山嵛酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯、硬脂酸钙和硬脂酸锌、水合硅酸镁、油酸钠、氢化植物油、苯甲酸钠、滑石、乙酸钠、蜡、十二烷基硫酸钠、或十二烷基硫酸镁、或其组合。

16. 根据权利要求14或15所述的喷雾干燥制剂,其包含:

约0.5至约10%w/w的所述润湿剂;或者

约0.5至约5%w/w的所述碱化剂;或者

约0.2至约10%w/w的所述缓冲液;或者

约0.2至约3%w/w的所述甜味剂;或者

约0.5至约5%w/w的所述粘合剂;或者

约30至约80%w/w的所述稀释剂;或者

约3至约15%w/w的所述崩解剂;或者

约3至约15%w/w的所述崩解剂;或者

约0.5至约10%w/w的所述润滑剂;或者

约0.1至约5%w/w的所述调味剂。

17. 口服固态剂型,其包含权利要求14-16中任一项所述的喷雾干燥制剂,任选地缺少用于掩盖苦味的包衣层,例如Eudagrit聚合物。

18. 根据权利要求17所述的口服固态剂型,其是固态剂型,例如片剂,例如,口腔崩解片、咀嚼片或可分散颗粒,或液态剂型,例如混悬剂,优选咀嚼片,任选地包含约10至约200mg,例如约30至约180mg、或例如约30mg、约60mg、约120mg或约180mg的非索非那定两性离子。

19. 权利要求8-16中任一项所述的喷雾干燥制剂或权利要求17或18所述的口服固态剂型,其用于在需要其的患者中缓解由过敏如上呼吸道过敏引起的症状。

20. 根据权利要求19所述的喷雾干燥制剂或口服固态剂型,其中所述过敏是由室内过敏原如尘螨,宠物过敏原如动物唾液、动物尿液或动物皮屑中的过敏原,或霉菌,或者室外过敏原如来自草、野草或树的如花粉,如花粉症,或霉菌引起的。

含有非索非那定的组合物

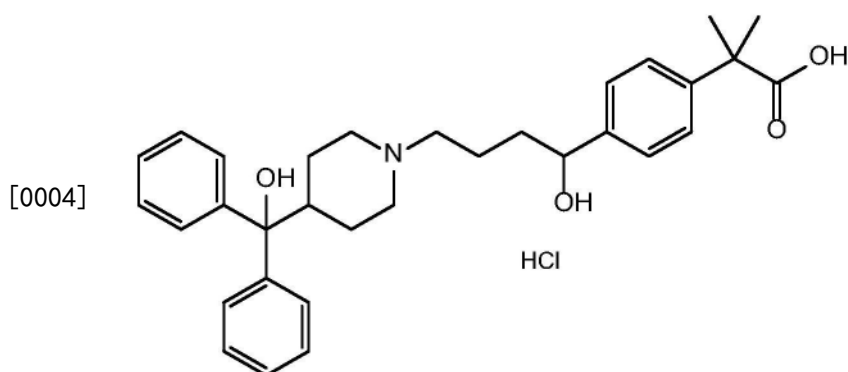
技术领域

[0001] 本公开内容涉及含有非索非那定的组合物,制备所述组合物的方法以及使用所述组合物的方法。

背景技术

[0002] 过敏是许多个体生活中令人烦恼的部分,经常影响成人和儿童的生活质量。通常,过敏是不可避免的,因为它们可以由室内和室外的过敏原触发。发现用于过敏的治疗可能是困难的,并且通常取决于过敏的类型和患者的年龄。

[0003] 多种过敏药物是本领域已知的,并且包括含有盐酸非索非那定的过敏药物。盐酸非索非那定是指盐酸4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-丁基]- α,α -二甲基苯乙酸。它具有以下结构并且可用于下述产品,例如**Goodsense®** Aller-ease、Aller-Fex™、**Wal-Fex®** Allergy、**Allegra®**、**Allegra®** Allergy 12Hour、**Allegra®** Allergy 24Hour、Children's **Allegra®** Allergy和Mucinex Allergy、**Allegra®** Allergy和Children's **Wal-Fex®**。



[0005] 盐酸非索非那定具有令人不适的苦味。将本领域可用的盐酸非索非那定固态药物产品用掩盖其苦味的调味剂包衣。或者,将盐酸非索非那定与调味剂混合,但调味剂不能完全掩盖令人厌恶的苦味。

[0006] 除了具有苦味外,盐酸非索非那定制剂的制备过程也困难重重。例如,当将盐酸非索非那定制剂干燥时,会损失大量的盐酸非索非那定,从而降低终产物的产率。此外,由于盐酸非索非那定颗粒太小,在干燥过程期间存在点燃小颗粒的可能性,从而终产物的产率降低,并且可能导致不安全的工作条件。

[0007] 需要用于制备含有非索非那定的药物产品的更有效、可持续并且更安全的方法。

发明内容

[0008] 在某些实施方案中,本公开内容提供了制备包含非索非那定两性离子二水合物的喷雾干燥制剂的方法,所述方法包括将(i)非索非那定两性离子二水合物组合物;和(ii)惰性基质喷雾干燥。

- [0009] 在其它实施方案中,本公开内容提供了根据本文描述的方法制备的产品。
- [0010] 在进一步的实施方案中,本公开内容提供了包含非索非那定两性离子二水合物和惰性基质的喷雾干燥制剂。
- [0011] 在其它实施方案中,本公开内容提供了喷雾干燥制剂,其包含非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、缓冲剂、甜味剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂、调味剂和润滑剂。
- [0012] 在更进一步的实施方案中,本公开内容提供了包含本文描述的喷雾干燥制剂的口服固态剂型。
- [0013] 在其它实施方案中,本公开内容提供了在需要其的患者中缓解由于过敏引起的症状的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文描述的喷雾干燥制剂或口服固态剂型。
- [0014] 在进一步的实施方案中,本公开内容提供了在需要其的患者中缓解由于上呼吸道过敏引起的症状的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文描述的喷雾干燥制剂或口服固态剂型。
- [0015] 本发明的其它方面和实施方案将从本发明的以下详细描述中变得明确。

附图说明

- [0016] 当结合附图阅读时,将进一步理解本申请。为了阐明本主题的目的,在附图中示出了本主题的示例性实施方案;然而,本公开内容的主题不限于所公开的具体组合物、方法和过程。此外,附图不必是按比例绘制的。
- [0017] 图1是比较非索非那定制剂的苦味的柱状图。
- [0018] 图2是盐酸非索非那定的差示扫描量热法(DSC)量热分析图。
- [0019] 图3是非索非那定两性离子二水合物的DSC量热分析图。
- [0020] 图4是与本公开内容的喷雾干燥的非索非那定两性离子二水合物的DSC量热分析图相比的非索非那定两性离子的DSC量热分析图。

具体实施方式

- [0021] 如本文中所使用的,单数形式“一(a)”、“一(an)”和“所述”包括复数指代。除非上下文另外清楚地指出,否则提及特定数值,则至少包括该特定值。因此,例如,提及“一种物质”是指本领域技术人员已知的至少一种这样的物质及其等同物,等等。
- [0022] 当通过使用“约”将值表示为近似值时,应理解,特定值形成另一个实施方案。通常,“约”的使用表示可以根据公开的主题寻求获得的期望性质而变化的近似值,并且将在使用它的具体上下文中解释。本领域技术人员将能够将其解释为常规问题。在一些情况下,用于特定值的有效数字的数值可以是确定单词“约”的程度的一种非限制性方法。在其它情况下,用于一系列值的等级可以用于确定对于每个值的术语“约”可用的预期范围。在存在的情况下,所有范围是包含性的和可组合的。即,对所提及范围中的值的引用包括该范围内的每一个值。
- [0023] 如本文中所使用的,虽然数据是以所有有效数字的全部公开内容给出的,但是本领域技术人员应理解,当四舍五入至1或2个小数位数时,数据也可以被理解。
- [0024] 当以列表呈现时,除非另外说明,否则应理解,该列表的每个单独的元素以及该列表的每个组合旨在被解释为单独的实施方案。例如,呈现为“A、B或C”的实施方案的列表旨

在被解释为包括实施方案“A”、实施方案“B”、实施方案“C”、实施方案“A或B”、实施方案“A或C”、实施方案“B或C”或实施方案“A、B或C”。

[0025] 应理解,为清楚起见,在单独实施方式的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施方式中以组合提供。即,除非明显不相容或排除在外,否则每个单独的实施方案被认为可以与任何其它实施方案组合,并且这样的组合被认为是另一个实施方案。相反,为简洁起见,在单个实施方式的上下文中描述的本发明的各种特征也可以单独提供或以任何子组合提供。还应注意,权利要求书可以被描述为排除任何可选的要素。因此,该陈述旨在用作与陈述要求保护的要素相关的诸如“唯一”、“仅”等排它性术语的使用或“消极”限制的使用的先基础。最后,虽然可以将实施方案描述为一系列步骤的一部分或更一般的结构的一部分,但是每个所述步骤本身也可以被认为是独立的实施方案。

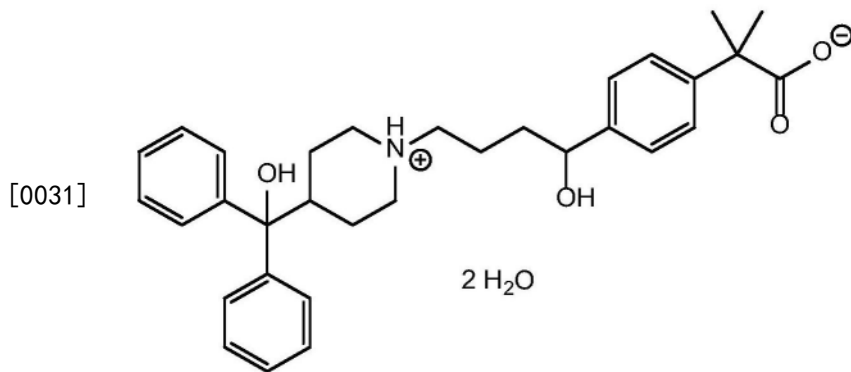
[0026] 本文使用的术语“患者”或“对象”是可互换的,并且是指哺乳动物。在一些实施方案中,患者或对象是人。在其它实施方案中,患者或对象是兽医动物或农场动物、家畜或宠物、或者通常用于临床研究的动物。在一些实施方案中,患者是成人,即18岁或更年长。在其它实施方案中,患者是儿童,即18岁以下。

[0027] 术语“治疗”包括改善疾病或病症(即,抑制或减少疾病或其至少一种临床症状的进展)。在一些实施方案中,“治疗”是指改善对象可能不可辨别的至少一种身体参数。在其它实施方案中,“治疗”是指调节疾病或病症,或者身体上(例如,稳定可辨别的症状)、生理上(例如,稳定身体参数)、或者两者。在进一步的实施方案中,“治疗”是指延迟疾病或病症的发作。

[0028] 方法

[0029] 本公开内容涉及含有非索非那定形式的在口服给药时不会有苦味的组合物。这种组合物可以用于各种口服剂型,并且是即用型的,即,对于口服给药不需要水。特别地,本发明人发现,可以将非索非那定两性离子二水合物配制成组合物和口服剂型,由此非索非那定两性离子二水合物不会转化成具有不期望的苦味的盐酸非索非那定。通过这样做,提供了用于口服固态剂型的无苦味的药物产品,从而促进了令人满意的感官体验(例如,味道和质地),而没有苦味的余味。

[0030] 术语“非索非那定两性离子”和“非索非那定两性离子二水合物”可以互换使用,并且是指4-[1-羟基-4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-丁基]- α,α -二甲基苯乙酸二水合物。非索非那定两性离子二水合物具有以下结构:



[0032] 由于几个原因,用于制备喷雾干燥的非索非那定两性离子二水合物制剂的方法是有利的。例如,该方法可以使用常规技术,并且不需要特殊的设备、复杂的反应、昂贵的试

剂。此外,制备非索非那定两性离子二水合物的方法是有效的,即使是含有高剂量的非索非那定两性离子二水合物的组合物也是有效的,这与本领域中报道的相反。特别地,本领域中的非索非那定制剂非常苦,特别是在高剂量下。本文描述的方法提供了在任何剂量下都不苦的制剂。

[0033] A. 非索非那定两性离子二水合物组合物的制备

[0034] 如本文描述的制备用于喷雾干燥方法的非索非那定两性离子二水合物。首先,将盐酸非索非那定、水和湿润剂混合。在一些实施方案中,将盐酸非索非那定与包含水和润湿剂的溶液混合。选择润湿剂以便促进盐酸非索非那定在水中的掺入和/或增加润湿性。可以使用多种润湿剂,包括但不限于泊洛沙姆、聚山梨醇酯或聚氧乙烯氢化蓖麻油。

[0035] 本文使用的术语“泊洛沙姆”是指由聚丙二醇的中心疏水嵌段被聚乙二醇(PEG)的两个亲水嵌段侧接组成的非离子三嵌段共聚物。泊洛沙姆在本领域中可以由商品名 Pluronic、Kolliphor、Lutrol 和 Synperonic 获得。在一些实施方案中,润湿剂是泊洛沙姆,例如泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407或其组合。本文使用的术语“聚山梨醇酯”是指由经脂肪酸酯化的乙氧基化脱水山梨糖醇衍生的油性液体。聚山梨醇酯在本领域中可作为 Kolliphor、Scattics、Alkest、Canarcel 和 Tween 产品获得。在其它实施方案中,润湿剂是聚山梨醇酯,例如聚山梨醇酯20(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯)、聚山梨醇酯40(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯)、聚山梨醇酯60(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯)、聚山梨醇酯80(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯)或 SEPITRAP™ 80(聚山梨醇酯80和硅酸铝镁)。在进一步的实施方式中,润湿剂是聚山梨醇酯80或 SEPITRAP™ 80、或者例如聚山梨醇酯80、或者例如 SEPITRAP™ 80。在其它实施方案中,润湿剂是聚氧乙烯氢化蓖麻油,例如 SEPITRAP™ 4000(聚氧乙烯40氢化蓖麻油和硅酸铝镁)。可以使用一种或多于一种的湿润剂。在一些实施方案中,使用一种润湿剂。在其它实施方案中,使用两种润湿剂。在进一步的实施方案中,使用三种润湿剂。

[0036] 在润湿剂的步骤之后,将组合物与碱化剂混合。本发明人发现,碱化剂的使用减少了组合物中存在的固态量,从而降低了粘度。这允许组合物在随后的步骤中被喷雾干燥,同时保持最高浓度的盐酸非索非那定。通常,碱化剂是强碱。本发明人发现,通过使用强碱将盐酸非索非那定转化为非索非那定两性离子二水合物,与其它途径(例如在此步骤中使用缓冲剂)相比,使用较少量的固态。在一些方面,碱化剂是氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化钠或氢氧化钡等。在其它方面,碱化剂是氢氧化钾。在进一步的方面,碱化剂是氢氧化钙。在其它方面,碱化剂是氢氧化钠。在更进一步的方面,碱化剂是氢氧化钡。可以使用一种或多种碱化剂。在一些实施方案中,使用一种碱化剂。在其它实施方案中,使用两种碱化剂。在进一步的实施方案中,使用三种碱化剂。碱化剂与盐酸非索非那定的摩尔比为约0.8:1至约1.2:1。在某些方面,碱化剂与盐酸非索非那定的摩尔比为约1:1。

[0037] 可以使用一种或多种缓冲剂将所得组合物的pH原位调节至约5.8至约7。在一些实施方案中,将pH调节至约5.8、约5.9、约6、约6.1、约6.2、约6.3、约6.4、约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9或约7。在其它实施方案中,将pH调节至约5.8至约7、约5.8至约6.8、约5.8至约6.6、约5.8至约6.4、约5.8至约6.2、约5.8至约6.6至约7、约6至约6.8、约6至约6.6、约6至约6.4、约6至约6.2、约6.2至约7、约6.2至约6.8、约6.2至约6.6、约6.2至约6.4、约6.4至约7、约6.4至约6.8、约6.4至约6.6、约6.6至约7、约6.6至约6.8或约6.8至约7。缓冲剂的实例包

包括但不限于磷酸氢二钠 $2H_2O$ 、磷酸二氢钠、柠檬酸/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、琥珀酸/氢氧化钠、柠檬酸/柠檬酸钠、柠檬酸钠水合物、柠檬酸钾、马来酸/氢氧化钠、富马酸/氢氧化钠、磷酸二氢钠水合物、磷酸二氢钾/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、磷酸氢二钾、磷酸氢二钾水合物。在一些实施方案中,缓冲剂是磷酸二氢钠、磷酸二氢钠水合物、磷酸二氢钾/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、磷酸氢二钾或磷酸氢二钾水合物。在其它实施方案中,缓冲剂是磷酸二氢钠、磷酸二氢钠水合物/磷酸氢二钠、或磷酸氢二钠水合物、或其组合。在进一步的实施方案中,缓冲剂是磷酸一氢盐和磷酸二氢盐。可以使用一种或多种缓冲剂。在一些实施方案中,使用一种缓冲剂。在其它实施方案中,使用两种缓冲剂。在进一步的实施方案中,使用三种缓冲剂。

[0038] 可以将甜味剂与所得含有缓冲剂的混悬剂混合。在一些方面,选择甜味剂以便向患者提供令人愉快的感官体验。在某些方面,甜味剂掩盖了当盐酸非索非那定转化成非索非那定两性离子二水合物时可能由NaCl产生的任何咸味。本文使用的术语“咸味”是指由人的味蕾识别的相当于与盐(即,NaCl)相同味道的味道。咸味不同于由盐酸非索非那定提供的苦味。咸味也比盐酸非索非那定的苦味更容易掩盖。甜味剂的实例包括三氯蔗糖、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精、甜菊醇糖苷、纽甜、爱德万甜、糖精钠、环己基氨基磺酸钠或甘草酸铵、或其组合。在一些方面,甜味剂是三氯蔗糖。在其它方面,甜味剂是阿斯巴甜。在进一步的方面,甜味剂是乙酰磺胺酸钾。在其它方面,甜味剂是糖精。在更进一步的方面,甜味剂是甜菊醇糖苷。在其它方面,甜味剂是纽甜。在进一步的方面,甜味剂是爱德万甜。在其它方面,甜味剂是糖精钠。在更进一步的方面,甜味剂是环己基氨基磺酸钠。在其它方面,甜味剂是甘草酸铵。可以使用一种或多种甜味剂。在一些实施方案中,使用一种甜味剂。在其它实施方案中,使用两种甜味剂。在进一步的实施方案中,使用三种甜味剂。

[0039] 可以将粘合剂与所得含有甜味剂的混悬剂混合。选择粘合剂以便稳定制剂(例如,空间稳定)并且避免颗粒聚集。粘合剂的实例包括但不限于羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或羧甲基纤维素(CMC)、羟乙基甲基纤维素(HEMC)或羟乙基纤维素(HEC)、或其组合。在一些方面,粘合剂是HPMC。在其它方面,粘合剂是具有约4至约100,000mPa.s的粘度的HPMC。在进一步的方面,粘合剂是HPMC 4mPa.s或HPMC 5mPa.s。在其它方面,粘合剂是HPC。在更进一步的方面,粘合剂是PVP。在其他方面,粘合剂是CMC。在进一步的方面,粘合剂是HEMC。在其它方面,粘合剂是HEC。组合物可以含有一种或多种粘合剂。在一些实施方案中,组合物含有一种粘合剂。在其它实施方案中,组合物含有两种粘合剂。在进一步的实施方案中,组合物含有三种粘合剂。

[0040] 包含碱化剂、缓冲剂、甜味剂和粘合剂的非索非那定两性离子二水合物组合物具有约5.8至约7的pH。在一些实施方案中,非索非那定两性离子二水合物组合物的pH为约5.8、约5.9、约6、约6.1、约6.2、约6.3、约6.4、约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9或约7。在其它实施方案中,非索非那定两性离子二水合物组合物的pH为约5.8。在进一步的实施方案中,非索非那定两性离子二水合物组合物的pH为约5.9。在其它实施方案中,非索非那定两性离子二水合物组合物的pH为约6。在更进一步的实施方案中,非索非那定两性离子二水合物组合物的pH为约6.1。在其它实施方案中,非索非那定两性离子二水合物组合物的pH为约6.2。在进一步的实施方案中,非索非那定两性离子二水合物组合物的pH为约6.3。在其他实施方案中,非索非那定两性离子二水合物组合物的pH为约6.4。在更进一步的实施方案中,

非索非那定两性离子二水合物组合物的pH为约6.5。在更进一步的实施方案中,非索非那定两性离子二水合物组合物的pH为约6.6。在其它实施方案中,非索非那定两性离子二水合物组合物的pH为约6.7。在进一步的实施方案中,非索非那定两性离子二水合物组合物的pH为约5.8至约7、约5.8至约6.9、约5.8至约6.8、约5.8至约6.7、约5.8至约6.6、约5.8至约6.5、约5.8至约6.4、约5.8至约6.3、约5.8至约6.2、约5.8至约6.1、约5.8至约6、约5.8至约5.9、约5.9至约7、约5.9至约6.9、约5.9至约6.8、约5.9至约6.7、约5.9至约6.7、约5.9至约6.6、约5.9至约6.5、约5.9至约6.4、约5.9至约6.3、约5.9至约6.2、约5.9至约6.1、约5.9至约6、约6至约7、约6至约6.9、约6至约6.8、约6至约6.7、约6至约6.6、约6至约6.5、约6至约6.4、约6至约6.3、约6至约6.2、约6至约6.1、约6.1至约7、约6.1至约6.9、约6.1至约6.8、约6.1至约6.7、约6.1至约6.6、约6.1至约6.5、约6.1至约6.4、约6.1至约6.3、约6.1至约6.2、约6.2至约7、约6.2至约6.9、约6.2至约6.8、约6.2至约6.7、约6.2至约6.6、约6.2至约6.5、约6.2至约6.4、约6.2至约6.3、约6.3至约7、约6.3至约6.9、约6.3至约6.8、约6.3至约6.7、约6.3至约6.6、约6.3至约6.5、约6.3至约6.4、约6.4至约7、约6.4至约6.9、约6.4至约6.8、约6.4至约6.7、约6.4至约6.6、约6.4至约6.5、约6.5至约6.9、约6.5至约6.8、约6.5至约6.7、约6.5至约6.6、约6.6至约7、约6.6至约6.9、约6.6至约6.8、约6.6至约6.7、约6.7至约7、约6.7至约6.9、约6.7至约6.8、约6.8至约7、约6.8至约6.9或约6.9至约7。

[0041] 形成非索非那定两性离子二水合物的方法可以使用本领域已知的设备进行。在一些实施方案中,使用转子-定子匀浆器制备非索非那定两性离子二水合物组合物。在非索非那定两性离子二水合物组合物的制备过程中,将非索非那定两性离子二水合物颗粒悬浮,并且将空气掺入到组合物中。通过这样做,组合物的密度降低并且组合物的体积增加。

[0042] B. 喷雾干燥的非索非那定两性离子二水合物制剂的制备

[0043] 然后将非索非那定两性离子二水合物组合物喷雾干燥而得到喷雾干燥的非索非那定两性离子二水合物制剂,例如颗粒。本发明方法的一个特征是含有非索非那定两性离子二水合物的颗粒的形成。根据这些方法生产的颗粒不是苦味的,并且不管随后对颗粒实施何种步骤,非索非那定两性离子二水合物不会转化为盐酸非索非那定。颗粒包含通过将(i) 非索非那定两性离子二水合物组合物;和(ii) 惰性基质喷雾干燥而获得的含有非索非那定两性离子二水合物的喷雾干燥制剂。

[0044] 本文使用的喷雾干燥可以使用多种技术和仪器进行。在一些实施方案中,使用流化床和喷雾系统进行喷雾干燥。本发明人发现流化床结合了造粒和干燥步骤。喷雾系统提供了良好粒化的颗粒。在一些实施方案中,喷雾系统是顶部喷雾。在其它实施方案中,喷雾系统是底部喷雾。在进一步的实施方案中,喷雾系统是切向的。

[0045] 使用惰性基质进行喷雾干燥。惰性基质的组分包括一种或多种药学上可接受的赋形剂。理想地,一种或多种药学上可接受的赋形剂在颗粒中保持非索非那定两性离子二水合物形式,即非索非那定两性离子二水合物不转化为盐酸非索非那定。在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂保持约5.5至约7的pH以便避免盐酸非索非那定的形成。在其它实施方案中,药学上可接受的赋形剂保持约5.5、约5.6、约5.7、约5.8、约5.9、约6、约6.1、约6.2、约6.3、约6.4、约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9或约7的pH。在其它实施方案中,药学上可接受的赋形剂是稀释剂、粘合剂、助流剂或崩解剂、或其组合。

[0046] 稀释剂的实例包括但不限于微晶纤维素、甘露醇、麦芽糖醇、蔗糖、赤藓糖醇、磷酸

氢钙、磷酸三钙、异麦芽糖醇、木糖醇、麦芽糖糊精、乳糖、淀粉、山梨醇、蔗糖、蔗糖衍生物、转化蔗糖、乳糖醇、赤藓糖醇、果糖、葡萄糖、碳酸钙、纤维素、纤维素衍生物、碳酸氢钙、乳酸钙、硫酸钙、或磷酸钙、或其组合。在一些方面，稀释剂是微晶纤维素。在进一步的方面，稀释剂是具有约5至约7.5，例如6.2的pH的微晶纤维素。在其它方面，稀释剂是甘露醇。甘露醇在本领域中可作为多种产品获得。在其它方面，稀释剂是具有约6至约7，例如6.3的pH的甘露醇。在进一步的方面，稀释剂是麦芽糖醇。在进一步的方面，稀释剂是具有约5至约7的pH的麦芽糖醇。在其它方面，稀释剂是蔗糖。在进一步的方面，稀释剂是具有约7的pH的蔗糖。在更进一步的方面，稀释剂是赤藓糖醇。在进一步的方面，稀释剂是具有约5至约7的pH的赤藓糖醇。在其它方面，稀释剂是磷酸氢钙。在进一步的方面，稀释剂是具有约5.1至约7.3、或例如约7.3、或约5.1、或约6.1至约7.2的pH的磷酸氢钙。在进一步的方面，稀释剂是磷酸三钙。在进一步的方面，稀释剂是具有约6.8的pH的磷酸三钙。在其它方面，稀释剂是异麦芽糖醇。在更进一步的方面，稀释剂是木糖醇。在其它方面，稀释剂是麦芽糖糊精。在进一步的方面，稀释剂是具有约4至约7的pH的麦芽糖糊精。在进一步的方面，稀释剂是乳糖。在其它方面，稀释剂是淀粉。在进一步的实施方案中，稀释剂是具有约4至约8的pH的淀粉。在更进一步的方面，稀释剂是山梨醇。在进一步的方面，稀释剂是具有约4.5至约7的pH的山梨醇。在进一步的方面，稀释剂是蔗糖衍生物。在其它方面，稀释剂是转化蔗糖。在更进一步的方面，稀释剂是乳糖醇。在进一步的方面，稀释剂是具有约4.5至约7的pH的乳糖醇。在其它方面，稀释剂是赤藓糖醇。在进一步的方面，稀释剂是具有约5至约7的pH的赤藓糖醇。在进一步的方面，稀释剂是果糖。在其它方面，稀释剂是葡萄糖。在进一步的方面，稀释剂是具有约4至约6的pH的葡萄糖。在进一步的方面，稀释剂是碳酸钙。在进一步的方面，稀释剂是具有约9的pH的碳酸钙。在其它方面，稀释剂是纤维素。在进一步的方面，稀释剂是具有约5至约7.5的pH的纤维素。在进一步的方面，稀释剂是纤维素衍生物。在其它方面，稀释剂是碳酸氢钙。在更进一步的方面，稀释剂是乳酸钙。在其它方面，稀释剂是硫酸钙。在进一步的方面，稀释剂是磷酸钙。可以使用一种以上的稀释剂以形成颗粒。在一些实施方案中，使用一种稀释剂形成颗粒。在其它实施方案中，使用两种稀释剂形成颗粒。在进一步的实施方案中，使用三种稀释剂形成颗粒。

[0047] 颗粒中崩解剂的实例包括但不限于交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉或羟丙基纤维素 (HPC)、或其组合。在一些方面，崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。在其它方面，崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。在进一步的方面，崩解剂是交联聚维酮。在其它方面，崩解剂是预胶化淀粉。在更进一步的方面，崩解剂是淀粉。在其它方面，崩解剂是羟丙基纤维素 (HPC)。可以使用一种以上的崩解剂以形成颗粒。在一些实施方案中，使用一种崩解剂形成颗粒。在其它实施方案中，使用两种崩解剂形成颗粒。在进一步的实施方案中，使用三种崩解剂形成颗粒。

[0048] 颗粒中助流剂的实例包括但不限于滑石和二氧化硅。在一些方面，助流剂是滑石。在其它方面，助流剂是二氧化硅。可以使用一种以上的助流剂以形成颗粒。在一些实施方案中，使用一种助流剂形成颗粒。在其它实施方案中，使用两种助流剂形成颗粒。

[0049] 颗粒中粘合剂的实例包括但不限于羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 或羧甲基纤维素 (CMC)、羟乙基甲基纤维素 (HEMC) 或羟乙基纤维素 (HEC) 或其组合。在一些方面，粘合剂是 HPMC。在其它方面，粘合剂是具有约4至约100，

000mPa.s的粘度的HPMC。在进一步的方面,粘合剂是HPMC 4mPa.s或HPMC 5mPa.s。在其它方面,粘合剂是HPC。在更进一步的方面,粘合剂是PVP。在其他方面,粘合剂是CMC。在进一步的方面,粘合剂是HEMC。在其它方面,粘合剂是HEC。可以使用一种以上的粘合剂以形成颗粒。在一些实施方案中,使用一种粘合剂形成颗粒。在其它实施方案中,使用两种粘合剂形成颗粒。在进一步的实施方案中,使用三种粘合剂形成颗粒。

[0050] C.非索非那定两性离子二水合物最终药物产品的制备

[0051] 在形成含有非索非那定两性离子二水合物的喷雾干燥的颗粒/制剂之后,可以实施额外的步骤以引入外相。在一些实施方案中,包含外相并与所述颗粒整合。

[0052] 在一些实施方案中,通过将喷雾干燥制剂与崩解剂的第二部分、第二崩解剂、稀释剂的第二部分、调味剂、润湿剂的第二部分、一种或多种润滑剂、或其组合中的一种或多种混合来提供外相。

[0053] 在某些实施方案中,将喷雾干燥制剂与用于制备颗粒的崩解剂的第二部分混合。外相中的崩解剂的实例包括但不限于交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉或羟丙基纤维素(HPC)、或其组合。在一些方面,外相中的崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。在其它方面,外相中的崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。在进一步的方面,外相中的崩解剂是交联聚维酮。在其它方面,外相中的崩解剂是预胶化淀粉。在更进一步的方面,外相中的崩解剂是淀粉。在其它方面,外相中的崩解剂是羟丙基纤维素(HPC)。

[0054] 在其它实施方案中,将喷雾干燥制剂与第二崩解剂混合。第二崩解剂的实例是羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉、羟丙基纤维素(HPC)、或其组合。在一些方面,第二崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。在其它方面,第二崩解剂是交联聚维酮。在进一步的方面,第二崩解剂是预胶化淀粉。在其它方面,第二崩解剂是淀粉。在更进一步的方面,第二崩解剂是HPC。

[0055] 在进一步的方面,将喷雾干燥制剂与用于制备颗粒的稀释剂的第二部分组合。稀释剂的实例包括但不限于微晶纤维素、甘露醇、麦芽糖醇、蔗糖、赤藓糖醇、磷酸氢钙、磷酸三钙、异麦芽糖醇、木糖醇、麦芽糖糊精、乳糖、淀粉、山梨醇、蔗糖、蔗糖衍生物、转化蔗糖、乳糖醇、赤藓糖醇、果糖、葡萄糖、碳酸钙、纤维素、纤维素衍生物、碳酸氢钙、乳酸钙、硫酸钙、或磷酸钙、或其组合。在一些方面,稀释剂是微晶纤维素。在进一步的方面,稀释剂是具有约5至约7.5,例如6.2的pH的微晶纤维素。在其它方面,稀释剂是甘露醇。在其它方面,稀释剂是具有约6至约7,例如6.3的pH的甘露醇。在进一步的方面,稀释剂是麦芽糖醇。在进一步的方面,稀释剂是具有约5至约7的pH的麦芽糖醇。在其它方面,稀释剂是蔗糖。在进一步的方面,稀释剂是具有约7的pH的蔗糖。在更进一步的方面,稀释剂是赤藓糖醇。在进一步的方面,稀释剂是具有约5至约7的pH的赤藓糖醇。在其它方面,稀释剂是磷酸氢钙。在进一步的方面,稀释剂是具有约5.1至约7.3、或例如约7.3、或约5.1、或约6.1至约7.2的pH的磷酸氢钙。在进一步的方面,稀释剂是磷酸三钙。在进一步的方面,稀释剂是具有约6.8的pH的磷酸三钙。在其它方面,稀释剂是异麦芽糖醇。在进一步的方面,稀释剂是木糖醇。在其它方面,稀释剂是麦芽糖糊精。在进一步的方面,稀释剂是具有约4至约7的pH的麦芽糖糊精。在进一步的方面,稀释剂是乳糖。在其它方面,稀释剂是淀粉。在进一步的实施方案中,稀释剂是具有约4至约8的pH的淀粉。在更进一步的方面,稀释剂是山梨醇。在进一步的方面,稀释剂是具有约4.5至约7的pH的山梨醇。在进一步的方面,稀释剂是蔗糖衍生物。在其它方面,稀释

剂是转化蔗糖。在进一步的方面,稀释剂是乳糖醇。在进一步的方面,稀释剂是具有约4.5至约7的pH的乳糖醇。在其它方面,稀释剂是赤藓糖醇。在进一步的方面,稀释剂是具有约5至约7的pH的赤藓糖醇。在进一步的方面,稀释剂是果糖。在其它方面,稀释剂是葡萄糖。在进一步的方面,稀释剂是具有约4至约6的pH的葡萄糖。在更进一步的方面,稀释剂是碳酸钙。在进一步的方面,稀释剂是具有约9的pH的碳酸钙。在其它方面,稀释剂是纤维素。在进一步的方面,稀释剂是具有约5至约7.5的pH的纤维素。在进一步的方面,稀释剂是纤维素衍生物。在其它方面,稀释剂是碳酸钙。在进一步的方面,稀释剂是乳酸钙。在其它方面,稀释剂是硫酸钙。在进一步的方面,稀释剂是磷酸钙。

[0056] 在其它方面,将喷雾干燥制剂与由美国FDA批准用于人类的调味剂混合。

[0057] 在更进一步的方面,将喷雾干燥制剂与润湿剂的第二部分混合。润湿剂的实例包括但不限于泊洛沙姆、聚山梨醇酯或聚氧乙烯氢化蓖麻油。在一些实施方案中,润湿剂是泊洛沙姆,例如泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、或其组合。在其它实施方案中,润湿剂是聚山梨醇酯,例如聚山梨醇酯20(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯)、聚山梨醇酯40(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯)、聚山梨醇酯60(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯)、聚山梨醇酯80(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯)或SEPI TRAP™ 80(聚山梨醇酯80和硅酸铝镁)。在进一步的实施方式中,润湿剂是聚山梨醇酯80或SEPI TRAP™ 80、或者例如聚山梨醇酯80、或者例如SEPI TRAP™ 80。在其它实施方案中,润湿剂是聚氧乙烯氢化蓖麻油,例如SEPI TRAP™ 4000(聚氧乙烯40氢化蓖麻油和硅酸铝镁)。

[0058] 在其它方面,将喷雾干燥制剂与一种或多种润滑剂混合。润滑剂的实例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、甘油单硬脂酸酯、三山嵛酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯、硬脂酸钙、硬脂酸锌、水合硅酸镁、油酸钠、氢化植物油、苯甲酸钠、滑石、乙酸钠、蜡、十二烷基硫酸钠、或十二烷基硫酸镁、或其组合。在一些方面,润滑剂是PEG,例如大于约6000的PEG(例如,PEG 6000、PEG 8000、PEG 20000或PEG 35000)。在其它方面,润滑剂是硬脂酸镁。在进一步的方面,润滑剂是硬脂酰富马酸钠。在其它方面,润滑剂是硬脂酸。在更进一步的方面,润滑剂是脱水山梨糖醇单硬脂酸酯。在其它方面,润滑剂是蔗糖单棕榈酸酯。在进一步的方面,润滑剂是甘油单硬脂酸酯。在其它方面,润滑剂是三山嵛酸甘油酯。在进一步的方面,润滑剂是二山嵛酸甘油酯。在其它方面,润滑剂是硬脂酸钙。在进一步的方面,润滑剂是硬脂酸锌。在其它方面,润滑剂是水合硅酸镁。在更进一步的方面,润滑剂是油酸钠。在其他方面,润滑剂是STEROTEX。在进一步的方面,润滑剂是苯甲酸钠。在其它方面,润滑剂是滑石。在更进一步的方面,润滑剂是乙酸钠。在其他方面,润滑剂是蜡。在进一步的方面,润滑剂是十二烷基硫酸钠。在其它方面,润滑剂是十二烷基硫酸镁。在更进一步的方面,润滑剂包括PEG和硬脂酸盐,例如硬脂酸镁。在外相中可以使用多于一种的润滑剂。在一些实施方案中,外相使用一种润滑剂。在其它实施方案中,外相使用两种润滑剂。在进一步的实施方案中,外相使用三种润滑剂。

[0059] 制剂/组合物

[0060] 本文描述的方法提供了如本公开内容中描述的有用的产物。在某些实施方案中,本公开内容提供了包含非索非那定两性离子二水合物和惰性基质的喷雾干燥制剂(即,颗

粒)。含有非索非那定两性离子二水合物的喷雾干燥制剂在与人类对象的舌头接触时不产生苦味。本文使用的术语“苦味”是指当物质与对象的味蕾或舌头接触时出现的令人厌恶的酸涩的、辛辣的和/或不愉快的味道。

[0061] 此外,本文限定的非索非那定两性离子产品(制剂和组合物)可以被咀嚼或吞咽。在一些方面,与在非索非那定可以被吸收之前必须完全崩解的吞服片剂相比,咀嚼提供了更快的非索非那定被吸收的可用性。因此,非索非那定两性离子可以配制成可咀嚼形式和可吞咽形式。

[0062] 如以上讨论的,这些喷雾干燥制剂是颗粒形式,并且为非索非那定两性离子二水合物提供稳定的介质。也就是说,非索非那定两性离子二水合物在颗粒中以两性离子的形式保持,并且不会与其它赋形剂结合而转化为盐酸非索非那定或其它非索非那定盐。在一些实施方案中,当配制成固态剂型时,非索非那定两性离子二水合物在颗粒中以两性离子的形式保持。

[0063] 本文使用的术语“惰性基质”是指为非索非那定两性离子二水合物提供稳定环境的固态形式。在一些实施方案中,惰性基质包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。一种或多种药学上可接受的赋形剂是稀释剂或第一崩解剂。

[0064] 稀释剂的实例包括但不限于微晶纤维素、甘露醇、麦芽糖醇、蔗糖、赤藓糖醇、磷酸氢钙、磷酸三钙、异麦芽糖醇、木糖醇、麦芽糖糊精、乳糖、淀粉、山梨醇、蔗糖、蔗糖衍生物、转化蔗糖、乳糖醇、赤藓糖醇、果糖、葡萄糖、碳酸钙、纤维素、纤维素衍生物、碳酸氢钙、乳酸钙、硫酸钙、或磷酸钙、或其组合。在一些方面,稀释剂是微晶纤维素。在进一步的方面,稀释剂是具有约5至约7.5,例如6.2的pH的微晶纤维素。在其它方面,稀释剂是甘露醇。在其它方面,稀释剂是具有约6至约7,例如6.3的pH的甘露醇。在进一步的方面,稀释剂是麦芽糖醇。在进一步的方面,稀释剂是具有约5至约7的pH的麦芽糖醇。在其它方面,稀释剂是蔗糖。在进一步的方面,稀释剂是具有约7的pH的蔗糖。在进一步的方面,稀释剂是赤藓糖醇。在进一步的方面,稀释剂是具有约5至约7的pH的赤藓糖醇。在其它方面,稀释剂是磷酸氢钙。在进一步的方面,稀释剂是具有约5.1至约7.3、或例如约7.3、或约5.1、或约6.1至约7.2的pH的磷酸氢钙。在进一步的方面,稀释剂是磷酸三钙。在进一步的方面,稀释剂是具有约6.8的pH的磷酸三钙。在其它方面,稀释剂是异麦芽糖醇。在进一步的方面,稀释剂是木糖醇。在其它方面,稀释剂是麦芽糖糊精。在进一步的方面,稀释剂是具有约4至约7的pH的麦芽糖糊精。在进一步的方面,稀释剂是乳糖。在其它方面,稀释剂是淀粉。在进一步的实施方案中,稀释剂是具有约4至约8的pH的淀粉。在进一步的方面,稀释剂是山梨醇。在进一步的方面,稀释剂是具有约4.5至约7的pH的山梨醇。在进一步的方面,稀释剂是蔗糖衍生物。在其它方面,稀释剂是转化蔗糖。在进一步的方面,稀释剂是乳糖醇。在进一步的方面,稀释剂是具有约4.5至约7的pH的乳糖醇。在其它方面,稀释剂是赤藓糖醇。在进一步的方面,稀释剂是果糖。在其它方面,稀释剂是葡萄糖。在进一步的方面,稀释剂是具有约4至约6的pH的葡萄糖。在进一步的方面,稀释剂是碳酸钙。在进一步的方面,稀释剂是具有约9的pH的碳酸钙。在其它方面,稀释剂是纤维素。在进一步的方面,稀释剂是具有约5至约7.5的pH的纤维素。在进一步的方面,稀释剂是纤维素衍生物。在其它方面,稀释剂是碳酸氢钙。在进一步的方面,稀释剂是乳酸钙。在其它方面,稀释剂是硫酸钙。在进一步的方面,稀释剂是磷酸钙。

[0065] 第一崩解剂的实例包括交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶

化淀粉、淀粉、羟丙基纤维素 (HPC)、或其组合。在一些方面,第一崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。在其它方面,第一崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。在进一步的方面,第一崩解剂是交联聚维酮。在其它方面,第一崩解剂是预胶化淀粉。在进一步的方面,第一崩解剂是淀粉。在其它方面,第一崩解剂是羟丙基纤维素 (HPC)。

[0066] 可以将喷雾干燥制剂/颗粒与额外的赋形剂混合而得到最终的非索非那定两性离子二水合物组合物。在一些实施方案中,喷雾干燥制剂还含有润湿剂、碱化剂、缓冲剂、甜味剂、粘合剂或溶剂中的一种或多种。

[0067] 在其它实施方案中,喷雾干燥制剂/颗粒还含有一种或多种湿润剂。润湿剂的实例包括但不限于泊洛沙姆、聚山梨醇酯或聚氧乙烯氢化蓖麻油。在一些实施方案中,润湿剂是泊洛沙姆,例如泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、或其组合。在其它实施方案中,润湿剂是聚山梨醇酯,例如聚山梨醇酯20 (聚氧乙烯 (20) 脱水山梨糖醇单月桂酸酯)、聚山梨醇酯40 (聚氧乙烯 (20) 脱水山梨糖醇单棕榈酸酯)、聚山梨醇酯60 (聚氧乙烯 (20) 脱水山梨糖醇单硬脂酸酯)、聚山梨醇酯80 (聚氧乙烯 (20) 脱水山梨糖醇单油酸酯) 或 SEPITRAP™ 80 (聚山梨醇酯80和硅酸铝镁)。在进一步的实施方式中,润湿剂是聚山梨醇酯80或SEPITRAP™ 80、或者例如聚山梨醇酯80、或者例如SEPITRAP™ 80。在其它实施方案中,润湿剂是聚氧乙烯氢化蓖麻油,例如SEPITRAP™ 4000 (聚氧乙烯40氢化蓖麻油和硅酸铝镁)。

[0068] 在进一步的实施方案中,喷雾干燥制剂/颗粒还含有一种或多种碱化剂。在某些方面,碱化剂是强碱。在一些方面,碱化剂是氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化钠或氢氧化钡等。在其它方面,碱化剂是氢氧化钾。在进一步的方面,碱化剂是氢氧化钙。在其它方面,碱化剂是氢氧化钠。在更进一步的方面,碱化剂是氢氧化钡。

[0069] 在其它实施方案中,喷雾干燥制剂/颗粒还含有一种或多种缓冲剂。缓冲剂的实例包括但不限于磷酸氢二钠 $2H_2O$ 、磷酸二氢钠、柠檬酸/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、琥珀酸/氢氧化钠、柠檬酸/柠檬酸钠、柠檬酸钠水合物、柠檬酸钾、马来酸/氢氧化钠、富马酸/氢氧化钠、磷酸二氢钠水合物、磷酸二氢钾/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、磷酸氢二钾、磷酸氢二钾水合物。在一些实施方案中,缓冲剂是磷酸二氢钠、磷酸二氢钠水合物、磷酸二氢钾/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、磷酸氢二钾或磷酸氢二钾水合物。在其它实施方案中,缓冲剂是磷酸二氢钠、磷酸二氢钠水合物/磷酸氢二钠、或磷酸氢二钠水合物、或其组合。在进一步的实施方案中,缓冲剂是磷酸一氢盐和磷酸二氢盐。

[0070] 在更进一步的实施方案中,喷雾干燥制剂/颗粒还含有一种或多种甜味剂。甜味剂的实例包括三氯蔗糖、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精、甜菊醇糖苷、纽甜、爱德万甜、糖精钠、环己基氨基磺酸钠或甘草酸铵、或其组合。在一些方面,甜味剂是三氯蔗糖。在其它方面,甜味剂是阿斯巴甜。在进一步的方面,甜味剂是乙酰磺胺酸钾。在其它方面,甜味剂是糖精。在更进一步的方面,甜味剂是甜菊醇糖苷。在其它方面,甜味剂是纽甜。在进一步的方面,甜味剂是爱德万甜。在其它方面,甜味剂是糖精钠。在更进一步的方面,甜味剂是环己基氨基磺酸钠。在其它方面,甜味剂是甘草酸铵。

[0071] 在其它实施方案中,喷雾干燥制剂/颗粒还含有一种或多种粘合剂。粘合剂的实例包括但不限于羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 或羧甲基纤维素 (CMC)、羟乙基甲基纤维素 (HEMC) 或羟乙基纤维素 (HEC) 或其组合。在一些方面,

粘合剂是HPMC。在其它方面,粘合剂是具有约4至约100,000mPa.s的粘度的HPMC。在进一步的方面,粘合剂是HPMC 4mPa.s或HPMC 5mPa.s。在其它方面,粘合剂是HPC。在更进一步的方面,粘合剂是PVP。在其他方面,粘合剂是CMC。在进一步的方面,粘合剂是HEMC。在其它方面,粘合剂是HEC。

[0072] 在进一步的实施方案中,喷雾干燥制剂/颗粒还含有一种或多种溶剂。在一些实施方案中,溶剂是水。在其它实施方案中,溶剂是无菌水。

[0073] 可以将喷雾干燥制剂/颗粒与额外的赋形剂混合而得到包含公开的非索非那定两性离子组合物的最终产品。在一些实施方案中,最终的非索非那定两性离子组合物还含有第二崩解剂、调味剂和润滑剂中的一种或多种。在一些实施方案中,喷雾干燥制剂含有第二崩解剂。第二崩解剂的实例包括羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉、或羟丙基纤维素(HPC)、或其组合。在一些方面,第二崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。在进一步的方面,第二崩解剂是交联聚维酮。在其它方面,第二崩解剂是预胶化淀粉。在更进一步的方面,第二崩解剂是淀粉。在其它方面,第二崩解剂是羟丙基纤维素(HPC)。

[0074] 在其它实施方案中,最终的非索非那定组合物含有调味剂。

[0075] 在进一步的实施方案中,最终的非索非那定组合物含有润滑剂。润滑剂的实例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、甘油单硬脂酸酯、三山嵛酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯、硬脂酸钙和硬脂酸锌、水合硅酸镁、油酸钠、氢化植物油、苯甲酸钠、滑石、乙酸钠、蜡、十二烷基硫酸钠、或十二烷基硫酸镁、或其组合。在一些方面,润滑剂是PEG,例如PEG 6000。在其它方面,润滑剂是硬脂酸镁。在进一步的方面,润滑剂是硬脂酰富马酸钠。在其它方面,润滑剂是硬脂酸。在更进一步的方面,润滑剂是脱水山梨糖醇单硬脂酸酯。在其它方面,润滑剂是蔗糖单棕榈酸酯。在进一步的方面,润滑剂是甘油单硬脂酸酯。在其它方面,润滑剂是三山嵛酸甘油酯。在进一步的方面,润滑剂是二山嵛酸甘油酯。在其它方面,润滑剂是硬脂酸钙。在进一步的方面,润滑剂是硬脂酸锌。在其它方面,润滑剂是水合硅酸镁。在更进一步的方面,润滑剂是油酸钠。在其他方面,润滑剂是STEROTEX。在进一步的方面,润滑剂是苯甲酸钠。在其它方面,润滑剂是滑石。在更进一步的方面,润滑剂是乙酸钠。在其他方面,润滑剂是蜡。在进一步的方面,润滑剂是十二烷基硫酸钠。在其它方面,润滑剂是十二烷基硫酸镁。在更进一步的方面,润滑剂包含PEG和硬脂酸盐,例如硬脂酸镁。

[0076] 在某些方面,本公开内容提供喷雾干燥制剂,包含非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、缓冲剂、甜味剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂、调味剂和润滑剂。在一些实施方案中,喷雾干燥制剂含有两种润湿剂。润湿剂的实例不限于泊洛沙姆、聚山梨醇酯或聚氧乙烯氢化蓖麻油。在一些实施方案中,润湿剂是泊洛沙姆,例如泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407或其组合。在其它实施方案中,润湿剂是聚山梨醇酯,例如聚山梨醇酯20(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯)、聚山梨醇酯40(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯)、聚山梨醇酯60(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯)、聚山梨醇酯80(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯)或SEPITRAP™ 80(聚山梨醇酯80和硅酸铝镁)。在进一步的实施方式中,润湿剂是聚山梨醇酯80或SEPITRAP™ 80、或者例如聚山梨醇酯80、或者例如SEPITRAP™ 80。在其它实施方案中,润湿剂是聚氧乙烯氢化蓖麻油,例如SEPITRAP™ 4000(聚氧乙烯40氢化蓖麻油和硅酸铝镁)。喷雾干燥制剂可以含有约0.5至约10%w/w的一

种或多种润湿剂。在一些实施方案中,喷雾干燥制剂含有约0.5、约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9或约10%w/w的一种或多种润湿剂。在其它实施方案中,喷雾干燥制剂包含约0.5至约9、约0.5至约8、约0.5至约7、约0.5至约6、约0.5至约5、约0.5至约4、约0.5至约3、约0.5至约2、约0.5至约1、约1至约10、约1至约9、约1至约8、约1至约7、约1至约6、约1至约5、约1至约4、约1至约3、约1至约2、约2至约10、约2至约9、约2至约8、约2至约7、约2至约6、约2至约5、约2至约4、约2至约3、约3至约10、约3至约9、约3至约8、约3至约7、约3至约6、约3至约5、约3至约4、约4至约10、约4至约9、约4至约8、约4至约7、约4至约6、约4至约5、约5至约10、约5至约9、约5至约8、约5至约7、约5至约6、约6至约10、约6至约9、约6至约8、约6至约7、约7至约10、约7至约9、约7至约8、约8至约10、约8至约9、或约9至约10%w/w的一种或多种润湿剂。

[0077] 在其它实施方案中,喷雾干燥制剂含有碱化剂。在某些方面,碱化剂是强碱。在一些方面,碱化剂是氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化钠或氢氧化钡。在其它方面,碱化剂是氢氧化钾。在进一步的方面,碱化剂是氢氧化钙。在其它方面,碱化剂是氢氧化钠。在更进一步的方面,碱化剂是氢氧化钡。喷雾干燥制剂可以含有约0.5至约5%w/w的一种或多种碱化剂。在一些实施方案中,喷雾干燥制剂含有约0.5、约1、约1.5、约2、约2.5、约3、约3.5、约4、约4.5或约5%w/w的一种或多种碱化剂。在其他实施方案中,喷雾干燥制剂含有约0.5至约5、约0.5至约4.5、约0.5至约4、约0.5至约3.5、约0.5至约3、约0.5至约2.5、约0.5至约2、约0.5至约1.5、约0.5至约1、约1至约5、约1至约4.5、约1至约4、约1至约3.5、约1至约3、约1至约2.5、约1至约2、约1至约1.5、约1.5至约5、约1.5至约4.5、约1.5至约4、约1.5至约3.5、约1.5至约3、约1.5至约2.5、约1.5至约2、约2至约5、约2至约4.5、约2至约4、约2至约3.5、约2至约3、约2至约2.5、约2.5至约5、约2.5至约4.5、约2.5至约4、约2.5至约3.5、约2.5至约3、约3至约5、约3至约4.5、约3至约4、约3至约3.5、约3.5至约5、约3.5至约4.5、约3.5至约4、约4至约5、约4至约4.5或约4.5至约5%w/w的一种或多种碱化剂。

[0078] 在进一步的实施方案中,喷雾干燥制剂含有一种或两种缓冲剂。在一些方面,喷雾干燥制剂含有一种缓冲剂。在其它方面,喷雾干燥制剂含有两种缓冲剂。缓冲剂的实例包括但不限于磷酸氢二钠 $2H_2O$ 、磷酸二氢钠、柠檬酸/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、琥珀酸/氢氧化钠、柠檬酸/柠檬酸钠、柠檬酸钠水合物、柠檬酸钾、马来酸/氢氧化钠、富马酸/氢氧化钠、磷酸二氢钠水合物、磷酸二氢钾/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、磷酸氢二钾、磷酸氢二钾水合物。在一些实施方案中,缓冲剂是磷酸二氢钠、磷酸二氢钠水合物、磷酸二氢钾/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、磷酸氢二钾或磷酸氢二钾水合物。在其它实施方案中,缓冲剂是磷酸二氢钠、磷酸二氢钠水合物/磷酸氢二钠、或磷酸氢二钠水合物、或其组合。在进一步的实施方案中,缓冲剂是磷酸一氢盐和磷酸二氢盐。在一些方面,缓冲剂是磷酸钠水合物,例如磷酸氢二钠 $2H_2O$ 、磷酸二氢钠、或其组合。喷雾干燥制剂含有约0.2至约10%w/w的一种或多种缓冲剂。在一些实施方案中,喷雾干燥制剂含有约0.2、约0.5、约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9或约10%w/w的一种或多种缓冲剂。在其它实施方案中,喷雾干燥制剂含有0.2至约9、约0.2至约8、约0.2至约7、约0.2至约6、约0.2至约5、约0.2至约4、约0.2至约3、约0.2至约2、约0.2至约1、约0.5至约10、约0.5至约9、约0.5至约8、约0.5至约7、约0.5至约6、约0.5至约5、约0.5至约4、约0.5至约3、约0.5至约2、约0.5至约1、约1至约10、约1至约9、约1至约8、约1至约7、约1至约6、约1至约5、约1至约4、约1至约3、约1至约2、约2至约

10、约2至约9、约2至约8、约2至约7、约2至约6、约2至约5、约2至约4、约2至约3、约3至约10、约3至约9、约3至约8、约3至约7、约3至约6、约3至约5、约3至约4、约4至约10、约4至约9、约4至约8、约4至约7、约4至约6、约4至约5、约5至约10、约5至约9、约5至约8、约5至约7、约5至约6、约6至约10、约6至约9、约6至约8、约6至约7、约7至约10、约7至约9、约7至约8、约8至约10、约8至约9、或约9至约10%w/w的一种或多种缓冲剂。

[0079] 甜味剂的实例包括三氯蔗糖、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精、甜菊醇糖苷、纽甜、爱德万甜、糖精钠、环己基氨基磺酸钠或甘草酸铵、或其组合。在一些方面,甜味剂是三氯蔗糖。在其它方面,甜味剂是阿斯巴甜。在进一步的方面,甜味剂是乙酰磺胺酸钾。在其它方面,甜味剂是糖精。在更进一步的方面,甜味剂是甜菊醇糖苷。在其它方面,甜味剂是纽甜。在进一步的方面,甜味剂是爱德万甜。在其它方面,甜味剂是糖精钠。在更进一步的方面,甜味剂是环己基氨基磺酸钠。喷雾干燥制剂含有约0.2至约3%w/w的一种或多种甜味剂。在一些方面,喷雾干燥制剂含有约0.2、约0.5、约0.75、约1、约1.25、约1.5、约1.75、约2、约2.25、约2.5、约2.75、或约3%w/w的一种或多种甜味剂。在其它方面,喷雾干燥制剂含有0.2至约2.5、约0.2至约2、约0.2至约1.5、约0.2至约1、约0.2至约0.5、约0.5至约3、约0.5至约2.5、约0.5至约2、约0.5至约1.5、约0.5至约1、约1至约3、约1至约2.5、约1至约2、约1至约1.5、约1.5至约3、约1.5至约2.5、约1.5至约2、约2至约3、约2至约2.5、或约2.5至约3%w/w的一种或多种甜味剂。

[0080] 在其它实施方案中,喷雾干燥制剂含有粘合剂。粘合剂的实例包括但不限于羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或羧甲基纤维素(CMC)、羟乙基甲基纤维素(HEMC)或羟乙基纤维素(HEC)、或其组合。在一些方面,粘合剂是HPMC。在其它方面,粘合剂是具有约4至约100,000mPa.s的粘度的HPMC。在进一步的方面,粘合剂是HPMC 4mPa.s或HPMC 5mPa.s。在其它方面,粘合剂是HPC。在更进一步的方面,粘合剂是PVP。在其他方面,粘合剂是CMC。在进一步的方面,粘合剂是HEMC。在其它方面,粘合剂是HEC。喷雾干燥制剂可以含有约0.5至约5%w/w的一种或多种粘合剂。在一些实施方案中,喷雾干燥制剂含有约0.5、约1、约2、约3、约4或约5%w/w的一种或多种粘合剂。在其它实施方案中,喷雾干燥制剂含有约0.5至约5、约0.5至约4、约0.5至约3、约0.5至约2、约0.5至约1、约1至约5、约1至约4、约1至约3、约1至约2、约2至约5、约2至约4、约2至约3、约3至约5、约3至约4、或约4至约5%w/w的一种或多种粘合剂。

[0081] 在更进一步的实施方案中,喷雾干燥制剂含有一种或多种稀释剂。在一些方面,喷雾干燥制剂含有一种、两种、三种、四种、五种或六种稀释剂。在其它方面,喷雾干燥制剂含有两种稀释剂。在进一步的方面,喷雾干燥制剂含有三种稀释剂。在其它方面,喷雾干燥制剂含有四种稀释剂。在更进一步方面,喷雾干燥制剂含有五种稀释剂。在其它方面,喷雾干燥制剂含有六种稀释剂。稀释剂的实例包括但不限于微晶纤维素、甘露醇、麦芽糖醇、蔗糖、赤藓糖醇、磷酸氢钙、磷酸三钙、异麦芽糖醇、木糖醇、麦芽糖糊精、乳糖、淀粉、山梨醇、蔗糖、蔗糖衍生物、转化蔗糖、乳糖醇、赤藓糖醇、果糖、葡萄糖、碳酸钙、纤维素、纤维素衍生物、碳酸钙、乳酸钙、硫酸钙、或磷酸钙、或其组合。在某些方面,稀释剂是微晶纤维素。在进一步的方面,稀释剂是具有约5至约7.5,例如6.2的pH的微晶纤维素。在其它方面,稀释剂是甘露醇。在其它方面,稀释剂是具有约6至约7,例如6.3的pH的甘露醇。在进一步的方面,稀释剂是麦芽糖醇。在进一步的方面,稀释剂是具有约5至约7的pH的麦芽糖醇。在其它方面,

稀释剂是蔗糖。在进一步的方面,稀释剂是具有约7的pH的蔗糖。在更进一步的方面,稀释剂是赤藓糖醇。在进一步的方面,稀释剂是具有约5至约7的pH的赤藓糖醇。在其它方面,稀释剂是磷酸氢钙。在进一步的方面,稀释剂是具有约5.1至约7.3、或例如约7.3、或约5.1、或约6.1至约7.2的pH的磷酸氢钙。在进一步的方面,稀释剂是磷酸三钙。在进一步的方面,稀释剂是具有约6.8的pH的磷酸三钙。在其它方面,稀释剂是异麦芽糖醇。在进一步的方面,稀释剂是木糖醇。在其它方面,稀释剂是麦芽糖糊精。在进一步的方面,稀释剂是具有约4至约7的pH的麦芽糖糊精。在进一步的方面,稀释剂是乳糖。在其它方面,稀释剂是淀粉。在进一步的实施方案中,稀释剂是具有约4至约8的pH的淀粉。在更进一步的方面,稀释剂是山梨醇。在进一步的方面,稀释剂是具有约4.5至约7的pH的山梨醇。在进一步的方面,稀释剂是蔗糖衍生物。在其它方面,稀释剂是转化蔗糖。在进一步的方面,稀释剂是乳糖醇。在进一步的方面,稀释剂是具有约4.5至约7的pH的乳糖醇。在其它方面,稀释剂是赤藓糖醇。在进一步的方面,稀释剂是具有约5至约7的pH的赤藓糖醇。在进一步的方面,稀释剂是果糖。在其它方面,稀释剂是葡萄糖。在进一步的方面,稀释剂是具有约4至约6的pH的葡萄糖。在更进一步的方面,稀释剂是碳酸钙。在进一步的方面,稀释剂是具有约9的pH的碳酸钙。在其它方面,稀释剂是纤维素。在进一步的方面,稀释剂是具有约5至约7.5的pH的纤维素。在进一步的方面,稀释剂是纤维素衍生物。在其它方面,稀释剂是碳酸钙。在更进一步的方面,稀释剂是乳酸钙。在其它方面,稀释剂是硫酸钙。在进一步的方面,稀释剂是磷酸钙。喷雾干燥制剂可以含有约30至约80%w/w的一种或多种稀释剂。在一些方面,喷雾干燥制剂含有约30、约40、约50、约60、约70或约80%w/w的一种或多种稀释剂。在其他方面,喷雾干燥制剂含有约30至约70、约30至约60、约30至约50、约30至约40、约40至约80、约40至约70、约40至约60、约40至约50、约50至约80、约50至约70、约50至约60、约60至约80、约60至约70或约70至约80%w/w的一种或多种稀释剂。

[0082] 在进一步的实施方案中,喷雾干燥制剂含有一种或多种崩解剂。在一些方面,喷雾干燥制剂含有两种崩解剂。在其它方面,喷雾干燥制剂含有三种崩解剂。崩解剂的实例包括但不限于交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉或羟丙基纤维素(HPC)、或其组合。在一些方面,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。在其它方面,崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。在进一步的方面,崩解剂是交联聚维酮。在其它方面,崩解剂是预胶化淀粉。在更进一步的方面,崩解剂是淀粉。在其它方面,崩解剂是羟丙基纤维素(HPC)。喷雾干燥制剂可以含有约3至约15%w/w的一种或多种崩解剂。在某些方面,喷雾干燥制剂含有约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14或约15%w/w的一种或多种崩解剂。在其它方面,喷雾干燥制剂含有约3至约14、约3至约13、约3至约12、约3至约11、约3至约10、约3至约9、约3至约8、约3至约7、约3至约6、约3至约5、约3至约4、约4至约15、约4至约14、约4至约13、约4至约12、约4至约11、约4至约10、约4至约9、约4至约8、约4至约7、约4至约6、约4至约5、约5至约15、约5至约14、约5至约13、约5至约12、约5至约11、约5至约10、约5至约9、约5至约8、约5至约7、约5至约6、约6至约15、约6至约14、约6至约13、约6至约12、约6至约11、约6至约10、约6至约9、约6至约8、约6至约7、约7至约15、约7至约14、约7至约13、约7至约12、约7至约11、约7至约10、约7至约9、约7至约8、约8至约15、约8至约14、约8至约13、约8至约12、约8至约11、约8至约10、约8至约9、约9至约15、约9至约14、约9至约13、约9至约12、约9至约11、约9至约10、约10至约15、约10至约14、约10至约13、约10至约12、约10至约11、约

11至约15、约11至约14、约11至约13、约11至约12、约12至约15、约12至约14、约12至约13、约13至约15、约13至约14、或约14至约15%w/w的一种或多种崩解剂。

[0083] 在其它实施方案中,喷雾干燥制剂含有一种或多种润滑剂。在一些方面,喷雾干燥制剂含有两种润滑剂。润滑剂的实例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、甘油单硬脂酸酯、三山嵛酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯、硬脂酸钙和硬脂酸锌、水合硅酸镁、油酸钠、氢化植物油、苯甲酸钠、滑石、乙酸钠、蜡、十二烷基硫酸钠、或十二烷基硫酸镁、或其组合。在一些方面,润滑剂是PEG,例如PEG 6000。在其它方面,润滑剂是硬脂酸镁。在进一步的方面,润滑剂是硬脂酰富马酸钠。在其它方面,润滑剂是硬脂酸。在更进一步的方面,润滑剂是脱水山梨糖醇单硬脂酸酯。在其它方面,润滑剂是蔗糖单棕榈酸酯。在进一步的方面,润滑剂是甘油单硬脂酸酯。在其它方面,润滑剂是三山嵛酸甘油酯。在进一步的方面,润滑剂是二山嵛酸甘油酯。在其它方面,润滑剂是硬脂酸钙。在进一步的方面,润滑剂是硬脂酸锌。在其它方面,润滑剂是水合硅酸镁。在更进一步的方面,润滑剂是油酸钠。在其他方面,润滑剂是STEROTEX。在进一步的方面,润滑剂是苯甲酸钠。在其它方面,润滑剂是滑石。在更进一步的方面,润滑剂是乙酸钠。在其他方面,润滑剂是蜡。在进一步的方面,润滑剂是十二烷基硫酸钠。在其它方面,润滑剂是十二烷基硫酸镁。在更进一步的方面,润滑剂包括PEG和硬脂酸盐,例如硬脂酸镁。喷雾干燥制剂可以含有约0.5至约10%w/w的一种或多种润滑剂。在一些实施方案中,喷雾干燥制剂含有约0.5、约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9或约10%w/w的一种或多种润滑剂。在其它实施方案中,喷雾干燥制剂包含约0.5至约9、约0.5至约8、约0.5至约7、约0.5至约6、约0.5至约5、约0.5至约4、约0.5至约3、约0.5至约2、约0.5至约1、约1至约10、约1至约9、约1至约8、约1至约7、约1至约6、约1至约5、约1至约4、约1至约3、约1至约2、约2至约10、约2至约9、约2至约8、约2至约7、约2至约6、约2至约5、约2至约4、约2至约3、约3至约10、约3至约9、约3至约8、约3至约7、约3至约6、约3至约5、约3至约4、约4至约10、约4至约9、约4至约8、约4至约7、约4至约6、约4至约5、约5至约10、约5至约9、约5至约8、约5至约7、约5至约6、约6至约10、约6至约9、约6至约8、约6至约7、约7至约10、约7至约9、约7至约8、约8至约10、约8至约9、或约9至约10%w/w的一种或多种润滑剂。

[0084] 在更进一步的实施方案中,喷雾干燥制剂可以含有一种或多种调味剂。调味剂的实例包括具有葡萄香精或薄荷香精的试剂。喷雾干燥制剂可以含有约0.1至约5%w/w的一种或多种调味剂。在一些方面,喷雾干燥制剂含有约0.5、约1、约2、约3、约4或约5%w/w的一种或多种调味剂。在其它方面,喷雾干燥制剂含有约0.5至约5、约0.5至约4、约0.5至约3、约0.5至约2、约0.5至约1、约1至约5、约1至约4、约1至约3、约1至约2、约2至约5、约2至约4、约2至约3、约3至约5、约3至约4、或约4至约5%w/w的一种或多种调味剂。

[0085] 在其它实施方案中,喷雾干燥制剂含有非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、调味剂和润滑剂。

[0086] 在进一步的实施方案中,喷雾干燥制剂含有非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第一润滑剂、第二润滑剂和调味剂。

[0087] 在其它实施方案中,喷雾干燥制剂含有非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱

化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第三稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、调味剂和润滑剂。

[0088] 在更进一步实施方案中,喷雾干燥制剂含有非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第三崩解剂、调味剂和润滑剂。

[0089] 在其它实施方案中,喷雾干燥制剂含有非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第三稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第三崩解剂、调味剂和润滑剂。

[0090] 在进一步实施方案中,喷雾干燥制剂含有非索非那定两性离子二水合物、第一润湿剂、第二润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第三稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第三崩解剂、调味剂和润滑剂。

[0091] 在其他实施方案中,喷雾干燥制剂含有非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第三稀释剂、第四稀释剂、第五稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第三崩解剂、调味剂和润滑剂。

[0092] 在进一步实施方案中,喷雾干燥制剂含有非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第三稀释剂、第四稀释剂、第五稀释剂、第六稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第三崩解剂、调味剂和润滑剂。

[0093] 在其他实施方案中,喷雾干燥制剂含有非索非那定两性离子二水合物、第一润湿剂、第二润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第三稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第三崩解剂、调味剂、第一润滑剂和第二润滑剂。

[0094] 在进一步实施方案中,喷雾干燥制剂含有非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第三稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第三崩解剂、调味剂、第一润滑剂和第二润滑剂。

[0095] 如所描述的,所述喷雾干燥制剂也可以含有水。在一些方面,所述水是无菌水。

[0096] 本公开内容还提供了包含如本文描述的喷雾干燥制剂/颗粒或最终的非索非那定两性离子组合物的口服固态剂型。口服固态剂型的实例包括片剂、囊片或可分散颗粒。在一些方面,口服固态剂型是片剂,例如口腔崩解片或咀嚼片。在其它方面,口服固态剂型是囊片,例如口腔崩解囊片或咀嚼囊片。在进一步的方面,口服固态剂型是可分散颗粒。理想地,口服固态剂型缺少用于掩盖苦味的包衣层。在一些实施方案中,口服剂型缺少含有Eudagrit聚合物的包衣层。本文使用的术语“可咀嚼的”是指旨在被咀嚼然后被对象吞咽而不是整个吞咽的剂型。在一些实施方案中,对象咀嚼可咀嚼剂型,从而将剂型磨碎成具有较高表面积的可咀嚼颗粒。不希望被任何特定的理论束缚,与未咀嚼的剂型相比,该较高的表面积使得非索非那定两性离子被更快地吸收。在其它实施方案中,剂型为口腔崩解片,当其被含在对象的口中时溶解。在进一步的实施方案中,患者咀嚼并溶解剂型。在其它实施方案中,患者吞服剂型。

[0097] 口服固态剂型可以含有本领域技术人员确定的量的非索非那定两性离子二水合物。在一些实施方案中,口服剂型含有约10至约200mg的非索非那定两性离子二水合物。在一些实施方案中,口服剂型含有约10、约20、约30、约40、约50、约60、约70、约80、约90、约

100、约110、约120、约130、约140、约150、约160、约170、约180、约190或约200mg非索非那定两性离子二水合物。在其它实施方案中,口服剂型含有约10至约180、约10至约160、约10至约140、约10至约120、约10至约100、约10至约80、约10至约60、约10至约40、约20至约200、约20至约180、约20至约160、约20至约140、约20至约120、约20至约100、约20至约80、约20至约60、约20至约40、约30至约200、约30至约180、约30至约160、约30至约140、约30至约120、约30至约100、约30至约80、约30至约60、约40至约200、约40至约180、约40至约160、约40至约140、约40至约120、约40至约100、约40至约80、约40至约60、约50至约200、约50至约180、约50至约160、约50至约140、约50至约120、约50至约100、约50至约80、约60至约200、约60至约180、约60至约160、约60至约140、约60至约120、约60至约100、约60至约80、约70至约200、约70至约180、约70至约160、约70至约140、约70至约120、约70至约100、约80至约200、约80至约180、约80至约160、约80至约140、约80至约120、约80至约100、约90至约200、约90至约180、约90至约160、约90至约140、约90至约120、约100至约200、约100至约180、约100至约160、约100至约140、约100至约120、约110至约200、约110至约180、约110至约160、约110至约140、约120至约200、约120至约180、约120至约160、约120至约140、约130至约200、约130至约180、约130至约160、约140至约200、约140至约180、约140至约160、约150至约200、约150至约170、约160至约200、约160至约180、约170至约200、约180至约200、或约190至约200mg。在进一步的实施方案中,喷雾干燥制剂含有约30至约180mg的非索非那定两性离子二水合物。在其它实施方案中,喷雾干燥制剂含有约30mg非索非那定两性离子二水合物。在更进一步的实施方案中,喷雾干燥制剂含有约60mg的非索非那定两性离子二水合物。在其它实施方案中,喷雾干燥制剂含有约120mg非索非那定两性离子二水合物。在进一步的实施方案中,喷雾干燥制剂含有约180mg非索非那定两性离子二水合物。

[0098] 方法

[0099] 本文描述的喷雾干燥的组合物和口服固态剂型可以用于缓解由于需要其的患者的过敏引起的症状。方法包括向患者施用治疗有效量的喷雾干燥制剂或口服固态剂型。

[0100] 本领域技术人员将能够确定可以使用描述的组合物和剂型治疗的适合的过敏。例如,过敏可能是由于室内或室外过敏原引起。在一些实施方案中,过敏是由于一种或多种室内过敏原引起。多种室内过敏原是已知的,包括尘螨、宠物过敏原或霉菌。在进一步的实施方案中,过敏是由于尘螨引起。在其它实施方案中,过敏是由于宠物过敏原引起,例如在动物唾液、动物尿液或动物皮屑中的过敏原。在更进一步的实施方案中,过敏是由于室内霉菌引起。在其它实施方案中,过敏是由于一种或多种室外过敏原引起。在这部分中许多室外过敏是已知的,包括但不限于花粉和霉菌。在一些实施方案中,室外过敏是例如来自草、野草或树的花粉。在其它实施方案中,室外过敏来自室外霉菌。

[0101] 过敏可以导致患者的很多症状。例如,患者可能出现红眼、眼睛痒、泪眼、鼻子痒、流涕、鼻塞、打喷嚏、鼻腔充血、哮喘、咳嗽、胸闷、面部疼痛、皮疹、荨麻疹、气短、咳嗽、鼻后滴漏、喉咙痒、皮肤干燥、鼻窦压迫(sinus pressure)、嗅觉减弱、味觉减弱或睡眠质量差中的一种或多种。在一些实施方案中,症状是红眼。在其它实施方案中,症状是眼睛痒。在进一步的实施方案中,症状是泪眼。在其它实施方案中,症状是鼻子痒。在更进一步的实施方案中,症状是流涕。在其它实施方案中,症状是鼻塞。在进一步的实施方案中,症状是打喷嚏。在其它实施方案中,症状是鼻腔充血。在另一些实施方案中,症状是哮喘。在其它实施方案

中,症状是咳嗽。在进一步的实施方案中,症状是胸闷。在其它实施方案中,症状是面部疼痛。在更进一步的实施方案中,症状是皮疹。在其它实施方案中,症状是荨麻疹。在进一步的实施方案中,症状是气短。在其它实施方案中,症状是咳嗽。在更进一步的实施方案中,症状是鼻后滴漏。在其它实施方案中,症状是喉咙痒。在进一步的实施方案中,症状是皮肤干燥。在其它实施方案中,症状是鼻窦压迫。在另一些实施方案中,症状是嗅觉减弱。在其它实施方案中,症状是味觉减弱。在进一步的实施方案中,症状是睡眠质量差。因此,本文描述的方法可以用于治疗这些症状。在一些实施方案中,所述方法改善一种或多种或全部症状。在其它实施方案中,所述方法减少患者中症状的数量。在进一步的实施方案中,所述方法预防患者中一种或多种症状的发作。

[0102] 因此,组合物和剂型可以用于在需要其的患者中缓解由于上呼吸道过敏引起的症状。方法包括向患者施用治疗有效量的喷雾干燥制剂或本文描述的口服固态剂型。在一些实施方案中,症状是流涕、发痒、泪眼、打喷嚏、鼻部发痒、咽喉发痒、或其组合。在进一步的实施方案中,上呼吸道过敏是花粉症。

[0103] 提供以下实施例以阐明本公开内容内描述的一些概念。虽然每个实施例被认为是提供组合物、制备方法和用途的具体的单独的实施方案,但是实施例都不应被认为是限制本文描述的更一般的实施方案。

[0104] 在以下实施例中,已经努力确保关于所使用的数字(例如,量、温度等)的准确性,但应考虑一些实验误差和偏差。除非另外说明,温度为摄氏度,压力为大气压或接近大气压。

[0105] 各方面内容

[0106] 方面1:制备包含非索非那定两性离子二水合物的喷雾干燥制剂的方法,所述方法包括将(i)非索非那定两性离子二水合物组合物;和(ii)惰性基质喷雾干燥。

[0107] 方面2:方面1的方法,其中所述惰性基质包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0108] 方面3:方面1或2的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂是稀释剂、粘合剂、助流剂或崩解剂、或其组合。

[0109] 方面4:方面3的方法,其中所述稀释剂是微晶纤维素、甘露醇、麦芽糖醇、蔗糖、赤藓糖醇、磷酸氢钙、磷酸三钙、异麦芽糖醇、木糖醇、麦芽糖糊精、乳糖、淀粉、山梨醇、蔗糖、蔗糖衍生物、转化蔗糖、乳糖醇、赤藓糖醇、果糖、葡萄糖、碳酸钙、纤维素、纤维素衍生物、碳酸钙、乳酸钙、硫酸钙、或磷酸钙、或其组合。

[0110] 方面5:方面4的方法,其中所述微晶纤维素的pH具有5至7.5,优选6.2的pH。

[0111] 方面6:方面4的方法,其中所述甘露醇的pH为约6至约7,优选6.3。

[0112] 方面7:方面3的方法,其中所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉、或羟丙基纤维素(HPC)、或其组合。

[0113] 方面8:方面1-7中任一项的方法,其使用流化床和喷雾系统进行,例如切向喷雾、顶部喷雾或底部喷雾。

[0114] 方面9:方面1-8中任一项的方法,还包括:

[0115] (a) 将盐酸非索非那定、水和润湿剂混合;

[0116] (b) 将碱化剂与步骤(a)的产物混合;

[0117] (c) 使用一种或多种缓冲剂将步骤(b)的产物的pH调节至5.8至7的pH;

- [0118] (d) 将甜味剂与步骤(c)的产物混合;
- [0119] (e) 将步骤(d)的产物与粘合剂混合;
- [0120] 其中非索非那定两性离子二水合物组合物具有6.5至7, 优选6.7的pH。
- [0121] 方面10: 方面9的方法, 其中将盐酸非索非那定与包含水和润湿剂的溶液混合。
- [0122] 方面11: 方面9或10的方法, 其使用包括转子-定子匀浆器的容器进行。
- [0123] 方面12: 方面9-11中任一项的方法, 还包括将喷雾干燥制剂与崩解剂的第二部分、第二崩解剂、稀释剂的第二部分、调味剂、润湿剂的第二部分和一种或多种润滑剂中的一种或多种混合。
- [0124] 方面13: 方面12的方法, 其中第二崩解剂是羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉、羟丙基纤维素(HPC)、或其组合。
- [0125] 方面14: 方面12或13的方法, 其中润滑剂是聚乙二醇(PEG) 如PEG 6000、硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、甘油单硬脂酸酯、三山嵛酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯、硬脂酸钙和硬脂酸锌、水合硅酸镁、油酸钠、氢化植物油、苯甲酸钠、滑石、乙酸钠、蜡、十二烷基硫酸钠、或十二烷基硫酸镁、或其组合。
- [0126] 方面15: 根据前述方面中任一项的方法制备的产物。
- [0127] 方面16: 喷雾干燥制剂, 其包含非索非那定两性离子二水合物和惰性基质。
- [0128] 方面17: 方面16的喷雾干燥制剂, 其中所述惰性基质包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。
- [0129] 方面18: 方面17的喷雾干燥制剂, 其中一种或多种药学上可接受的赋形剂是稀释剂或第一崩解剂。
- [0130] 方面19: 方面18的喷雾干燥制剂, 其中稀释剂是微晶纤维素、甘露醇、异麦芽糖醇、木糖醇或其组合, 优选微晶纤维素和甘露醇, 优选微晶纤维素、甘露醇、麦芽糖醇、麦芽糖糊精、乳糖、淀粉、山梨醇、蔗糖、蔗糖衍生物、转化蔗糖、乳糖醇、赤藓糖醇、果糖、葡萄糖、碳酸钙、纤维素、纤维素衍生物、碳酸钙、乳酸钙、硫酸钙、或磷酸钙、或其组合。
- [0131] 方面20: 方面19的喷雾干燥制剂, 其中所述微晶纤维素的pH为5至7.5, 优选6.2
- [0132] 方面21: 方面19的喷雾干燥制剂, 其中所述甘露醇的pH为约6至约7, 优选6.3
- [0133] 方面22: 方面18的喷雾干燥制剂, 其中所述第一崩解剂是交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉、羟丙基纤维素(HPC)、或其组合。
- [0134] 方面23: 方面16-22中任一项的喷雾干燥制剂, 其还包含润湿剂、碱化剂、缓冲剂、甜味剂、粘合剂或溶剂中的一种或多种。
- [0135] 方面24: 方面23的喷雾干燥制剂, 其中所述湿润剂包括泊洛沙姆, 例如泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、或其组合。
- [0136] 方面25: 方面23或24的喷雾干燥制剂, 其中所述碱化剂是强碱, 例如氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化钠或氢氧化钡。
- [0137] 方面26: 方面23至25中任一项的喷雾干燥制剂, 其中所述缓冲剂是磷酸氢二钠 $2H_2O$ 、磷酸二氢钠、柠檬酸/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、琥珀酸/氢氧化钠、柠檬酸/柠檬酸钠、柠檬酸钠水合物、柠檬酸钾、马来酸/氢氧化钠、富马酸/氢氧化钠、磷酸二氢钠水合物、磷酸二氢钾/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、磷酸氢二钾、磷酸氢二钾水合物, 或优选磷酸二氢钠、磷酸二氢钠水合物、磷酸二氢钾/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、磷酸氢二钾

或磷酸氢二钾水合物,或更优选磷酸二氢钠、磷酸二氢钠水合物/磷酸氢二钠、或磷酸氢二钠水合物、或其组合,或优选磷酸一氢盐和磷酸二氢盐。

[0138] 方面27:方面23-26中任一项的喷雾干燥制剂,其中所述甜味剂是三氯蔗糖、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精、甜菊醇糖苷、纽甜、爱德万甜、糖精钠、环己基氨基磺酸钠或甘草酸铵、或其组合。

[0139] 方面28:方面23-27中任一项的喷雾干燥制剂,其中所述粘合剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC),例如HPMC 4mPa.s或HPMC 5mPa.s,羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、或羧甲基纤维素(CMC)、羟乙基甲基纤维素(HEMC)、或羟乙基纤维素(HEC)、或其组合。

[0140] 方面29:方面23-28中任一项的喷雾干燥制剂,其中所述溶剂是水。

[0141] 方面30:方面23-29中任一项的喷雾干燥制剂,其还包含第二崩解剂、调味剂和润滑剂中的一种或多种。

[0142] 方面31:方面30的喷雾干燥制剂,其中所述第二崩解剂是羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉、或羟丙基纤维素(HPC)、或其组合。

[0143] 方面32:方面30或31的喷雾干燥的制剂,其中润滑剂是聚乙二醇,例如聚乙二醇6000,硬脂酸镁、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉、或羟丙基纤维素(HPC)、或其组合。

[0144] 方面33:方面16-32中任一项的喷雾干燥制剂,其中在与人类对象的舌头接触时,不产生苦味。

[0145] 方面34:喷雾干燥制剂,其包含:

[0146] 非索非那定两性离子二水合物;

[0147] 湿润剂;

[0148] 碱化剂;

[0149] 缓冲剂;

[0150] 甜味剂;

[0151] 粘合剂;

[0152] 稀释剂;

[0153] 崩解剂;

[0154] 调味剂;以及

[0155] 润滑剂。

[0156] 方面35:方面34的喷雾干燥制剂,其包含两种润湿剂。

[0157] 方面36:方面34或35的喷雾干燥制剂,其中所述湿润剂包含泊洛沙姆,例如泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338),聚山梨醇酯,例如聚山梨醇酯80或SEPITRAP™ 80,或聚氧乙烯氢化蓖麻油,例如SEPITRAP™ 400,或其组合。

[0158] 方面37:方面34-36中任一项的喷雾干燥制剂,其包含约0.5至约10%w/w的润湿剂。

[0159] 方面38:方面34-37中任一项的喷雾干燥制剂,其中所述碱化剂是氢氧化钠。

[0160] 方面39:方面34-38中任一项的喷雾干燥制剂,其包含约0.5至约5%w/w的碱化剂。

[0161] 方面40:方面34-39中任一项的喷雾干燥制剂,其包含两种缓冲剂。

[0162] 方面41:方面34-40中任一项的喷雾干燥制剂,其中所述缓冲剂是缓冲剂是磷酸氢二钠 $2H_2O$ 、磷酸二氢钠、柠檬酸/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、琥珀酸/氢氧化钠、柠檬

酸/柠檬酸钠、柠檬酸钠水合物、柠檬酸钾、马来酸/氢氧化钠、富马酸/氢氧化钠、磷酸二氢钠水合物、磷酸二氢钾/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、磷酸氢二钾、磷酸氢二钾水合物，或优选磷酸二氢钠、磷酸二氢钠水合物、磷酸二氢钾/磷酸氢二钠、磷酸氢二钠水合物、磷酸氢二钾或磷酸氢二钾水合物，或更优选磷酸二氢钠、磷酸二氢钠水合物/磷酸氢二钠、或磷酸氢二钠水合物、或其组合，或优选磷酸一氢盐和磷酸二氢盐。

[0163] 方面42:方面34-41中任一项的喷雾干燥制剂，其包含约0.2至约10%w/w的缓冲剂。

[0164] 方面43:方面34-42中任一项的喷雾干燥制剂，其中所述甜味剂是三氯蔗糖、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、糖精、甜菊醇糖苷、纽甜、爱德万甜、糖精钠、环己基氨基磺酸钠或甘草酸铵、或其组合。

[0165] 方面44:方面34-43中任一项的喷雾干燥制剂，其包含约0.2至约3%w/w的甜味剂。

[0166] 方面45:方面34-44中任一项的喷雾干燥制剂，其中所述粘合剂是羟丙基甲基纤维素(HPMC)，例如HPMC 4mPa.s或HPMC 5mPa.s，羟丙基纤维素(HPC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、或羧甲基纤维素(CMC)、羟乙基甲基纤维素(HEMC)、或羟乙基纤维素(HEC)、或其组合。

[0167] 方面46:方面34-45中任一项的喷雾干燥制剂，其包含约0.5至约5%w/w的粘合剂。

[0168] 方面47:方面34-46中任一项的喷雾干燥制剂，其包含一种、两种、三种、四种或五种稀释剂。

[0169] 方面48:方面34-47中任一项的喷雾干燥制剂，其中所述稀释剂是微晶纤维素、甘露醇、异麦芽糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、麦芽糖糊精、乳糖、淀粉、山梨醇、蔗糖、蔗糖衍生物、转化蔗糖、乳糖醇、赤藓糖醇、果糖、葡萄糖、碳酸钙、纤维素、纤维素衍生物、碳酸钙、乳酸钙、硫酸钙、或磷酸钙、或其组合，优选微晶纤维素和甘露醇。

[0170] 方面49:方面34-48中任一项的喷雾干燥制剂，其包含约30至约80%w/w的稀释剂。

[0171] 方面50:方面48的喷雾干燥制剂，其中所述微晶纤维素的pH具有5至7.5，优选6.2的pH

[0172] 方面51:方面48的喷雾干燥制剂，其中所述甘露醇的pH为约6至约7，或例如6.3

[0173] 方面52:方面34-50中任一项的喷雾干燥制剂，其包含一种、两种或三种崩解剂。

[0174] 方面53:方面34-52中任一项的喷雾干燥制剂，其中所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、预胶化淀粉、淀粉或羟丙基纤维素(HPC)、或其组合、或其组合。

[0175] 方面54:方面34-53中任一项的喷雾干燥制剂，其包含约3至约15%w/w的崩解剂。

[0176] 方面55:方面34-54中任一项的喷雾干燥制剂，其包含一种或两种润滑剂。

[0177] 方面56:方面34-55中任一项的喷雾干燥制剂，其中所述润滑剂是聚乙二醇，例如聚乙二醇6000，硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、甘油单硬脂酸酯、三山嵛酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯、硬脂酸钙和硬脂酸锌、水合硅酸镁、油酸钠、氢化植物油、苯甲酸钠、滑石、乙酸钠、蜡、十二烷基硫酸钠、或十二烷基硫酸镁、或其组合。

[0178] 方面57:方面34-56中任一项的喷雾干燥制剂，其包含约0.5至约10%w/w的润滑剂。

[0179] 方面58:方面34-57中任一项的喷雾干燥制剂，其包含约0.1至约5%w/w的调味剂。

[0180] 方面59:方面34-58中任一项的喷雾干燥制剂,其包含非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、调味剂和润滑剂。

[0181] 方面60:方面34-58中任一项的喷雾干燥制剂,其包含非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第一润滑剂、第二润滑剂和调味剂。

[0182] 方面61:方面34-58中任一项的喷雾干燥制剂,其包含非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第三稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、调味剂和润滑剂。

[0183] 方面62:方面34-58中任一项的喷雾干燥制剂,其包含非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第三崩解剂、调味剂和润滑剂。

[0184] 方面63:方面34-58中任一项的喷雾干燥制剂,其包含非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第三稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第三崩解剂、调味剂和润滑剂。

[0185] 方面64:方面34-58中任一项的喷雾干燥制剂,其包含非索非那定两性离子二水合物、第一润湿剂、第二润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第三稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第三崩解剂、调味剂和润滑剂。

[0186] 方面65:方面34-58中任一项的喷雾干燥制剂,其包含非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第三稀释剂、第四稀释剂、第五稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第三崩解剂、调味剂和润滑剂。

[0187] 方面66:方面34-58中任一项的喷雾干燥制剂,其包含非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第三稀释剂、第四稀释剂、第五稀释剂、第六稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第三崩解剂、调味剂和润滑剂。

[0188] 方面67:方面34-58中任一项的喷雾干燥制剂,其包含非索非那定两性离子二水合物、第一润湿剂、第二润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第三稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第三崩解剂、调味剂、第一润滑剂和第二润滑剂。

[0189] 方面68:方面34-58中任一项的喷雾干燥制剂,其包含非索非那定两性离子二水合物、润湿剂、碱化剂、第一缓冲剂、第二缓冲剂、甜味剂、粘合剂、第一稀释剂、第二稀释剂、第三稀释剂、第一崩解剂、第二崩解剂、第三崩解剂、调味剂、第一润滑剂和第二润滑剂。

[0190] 方面69:方面34-68中任一项的喷雾干燥制剂,其还包含水。

[0191] 方面70:口服固态剂型,其包含方面34-69中任一项的喷雾干燥制剂。

[0192] 方面71:方面70的口服固态剂型,其是固态剂型,例如片剂,例如口腔崩解片、咀嚼片或可分散颗粒,或者液态剂型,例如混悬剂。

[0193] 方面72:方面70或71的口服固态剂型,其是咀嚼片。

[0194] 方面73:方面70-72中任一项的口服固态剂型,其包含约10至约200mg,例如约30至

约180mg,或例如约30mg、约60mg、约120mg或约180mg的非索非那定两性离子。

[0195] 方面74:方面70-73中任一项的口服固态剂型,其缺少用于掩盖苦味的包衣层,例如Eudagrit聚合物。

[0196] 方面75:在需要其的患者中缓解由过敏引起的症状的方法,其包括向患者施用治疗有效量的方面1-69中任一项的喷雾干燥制剂或方面70-74中任一项的口服固态剂型。

[0197] 方面76:方面75的方法,其中所述患者是成人。

[0198] 方面77:方面75的方法,其中所述患者是儿童。

[0199] 方面78:方面75-77中任一项的方法,其中所述过敏是由于室内过敏原或室外过敏原引起。

[0200] 方面79:方面78的方法,其中所述室内过敏原是尘螨、宠物过敏原,例如动物唾液、动物尿液或动物皮屑中的过敏原,或霉菌。

[0201] 方面80:方面78的方法,其中所述室外过敏原是例如来自草、野草或树的花粉,例如花粉症或霉菌。

[0202] 方面81:方面75-80中任一项的方法,其中所述症状是红眼、眼睛痒、泪眼、鼻子痒、流涕、鼻塞、打喷嚏、鼻腔充血、哮喘、咳嗽、胸闷、面部疼痛、皮疹、荨麻疹、气短、咳嗽、鼻后滴漏、喉咙痒、皮肤干燥、鼻窦压迫、嗅觉减弱、味觉减弱或睡眠质量差中的一种或多种。

[0203] 方面82:在需要其的患者中缓解由上呼吸道过敏引起的症状的方法,其包括向患者施用治疗有效量的方面16-69中任一项的喷雾干燥制剂或方面70-74中任一项的口服固态剂型。

[0204] 方面83:方面82的方法,其中所述症状是流涕、发痒、泪眼、打喷嚏、鼻部发痒、咽喉发痒、或其组合。

[0205] 方面84:方面82或83的方法,其中所述上呼吸道过敏是花粉症。

[0206] 实施例

[0207] 实施例1-非索非那定两性离子颗粒的制备

[0208] 如下使用表1的组分制备含有非索非那定两性离子颗粒的颗粒。

表 1			
	材料	单位配方 (mg)	定量配方 (%)
[0209]	盐酸非索非那定	180.0	21.94
	泊洛沙姆 407	15.0	1.83
	氢氧化钠	13.5	1.65
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	5.34
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	3.17
	三氯蔗糖	5.4	0.66
	HPMC (5mPa.s)	26.8	3.27
	水		0.00
基质	甘露醇	391.1	47.67
	微晶纤维素	97.8	11.92
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	2.56
	颗粒质量	820.4	100.00
总干重			

[0210] 首先,使用具有转子-定子的容器于室温制备非索非那定两性离子二水合物混悬

剂制剂。

[0211] 步骤1:将泊洛沙姆407与水混合。

[0212] 步骤2:将盐酸非索非那定掺入水+泊洛沙姆的混合物(即步骤1)中以形成混悬剂。

[0213] 步骤3:然后将氢氧化钠与使用等摩尔量的盐酸非索非那定的混悬剂混合,得到非索非那定两性离子二水合物和氯化钠。

[0214] 步骤4:将磷酸盐缓冲液,例如磷酸氢二钠二水合物和磷酸二氢钠水合物添加至步骤3的混悬剂中以保持pH为5.80至约7.0。

[0215] 步骤5:将三氯蔗糖添加至混悬剂中。

[0216] 步骤6:将HPMC包含在混悬剂中,得到具有约6.7的pH的最终混悬剂。

[0217] 然后将最终混悬剂在惰性基质中喷雾并干燥而得到颗粒。使用流化床和切向喷雾系统进行喷雾和干燥。惰性基质包括微晶纤维素、甘露醇和交联羧甲基纤维素钠。在造粒后,校准颗粒。

[0218] 通过将外相与颗粒整合来制备最终制剂。这是使用羟基乙酸淀粉钠、PEG6000、泊洛沙姆407、调味剂和硬脂酸镁进行的。

[0219] 实施例2至实施例26

[0220] 表2至表26的非索非那定两性离子二水合物混悬剂和颗粒根据实施例1中的描述制备,但使用表2至表26中记录的混悬剂和颗粒组分。然后将表2至表26的颗粒与外相的组分混合而得到最终的非索非那定两性离子二水合物制剂。

[0221]

FML6356-表 2			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.75
	泊洛沙姆 407	15.0	1.06
	氢氧化钠	13.5	0.95
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.10
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.84
	三氯蔗糖	5.4	0.38
	HPMC (4mPa.s)	13.4	0.95
	水	NA	NA
基质	甘露醇	502.2	35.56
	微晶纤维素	502.2	35.56
	交联羧甲基纤维素钠	40.2	2.85
外相	颗粒质量	1,341.7	
	羟基乙酸淀粉钠	42.3	3.00
	香精	14.1	1.00
	硬脂酸镁	14.1	1.00
	核心质量	1,412.2	100.00%

[0222]

FML6435-表 3			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.75
	泊洛沙姆 407	15.0	1.06
	氢氧化钠	13.5	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.10
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.84
	三氯蔗糖	5.4	0.38
	HPMC (5mPa.s)	53.6	3.80
	水	NA	NA
基质	甘露醇	771.4	54.62
	微晶纤维素	192.9	13.66
	交联羧甲基纤维素钠	40.2	2.85
	颗粒质量	1,341.8	
外相	羟基乙酸淀粉钠	42.3	3.00
	香精	14.1	1.00
	硬脂酸镁	14.1	1.00
	核心质量	1,412.3	100.00%
操作单位: 1,493 cps; Cut: 2.108 kg			

[0223]

FML6475-表 4			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.75
	泊洛沙姆 407	15.0	1.06
	氢氧化钠	13.5	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.10
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.84
	三氯蔗糖	5.4	0.38
	HPMC (5mPa.s)	29.5	2.09
	水	NA	NA
基质	甘露醇	790.7	55.99
	微晶纤维素	197.7	14.00
	交联羧甲基纤维素钠	40.2	2.85
	颗粒质量	1,341.8	
外相	羟基乙酸淀粉钠	42.3	3.00
	香精	14.1	1.00
	硬脂酸镁	14.1	1.00
	核心质量	1,412.3	100.00%

[0224]

FML6570-表 5			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.86
	泊洛沙姆 407	15.0	1.07
	氢氧化钠	13.5	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.13
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.86
	三氯蔗糖	5.4	0.39
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.91
	水	NA	NA
基质	甘露醇	782.0	55.86
	微晶纤维素	195.5	13.96
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	3.00
	颗粒质量	1,330.0	
外相	羟基乙酸淀粉钠	42.0	3.00
	香精	14.0	1.00
	硬脂酸镁	14.0	1.00
	核心质量	1,400.0	100.00%

[0225]

FML6570PEG-表 6			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.24
	泊洛沙姆 407	15.0	1.02
	氢氧化钠	13.5	0.92
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	2.98
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.77
	三氯蔗糖	5.4	0.37
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.82
	水	NA	NA
基质	甘露醇	782.0	53.20
	微晶纤维素	195.5	13.30
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	2.86
	颗粒质量	1,330.0	
外相	羟基乙酸淀粉钠	42.0	2.86
	PEG 6000	70.0	4.76
	香精	14.0	0.95
	硬脂酸镁	14.0	0.95
	核心质量	1,470.0	100.00%

[0226]

FML6571-表 7			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.86
	泊洛沙姆 407	15.0	1.07
	氢氧化钠	13.5	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.13
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.86
	三氯蔗糖	5.4	0.39
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.91
	水	NA	NA
基质	甘露醇	726.0	51.86
	微晶纤维素	181.5	12.96
	交联羧甲基纤维素钠	70.0	5.00
	颗粒质量	1,288.0	
外相	羟基乙酸淀粉钠	42.0	3.00
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	3.00
	香精	14.0	1.00
	硬脂酸镁	14.0	1.00
	核心质量	1,400.0	100.00%

[0227]

FML6593-表 8			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.25
	泊洛沙姆 188	69.8	4.75
	氢氧化钠	13.5	0.92
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	2.98
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.77
	三氯蔗糖	5.4	0.37
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.82
	水	NA	NA
基质	甘露醇	746.8	50.84
	微晶纤维素	195.5	13.31
	交联羧甲基纤维素钠	44.0	3.00
	颗粒质量	1,351.6	
外相	羟基乙酸淀粉钠	44.0	3.00
	交联羧甲基纤维素钠	44.0	3.00
	香精	14.7	1.00
	硬脂酸镁	14.7	1.00
	核心质量	1,469.0	100.00%

[0228]

FML6635-表 9			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.88
	泊洛沙姆 407	15.0	1.07
	氢氧化钠	13.5	0.97
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.13
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.86
	三氯蔗糖	5.4	0.39
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.92
	水		NA
基质	甘露醇	391.1	27.99
	微晶纤维素	97.8	7.00
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	1.50
	颗粒质量	820.4	
外相	羟基乙酸淀粉钠	42.0	3.01
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	3.01
	微晶纤维素	467.6	33.47
	香精	14.0	1.00
	硬脂酸镁	11.3	0.81
	核心质量	1,397.3	100.00%

[0229]

FML6646-表 11			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.86
	泊洛沙姆 407	15.0	1.07
	氢氧化钠	13.5	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.13
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.86
	三氯蔗糖	5.4	0.39
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.91
	水		NA
基质	甘露醇	391.1	27.94
	微晶纤维素	97.8	6.98
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	1.50
	颗粒质量	820.4	
外相	羟基乙酸淀粉钠	56.0	4.00
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	3.00
	异麦芽糖醇	456.3	32.59
	香精	14.0	1.00
	硬脂酸镁	11.3	0.81
	核心质量	1,400.0	100.00%

[0230]

FML6647-表 12			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.86
	泊洛沙姆 407	15.0	1.07
	氢氧化钠	13.5	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.13
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.86
	三氯蔗糖	5.4	0.39
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.91
	水		NA
基质	甘露醇	391.1	27.94
	微晶纤维素	97.8	6.98
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	1.50
	颗粒质量	820.4	
外相	羟基乙酸淀粉钠	56.0	4.00
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	3.00
	甘露醇	456.3	32.59
	香精	14.0	1.00
	硬脂酸镁	11.3	0.81
	核心质量	1,400.0	100.00%

[0231]

FML6648-表 13			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.86
	泊洛沙姆 407	15.0	1.07
	氢氧化钠	13.5	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.13
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.86
	三氯蔗糖	5.4	0.39
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.91
	水		NA
基质	甘露醇	391.1	27.94
	微晶纤维素	97.8	6.98
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	1.50
	颗粒质量	820.4	
外相	羟基乙酸淀粉钠	56.0	4.00
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	3.00
	微晶纤维素	456.3	32.59
	香精	14.0	1.00
	硬脂酸镁	11.3	0.81
	核心质量	1,400.0	100.00%

[0232]

FML6659-表 14			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.86
	泊洛沙姆 407	15.0	1.07
	氢氧化钠	13.5	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.13
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.86
	三氯蔗糖	5.4	0.39
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.91
	水		NA
基质	甘露醇	391.1	27.94
	微晶纤维素	97.8	6.98
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	1.50
	颗粒质量	820.4	
外相	羟基乙酸淀粉钠	56.0	4.00
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	3.00
	甘露醇	182.5	13.04
	木糖醇	182.5	13.04
	微晶纤维素	91.3	6.52
	香精	14.0	1.00
	硬脂酸镁	11.3	0.81
	核心质量	1,400.0	100.00%

[0233]

FML6680-表 15			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.86
	泊洛沙姆 407	15.0	1.07
	氢氧化钠	13.5	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.13
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.86
	三氯蔗糖	5.4	0.39
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.91
	水		NA
基质	甘露醇	391.1	27.94
	微晶纤维素	97.8	6.98
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	1.50
	颗粒质量	820.4	
外相	羟基乙酸淀粉钠	56.0	4.00
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	3.00
	甘露醇	330.3	23.59
	香精	14.0	1.00
	泊洛沙姆 407	56.0	4.00
	PEG 6000	70.0	5.00
	硬脂酸镁	11.3	0.81
	核心质量	1,400.0	100.00%

[0234]

FML6681-表 16			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.86
	泊洛沙姆 407	15.0	1.07
	氢氧化钠	13.5	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.13
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.86
	三氯蔗糖	5.4	0.39
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.91
	水		NA
基质	甘露醇	391.1	27.94
	微晶纤维素	97.8	6.98
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	1.50
	颗粒质量	820.4	
外相	羟基乙酸淀粉钠	56.0	4.00
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	3.00
	甘露醇	358.3	25.59
	香精	14.0	1.00
	泊洛沙姆 407	28.0	2.00
	PEG 6000	70.0	5.00
	硬脂酸镁	11.3	0.81
	核心质量	1,400.0	100.00%

[0235]

FML6682-表 17			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.86
	泊洛沙姆 407	15.0	1.07
	氢氧化钠	13.5	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.13
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.86
	三氯蔗糖	5.4	0.39
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.91
	水		NA
基质	甘露醇	391.1	27.94
	微晶纤维素	97.8	6.98
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	1.50
	颗粒质量	820.4	
外相	羟基乙酸淀粉钠	56.0	4.00
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	3.00
	甘露醇	330.3	23.59
	香精	14.0	1.00
	泊洛沙姆 407	56.0	4.00
	PEG 6000	70.0	5.00
	硬脂酸镁	11.3	0.81
	核心质量	1,400.0	100.00%

[0236]

FML6683-表 18			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	15.00
	泊洛沙姆 407	15.0	1.25
	氢氧化钠	13.5	1.13
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.65
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	2.17
	三氯蔗糖	5.4	0.45
	HPMC (5mPa.s)	26.8	2.23
	水		NA
基质	甘露醇	391.1	32.59
	微晶纤维素	97.8	8.15
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	1.75
	颗粒质量	820.4	
外相	羧基乙酸淀粉钠	48.0	4.00
	交联羧甲基纤维素钠	36.0	3.00
	甘露醇	166.1	13.84
	香精	12.0	1.00
	泊洛沙姆 407	48.0	4.00
	PEG 6000	60.0	5.00
	硬脂酸镁	9.5	0.79
	核心质量	1,200.0	100.00%

[0237]

FML6660-表 19			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.86
	泊洛沙姆 407	15.0	1.07
	氢氧化钠	13.5	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.13
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.86
	三氯蔗糖	5.4	0.39
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.91
	水		NA
基质	甘露醇	391.1	27.94
	微晶纤维素	97.8	6.98
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	1.50
	颗粒质量	820.4	
外相	羧基乙酸淀粉钠	56.0	4.00
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	3.00
	甘露醇	136.9	9.78
	木糖醇	136.9	9.78
	微晶纤维素	182.5	13.04
	香精	14.0	1.00
	硬脂酸镁	11.3	0.81
	核心质量	1,400.0	100.00%

[0238]

FML6684-表 20			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	15.00
	泊洛沙姆 407	15.0	1.25
	氢氧化钠	13.5	1.13
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.65
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	2.17
	三氯蔗糖	5.4	0.45
	HPMC (5mPa.s)	26.8	2.23
	水		NA
基质	甘露醇	391.1	32.59
	微晶纤维素	97.8	8.15
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	1.75
	颗粒质量	820.4	
外相	羟基乙酸淀粉钠	56.0	4.67
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	3.50
	甘露醇	186.3	15.53
	香精	14.0	1.17
	PEG 6000	70.0	5.83
	硬脂酸镁	11.3	0.94
	核心质量	1,200.0	100.00%

[0239]

FML6685-表 21			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	18.03
	泊洛沙姆 407	15.0	1.50
	氢氧化钠	13.5	1.35
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	4.39
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	2.60
	三氯蔗糖	5.4	0.54
	HPMC (5mPa.s)	26.8	2.68
	水		NA
基质	甘露醇	391.1	39.17
	微晶纤维素	97.8	9.79
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	2.10
	颗粒质量	820.4	
外相	羟基乙酸淀粉钠	40.0	4.01
	交联羧甲基纤维素钠	30.0	3.00
	香精	10.0	1.00
	泊洛沙姆 407	40.0	4.01
	PEG 6000	50.0	5.01
	硬脂酸镁	8.0	0.80
	核心质量	998.4	100.00%

[0240]

FRC6695-表 22			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.86
	泊洛沙姆 407	15.0	1.07
	氢氧化钠	13.5	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.13
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.86
	三氯蔗糖	5.4	0.39
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.91
	水		NA
基质	甘露醇	391.1	27.94
	微晶纤维素	97.8	6.98
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	1.50
	颗粒质量	820.4	
外相	羟基乙酸淀粉钠	56.0	4.00
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	3.00
	甘露醇	456.3	32.59
	香精	14.0	1.00
	硬脂酸镁	11.3	0.81
	核心质量	1,400.0	100.00%

[0241]

FRC6696-表 23			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.86
	泊洛沙姆 407	15.0	1.07
	氢氧化钠	13.5	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.13
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.86
	三氯蔗糖	5.4	0.39
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.91
	水		NA
基质	甘露醇	391.1	27.94
	微晶纤维素	97.8	6.98
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	1.50
	颗粒质量	820.4	
外相	羟基乙酸淀粉钠	56.0	4.00
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	3.00
	甘露醇	400.3	28.59
	香精	14.0	1.00
	泊洛沙姆 407	56.0	4.00
	硬脂酸镁	11.3	0.81
	核心质量	1,400.0	100.00%

[0242]

FRC6701-表 24			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	180.0	12.86
	泊洛沙姆 407	15.0	1.07
	氢氧化钠	13.5	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	43.8	3.13
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	26.0	1.86
	三氯蔗糖	5.4	0.39
	HPMC (5mPa.s)	26.8	1.91
	水		NA
基质	甘露醇	391.1	27.94
	微晶纤维素	97.8	6.98
	交联羧甲基纤维素钠	21.0	1.50
	颗粒质量	820.4	
外相	羟基乙酸淀粉钠	56.0	4.00
	交联羧甲基纤维素钠	42.0	3.00
	甘露醇	365.3	26.09
	香精	14.0	1.00
	泊洛沙姆 407	56.0	4.00
	PEG 6000	35.0	2.50
	硬脂酸镁	11.3	0.81
	核心质量	1,400.0	100.00%

[0243]

FRC6714-表 25			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
混悬剂	盐酸非索非那定	120.0	12.86
	泊洛沙姆 407	10.0	1.07
	氢氧化钠	9.0	0.96
	磷酸氢二钠 2H ₂ O	29.2	3.13
	磷酸二氢钠 1H ₂ O	17.3	1.86
	三氯蔗糖	3.6	0.39
	HPMC (5mPa.s)	17.9	1.91
	水		NA
基质	甘露醇	260.7	27.94
	微晶纤维素	65.2	6.98
	交联羧甲基纤维素钠	14.0	1.50
	颗粒质量	546.9	
外相	羟基乙酸淀粉钠	37.3	4.00
	交联羧甲基纤维素钠	28.0	3.00
	甘露醇	220.2	23.59
	香精	9.3	1.00
	泊洛沙姆 407	37.3	4.00
	PEG 6000	46.7	5.00
	硬脂酸镁	7.5	0.81
	核心质量	933.3	100.00%

FRC6715-表 26			
	材料	单位配方(mg)	定量配方(%)
[0244]	混悬剂	盐酸非索非那定	30.0
		泊洛沙姆 407	2.5
		氢氧化钠	2.3
		磷酸氢二钠 2H ₂ O	7.3
		磷酸二氢钠 1H ₂ O	4.3
		三氯蔗糖	0.9
		HPMC (5mPa.s)	4.5
		水	NA
	基质	甘露醇	65.2
		微晶纤维素	16.3
		交联羧甲基纤维素钠	3.5
	颗粒质量		136.7
	外相	羧基乙酸淀粉钠	9.3
		交联羧甲基纤维素钠	7.0
		甘露醇	55.1
		香精	2.3
		泊洛沙姆 407	9.3
		PEG 6000	11.7
		硬脂酸镁	1.9
	核心质量		233.3
			100.00%

[0245] 实施例27:苦味试验

[0246] 进行电子舌分析以比较含有用于掩盖味道而包衣的盐酸非索非那定的混悬剂(样品1)、本公开内容的非索非那定两性离子二水合物(样品2)、含有非索非那定两性离子二水合物和葡萄香精的可咀嚼片(样品3)、含有非索非那定两性离子二水合物和薄荷香精的可咀嚼制剂(样品4)与含有本公开内容的喷雾干燥的非索非那定两性离子二水合物和葡萄香精的可咀嚼制剂(样品5)之间的苦味水平。结果呈现在图1中。作为基线,测量不同浓度的作为苦味物质的奎宁以确定苦味等级。此外,测量不同的样品,并且将产生的数据解释为盐酸奎宁的苦味水平。结果显示,与含有盐酸非索非那定的组合物相比,本公开内容的非索非那定两性离子混悬剂呈现非常低水平的苦味。

[0247] 实施例28:表征

[0248] 使用差示扫描量热法(DSC)表征实施例1中制备的非索非那定两性离子二水合物,并且与盐酸非索非那定的DSC进行比较。参见例如图2和图3。这些结果显示,盐酸非索非那定具有196-200°C的熔点,而非索非那定两性离子具有220-230°C的熔点。

[0249] 还进行DSC分析,比较非索非那定两性离子二水合物和包含非索非那定两性离子二水合物的本公开内容的喷雾干燥制剂的DSC量热分析图。结果显示,含有非索非那定两性离子二水合物的本公开内容的喷雾干燥制剂的DSC在与非索非那定两性离子的熔点相同的范围内显示热事件。

[0250] 应当理解,虽然已经结合其优选的具体实施方案描述了本公开内容,但是前面的描述和实施例旨在说明而不是限制本公开内容的范围。本领域技术人员将理解,在不脱离本公开内容的范围的情况下,可以进行各种改变和等同替换,并且进一步地,其它方面、优

点和修改对于本公开内容所属领域的技术人员将是显而易见的。除了本文描述的实施方案之外,本公开内容考虑并要求保护由本文引用的公开内容的特征和与本公开内容的特征互补的引用的现有技术参考文献的特征的组合产生的那些发明。类似地,应当理解,任何描述的材料、特征或制品可以用于任何其它材料、特征或制品的组合,并且认为这样的组合在本公开内容的范围内。

[0251] 出于所有目的,本文引用的或描述的每个专利、专利申请和出版物的公开内容在此作为参考而整体并入本文中。

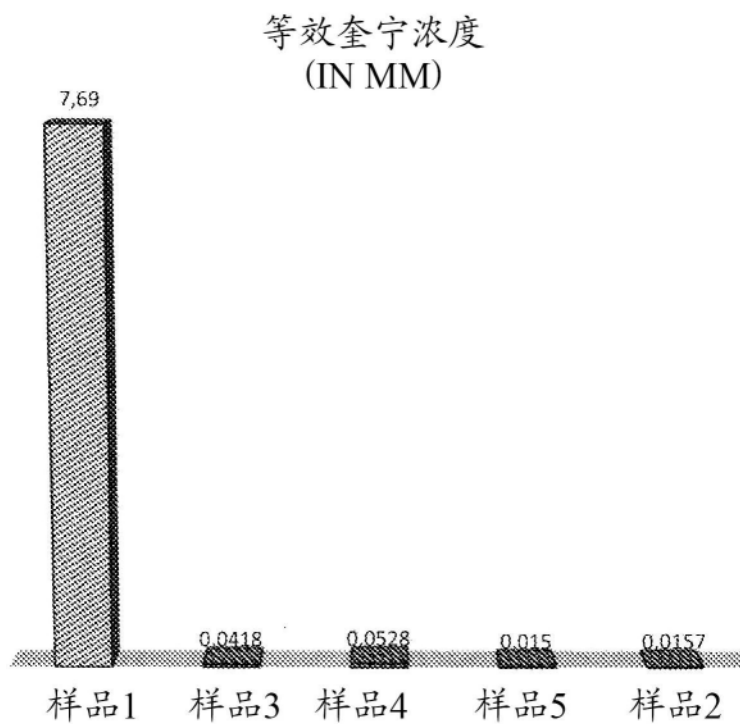


图1

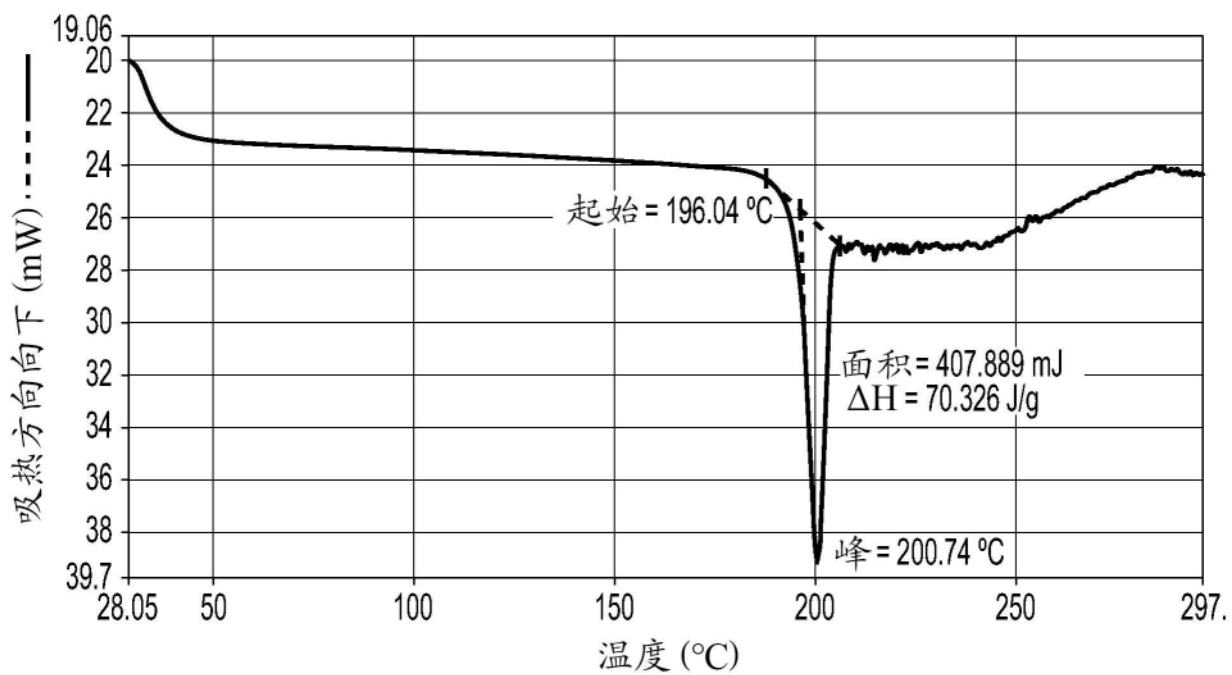


图2

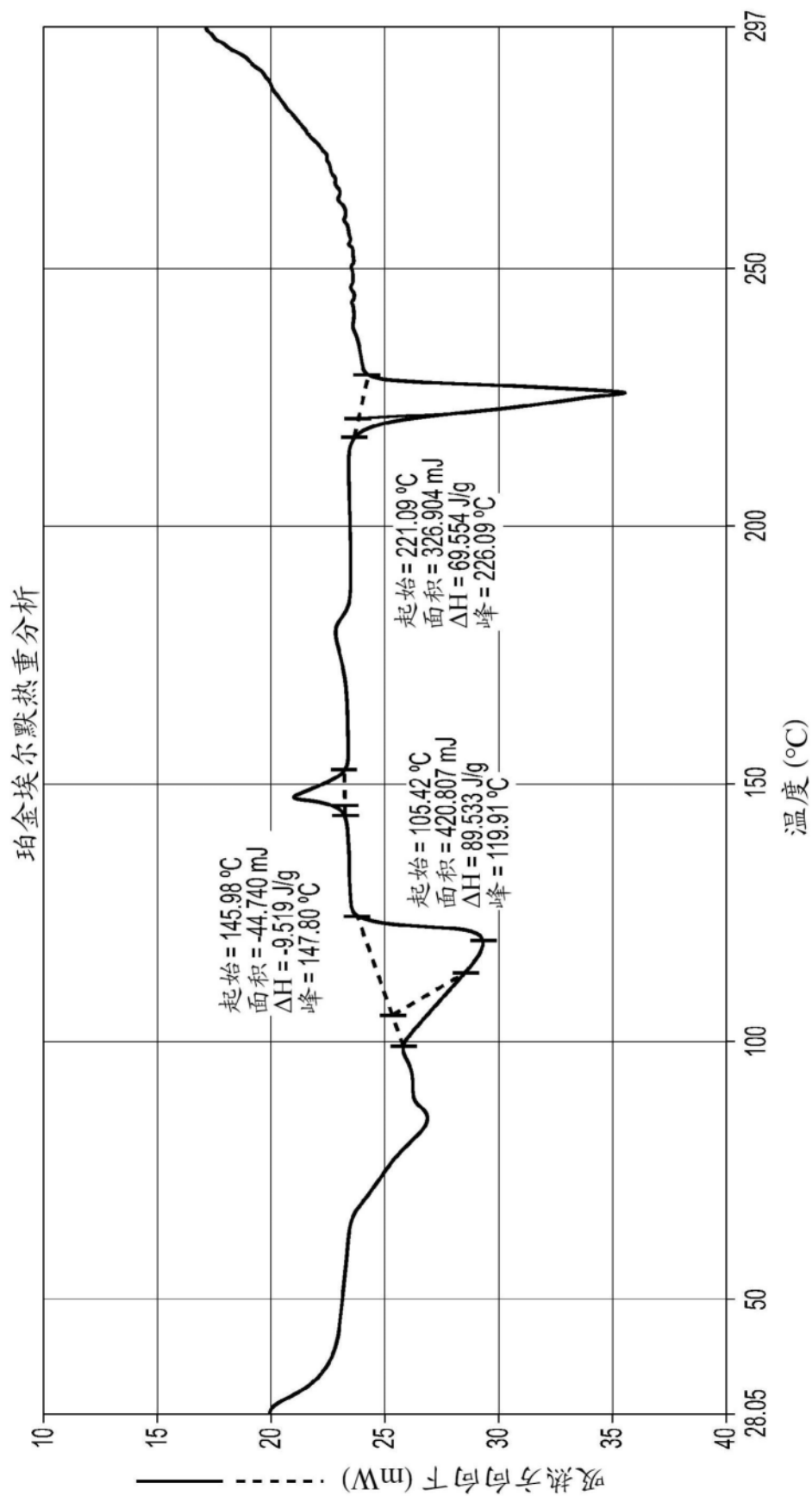


图3

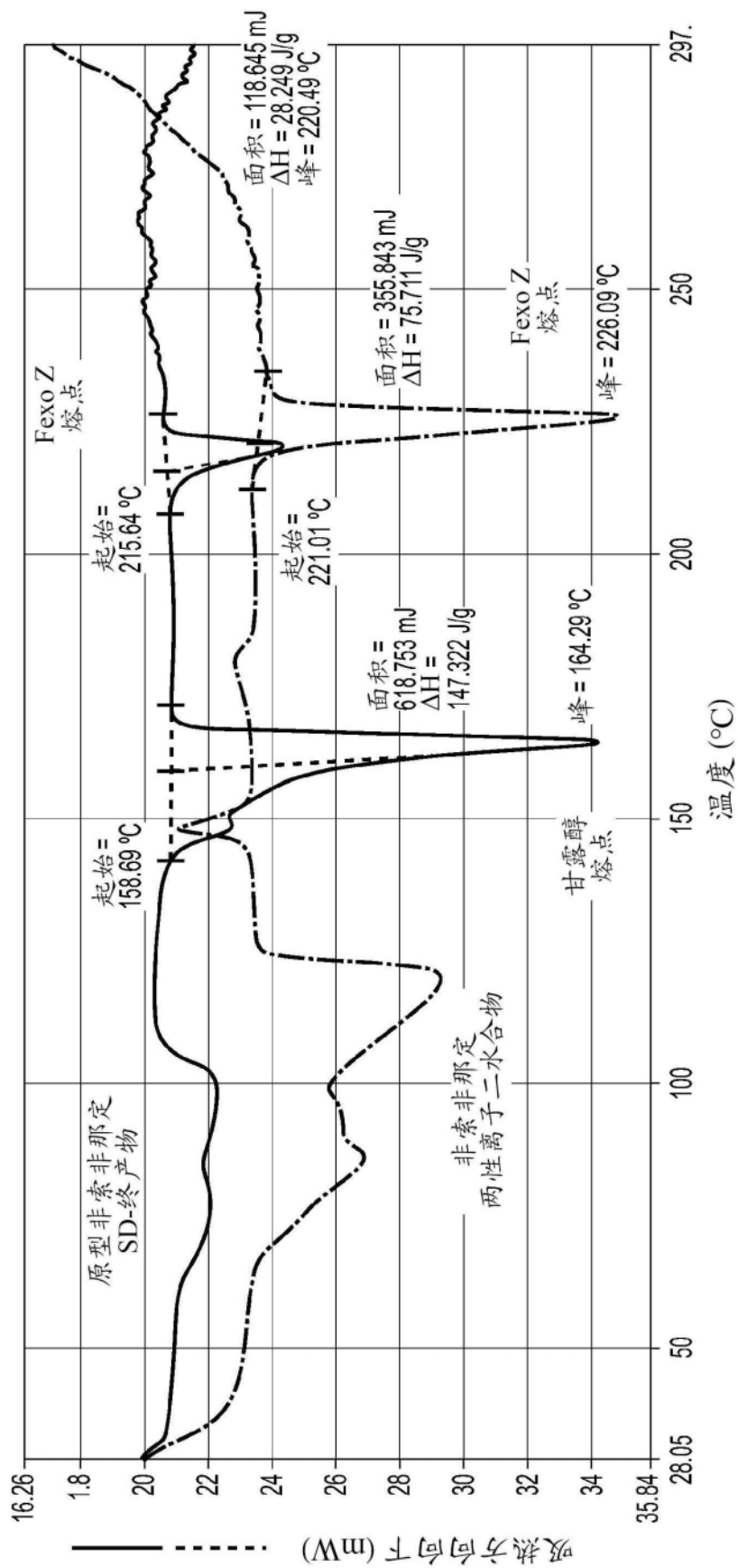


图4