



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119630402 A

(43) 申请公布日 2025. 03. 14

(21) 申请号 202380041882.3

(22) 申请日 2023.03.31

(30) 优先权数据

63/326,578 2022.04.01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.11.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/017126 2023.03.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/192602 EN 2023.10.05

(71) 申请人 依那拉治疗股份有限公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 F·迪亚纳 J·V·珀戈利兹

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 许斐斐

(51) Int.Cl.

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

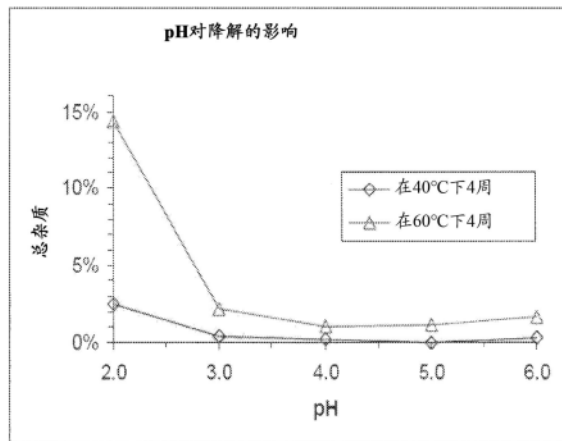
权利要求书2页 说明书45页 附图1页

(54) 发明名称

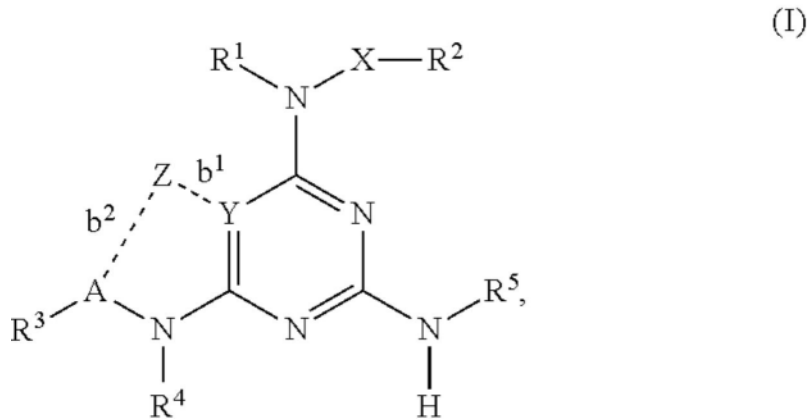
呼吸刺激剂鼻制剂

(57) 摘要

在某些实施方案中公开了一种鼻制剂,其包含如本文所公开的式(I)的化合物和药学上可接受的赋形剂。



1. 一种鼻制剂,其包含约0.01% w/w至约10% w/w的式(I)的化合物和药学上可接受的赋形剂,其中所述式(I)的化合物选自:



其中:

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地为H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、苯基、取代的苯基、苯基烷基、取代的苯基烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂芳基烷基、取代的杂芳基烷基、杂芳基或取代的杂芳基;或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>结合形成选自自由3-羟基-戊烷-1,5-二基、6-羟基-环庚烷-1,4-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基和戊烷-1,5-二基组成的组的二元基团;

R<sup>3</sup>为H、烷基、取代的烷基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、烯基、取代的烯基、—NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、—C(O)OR<sup>1</sup>、酰基或芳基;

R<sup>4</sup>为H、烷基或取代的烷基;

R<sup>5</sup>为H、烷基、炔丙基、取代的炔丙基、高炔丙基、取代的高炔丙基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、烯基、取代的烯基、—OR<sup>1</sup>、—NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、—C(O)OR<sup>1</sup>、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环或取代的杂环;或者R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>结合形成选自自由3,6,9-三氧杂-十一烷-1,11-二基和3,6-二氧杂-辛烷-1,8-二基组成的组的二元基团;

R<sup>6</sup>为H、烷基、取代的烷基或烯基;

X为键、O或NR<sup>4</sup>;并且,

Y为N、CR<sup>6</sup>或C;其中:

所述化合物Y为N或CR<sup>6</sup>,则键b<sup>1</sup>为空,并且:(i) Z为H,键b<sup>2</sup>为单键,并且A为CH;或者,(ii) Z为空,键b<sup>2</sup>为空,并且A为单键;并且,

如果Y为C,则键b<sup>1</sup>为单键,并且:(i) Z为CH<sub>2</sub>,键b<sup>2</sup>为单键,并且A为CH;或者,(ii) Z为CH,键b<sup>2</sup>为双键,并且A为C;或其盐;其中所述制剂包含在鼻腔递送装置中。

2. 如权利要求1所述的鼻制剂,其中药学上可接受的赋形剂包括液体。

3. 如权利要求1所述的鼻制剂,其中所述式(I)的化合物溶解在所述液体中。

4. 如权利要求1所述的鼻制剂,其中所述式(I)的化合物悬浮在所述液体中。

5. 如权利要求1所述的鼻制剂,其中所述药学上可接受的赋形剂为颗粒的集合。

6. 如权利要求1所述的鼻制剂,其中所述式(I)的化合物分散在每个颗粒中。

7. 如权利要求1所述的鼻制剂,其中所述式(I)的化合物涂覆在每个颗粒上。

8. 如权利要求1所述的鼻制剂,其中所述药学上可接受的赋形剂为乳膏、软膏剂或凝胶。

9. 如权利要求1所述的鼻制剂,其中所述鼻制剂在75%相对湿度和40℃的加速储存条件下2周后保持至少90%的所述化合物。

10. 如任一项前述权利要求所述的鼻制剂,其中所述制剂的pH为约3.5至约5.5。

11. 如权利要求17所述的鼻制剂,其中所述pH为约4至约5。

12. 如权利要求18所述的鼻制剂,其中所述pH选自约4.0、约4.5或约5.0。

13. 如任一项前述权利要求所述的鼻制剂,其中所述化合物的浓度为约1 mg/mL至约100 mg/mL。

14. 如任一项前述权利要求所述的鼻制剂,其中所述赋形剂选自水、乙醇、聚亚烷基二醇、亚烷基二醇、环糊精、盐水、林格氏溶液、葡萄糖、聚乙二醇-羟基硬脂酸酯或它们的组合。

15. 如权利要求13所述的鼻制剂,其中所述赋形剂包含乙醇。

16. 如权利要求14所述的鼻制剂,其中所述赋形剂包含约1%至约30%、约5%至约25%或约10%至约20%的量的乙醇。

17. 如权利要求13所述的鼻制剂,其中所述赋形剂包含丙二醇。

18. 如权利要求16所述的鼻制剂,其中所述赋形剂包含约20%至约100%、约50%至约95%或约70%至约90%的量的丙二醇。

19. 如权利要求13所述的鼻制剂,其中所述赋形剂包含聚乙二醇。

20. 如权利要求18所述的鼻制剂,其中所述赋形剂包含约20%至约100%、约50%至约95%或约70%至约90%的量的聚乙二醇。

21. 如权利要求13所述的鼻制剂,其中所述赋形剂包含羟丙基- $\beta$ -环糊精。

22. 如权利要求20所述的鼻制剂,其中所述赋形剂包含约1%至约50%、约10%至约40%或约20%至约30%的量的羟丙基- $\beta$ -环糊精。

23. 如权利要求1所述的鼻制剂,其还包含缓冲溶液。

24. 如权利要求23所述的鼻制剂,其中所述缓冲溶液包含柠檬酸、甘氨酸、柠檬酸盐或乙酸盐。

25. 如权利要求1所述的鼻制剂,其中所述化合物为N-(4,6-双-正丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0,N-二甲基-羟胺或其药学上可接受的盐。

26. 如权利要求1所述的鼻制剂,其中所述化合物为N-(4,6-双-正丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0,N-二甲基-羟胺的硫酸氢盐。

27. 一种提供呼吸刺激的方法,其包括鼻内施用如权利要求1至26中任一项所述的鼻制剂。

28. 一种治疗呼吸抑制的方法,其包括鼻腔施用如权利要求1至26中任一项所述的制剂。

29. 如权利要求28所述的方法,其中所述呼吸抑制由阿片样药剂引起。

30. 如权利要求28所述的方法,其中所述呼吸抑制由非阿片样药剂引起。

31. 如权利要求28所述的方法,其中所述呼吸抑制由炎症引起。

32. 如权利要求28所述的方法,其中所述呼吸抑制由感染引起。

## 呼吸刺激剂鼻控制剂

### 技术领域

[0001] 本公开涉及治疗例如由阿片样或非阿片样药剂、炎症或感染调节的呼吸抑制的方法和组合物。

### 背景技术

[0002] 人体严重依赖通气控制系统来充分摄取氧气和去除二氧化碳(CO<sub>2</sub>)。许多活性剂(诸如阿片类镇痛药)通过作用于脑干呼吸神经元上表达的 $\mu$ -阿片受体,在某些情况(诸如用药过量)下可能引起呼吸抑制。

[0003] 其他药剂在用药过量或其他情况下可能引起呼吸抑制。例如,麻醉剂(诸如丙泊酚)可能引起可能危及生命的呼吸抑制。

[0004] 呼吸抑制也可能由非药理学原因(诸如炎症或感染)引起。

[0005] 本领域需要治疗由任何原因引起的呼吸抑制的治疗方法和制剂。

### 发明内容

[0006] 在某些实施方案中,本公开涉及治疗由例如阿片样药剂、非阿片样药剂、炎症或感染引起的呼吸抑制的鼻腔治疗方法和制剂。

[0007] 在某些实施方案中,本公开涉及一种鼻控制剂,其包含约0.01% w/w至约10% w/w的式(I)的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0008] 在某些实施方案中,本公开涉及一种鼻控制剂,其包含如本文所公开的式(I)的化合物和药学上可接受的赋形剂,其中该制剂在60%相对湿度和25°C的加速储存条件下2周后保持至少90%的该化合物。

[0009] 在某些实施方案中,本发明涉及用于以下项的鼻腔组合物和方法:(1)治疗因意外或其他原因而药物用药过量的患者;(2)治疗因意外或其他原因而阿片类用药过量的患者;(3)治疗因意外或其他原因而具有阿片类戒断症状的患者,或(4)预防性治疗因意外或其他原因的患者的阿片类戒断症状;

[0010] 在某些实施方案中,鼻控制剂可以包含在鼻腔递送装置中,诸如定量给药装置、滴管、喷雾器(spray)、泵式喷雾器、喷雾器(nebulizer)、雾化器、挤压管、挤压瓶、移液管、安瓿、鼻导管、鼻喷剂吸入器、鼻持续正压装置或呼吸致动的双向递送装置。

[0011] 定义

[0012] 除非上下文另外明确指出,否则如在本文中使用的,单数形式“一个(种)”和“所述”包括多个指示物。因此,例如,对“活性剂”的提及包括单一活性剂以及两种或多种不同活性剂的混合物,并且对“赋形剂”的提及包括单一赋形剂以及两种或多种不同赋形剂的混合物等。

[0013] 如本文所用,与测量量相关的术语“约”是指该测量量的正常变化,如本领域普通技术人员在进行测量并实施与测量目的和测量设备的精度相称的注意水平时所预期的。在某些实施方案中,术语“约”包括所列举的数字 $\pm 10\%$ ,使得“约10”将包括9至11。

[0014] 如本文所用,术语“活性剂”、“活性成分”和“活性药物成分”是指旨在产生治疗、预防或其他预期效果的任何物质,无论是否被政府机构批准用于该目的。关于特定药剂的这些术语包括所有药物活性剂、其所有药学上可接受的盐、复合物、立体异构体、结晶形式、共晶体、醚、酯、水合物、溶剂化物及其混合物,其中所述形式是药物活性的。

[0015] 如本文中使用的术语“立体异构体”是仅在其原子的空间取向上有所区别的单个分子的所有异构体的通用术语。所述立体异构体包括对映体和具有一个或多个手性中心的且相互不为镜像的化合物的异构体(非对映异构体)。

[0016] 术语“对映异构体”或“对映异构体的”是指在其镜像上不可叠加并因此具有光学活性的分子,其中对映异构体使偏振光平面在一个方向上旋转一定角度,并且其镜像使偏振光平面旋转相同角度但方向相反。

[0017] 术语“手性中心”是指连接有四个不同基团的原子(例如,碳原子)。

[0018] 术语“患者”是指已经表现出提示需要治疗的一种或多种特定症状的临床表现、已经针对病症进行预防性或预防上治疗、或者已经被诊断患有待治疗病症的受试者、动物或人。术语“受试者”包括术语“患者”的定义并且不排除其他方面健康的个体。

[0019] “药学上可接受的盐”或“盐”包括但不限于无机酸盐,诸如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、碳酸、硫酸、磷酸(包括磷酸氢盐和磷酸二氢盐)等;有机酸盐,诸如草酸盐、丙二酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、葡糖酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、昔萘酸盐(xinafoate)、双羟萘酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、肉桂酸盐等;磺酸盐,诸如甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等;氨基酸盐,诸如精氨酸盐、天冬酰胺盐、谷氨酸盐等;金属盐,诸如锌盐、钠盐、钾盐、铯盐等;碱土金属,诸如钙盐、镁盐等;以及有机胺盐,诸如三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因等。这些盐可以水合物、溶剂化物或结晶多晶型物的形式存在。在某些实施方案中,合适的有机酸可选自脂族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类有机酸,其实例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、双羟萘酸(扑酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、藻酸、 $\beta$ -羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。所有这些盐都可以通过常规方法由本发明的对应化合物制备,例如通过使合适的酸或碱与本发明的化合物反应。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth编辑, Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002) [1]。

[0020] 术语“疾病(disease/diseases)”或“病症(condition/conditions)”是指可以通过向受试者施用有效量的活性剂来治疗或预防的那些医学病症。

[0021] 术语“治疗(treatment of/treating)”包括减轻病症的严重程度或停止病症,或者减轻病症症状的严重程度或停止症状。在某些实施方案中,关于病症的术语“治疗”意指无论结果如何,以提供药效作用为目的的施用。在某些实施方案中,“治疗”意指“对疾患具有积极作用”,并且涵盖疾患的至少一种症状的严重程度降低、改善和/或缓和;疾患严重程度的降低、改善和/或缓和;延迟、预防或抑制疾患的进展;或因治疗而可感知的改善或益

处。如本文所用的治疗不需要完全治愈疾患。在某些实施方案中,本公开的组合物可以改善患者的生活质量,或延迟、预防、抑制一种或多种病症症状的发作,或提供可感知的益处。

[0022] 术语“预防(prevention of/preventing)”包括避免病症的发作。

[0023] 术语“治疗有效量”旨在包括活性剂的量或活性剂的组合的量,例如用于治疗或预防受试者的病症,或治疗病症的症状。

[0024] 术语“有效量”旨在包括用于实现某种结果或特性的组分的量或组分的组合的量,例如,用于实现pH 6.0的pH调节剂的有效量旨在包括用于达到pH 6.0的一种或多种pH调节剂的量。

[0025] 短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适用于与人类和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应,或与合理的效益/风险比相称的其他问题或并发症的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0026] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分意指具有指定碳原子数的直链或支链烃(即C1-C10指一至十个碳原子),并且包括直链、支链或环状取代基。实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基和环丙基甲基。最优选的是(C1-C6)烷基,诸如但不限于乙基、甲基、异丙基、异丁基、正戊基、正己基和环丙基甲基。

[0027] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“环烷基”本身或作为另一取代基的一部分意指具有指定碳原子数的环链烃(即C3-C6是指包含由三至六个碳原子组成的环基的环状基团),并且包括直链、支链或环状取代基。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。最优选的是(C3-C6)环烷基,诸如但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0028] 如本文所用,除非另有说明,否则单独使用或与其他术语组合使用的术语“烯基”是指具有指定碳原子数的稳定的单不饱和或二不饱和直链或支链烃基。实例包括乙烯基、丙烯基(或烯丙基)、巴豆基、异戊烯基、丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基以及更高级的同系物和异构体。代表烯烃的官能团的由 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 举例说明。

[0029] 如本文所用,除非另有说明,否则单独使用或与其他术语组合使用的术语“炔基”是指具有指定碳原子数的具有碳-碳三键的稳定的直链或支链烃基。实例包括乙炔基和丙炔基,以及更高级的同系物和异构体。

[0030] 如本文所用,术语“取代的烷基”、“取代的环烷基”、“取代的烯基”或“取代的炔基”意指如上文定义的烷基、环烷基、烯基或炔基,所述基团被一个、两个或三个选自以下组成的组的取代基取代:卤素、 $-\text{OH}$ 、烷氧基、四氢-2-H-吡喃基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、(1-甲基-咪唑-2-基)、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、三氟甲基、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (C1-C4)烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (C1-C4)烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}((\text{C1-C4})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 和 $-\text{NO}_2$ ,优选地含有一个或两个选自卤素、 $-\text{OH}$ 、烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、三氟甲基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,更优选地选自卤素、烷氧基和 $-\text{OH}$ 的取代基。取代的烷基的实例包括但不限于2,2-二氟丙基、2-羧基环戊基和3-氯丙基。

[0031] 如本文所用,除非另有说明,否则单独使用或与其他术语组合使用的术语“烷氧基”是指如上所定义的具有指定碳原子数的烷基,其经由氧原子与分子的其余部分连接,例如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基(异丙氧基)和更高级的同系物和异构体。优选的是(C1-C3)烷氧基,诸如但不限于乙氧基和甲氧基。

[0032] 如本文所用,除非另有说明,否则单独或作为另一取代基的一部分的术语“卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘原子,优选氟、氯或溴,更优选氟或氯。

[0033] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“杂烷基”本身或与另一术语组合是指由指定数目的碳原子和一个或两个选自由O、N和S组成的组的杂原子组成的稳定的直链或支链烷基,并且其中氮和硫原子可任选地被氧化,并且氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子可以位于杂烷基的任何位置,包括杂烷基的其余部分和它所连接的片段之间,以及连接到杂烷基中最远端的碳原子。实例包括: $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(-\text{O})-\text{CH}_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$ 。

[0034] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“杂烯基”本身或与另一术语组合是指由指定数目的碳原子和一个或两个选自由O、N和S组成的组的杂原子组成的稳定的直链或支链单不饱和或二不饱和烃基,并且其中氮和硫原子可任选地被氧化,并且氮杂原子可任选地被季铵化。至多两个杂原子可以连续放置。实例包括 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SH}$ 。

[0035] 如本文所用,术语“芳族”是指具有一个或多个多不饱和环并具有芳族特征的碳环或杂环,即具有 $(4n+2)$ 个离域 $\pi$  ( $\pi$ )电子,其中 $n$ 为整数。

[0036] 如本文所用,除非另有说明,否则单独使用或与其他术语组合使用的术语“芳基”是指含有一个或多个环(通常为一个、两个或三个环)的碳环芳族体系,其中此类环可以悬挂方式附接在一起,诸如联苯,或者可以是稠合的,诸如萘。实例包括苯基、蒽基和萘基。优选的是苯基和萘基,最优选的是苯基。

[0037] 如本文所用,术语“芳基- $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基”意指其中一至三个碳亚烷基链与芳基附接的官能团,例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -苯基或 $-\text{CH}_2$ -苯基(苄基)。优选的是芳基- $\text{CH}_2$ -和芳基- $\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。术语“取代的芳基- $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基”意指芳基被取代的芳基- $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基官能团。优选的是取代的芳基 $(\text{CH}_2)-$ 。类似地,术语“杂芳基- $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基”意指其中一至三个碳亚烷基链附接到杂芳基的官能团,例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -吡啶基。优选的是杂芳基- $(\text{CH}_2)-$ 。术语“取代的杂芳基- $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基”意指杂芳基被取代的杂芳基- $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基官能团。优选的是取代的杂芳基- $(\text{CH}_2)-$ 。

[0038] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“杂环”或“杂环基”或“杂环的”本身或作为另一取代基的一部分意指未取代或取代的、稳定的单环或多环杂环体系,其由碳原子和至少一个选自由N、O和S组成的组的杂原子组成,并且其中氮和硫杂原子可任选地被氧化,并且氮原子可任选地被季铵化。除非另有说明,否则杂环体系可以附接在提供稳定结构的任何杂原子或碳原子处。杂环本质上可以是芳族的或非芳族的。在一个实施方案中,杂环为杂芳基。

[0039] 如本文所用,术语“杂芳基”或“杂芳族”是指具有芳族特征的杂环。多环杂芳基可以包括一个或多个部分饱和的环。实例包括四氢喹啉和2,3-二氢苯并呋喃基。

[0040] 非芳族杂环的实例包括单环基团,诸如氮丙啶、环氧乙烷、硫杂环丙烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、吡咯烷、吡咯啉、咪唑啉、吡唑烷、二氧戊环、环丁砜、2,3-二氢呋喃、2,5-二氢呋喃、四氢呋喃、噻吩、哌啶、1,2,3,6-四氢吡啶、1,4-二氢吡啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡喃、2,3-二氢吡喃、四氢吡喃、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、高哌嗪、高哌啶、1,3-二氧杂环庚

烷、4,7-二氢-1,3-二氧杂环庚和六亚甲基氧化物。

[0041] 杂芳基的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基 (诸如但不限于2-嘧啶基和4-嘧啶基)、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、四唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基和1,3,4-噁二唑基。

[0042] 多环杂环的实例包括吡啶基 (诸如但不限于,3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基和7-吡啶基)、吡啶啉基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基 (诸如但不限于,1-异喹啉基和5-异喹啉基)、1,2,3,4-四氢异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基 (诸如但不限于2-喹喔啉基和5-喹喔啉基)、喹唑啉基、酞嗪基、1,8-萘啶基、1,4-苯并二噁烷基、香豆素、二氢香豆素、1,5-萘啶基、苯并呋喃基 (诸如但不限于3-苯并呋喃基、4-苯并呋喃基、5-苯并呋喃基、6-苯并呋喃基和7-苯并呋喃基)、2,3-二氢苯并呋喃基、1,2-苯并异噁唑基、苯并噻吩基 (诸如但不限于3-苯并噻吩基、4-苯并噻吩基、5-苯并噻吩基、6-苯并噻吩基和7-苯并噻吩基)、苯并噁唑基、苯并噁唑基 (诸如但不限于2-苯并噁唑基和5-苯并噁唑基)、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫代黄嘌呤基、咪唑基、咪唑基、吡啶基、吡咯啉基和喹啉基。

[0043] 上述杂环基和杂芳基部分的列举旨在是代表性的,而不是限制性的。

[0044] 如本文所用,术语“取代的”意指一个原子或一组原子已经取代氢作为附接到另一基团的取代基。

[0045] 对于芳基、芳基- $(C_1-C_3)$ 烷基和杂环基,适用于这些基团的环的术语“取代的”是指任何水平的取代,即单取代、二取代、三取代、四取代或五取代,其中这种取代是允许的。取代基是独立选择的,并且取代可以在任何化学上可接近的位置处。在一个实施方案中,取代基的数量在一与四之间变化。在另一个实施方案中,取代基的数量在一与三之间变化。在另外的实施方案中,取代基的数量在一与二之间变化。在另外的实施方案中,取代基独立地选自由以下组成的组: $C_{1-6}$ 烷基、-OH、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤基、氨基、乙酰胺基和硝基。如本文所用,当取代基为烷基或烷氧基时,碳链可以为支链、直链或环状的,优选是直链。

[0046] 除非本文另外指明,否则本文中值范围的列举仅仅意图用作个别地表示属于所述范围的各单独值的速记方法,并且犹如本文个别描述地那样将各单独值并入到本说明书中。除非本文中另外指出或与上下文明显矛盾,否则本文中所描述的所有方法都可以按任何合适的顺序进行。本文提供的任何和所有实例或示例性语言 (例如,“诸如”) 的使用仅旨在阐明某些材料和方法,并不对范围构成限制。说明书中的语言不应被视为指示任何未要求保护的要素对实施所公开的材料和方法是必需的。

## 具体实施方式

[0047] 在某些实施方案中,本发明涉及一种鼻制剂,其包含约0.01% w/w至约10% w/w的式(I)的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0048] 在某些实施方案中,药学上可接受的赋形剂包括液体。

[0049] 在某些实施方案中,式(I)的化合物溶解在液体中。

[0050] 在某些实施方案中,式(I)的化合物悬浮在液体中。

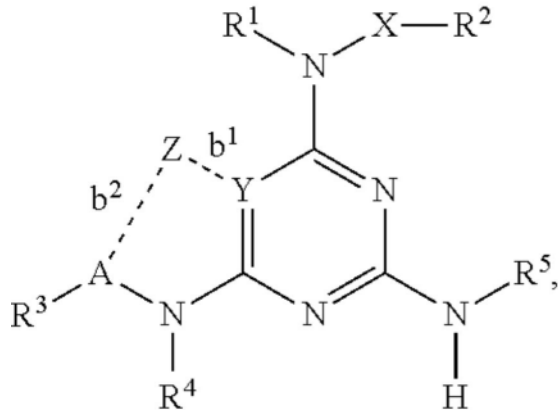
[0051] 在某些实施方案中,药学上可接受的赋形剂为颗粒的集合。

[0052] 在某些实施方案中,式(I)的化合物分散在每个颗粒中。

- [0053] 在某些实施方案中,式(I)的化合物涂覆在每个颗粒上。
- [0054] 在某些实施方案中,药学上可接受的赋形剂为乳膏、软膏剂或凝胶。
- [0055] 在某些实施方案中,鼻制剂在75%相对湿度和40°C的加速储存条件下2周后保持至少90%的化合物。
- [0056] 在某些实施方案中,制剂的pH为约3.5至约5.5。
- [0057] 在某些实施方案中,pH为约4至约5。
- [0058] 在某些实施方案中,pH选自约4.0、约4.5或约5.0。
- [0059] 在某些实施方案中,化合物的浓度为约1 mg/mL至约100 mg/mL。
- [0060] 在某些实施方案中,赋形剂选自水、乙醇、聚亚烷基二醇、亚烷基二醇、环糊精、盐水、林格氏溶液、葡萄糖、聚乙二醇-羟基硬脂酸酯或它们的组合。
- [0061] 在某些实施方案中,赋形剂包含乙醇。
- [0062] 在某些实施方案中,赋形剂包含约1%至约30%、约5%至约25%或约10%至约20%的量的乙醇。
- [0063] 在某些实施方案中,赋形剂包含丙二醇。
- [0064] 在某些实施方案中,赋形剂包含约20%至约100%、约50%至约95%或约70%至约90%的量的丙二醇。
- [0065] 在某些实施方案中,赋形剂包含聚乙二醇。
- [0066] 在某些实施方案中,赋形剂包含约20%至约100%、约50%至约95%或约70%至约90%的量的聚乙二醇。
- [0067] 在某些实施方案中,赋形剂包含羟丙基- $\beta$ -环糊精。
- [0068] 在某些实施方案中,赋形剂包含约1%至约50%、约10%至约40%或约20%至约30%的量的羟丙基- $\beta$ -环糊精。
- [0069] 在某些实施方案中,鼻制剂包含缓冲溶液。
- [0070] 在某些实施方案中,缓冲溶液包含柠檬酸、甘氨酸、柠檬酸盐或乙酸盐。
- [0071] 在某些实施方案中,缓冲溶液包含柠檬酸盐。
- [0072] 在某些实施方案中,缓冲溶液包含乙酸盐。
- [0073] 在某些实施方案中,本发明涉及一种提供呼吸刺激的方法,其包括鼻内施用如本文所公开的鼻制剂。
- [0074] 在某些实施方案中,本发明涉及一种治疗呼吸抑制的方法,其包括鼻腔施用如本文所公开的制剂。
- [0075] 在某些实施方案中,呼吸抑制由阿片样药剂引起。
- [0076] 在某些实施方案中,呼吸抑制由非阿片样药剂引起。
- [0077] 在某些实施方案中,呼吸抑制由炎症引起。
- [0078] 在某些实施方案中,呼吸抑制由感染引起。
- [0079] 本公开的某些实施方案涉及一种鼻制剂,其包含式(I)的化合物和药学上可接受的赋形剂,其中式(I)的化合物选自:

(I)

[0080]



[0081] 其中:

[0082] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地为H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、苯基、取代的苯基、苯基烷基、取代的苯基烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂芳基烷基、取代的杂芳基烷基、杂芳基或取代的杂芳基;或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>结合形成选自由3-羟基-戊烷-1,5-二基、6-羟基-环庚烷-1,4-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基和戊烷-1,5-二基组成的组的二元基团;

[0083] R<sup>3</sup>为H、烷基、取代的烷基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、烯基、取代的烯基、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-C(O)OR<sup>1</sup>、酰基或芳基;

[0084] R<sup>4</sup>为H、烷基或取代的烷基;

[0085] R<sup>5</sup>为H、烷基、炔丙基、取代的炔丙基、高炔丙基、取代的高炔丙基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、烯基、取代的烯基、-OR<sup>1</sup>、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-C(O)OR<sup>1</sup>、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环或取代的杂环;或者R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>结合形成选自由3,6,9-三氧杂-十一烷-1,11-二基和3,6-二氧杂-辛烷-1,8-二基组成的组的二元基团;

[0086] R<sup>6</sup>为H、烷基、取代的烷基或烯基;

[0087] X为键、O或NR<sup>4</sup>;并且,

[0088] Y为N、CR<sup>6</sup>或C;其中:

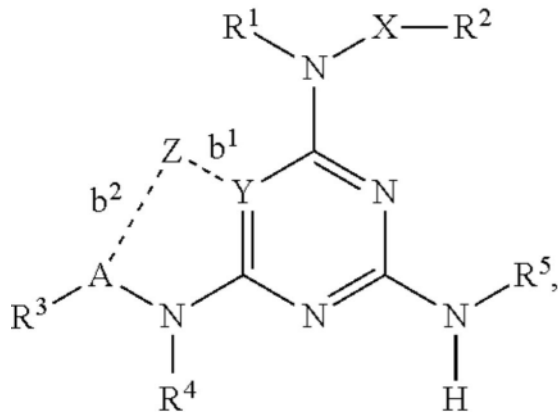
[0089] 如果Y为N或CR<sup>6</sup>,则键b<sup>1</sup>为空,并且:(i) Z为H,键b<sup>2</sup>为单键,并且A为CH;或者,(ii) Z为空,键b<sup>2</sup>为空,并且A为单键;并且,

[0090] 如果Y为C,则键b<sup>1</sup>为单键,并且:(i) Z为CH<sub>2</sub>,键b<sup>2</sup>为单键,并且A为CH;或者,(ii) Z为CH,键b<sup>2</sup>为双键,并且A为C;或其盐。

[0091] 本公开的某些实施方案涉及一种鼻制剂,其包含式(I)的化合物和药学上可接受的赋形剂,其中式(I)的化合物选自:

(I)

[0092]



[0093] 其中:

[0094]  $R^1$ 和 $R^2$ 独立地为H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、苯基、取代的苯基、苯基烷基、取代的苯基烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂芳基烷基、取代的杂芳基烷基、杂芳基或取代的杂芳基;或者 $R^1$ 和 $R^2$ 结合形成选自由3-羟基-戊烷-1,5-二基、6-羟基-环庚烷-1,4-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基和戊烷-1,5-二基组成的组的二元基团;

[0095]  $R^3$ 为H、烷基、取代的烷基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、烯基、取代的烯基、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、酰基或芳基;

[0096]  $R^4$ 为H、烷基或取代的烷基;

[0097]  $R^5$ 为H、烷基、炔丙基、取代的炔丙基、高炔丙基、取代的高炔丙基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、烯基、取代的烯基、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环或取代的杂环;或者 $R^3$ 和 $R^5$ 结合形成选自由3,6,9-三氧杂-十一烷-1,11-二基和3,6-二氧杂-辛烷-1,8-二基组成的组的二元基团;其中选自由 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 组成的组的至少一个取代基为炔基或取代的炔基;

[0098]  $R^6$ 为H、烷基、取代的烷基或烯基;

[0099] X为键、O或 $NR^4$ ;并且,

[0100] Y为N、 $CR^6$ 或C;其中:

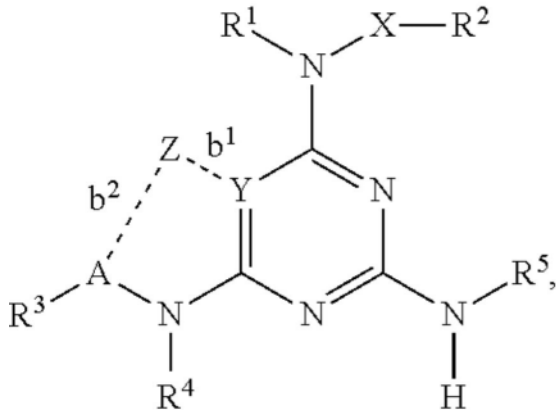
[0101] 如果Y为N或 $CR^6$ ,则键 $b^1$ 为空,并且:(i) Z为H,键 $b^2$ 为单键,并且A为CH;或者,(ii) Z为空,键 $b^2$ 为空,并且A为单键;并且,

[0102] 如果Y为C,则键 $b^1$ 为单键,并且:(i) Z为 $CH_2$ ,键 $b^2$ 为单键,并且A为CH;或者,(ii) Z为CH,键 $b^2$ 为双键,并且A为C;或其盐。

[0103] 本公开的某些实施方案涉及一种鼻制剂,其包含式(I)的化合物和药学上可接受的赋形剂,其中式(I)的化合物选自:

(I)

[0104]



[0105] 其中:

[0106] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地为H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、烯基、取代的烯基、苯基、取代的苯基、苯基烷基、取代的苯基烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂芳基烷基、取代的杂芳基烷基、杂芳基或取代的杂芳基;或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>结合形成选自自由3-羟基-戊烷-1,5-二基、6-羟基-环庚烷-1,4-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基和戊烷-1,5-二基组成的组的二元基团;

[0107] R<sup>3</sup>为H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、烯基、取代的烯基、—NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、—C(O)OR<sup>1</sup>、酰基或芳基;

[0108] R<sup>4</sup>为H、烷基或取代的烷基;

[0109] R<sup>5</sup>为H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、烯基、取代的烯基、—OR<sup>1</sup>、—NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、—C(O)OR<sup>1</sup>、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环或取代的杂环;或者R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>结合形成选自自由3,6,9-三氧杂-十一烷-1,11-二基和3,6-二氧杂-辛烷-1,8-二基组成的组的二元基团;

[0110] R<sup>6</sup>为H、烷基、取代的烷基或烯基;

[0111] X为键、O或NR<sup>4</sup>;并且,

[0112] Y为N、CR<sup>6</sup>或C;其中:

[0113] 如果Y为N或CR<sup>6</sup>,则键b<sup>1</sup>为空,并且:(i) Z为H,键b<sup>2</sup>为单键,并且A为CH;或者,(ii) Z为空,键b<sup>2</sup>为空,并且A为单键;并且,

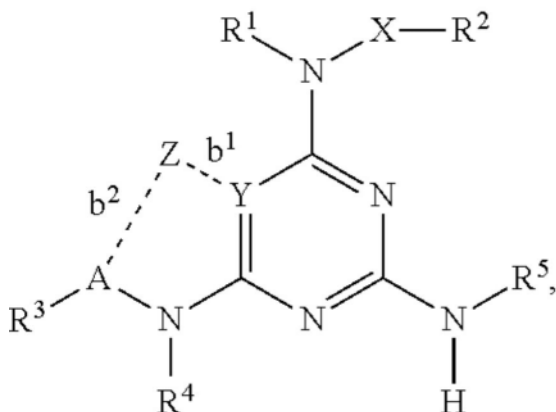
[0114] 如果Y为C,则键b<sup>1</sup>为单键,并且:(i) Z为CH<sub>2</sub>,键b<sup>2</sup>为单键,并且A为CH;或者,(ii) Z为CH,键b<sup>2</sup>为双键,并且A为C;或其盐。

[0115] 在一个实施方案中,R<sup>3</sup>为H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、烯基或取代的烯基。在另一个实施方案中,R<sup>5</sup>为H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、烯基、取代的烯基或酰基。

[0116] 本公开的某些实施方案涉及一种鼻制剂,其包含式(I)的化合物和药学上可接受的赋形剂,其中式(I)的化合物选自:

(I)

[0117]



[0118]  $R^1$ 和 $R^2$ 独立地为H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、苯基、取代的苯基、苯基烷基、取代的苯基烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、杂芳基烷基、取代的杂芳基烷基、杂芳基或取代的杂芳基；或者 $R^1$ 和 $R^2$ 结合形成选自自由3-羟基-戊烷-1,5-二基、6-羟基-环庚烷-1,4-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基和戊烷-1,5-二基组成的组的二元基团；

[0119]  $R^3$ 为H、烷基、取代的烷基、炔基或取代的炔基；

[0120]  $R^4$ 为H、烷基或取代的烷基；

[0121]  $R^5$ 为烷基、炔丙基、取代的炔丙基、高炔丙基或取代的高炔丙基，其中选自由 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 组成的组的至少一个取代基为炔基或取代的炔基；

[0122]  $R^6$ 为H、烷基、取代的烷基或烯基；

[0123] X为键、O或 $NR^4$ ；并且，

[0124] Y为N、 $CR^6$ 或C；其中：

[0125] 如果Y为N或 $CR^6$ ，则键 $b^1$ 为空，并且：

[0126] (i) Z为H，键 $b^2$ 为单键，并且A为CH；或者，

[0127] (ii) Z为空，键 $b^2$ 为空，并且A为单键；并且，

[0128] 如果Y为C，则键 $b^1$ 为单键，并且：

[0129] (i) Z为 $CH_2$ ，键 $b^2$ 为单键，并且A为CH；或者，

[0130] (ii) Z为CH，键 $b^2$ 为双键，并且A为C；

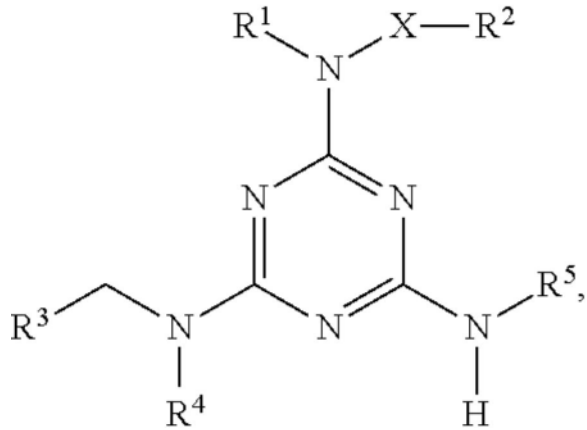
[0131] 或其盐。

[0132] 在某些实施方案中，(i)  $R^3$ 为H、烷基或取代的烷基，并且 $R^5$ 为炔丙基、取代的炔丙基、高炔丙基或取代的高炔丙基，或者(ii)  $R^3$ 为H或炔基，并且 $R^5$ 为烷基、炔丙基、取代的炔丙基、高炔丙基或取代的高炔丙基。

[0133] 在一个实施方案中，至少一种式(I)的化合物选自由以下组成的组：(i) Y为N，键 $b^1$ 为空，Z为H，键 $b^2$ 为单键，A为CH，并且至少一种化合物为式(II-a)的化合物或其盐：

(II-a)

[0134]

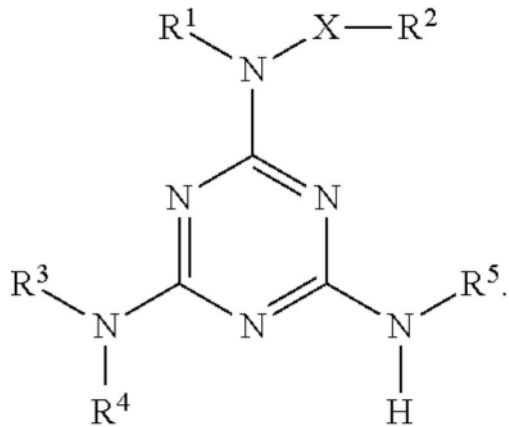


[0135] 并且

[0136] (ii) Y为N,键b1为空,Z为空,键b2为空并且A为键,并且本发明的化合物为式(II-b)的化合物或其盐:

(II-b)

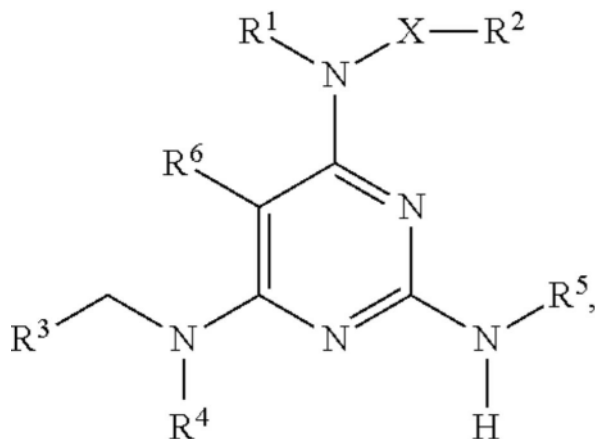
[0137]



[0138] 在一个实施方案中,至少一种式(I)的化合物选自由以下组成的组:(i) Y为CR<sup>6</sup>,键b<sup>1</sup>为空,Z为H,键b<sup>2</sup>为单键,A为CH,并且至少一种化合物为式(III-a)的化合物或其盐:

(III-a)

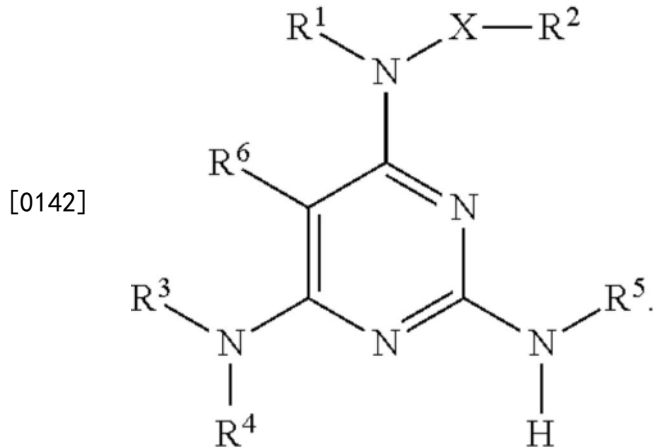
[0139]



[0140] 并且

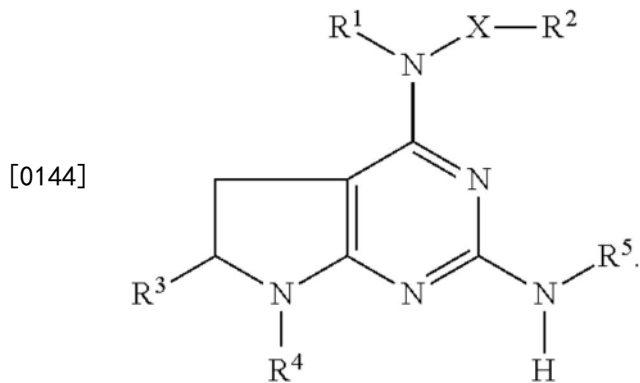
[0141] (ii) Y为CR<sup>6</sup>,键b<sup>1</sup>为空,Z为空,键b<sup>2</sup>为空并且A为键,并且本发明的化合物为式(III-b)的嘧啶或其盐:

(III-b)



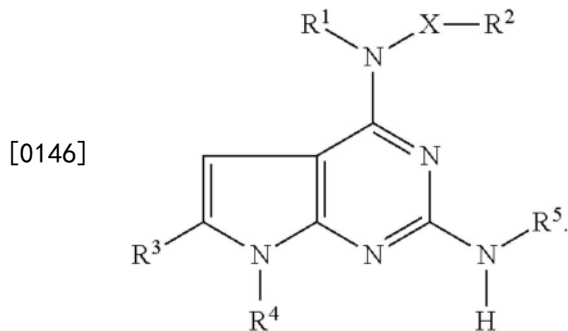
[0143] 在一个实施方案中, Y为C, 键 $b^1$ 为单键, Z为 $\text{CH}_2$ , 键 $b^2$ 为单键, A为CH, 并且所述至少一种化合物为式(IV)的化合物或其盐:

(IV)



[0145] 在一个实施方案中, Y为C, 键 $b^1$ 为单键, Z为CH, 键 $b^2$ 为双键, A为C, 并且所述至少一种化合物为式(V)的化合物或其盐:

(V)



[0147] 在一个实施方案中, 至少一种化合物选自由以下组成的组: N-(4,6-双-甲基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XX)、N-(4,6-双-乙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXII)、N-(4-环丙基甲基氨基)-N-(6-正丙基氨基) [1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXV)、N-(4-乙基氨基)-N-(6-正丙基氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXVII)、N-(双-4,6-(2-甲基丙基氨基)) [1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXIX)、N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙基氨基)) [1,3,5]三嗪-2-基)-0,N-二甲基-羟胺 (XXXI)、4,6-双-N-环丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-盐酸羟胺 (XXXIII)、N-

(4,6-双-正丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0,N-二甲基-羟胺(XXXV)、N-(4-(甲氧基(甲基)氨基)-6-(丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙酰胺(XL)、N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-甲基-羟胺(XLI)、0-烯丙基-N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺(XLIII)、N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺(XLV)、6-(甲氧基(甲基)氨基)-N2-丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(XLVII)、N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺(XLVIII)、0-苄基-N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺(LIII)、N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-异丙基-羟胺(LV)、6-[1,2]噁嗪烷2-基-N,N'-二丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺(LVII)、N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丙基-N-甲基-羟胺(LXIV)、0-苄基-N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-羟胺(LXVIII)、N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丙基-羟胺(LXX)、6-((苄氧基)(异丙基)氨基)-N2,N4-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(LXXII)、N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-0-异丙基-羟胺(LXXVI)、N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丙基-N-甲基-羟胺(LXXXII)、6-(甲基(噁吩-2-基甲氧基)氨基)-N2,N4-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(LXXXIV)、N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-环丙基甲基-N-甲基-羟胺(XCI)、N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-乙基-N-甲基-羟胺(XCVI)、N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-(2,2-二氟-乙基)-羟胺(C)、4-N-(2-二甲基氨基乙基)氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CIII)、4-N-(3-(1-N-甲基咪唑-2-基)-丙基)-氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CV)、4-N-(1-N-甲基咪唑-2-基)-甲基氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0,N-二甲基-羟胺(CVII)、4,6-双-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CIX)、4,6-双-(N-(吡啶-4-基甲基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CXI)、4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CXIII)、4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CXV)、N-(5,8,11-三氧杂-2,14,16,18,19-五氮杂双环[13.3.1]-十九-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,0-二甲基羟胺(CXVII)、N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N',N'-二甲基胍(XLVI)、N-(4,6-双-丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-N'-甲基胍(XLIX)、其盐以及其混合物。在另一个实施方案中,该盐为硫酸氢盐或盐酸盐。

[0148] 在一个实施方案中,至少一种化合物为2,6-双-(N-正丙基氨基)-[1,3]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺N-(4-(甲氧基(甲基)氨基)-6-(丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙酰胺或其盐。在另一个实施方案中,该盐为硫酸氢盐或盐酸盐。

[0149] 在一个实施方案中,至少一种化合物为N-(4-(甲氧基(甲基)氨基)-6-(丙基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙酰胺或其盐。在另一个实施方案中,该盐为硫酸氢盐或盐酸盐。

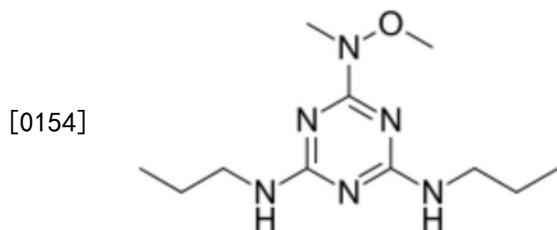
[0150] 在一个实施方案中,至少一种化合物选自自由以下组成的组:2-(正丙基)氨基-4-(异丙基氨基-7-甲基-吡咯烷并[2,3-d]嘧啶(CXXXVI)、2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯烷并[2,3-d]嘧啶(CXXXVIII)、2-(正丙基)氨基-4-甲基氨基-7-甲基-吡咯烷并[2,3-d]嘧啶(CXXXI)、2-(正丙基)氨基-4-(异丙基)氨基-7-异丙基-吡咯烷并[2,3-d]嘧啶(CXXXVI)、2,4-双-(正丙基)氨基-7H-吡咯烷并[2,3-d]嘧啶(CXLIX)、2-(正丙基)氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯烷并[2,3-d]嘧啶(CLII)、8-(7-甲基-2-(丙基氨基)-吡

咯烷并[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇(CLV)、其盐以及其混合物。在另一个实施方案中,该盐为硫酸氢盐或盐酸盐。

[0151] 在一个实施方案中,至少一种化合物选自由以下组成的组:N-(2-丙基氨基-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-0,N-二甲基-羟胺(CXLI)、N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺(CLVIII)、N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-0-甲基-羟胺(CLX)、N-(2-正丙基氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-0,N-二甲基-羟胺(CLXII)、N-(2-正丙基氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-0-甲基-羟胺(CLXIV)、N-(2-正丙基氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼(CLXVI)、N-甲基-N-(2-正丙基氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼(CLXVIII)、N,N-二甲基-N'-(2-正丙基氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼(CLXX)、其盐以及其混合物。在另一个实施方案中,该盐为硫酸氢盐或盐酸盐。

[0152] 在某些实施方案中,该化合物选自由以下组成的组:0,N-二甲基-N-[4-(正丙基氨基)-6-(丙-2-炔基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)]-羟胺;N-甲基-N'-正丙基-N''-丙-2-炔基-[1,3,5]三嗪-2,4,6-三胺;其盐;以及其任何组合。

[0153] 在某些实施方案中,本发明中使用的以下化合物A为



[0155] 或其药学上可接受的盐。

[0156] 在某些实施方案中,式(I)的化合物选自美国专利第9,162,992号和/或美国专利第9,351,972号和/或现已放弃的美国专利申请公布第2015-0291597号中描述的化合物,所述文献的教导通过引用整体并入本文。

[0157] 在某些实施方案中,制剂在60%相对湿度和25℃的加速储存条件下1个月后保持至少90%的化合物。

[0158] 在某些实施方案中,制剂在60%相对湿度和25℃的加速储存条件下2个月后保持至少90%的化合物。

[0159] 在某些实施方案中,制剂在60%相对湿度和25℃的加速储存条件下3个月后保持至少90%的化合物。

[0160] 在某些实施方案中,制剂在60%相对湿度和25℃的加速储存条件下2周后保持至少95%的化合物。

[0161] 在某些实施方案中,制剂在60%相对湿度和25℃的加速储存条件下1个月后保持至少95%的化合物。

[0162] 在某些实施方案中,制剂在60%相对湿度和25℃的加速储存条件下2个月后保持至少90%的化合物。

[0163] 在某些实施方案中,制剂在60%相对湿度和25℃的加速储存条件下3个月后保持至少90%的化合物。

[0164] 在某些实施方案中,制剂在75%相对湿度和40℃的加速储存条件下2周后保持至少

90%的化合物。

[0165] 在某些实施方案中,制剂在75%相对湿度和40°C的加速储存条件下1个月后保持至少90%的化合物。

[0166] 在某些实施方案中,制剂在75%相对湿度和40°C的加速储存条件下2个月后保持至少90%的化合物。

[0167] 在某些实施方案中,制剂在75%相对湿度和40°C的加速储存条件下3个月后保持至少90%的化合物。

[0168] 在某些实施方案中,制剂在75%相对湿度和40°C的加速储存条件下2周后保持至少95%的化合物。

[0169] 在某些实施方案中,制剂在75%相对湿度和40°C的加速储存条件下1个月后保持至少95%的化合物。

[0170] 在某些实施方案中,制剂在75%相对湿度和40°C的加速储存条件下2个月后保持至少90%的化合物。

[0171] 在某些实施方案中,制剂在75%相对湿度和40°C的加速储存条件下3个月后保持至少90%的化合物。

[0172] 在某些实施方案中,制剂的pH为约2.5至约5.5。

[0173] 在某些实施方案中,制剂的pH为约3.5至约5.5

[0174] 在某些实施方案中,pH为约4至约5。

[0175] 在某些实施方案中,pH选自约4.0、约4.5或约5.0。

[0176] 在某些实施方案中,化合物的浓度为约1 mg/mL至约50 mg/mL。

[0177] 在某些实施方案中,化合物的浓度为约10 mg/mL至约30 mg/mL。

[0178] 在某些实施方案中,化合物的浓度为约15 mg/mL至约25 mg/mL。

[0179] 在某些实施方案中,化合物的浓度选自约15 mg/mL、约20 mg/mL或约25 mg/mL。

[0180] 在某些实施方案中,赋形剂选自乙醇、聚亚烷基二醇、亚烷基二醇、环糊精、盐水、林格氏溶液、葡萄糖或它们的组合。在某些实施方案中,赋形剂为例如通过使15摩尔的乙二醇与1摩尔的12-羟基硬脂酸反应获得的聚乙二醇-羟基硬脂酸酯。这可以Kolliphor® HS15从BASF商购获得。

[0181] 在某些实施方案中,赋形剂包含乙醇。

[0182] 在某些实施方案中,赋形剂包含约1%至约30%、约5%至约25%或约10%至约20%的量的乙醇。

[0183] 在某些实施方案中,赋形剂包含丙二醇。

[0184] 在某些实施方案中,赋形剂包含约20%至约100%、约50%至约95%或约70%至约90%的量的丙二醇。

[0185] 在某些实施方案中,赋形剂包含聚乙二醇。

[0186] 在某些实施方案中,赋形剂包含约20%至约100%、约50%至约95%或约70%至约90%的量的聚乙二醇。

[0187] 在某些实施方案中,赋形剂包含羟丙基-β-环糊精。

[0188] 在某些实施方案中,赋形剂包含约1%至约50%、约10%至约40%或约20%至约30%的量的羟丙基-β-环糊精。

[0189] 在某些实施方案中,本发明涉及一种提供呼吸刺激的方法,其包括鼻内施用如本文所公开的鼻制剂。

#### [0190] 组合物

[0191] 在某些实施方案中,鼻腔药物组合物是预混合的(例如,活性剂与一种或多种药学上可接受的赋形剂和任选的一种或多种另外的活性剂预混合)。

[0192] 在某些实施方案中,药物组合物可以包含在玻璃容器或装置中,或者包含在适用于鼻内递送的塑料容器或装置中。

[0193] 在某些实施方案中,用于鼻腔施用的药学上可接受的赋形剂包括药学上可接受的载体,诸如液体或固体填充剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释剂、增稠剂、溶剂或包封材料,这取决于制剂是液体还是固体。每种载体在与制剂的其他成分(包括本发明中有用的化合物)相容的意义上应当是“可接受的”,并且对受试者无害。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;油类,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类,诸如丙二醇;多元醇,诸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯类,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;表面活性剂;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及药物制剂中使用的其他无毒相容物质。如本文所用,“药学上可接受的载体”还包括与本发明中有用的化合物的活性相容且受试者生理上可接受的任何和所有包衣、抗菌剂和抗真菌剂以及吸收延迟剂等。补充活性化合物也可掺入组合物中。“药学上可接受的载体”还可包括本发明中有用的化合物的药学上可接受的盐。可以包含在用于实施本发明的药物组合物中的其他附加成分是本领域已知的,并描述于例如Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro编辑, Mack Publishing Co., 1985, Easton, Pa.)中,该文献通过引用并入本文。

[0194] 有用的药学上可接受的载体包括但不限于甘油、水、盐水、乙醇和其他药学上可接受的盐溶液,诸如磷酸盐和有机酸盐。这些和其他药学上可接受的载体的实例描述于Remington's Pharmaceutical Sciences (1991, Mack Publication Co., New Jersey)中。

[0195] 载体可以是溶剂或分散介质,包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其合适的混合物和植物油。适当的流动性可以通过例如使用包衣如卵磷脂,通过在分散体的情况下维持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来维持。预防微生物的作用可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等)来实现。在许多情况下,优选的是在组合物中包含等渗剂,例如糖、氯化钠或多元醇如甘露糖醇和山梨糖醇。可以通过在组合物中包含延迟吸收的药剂(例如,单硬脂酸铝或明胶)来实现鼻腔组合物的延长吸收。

[0196] 药物制备物可以被灭菌并且如果需要,可以与助剂混合,例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂等。

[0197] 根据本发明有用的防腐剂的实例包括但不限于选自由苯甲醇、山梨酸、对羟基苯甲酸酯、咪脲及其组合组成的组的那些。

[0198] 该组合物优选包含抑制化合物降解的抗氧化剂和螯合剂。一些化合物的优选抗氧化剂是按组合物的总重量计约0.01重量%至0.3重量%的优选范围内的丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、 $\alpha$ -生育酚和抗坏血酸,并且更优选0.03重量%至0.1重量%范围内的BHT。优选地,螯合剂以按组合物的总重量计0.01重量%至0.5重量%的量存在。特别优选的螯合剂包括依地酸盐(例如,依地酸二钠)和柠檬酸,其重量范围为按组合物的总重量计约0.01重量%至0.20重量%,并且更优选范围为0.02重量%至0.10重量%。螯合剂可用于螯合组合物中的金属离子,这可能对制剂的保质期有害。虽然BHT和依地酸二钠分别是一些化合物的特别优选的抗氧化剂和螯合剂,但是如本领域技术人员已知的,因此可以用其他合适且等效的抗氧化剂和螯合剂来替代。

[0199] 可以制备液体悬浮液以实现活性成分在水性或油性媒介物中的悬浮。水性媒介物包括例如水和等渗盐水。油性赋形剂包括例如杏仁油、油性酯、乙醇、植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油、分馏植物油和矿物油如液体石蜡。液体悬浮液还可包含一种或多种附加成分,包括但不限于悬浮剂、分散剂或湿润剂、乳化剂、缓和剂、防腐剂、缓冲剂、盐、调味剂、着色剂和甜味剂。油性悬浮液还可包含增稠剂。已知的悬浮剂包括但不限于山梨糖醇糖浆、氢化食用脂肪、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶、阿拉伯树胶和纤维素衍生物如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素。已知的分散剂或湿润剂包括但不限于天然存在的磷脂,诸如卵磷脂、环氧烷与脂肪酸、长链脂肪醇、衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯或衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,分别为聚氧乙烯硬脂酸酯、十七烯氧基鲸蜡醇、聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯和聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。已知的乳化剂包括但不限于卵磷脂和阿拉伯胶。已知的防腐剂包括但不限于对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、抗坏血酸和山梨酸。已知的甜味剂包括例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、蔗糖和糖精。用于油性悬浮液的已知增稠剂包括例如蜂蜡、硬石蜡和鲸蜡醇。

[0200] 活性成分在水性或油性溶剂中的液体溶液可以以与液体悬浮液基本相同的方式制备,主要区别在于活性成分溶解在溶剂中,而不是悬浮在溶剂中。如本文所用,“油性”液体是包含含碳液体分子并且表现出比水更低的极性特征的液体。本发明的药物组合物的液体溶液可以包含关于液体悬浮液描述的每种组分,应当理解,悬浮剂不一定有助于活性成分在溶剂中的溶解。水性溶剂包括例如水和等渗盐水。油性溶剂包括例如杏仁油、油性酯、乙醇、植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油、分馏植物油和矿物油如液体石蜡。

[0201] 也可以制备用于鼻腔递送的粉状或颗粒制剂。这些制剂中还可以包含附加的赋形剂,诸如填充剂和着色剂。

[0202] 本发明的鼻腔药物组合物也可以以水包油乳液或油包水乳液的形式制备、包装或销售。油相可以是植物油如橄榄油或花生油、矿物油如液体石蜡、或这些的组合。此类组合物还可包含一种或多种乳化剂,诸如天然存在的树胶如阿拉伯树胶或黄蓍胶、天然存在的磷脂如大豆磷脂或卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的组合的酯或偏酯如脱水山梨糖醇单油酸酯,以及这种偏酯与环氧乙烷的缩合产物如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。

[0203] 在某些实施方案中,一种或多种另外的赋形剂包括pH调节剂,其可选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铵、硫酸、磷酸、硝酸、柠檬酸钠、乙酸钠、氢氧化镁、柠檬酸、盐酸或其混合物。

[0204] 在某些实施方案中,组合物可以包含一种或多种另外的赋形剂,诸如但不限于碳

水化合物、抗氧化剂、螯合剂、低分子量蛋白质、高分子量聚合物、胶凝剂、稳定剂、添加剂、湿润剂、乳化剂、表面活性剂和/或分散剂、碱化剂、着色剂、合成模具、填料、稀释剂、矿物氧化物、防腐剂或其混合物。

[0205] 在某些实施方案中,组合物进一步包含抗氧化剂。在某些实施方案中,抗氧化剂可以包括三价磷,像例如亚磷酸酯(盐)、酚类抗氧化剂、羟胺、内酯如取代的苯并呋喃酮。受阻酚、硫代增效剂和/或受阻胺对聚合物的长期稳定性有用,而下列抗氧化剂也适合于活性物质易被氧化的情况:酸(抗坏血酸、异抗坏血酸、依替膦酸、没食子酸、次磷酸、去甲二氢愈创木酸、丙酸等)、酚类(例如BHA、BHT、叔丁基对苯二酚、没食子酸十二烷酯、没食子酸辛酯、1,3,5-三羟基苯)、有机和无机盐(抗坏血酸钙、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钾、焦亚硫酸钾)、酯类(抗坏血酸钙、硫代二丙酸二月桂酯、硫代二丙酸二肉豆蔻酯、硫代二丙酸二硬脂酯)、吡喃酮(pyranon)(麦芽酚)和维生素E(生育酚、D- $\alpha$ -生育酚、DL- $\alpha$ -生育酚、生育酚乙酸酯、d- $\alpha$ -生育酚乙酸酯、dl- $\alpha$ -生育酚乙酸酯)。然而,根据本发明,可以使用本领域已知的其他抗氧化剂。

[0206] 在某些实施方案中,合适的抗氧化剂可以包括但不限于空间受阻酚、芳基胺、硫脲、硫代氨基甲酸酯、亚磷酸酯(盐)、硫醚酯以及前述物质的组合。抗氧化剂的其他合适的实例包括但不限于烷基化单酚,包括但不限于2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚、2-叔丁基-4,6-二甲基苯酚、2,6-二叔丁基-4-乙基苯酚、2,6-二叔丁基-4-正丁基苯酚、2,6-二叔丁基-4-异丁基苯酚、2,6-二环戊基-4-甲基苯酚、2-( $\alpha$ -甲基环己基)-4,6-二甲基苯酚、2,6-二(十八烷基)-4-甲基苯酚、2,4,6-三环己基苯酚、2,6-二叔丁基-4-甲氧基甲基苯酚;侧链为直链或支链的壬基酚,例如2,6-二壬基-4-甲基苯酚、2,4-二甲基-6-(1'-甲基十一烷-1'-基)苯酚、2,4-二甲基-6-(1'-甲基十七烷-1'-基)苯酚、2,4-二甲基-6-(1'-甲基十三烷-1-基)苯酚及其混合物;烷基甲硫基苯酚,包括但不限于2,4-二辛基硫代甲基-6-叔丁基苯酚、2,4-二辛基硫代甲基-6-甲基苯酚、2,4-二辛基硫代甲基-6-乙基苯酚、2,6-二-十二烷基硫代甲基-4-壬基苯酚;对苯二酚和烷基化对苯二酚,包括但不限于2,6-二叔丁基-4-甲氧基苯酚、2,5-二叔丁基对苯二酚、2,5-二叔戊基对苯二酚、2,6-二苯基-4-十八烷氧基苯酚、2,6-二叔丁基对苯二酚、2,5-二丁基-4-羟基茴香醚、3,5-二叔丁基-4-羟基茴香醚、3,5-二叔丁基-4-羟苯基硬脂酸酯、双(3,5-二丁基-4-羟苯基)己二酸酯;生育酚,包括但不限于 $\alpha$ -生育酚、 $\beta$ -生育酚、 $\gamma$ -生育酚、 $\delta$ -生育酚及其混合物(维生素E);羟基化硫代二苯醚,包括但不限于2,2'-硫代双(6-叔丁基-4-甲基苯酚)、2,2'-硫代双(4-辛基苯酚)、4,4'-硫代双(6-叔丁基-3-甲基苯酚)、4,4'-硫代双(6-叔丁基-2-甲基苯酚)、4,4'-硫代双(3,6-二仲戊基苯酚)、4,4'-双(2,6-二甲基-4-羟苯基)-二硫化物;亚烷基双酚,包括但不限于2,2'-亚甲基双(6-叔丁基-4-甲基苯酚)、2,2'-亚甲基双(6-叔丁基-4-乙基苯酚)、2,2'-亚甲基双[4-甲基-6-( $\alpha$ -甲基环己基)-苯酚]、2,2'-亚甲基双(4-甲基-6-环己基苯酚)、2,2'-亚甲基黄(6-壬基-4-甲基苯酚)、2,2'-亚甲基双(4,6-二叔丁基苯酚)、2,2'-亚乙基双(4,6-二叔丁基苯酚)、2,2'-亚乙基双(6-叔丁基-4-异丁基苯酚)、2,2'-亚甲基双[6-( $\alpha$ -甲基苄基)-4-壬基苯酚]、2,2'-亚甲基双[6-( $\alpha,\alpha$ -二甲基苄基)-4-壬基苯酚]、4,4'-亚甲基双(2,6-二丁基苯酚)、4,4'-亚甲基双(6-叔丁基-2-甲基苯酚)、1,1-双(5-叔丁基-4-羟基-2-甲基苄基)丁烷、2,6-双(3-叔丁基-5-甲基-2-羟基苄基)-4-甲基苯酚、1,1,3-三(5-叔丁基-4-羟基-2-甲基苄基)丁烷、1,1-双(5-叔丁基-4-羟基-2-甲基-苄基)-3-正十二烷基巯基丁烷、乙二醇

双[3,3-双(3'-叔丁基-4'-羟基苯基)丁酸酯]、双(3-叔丁基-4-羟基-5-甲基-苯基)二环戊二烯、双[2-(3'-叔丁基-2'-羟基-5'-甲基苄基)-6-叔丁基-4-甲基苯基]对苯二酸酯、1,1-双-(3,5-二甲基-2-羟基苯基)丁烷、2,2-双(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙烷、2,2-双(5-叔丁基-4-羟基-2-甲基苯基)-4-正十二烷基巯基丁烷、1,5,5-四-(5-叔丁基-4-羟基-2-甲基苯基)戊烷;0-苄基、N-苄基和S-苄基化合物,包括但不限于3,5,3',5'-四叔丁基-4,4'-二羟基二苄基醚、十八烷基-4-羟基-3,5-二甲基苄基巯基乙酸酯、十三烷基-4-羟基-3,5-二叔丁基苄基巯基乙酸酯、三(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)胺、双(4-叔丁基-3-羟基-2,6-二甲基苄基)二硫代对苯二甲酸酯、双(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)硫化物、异辛基-3,5-二叔丁基-4-羟基苄基巯基乙酸酯;羟基苄基化丙二酸酯,包括但不限于二(十八烷基)-2,2-双(3,5-二叔丁基-2-羟基苄基)丙二酸酯、二-十八烷基-2-(3-叔丁基-4-羟基-5-甲基苄基)丙二酸酯、二(十二烷基)巯基乙基-2,2-双(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)丙二酸酯、双[4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基]-2,2-双(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)丙二酸酯;芳族羟基苄基化合物,包括但不限于1,3,5-三(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)-2,4,6-三甲基苯、1,4-双(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)-2,3,5,6-四甲基苯、2,4,6-三(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)苯酚;三嗪化合物,包括但不限于2,4-双(辛基巯基)-6-(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)-1,3,5-三嗪、2-辛基巯基-4,6-双(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)-1,3,5-三嗪、2-辛基巯基-4,6-双(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)-1,3,5-三嗪、2,4,6-三-(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)-1,2,3-三嗪、1,3,5-三(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)异氰脲酸酯、1,3,5-三(4-叔丁基-3-羟基-2,6-二甲基苄基)异氰脲酸酯、2,4,6-三-(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)-1,3,5-三嗪、1,3,5-三(3,5-二叔丁基-4-羟基-苄基丙酰基)-六氢-1,3,5-三嗪、1,3,5-三(3,5-二环己基-4-羟基苄基)异氰脲酸酯;苄基膦酸酯,包括但不限于二甲基-2,5-二叔丁基-4-羟基苄基膦酸酯、二乙基-3,5-二叔丁基-4-羟基苄基膦酸酯、二(十八烷基)3,5-二叔丁基-4-羟基苄基膦酸酯、二(十八烷基)-5-叔丁基-4-羟基-3-甲基苄基膦酸酯、3,5-二叔丁基-4-羟基苄基膦酸单乙酯的钙盐;酰基氨基苯酚,包括但不限于4-羟基月桂酰苯胺、4-羟基硬脂酰苯胺、N-(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)氨基甲酸辛酯; $\beta$ -(3,5-二叔丁基-4-羟基苄基)丙酸与一元醇或多元醇的酯,例如与甲醇、乙醇、正辛醇、异辛醇、十八碳醇、1,6-己二醇、1,9-壬二醇、乙二醇、1,2-丙二醇、新戊二醇、硫代二乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、季戊四醇、三(羟乙基)异氰脲酸酯、N,N'-双(羟乙基)草酰胺、3-硫代十一烷醇、3-硫代十五烷醇、三甲基己二醇、三羟甲基丙烷、4-羟甲基-1-磷杂-2,6,7-三氧杂双环[2.2.2]辛烷的酯; $\beta$ -(5-叔丁基-4-羟基-3-甲基苯基)丙酸与一元醇或多元醇的酯,例如与甲醇、乙醇、正辛醇、异辛醇、十八碳醇、1,6-己二醇、1,9-壬二醇、乙二醇、1,2-丙二醇、新戊二醇、硫代二乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、季戊四醇、三(羟乙基)异氰脲酸酯、N,N'-双(羟乙基)草酰胺、3-硫代十一烷醇、3-硫代十五烷醇、三甲基己二醇、三羟甲基丙烷、4-羟甲基-1-磷杂-2,6,7-三氧杂双环[2.2.2]辛烷的酯;3,9-双[2-{3-(3-叔丁基-4-羟基-5-甲基苯基)丙酰氧基}-1,1-二甲基乙基]-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]-十一烷;6-(3,5-二环己基-4-羟基苄基)丙酸与一元醇或多元醇的酯,例如与甲醇、乙醇、辛醇、十八碳醇、1,6-己二醇、1,9-壬二醇、乙二醇、1,2-丙二醇、新戊二醇、硫代二乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、季戊四醇、三(羟乙基)异氰脲酸酯、N,N'-双(羟乙基)草酰胺、3-硫代十一烷醇、3-硫代十五烷醇、三甲基己二醇、三羟甲基丙烷、4-羟甲基-1-磷杂-2,6,7-三氧杂双环[2.2,2]辛烷的酯;3,5-二叔丁基-4-羟基苄基乙酸与一

元醇或多元醇的酯,例如与甲醇、乙醇、辛醇、十八碳醇、1,6-己二醇、1,9-壬二醇、乙二醇、1,2-丙二醇、新戊二醇、硫代二乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、季戊四醇、三(羟乙基)异氰脲酸酯、N,N'-双(羟乙基)草酰胺、3-硫代十一烷醇、3-硫代十五烷醇、三甲基己二醇、三羟甲基丙烷、4-羟甲基-1-磷杂-2,6,7-三氧杂双环[2.2.2]辛烷的酯;6-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)丙酸的酰胺,例如N,N'-双(3,5-二叔丁基-4-羟苯基丙酰基)六亚甲基二酰胺、N,N'-双(3,5-二叔丁基-4-羟苯基丙酰基)三亚甲基二酰胺、N,N'-双(3,5-二叔丁基-4-羟苯基丙酰基)酰肼、N,N'-双[2-(3-[3,5-二叔丁基-4-羟苯基]丙酰氧基)乙基]草酰胺(Naugard® XL-1,由Uniroyal供应)、抗坏血酸(维生素C);氨基抗氧化剂,包括但不限于N,N'-二异丙基对苯二胺、N,N'-二仲丁基对苯二胺、N,N'-双(1,4-二甲基戊基)-对苯二胺、N,N'-双(1-乙基-3-甲基戊基)-对苯二胺、N,N'-双(1-甲基庚基)-对苯二胺、N,N'-二环己基对苯二胺、N,N'-二苯基对苯二胺、N,N'-双(2-萘基)-对苯二胺、N-异丙基-N'-苯基对苯二胺、N-(1,3-二甲基丁基)-N'-苯基对苯二胺、N-(1-甲基庚基)-N'-苯基对苯二胺、N-环己基-N'-苯基对苯二胺、4-(对甲苯磺酰基)二苯胺、N,N'-二甲基-N,N'-二仲丁基对苯二胺、二苯胺、N-烯丙基二苯胺、4-异丙氧基二苯胺、N-苯基-1-萘胺、N-(4-叔辛基苯基)-1-萘胺、N-苯基-2-萘胺;辛基化二苯胺,包括但不限于p,p'-二叔辛基二苯胺、4-正丁基氨基苯酚、4-丁酰氨基苯酚、4-壬酰氨基苯酚、4-十二酰氨基苯酚、4-十八酰氨基苯酚、双(4-甲氧基苯基)胺、2,6-二叔丁基-4-二甲氨基甲基苯酚、2,4'-二氨基二苯甲烷、4,4'-二氨基二苯甲烷、N,N,N',N'-四甲基-4,4'-二氨基二苯甲烷、1,2-双[(2-甲基苯基)氨基]乙烷、1,2-双(苯基氨基)丙烷、(邻甲苯基)双胍、双[4-(1',3'-二甲基丁基)苯基]胺、叔辛基化N-苯基-1-萘胺、单烷基化和二烷基化叔丁基二苯胺/叔辛基二苯胺的混合物、单烷基化和二烷基化壬基二苯胺的混合物、单烷基化和二烷基化十二烷基二苯胺的混合物、单烷基化和二烷基化异丙基二苯胺/异己基二苯胺的混合物、单烷基化和二烷基化叔丁基二苯胺的混合物、2,3-二氢-3,3-二甲基-4H-1,4-苯并噻嗪、吩噻嗪、单烷基化和二烷基化叔丁基吩噻嗪/叔辛基吩噻嗪的混合物、单烷基化和二烷基化叔辛基吩噻嗪的混合物、N-烯丙基吩噻嗪、N,N,N',N'-四苯基-1,4-二氨基丁-2-烯;以及前述的组合。

[0207] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括丙烯酸类、纤维素衍生物、多糖、单糖、树胶、天然或合成聚合物(例如,聚环氧烷(例如,聚甲醛(polymethylene oxides)、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷)、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚丙烯酸酯、聚己内酯、聚甲基丙烯酸酯共聚物及其混合物)、脂质体、崩解剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮、羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠或其混合物)、助流剂、润滑剂、吸收促进剂、表面活性剂、粘结剂、软化剂、增塑剂(例如,卵磷脂、氢化植物油、甘油酯、羊毛脂、甲酯、季戊四醇酯、米糠蜡、硬脂酸、硬脂酸钠钾等)、蜡、脂肪、乳化剂、填充剂、抗氧化剂、着色剂、稀释剂、加工助剂(例如,制粒助剂)、固定剂(例如,多元醇,诸如但不限于山梨糖醇、麦芽糖醇/异麦芽酮糖醇、甘露糖醇、淀粉等)、pH调节剂、粘度调节剂、溶解度增加剂或降低剂、渗透剂、溶剂或其组合。

[0208] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括聚乙烯吡咯烷酮、天然和合成树胶、聚乙烯醇、玉米淀粉、亲水性和疏水性材料如缓释聚合物、丙烯酸树脂、蛋白质衍生材料、蜡、虫胶和固体或半固体油如氢化蓖麻油和氢化植物油。更具体地,控释材料可以是例如烷基纤维素如乙基纤维素、丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物和共聚物(例如,丙烯酸

和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰乙酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基酰胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸) (酸酐)、甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚(甲基丙烯酸酐)、甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物以及任何前述物质的混合物),以及纤维素醚,诸如羟烷基纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素)和羧烷基纤维素。蜡包括例如天然和合成蜡、脂肪酸、脂肪醇及它们的混合物(例如蜂蜡、巴西棕榈蜡、硬脂酸和硬脂醇)。

[0209] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括胶凝剂(诸如但不限于糖或糖衍生的醇,诸如甘露糖醇、山梨糖醇等)、淀粉和淀粉衍生物、纤维素衍生物(诸如微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、纤维素酯、纤维素二酯、纤维素三酯、纤维素醚、纤维素酯醚、纤维素酰化物、纤维素二酰化物、纤维素三酰化物、纤维素乙酸酯、纤维素二乙酸酯、纤维素三乙酸酯、纤维素乙酸丙酸酯、纤维素乙酸丁酸酯、纤维素乙酸琥珀酸酯、纤维素乙酸邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(羟丙基纤维素乙酸琥珀酸酯)及它们的混合物)、绿坡缕石、膨润土、糊精、藻酸盐(alginate)、海藻酸盐(alginate acid salt)(诸如藻酸钠和藻酸钾)、酪蛋白、硬脂酸、虫胶、角叉菜胶、黄蓍胶、金合欢胶、阿拉伯树胶、普鲁兰胶、糊精、结冷胶、琼脂胶、塔拉胶、刺梧桐胶、瓜尔胶、威兰胶、鼠李糖胶(rhamsan gum)、刺槐豆胶、黄原胶、果胶、明胶、高岭土、卵磷脂、硅酸镁铝、卡波姆(carbomers)和卡波普(carbopols)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚亚乙基氧化物、聚乙烯醇、二氧化硅、表面活性剂、混合表面活性剂/润湿剂体系、乳化剂、其他聚合物材料及它们的混合物。

[0210] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括亲水性赋形剂,诸如但不限于水、低分子量多元醇,诸如聚乙二醇、聚丙二醇或它们的组合。其他合适的亲水性载体的实例包括但不限于脱水山梨糖醇酯的聚氧乙烯衍生物,诸如脱水山梨糖醇单月桂酸酯(聚山梨醇酯20)、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯60、聚氧乙烯20脱水山梨糖醇三油酸酯(聚山梨醇酯85)、乙酸、甲酸、其他亲水性表面活性剂及它们的混合物。示例性低分子量多元醇包括但不限于具有从约200道尔顿、约400道尔顿、约600道尔顿、约800道尔顿或约1000道尔顿中的任一者至约2000道尔顿、约3000道尔顿、约4000道尔顿、约5000道尔顿、约6000 Da或约7000 Da中的任一者,或其中任何子范围或单个值的数均分子量的那些多元醇(例如,聚乙二醇400、聚乙二醇600等)。

[0211] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括增塑剂,诸如但不限于糖醇增塑剂,诸如三醋精、异麦芽酮糖醇、麦芽糖醇、木糖醇、赤藓糖醇、阿东糖醇、半乳糖醇、季戊四醇或甘露糖醇;或多元醇增塑剂,诸如双甘油、乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、四乙二醇、二丙二醇、高达10,000 MW的聚乙二醇、新戊二醇、丙二醇、1,3-丙二醇、2-甲基-1,3-丙二醇、三羟甲基丙烷、聚醚多元醇、乙醇胺;以及它们的混合物。其他示例性增塑剂也可以包括但不限于低分子量聚合物、低聚物、共聚物、油、小有机分子、具有脂族羟基的低分子量多元醇、酯型增塑剂、乙二醇醚、聚(丙二醇)、多嵌段聚合物、单嵌段聚合物、柠檬酸酯型增塑剂和三醋精。此类增塑剂可以包括1,2-丁二醇、2,3-丁二醇、苯乙二醇、单丙二醇单异丙醚、丙二醇单乙醚、乙二醇单乙醚、二乙二醇单乙醚、山梨糖醇乳酸酯、乳酸乙酯、乳酸丁酯、

乙醇酸乙酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸乙酰基三丁酯、柠檬酸三乙酯、单硬脂酸甘油酯、聚山梨醇酯80、柠檬酸乙酰基三乙酯、柠檬酸三丁酯和乙醇酸烯丙酯,以及它们的混合物。

[0212] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括增塑剂,诸如但不限于磷酸酯;邻苯二甲酸酯;酰胺类;矿物油;脂肪酸和酯;脂肪醇、植物油和氢化植物油,包括乙酰化氢化棉籽甘油酯和乙酰化氢化大豆油甘油酯;柠檬酸乙酰基三丁酯、柠檬酸乙酰基三乙酯、蓖麻油、二乙酰化单甘油酯、二丙二醇水杨酸甘油酯、椰油酸甘油酯、单乙酰化单甘油酯和双乙酰化单甘油酯、硝基苯、二硫化碳、f1-水杨酸萘酯、邻苯二甲酰乙醇酸酯(phthalyl glycolate)、邻苯二甲酸二辛酯;山梨糖醇、山梨糖醇甘油三柠檬酸酯;蔗糖八乙酸酯; $\alpha$ -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯、磷酸酯;邻苯二甲酸酯;酰胺类;矿物油;脂肪酸和酯;脂肪醇;以及植物油、脂肪醇,包括鲸蜡硬脂醇、鲸蜡醇、硬脂醇、油醇和肉豆蔻醇;松香酸甲酯、柠檬酸乙酰基三丁酯、柠檬酸乙酰基三乙酯、己二酸二异辛酯、油酸戊酯、蓖麻油酸丁酯、苯甲酸苄酯、脂肪酸的丁酯和乙二醇酯、丁基二甘醇碳酸酯、油酸丁酯、硬脂酸丁酯、己二酸二( $\beta$ -甲氧基乙酯)、癸二酸二丁酯、酒石酸二丁酯、己二酸二异丁酯、己二酸二己酯、三乙二醇二( $\beta$ -乙基丁酸酯)、聚乙二醇二(2-乙基己酸酯)、二乙二醇单月桂酸酯、单体聚乙二醇酯、氢化松香甲酯、油酸甲氧基乙酯、硬脂酸丁氧基乙酯、丁基邻苯二甲酰基乙醇酸丁酯(butyl phthalyl butyl glycolate)、三丁酸甘油酯、三乙二醇二壬酸酯、 $\beta$ -(对叔戊基苯氧基)乙醇、 $\beta$ -(对叔丁基苯氧基)乙醇、 $\beta$ -(对叔丁基苯氧基乙基)乙酸酯、双( $\beta$ -对叔丁基苯氧基二乙基)醚、樟脑、Cumar W-1、Cumar MH-1、Cumar V-1、邻苯二甲酸二戊酯、(二戊基苯氧基)乙醇、二苯醚、工业氢化松香醇、beckolin、六氢氯化苯(benzene hexahydrochlone)、Clorafin 40、Piccolastic A-5、Piccalastic A-25、Flexol B-400、甘油 $\alpha$ -甲基 $\alpha$ -苯基醚、氯化萘、HB-40、邻苯二甲酸单戊酯、Nevillac 10邻硝基联苯和Paracril 26。

[0213] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括增塑剂,诸如但不限于糖醇增塑剂,诸如异麦芽酮糖醇、麦芽糖醇、山梨糖醇、木糖醇、赤藓糖醇、阿东糖醇、半乳糖醇、季戊四醇或甘露糖醇;或多元醇增塑剂,诸如甘油、双甘油、乙二醇、二乙二醇、三乙二醇、四乙二醇、二丙二醇、高达10,000 MW的聚乙二醇、新戊二醇、丙二醇、1,3-丙二醇、2-甲基-1,3-丙二醇、三羟甲基丙烷、聚醚多元醇、乙醇胺;以及它们的混合物。其他示例性增塑剂可以包括但不限于低分子量聚合物、低聚物、共聚物、油、小有机分子、具有脂族羟基的低分子量多元醇、酯型增塑剂、乙二醇醚、聚(丙二醇)、多嵌段聚合物、单嵌段聚合物、柠檬酸酯型增塑剂和三醋精。此类增塑剂可以包括1,2-丁二醇、2,3-丁二醇、苯乙二醇、单丙二醇单异丙醚、丙二醇单乙醚、乙二醇单乙醚、二乙二醇单乙醚、山梨糖醇乳酸酯、乳酸乙酯、乳酸丁酯、乙醇酸乙酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸乙酰基三丁酯、柠檬酸三乙酯、单硬脂酸甘油酯、聚山梨醇酯80、柠檬酸乙酰基三乙酯、柠檬酸三丁酯和乙醇酸烯丙酯,以及它们的混合物。

[0214] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括芳香剂,诸如但不限于天然和/或合成芳香剂原料。例如,油溶性香料油,其可以或可以不与水溶性香料油混合。油溶性香料材料是天然的或天然相同的精油,诸如橙油、薰衣草油、松油、桉树油、柠檬油、丁香叶、薄荷油、雪松油、迷迭香油、香柠檬油、杂薰衣草油、广藿香油、甘菊油、茉莉油、穗花油、玫瑰油、香根草油、小茴香油、大茴香油、百里香油、锳油、薄荷醇和马郁兰油。动物芳香

剂例如是麝香、海狸香、aber或麝猫香(zibet)。精炼香精(Spagyric essences)也是本领域已知的。它们是通过将某些草药进行发酵,然后加工成最终产品来制备的。合成芳香剂成分是例如合成精油,诸如由单一化合物组成的合成精油,诸如芳樟醇、松油醇、橙花醇、香茅醛、苯甲醛、肉桂醛、香草醛、乙基香草醛或甲基苯乙酮。芳香剂物质也可以是合成的油溶性芳香油,其选自由芳香烃、醇、酮、醛、醚、酯、多烯衍生物组成的常见组。可以使用的其他芳香剂在诸如以下的参考文献和数据库中进行了编目和描述:S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*,第I卷和第II卷(1960, 1969;2000年再版);*Allured's Flavor and Fragrance Materials* (2005);以及由美国芳香剂材料研究所(Research Institute for Fragrance Materials)维护的数据库[www.rifm.org](http://www.rifm.org)。

[0215] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括香料油。合适的香料油包括天然和合成芳香剂的混合物。天然芳香剂是从以下中提取的:花朵(百合、薰衣草、玫瑰、茉莉、橙花、依兰)、茎和叶(天竺葵、广藿香、苦橙叶)、果实(茴香、芫荽、小茴香、杜松)、果皮(佛手柑、柠檬、橙子)、根(肉豆蔻、当归、芹菜、小豆蔻、木香、鸢尾花、菖蒲)、木材(松木、檀香、愈创木、雪松、紫檀)、药草和草(龙蒿、柠檬草、鼠尾草、百里香)、针叶和树枝(云杉、冷杉、松树、矮松)、树脂和香脂(白松香、榄香脂、安息香、没药(myrrh)、乳香、欧泡脂(opoponax))。典型的合成芳香剂化合物是酯、醚、醛、酮、醇和烃类型的产品。酯类芳香剂化合物是例如乙酸苄酯、异丁酸苯氧基乙酯、乙酸对叔丁基环己酯、乙酸芳樟酯、乙酸二甲苄基甲醇酯、乙酸苯乙酯、苯甲酸芳樟酯、甲酸苄酯、乙基-甲基苯基甘氨酸酯、环己基丙酸烯丙酯、丙酸苏合香酯和水杨酸苄酯。醚类包括例如苄基乙基醚,醛类包括例如具有8至18个碳原子的直链烷醛、柠檬醛、香茅醛、香茅氧基乙醛、仙客来醛、羟基香茅醛、铃兰醛和波洁洪醛,并且酮类包括例如紫罗兰酮、 $\alpha$ -异甲基紫罗兰酮和甲基柏木酮,醇类包括茴香脑、香茅醇、丁香酚、异丁香酚、香叶醇、芳樟醇、苯乙醇和松油醇,并且烃类主要包括萜烯和香脂。

[0216] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括挥发性相对低的精油,其主要用作芳香组分,也适合用作香料油,例如鼠尾草油、甘菊油、丁香油、蜂花油、薄荷油、肉桂叶油、椴树花油、杜松子油、香根草油、乳香油、格蓬油(galbanum oil)、金莲花油(labolanum oil)和杂薰衣草油。其他合适的油包括单独或呈混合物的形式的佛手柑油、二氢月桂烯醇、铃兰醛、新铃兰醛、香茅醇、苯乙醇、 $\alpha$ -己基肉桂醛、香叶醇、苄基丙酮、仙客来醛、芳樟醇、乙氧基甲氧基环十一烷(boisambrene forte)、降龙涎香醚(ambroxan)、吡啶、二氢茉莉酮酸甲酯(hedione)、sandelice、柠檬油、橘子油、橙油、异戊基羟乙酸烯丙基酯(allyl amyl glycolate)、cyclovertal、薰衣草油、快乐鼠尾草精油(clary sage oil)、 $\beta$ -大马酮、波旁香叶油(geranium oil bourbon)、水杨酸环己酯、甲基雪松酮(Vertofix coeur)、龙涎酮(iso-E-super)、Fixolide NP、橡苔(evernyl)、 $\gamma$ -甲基紫罗兰酮(iraldein gamma)、苯乙酸、乙酸香叶酯、乙酸苄酯、玫瑰醚(rose oxide)、romilat、依罗酯(irotyl)和2-叔丁基环己基乙基碳酸酯(floramat)。

[0217] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括防腐剂。如本文所用的术语“防腐剂”是指通过延缓或防止风味、气味、颜色、质地、外观、治疗价值或安全性的恶化来延长剂型的储存期限的剂。防腐剂不需要提供导致部分或完全微生物细胞破坏或丧失能力的致命的、不可逆的作用。杀菌剂、消毒杀菌剂、消毒剂、杀孢子剂、杀病毒剂和杀结核

剂提供了这种不可逆的作用模式,有时称为“杀菌”作用。相比之下,防腐剂可以提供可逆的抑制或抑菌作用,因为如果防腐剂被去除,则目标微生物可以恢复繁殖。防腐剂和消毒杀菌剂之间的主要区别主要涉及作用方式(防腐剂阻止生长而不是杀死微生物体)和暴露时间(防腐剂的作用时间为几天到几个月,而消毒杀菌剂的作用时间最多为几分钟)。合适的防腐剂包括但不限于苯氧乙醇、对羟基苯甲酸酯、戊二醇和山梨酸的溶液,以及银络合物。

[0218] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括着色剂,诸如但不限于颜色,例如白色、黑色、黄色、蓝色、绿色、粉色、红色、橙色、紫色、靛蓝和棕色。

[0219] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括碱化剂,诸如但不限于氧化镁、氢氧化铵、氢氧化钠、碳酸钠、柠檬酸钠、磷酸三钠和/或磷酸二钠。

[0220] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括润滑剂/脱模剂,诸如但不限于脂肪酸及其盐、脂肪醇、脂肪酯、脂肪胺、脂肪胺乙酸酯和脂肪酰胺。其他合适的润滑剂可以包括但不限于山嵛酸甘油酯(Compritol™ 888)、金属硬脂酸盐(例如,硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂酸钠)、硬脂酸、氢化植物油(例如,Sterotex™)、滑石、蜡(诸如蜂蜡和巴西棕榈蜡)、二氧化硅、气相二氧化硅、胶体二氧化硅、硬脂酸钙、长链脂肪醇、硼酸、苯甲酸钠和乙酸钠、氯化钠、DL-亮氨酸、聚乙二醇(例如,Carbowax™ 4000和Carbowax™ 6000)、油酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、月桂基硫酸酯钠、硬脂酰富马酸钠(Pruv™)、月桂基硫酸酯镁、硬脂酸、硬脂醇、矿物油、石蜡、微晶纤维素、甘油、丙二醇以及它们的组合。

[0221] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括稀释剂,诸如但不限于乳糖USP、乳糖USP(无水)、乳糖USP(喷雾干燥)、淀粉USP、可直接压缩的淀粉、甘露糖醇USP、山梨糖醇、右旋糖一水合物、微晶纤维素NF、磷酸氢钙二水合物NF、蔗糖基稀释剂、糖果糖、一碱式硫酸钙一水合物、硫酸钙二水合物NF、乳酸钙三水合物颗粒NF、葡萄糖结合剂NF(例如,Emdex™)、右旋糖(例如,Cerelose™)、肌醇、水解谷物固体(诸如Maltrons™和Mor-Rex™)、直链淀粉、粉状纤维素(例如,Elcema™)、碳酸钙、甘氨酸、膨润土、聚乙烯吡咯烷酮等。

[0222] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括油和脂肪,诸如但不限于杏仁油、摩洛哥坚果油、鳄梨油、芥花籽油、腰果油、蓖麻油、可可脂、椰子油、菜籽油、玉米油、棉籽油、葡萄籽油、榛子油、大麻油、羟基化卵磷脂、卵磷脂、亚麻籽油、澳洲坚果油、芒果脂、马尼拉油、蒙古坚果油、橄榄油、棕榈仁油、棕榈油、花生油、山核桃油、紫苏油、松子油、开心果油、罂粟籽油、南瓜籽油、米糠油、红花油、芝麻油、牛油树脂、大豆油、葵花籽油、核桃油和西瓜籽油。可以在PVA壳的填充物中的其他油和脂肪可以包括但不限于鱼油( $\omega$ -3),磷虾油(crill oil),动物或植物脂肪(例如呈它们的氢化形式),C12-脂肪酸、C14-脂肪酸、C16-脂肪酸、C18-脂肪酸、C20-脂肪酸和C22-脂肪酸的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯。

[0223] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括植物蛋白(诸如向日葵蛋白、大豆蛋白、棉籽蛋白、花生蛋白、葡萄籽蛋白)、乳清蛋白、乳清蛋白分离物、血液蛋白、卵蛋白、丙烯酸化的蛋白、水溶性多糖(诸如海藻酸盐、角叉菜胶、瓜尔胶、琼脂、黄原胶、结冷胶、阿拉伯树胶和相关树胶(印度树胶、刺梧桐胶、黄蓍胶)、果胶)、纤维素的水溶性衍生物:烷基纤维素、羟烷基纤维素和羟烷基烷基纤维素(诸如甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素)、纤维素酯和羟烷基纤维素酯(诸如醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、羟丙基甲基纤维素

(HPMC)；羧基烷基纤维素、羧基烷基烷基纤维素、羧基烷基纤维素酯(诸如羧甲基纤维素及其碱金属盐)；水溶性合成聚合物,诸如聚丙烯酸、聚丙烯酰胺和聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸、聚甲基丙烯酰胺和聚甲基丙烯酸酯、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、PVY/乙酸乙烯酯共聚物和聚巴豆酸(polycrotonic acid)；还适合的是邻苯二甲酸化的明胶、明胶琥珀酸酯(gelatin succinate)、交联明胶、虫胶、淀粉的水溶性化学衍生物,具有以下基团的阳离子改性的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯:例如叔氨基或季氨基,诸如需要时可以被季铵化的二乙基氨基乙基;以及其他类似聚合物;无机填料,诸如镁铝、硅、钛等的氧化物。

[0224] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括疏水性材料,包括但不限于可消化的长链( $C_8$ - $C_{50}$ ,尤其是 $C_{12}$ - $C_{40}$ )、取代或未取代的烃如天然或合成蜡(诸如蜂蜡、糖蜡(glycowax)、蓖麻蜡和巴西棕榈蜡)、脂肪醇(诸如月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、鲸蜡醇或优选鲸蜡硬脂醇);脂肪酸,包括但不限于中链脂肪酸(诸如辛酸、癸酸、己酸、月桂酸、油酸、亚油酸)的单甘油二酯、中链甘油三酯、脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯(甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯)、氢化脂肪、烃、普通蜡、硬脂酸、硬脂醇以及具有烃骨架的疏水性和亲水性材料。

[0225] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚亚烷基氧化物、聚丙烯酸、纤维素、纤维素醚、纤维素酯、纤维素酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚羧酸和盐、乙酸、辛酸、油酸、聚氨基酸或肽、聚酰胺、聚丙烯酰胺、马来酸/丙烯酸的共聚物、包括淀粉和明胶的多糖、天然树胶如黄原胶和角叉菜胶。例如,聚合物可以选自聚丙烯酸酯和水溶性丙烯酸酯共聚物、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、麦芽糖糊精、聚甲基丙烯酸酯及它们的组合,或者选自聚乙烯醇、聚乙烯醇共聚物和羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物、虫胶、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、纤维素乙酸邻苯二甲酸酯、聚乙烯乙酸邻苯二甲酸酯、PEG-35蓖麻油、辛酰己酰基聚氧乙烯-8甘油酯、二硬脂酸甘油酯以及它们的组合。

[0226] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括表面活性剂,诸如但不限于聚山梨醇酯80-聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯40氢化蓖麻油、聚氧乙烯35蓖麻油、辛酰己酰聚乙二醇甘油酯及它们的组合。

[0227] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括填充剂,诸如但不限于乳糖、微晶纤维素以及它们的组合。

[0228] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括天然树胶(例如,天然植物树胶)。合适的天然树胶包括但不限于瓜尔胶、角豆胶、魔芋胶、黄原胶、菌核胶、阿拉伯树胶、纤维素胶(改性或未改性)或它们的组合。

[0229] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括乳化剂,诸如但不限于PEG-30二聚羟基硬脂酸酯、PEG-4二月桂酸酯、PEG-8二油酸酯、PEG-40脱水山梨糖醇过油酸酯、PEG-7甘油椰油酸酯、PEG-20杏仁甘油酯、PEG-25氢化蓖麻油、甘油硬脂酸酯(和)PEG-100硬脂酸酯、PEG-7橄榄油酸酯、PEG-8油酸酯、PEG-8月桂酸酯、PEG-60杏仁甘油酯、PEG-20甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯、PEG-40硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-80脱水山梨糖

醇月桂酸酯、硬脂醇聚醚-2、硬脂醇聚醚-12、油醇聚醚-2、鲸蜡醇聚醚-2、月桂醇聚醚-4、油醇聚醚-10、油醇聚醚-10/聚氧乙烯10油醚、鲸蜡醇聚醚-10、异硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、油醇聚醚-20、硬脂醇聚醚-20、硬脂醇聚醚-21、鲸蜡醇聚醚-20、异鲸蜡醇聚醚-20、月桂醇聚醚-23、硬脂醇聚醚-100、甘油硬脂酸柠檬酸酯、甘油硬脂酸酯SE（自乳化）、硬脂酸、硬脂酸盐、聚甘油-3-甲基葡萄糖二硬脂酸酯或它们的组合。

[0230] 此外的合适的乳化剂是磷酸酯及其盐，诸如鲸蜡醇磷酸酯 (Amphisol<sup>®</sup> A)、二乙醇胺鲸蜡醇磷酸酯 (Amphisol<sup>®</sup> DEA)、鲸蜡醇磷酸酯钾 (Amphisol<sup>®</sup> K)、鲸蜡硬脂醇硫酸酯钠、甘油油酸酯磷酸酯钠、氢化植物甘油酯类磷酸盐及它们的混合物。此外的合适的乳化剂是脱水山梨糖醇油酸酯、脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇异硬脂酸酯、脱水山梨糖醇三油酸酯、鲸蜡硬脂基葡萄糖苷、月桂基葡萄糖苷、癸基葡萄糖苷、硬脂酰谷氨酸钠、蔗糖多硬脂酸酯和水合聚异丁烯。此外，一种或多种合成聚合物可以用作乳化剂。例如，PVP二十碳烯共聚物、丙烯酸酯/C<sub>10-30</sub>烷基丙烯酸酯交联聚合物、丙烯酸酯/硬脂醇聚醚-20甲基丙烯酸酯共聚物、PEG-22/十二烷基甘醇共聚物、PEG-45/十二烷基甘醇共聚物及它们的混合物。

[0231] 在某些实施方案中，合适的药学上可接受的赋形剂可以包括螯合剂，诸如但不限于乙二胺四乙酸二钠 (EDTA)、二亚乙基三胺五乙酸 (DTPA)、N-(羟乙基)-乙二胺三乙酸 (HEDTA) 和次氨基三乙酸 (NTA)。

[0232] 在某些实施方案中，合适的药学上可接受的赋形剂可以包括脂肪醇，诸如但不限于基于具有6至18个，优选8至10个碳原子的脂肪醇的格尔伯特 (guerbet) 醇，包括鲸蜡醇、硬脂醇、鲸蜡硬脂醇、油醇、辛基十二烷醇、C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub>醇的苯甲酸酯、乙酰化羊毛脂醇等。

[0233] 在某些实施方案中，合适的药学上可接受的赋形剂可以包括脂肪酸的酯，诸如但不限于直链C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>脂肪酸与直链C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub>醇的酯、支链C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>羧酸与直链C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>脂肪醇的酯、直链C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>脂肪酸与支链醇（特别是2-乙基己醇）的酯、羟基羧酸与直链或支链C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>脂肪醇的酯（特别是苹果酸二辛酯）、直链和/或支链脂肪酸与多元醇（例如，丙二醇、二聚体二醇或三聚体三醇）和/或格尔伯特醇的酯，例如己酸、辛酸、2-乙基己酸、癸酸、月桂酸、异十三烷酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸、异硬脂酸、油酸、反油酸、岩芹酸、亚油酸、亚麻酸、桐油酸、花生酸、鳕油酸、山萘酸和芥酸及其工业级混合物（例如在天然脂肪和油的压力去除中、在从Roelen氧化合成中还原醛或在饱和脂肪酸的二聚化时获得）与醇，例如异丙醇、己醇、辛醇、2-乙基己醇、癸醇、月桂醇、异十三醇、肉豆蔻醇、鲸蜡醇、棕榈醇、硬脂醇、异硬脂醇、油醇、反油醇 (elaidyl alcohol)、岩芹醇、亚油醇、亚麻醇、桐醇、花生醇、鳕烯醇、山萘醇、芥醇 (erucyl alcohol) 和巴惟醇 (brassidyl alcohol) 及其工业级混合物（例如，在基于来自Roelen氧化合成的脂肪和油或醛的工业级甲酯的高压氢化中获得，并作为饱和脂肪醇的二聚反应中的单体级分获得）的酯。酯油的另外合适的实例是肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、异硬脂酸异丙酯、油酸异丙酯、硬脂酸正丁酯、月桂酸正己酯、油酸正癸酯、硬脂酸异辛酯、硬脂酸异壬酯、异壬酸异壬酯、2-乙基己基棕榈酸酯、2-己基月桂酸酯、2-己基癸基硬脂酸酯、2-辛基十二烷基棕榈酸酯、油醇油酸酯、油醇芥酸酯、芥醇油酸酯 (erucyl erucate)、芥醇芥酸酯 (erucyl erucate)、鲸蜡硬脂醇辛酸酯、鲸蜡醇棕榈酸酯、鲸蜡醇硬脂酸酯、鲸蜡醇油酸酯、鲸蜡醇山萘酸酯、鲸蜡醇乙酸酯、肉豆蔻醇肉豆蔻酸酯、肉豆蔻醇山萘酸酯、肉豆蔻醇油酸酯、肉豆蔻醇硬脂酸酯、肉豆蔻醇棕榈酸酯、肉豆蔻醇乳酸酯、丙二醇二辛酸酯/癸酸酯、硬脂醇庚酸酯、二异硬脂醇苹果酸酯、羟基硬脂酸辛酯

等。

[0234] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括其他佐剂,诸如但不限于2,6-萘二甲酸二乙基己酯、己二酸二正丁酯、己二酸二(2-乙基己酯)、琥珀酸二(2-乙基己酯)和壬二酸二异十三烷酯(diisotridecyl acelaat),以及二醇酯,诸如乙二醇二油酸酯、乙二醇二异十三酸酯、丙二醇二(2-乙基己酸酯)、丙二醇二异硬脂酸酯、丙二醇二壬酸酯、丁二醇二异硬脂酸酯和新戊二醇二辛酸酯。 $C_6$ - $C_{24}$ 脂肪醇和/或格尔伯特醇与饱和和/或不饱和芳族羧酸(尤其是苯甲酸)的酯, $C_2$ - $C_{12}$ 二羧酸与具有1至22个碳原子的直链或支链醇或具有2至10个碳原子和2至6个羟基的多元醇的酯。

[0235] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括天然或合成的甘油三酯(包括甘油酯和衍生物),诸如但不限于基于 $C_6$ - $C_{18}$ 脂肪酸、通过与其他醇反应而改性的甘油二酯或甘油三酯(辛酸甘油三酯/癸酸甘油三酯、小麦胚芽甘油酯等)。聚甘油的脂肪酸酯(聚甘油-n,诸如聚甘油-4癸酸酯、聚甘油-2异硬脂酸酯等,或者蓖麻油、氢化植物油、甜杏仁油、小麦胚芽油、芝麻油、氢化棉籽油、椰子油、鳄梨油、玉米油、氢化蓖麻油、乳木果油、可可脂、大豆油、貂油、葵花籽油、红花油、澳洲坚果油、橄榄油、氢化牛脂、杏仁油、榛子油、琉璃苣油等。另外的合适的赋形剂包括蜡,包括长链酸和醇的酯以及具有蜡样性质的化合物,例如巴西棕榈蜡、蜂蜡(白色或黄色)、羊毛脂蜡、小烛树蜡、地蜡(ozokerite)、日本蜡、石蜡、微晶蜡、矿蜡(ceresin)、鲸蜡硬脂醇酯蜡、合成蜂蜡等。还有亲水性蜡,如鲸蜡硬脂醇或偏甘油酯。

[0236] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括珠光蜡,诸如但不限于亚烷基二醇酯,尤其是乙二醇二硬脂酸酯;脂肪酸烷醇酰胺,尤其是椰油脂肪酸二乙醇酰胺;偏甘油酯,尤其是硬脂酸甘油单酯;多价、未取代或羟基取代的羧酸与具有6至22个碳原子的脂肪醇的酯,尤其是酒石酸的长链酯;脂肪物质(例如脂肪醇、脂肪酮、脂肪醛、脂肪醚和脂肪碳酸酯),其总共具有至少24个碳原子,尤其是月桂基醚和二硬脂基醚;脂肪酸,诸如硬脂酸、羟基硬脂酸或山嵛酸,具有12至22个碳原子的烯烃环氧化物与具有12至22个碳原子的脂肪醇和/或具有2至15个碳原子和2至10个羟基的多元醇的开环产物,以及它们的混合物。

[0237] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括烃油,诸如但不限于矿物油(轻质或重质)、矿脂(黄色或白色)、微晶蜡、链烷烃和异链烷烃化合物、氢化异链烷烃分子如聚癸烯和聚丁烯、氢化聚异丁烯、角鲨烷、异十六烷、异十二烷和来自植物和动物界的其他物质。

[0238] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括硅酮或硅氧烷(有机取代的聚硅氧烷),诸如但不限于二甲基聚硅氧烷,甲基苯基聚硅氧烷,环状硅酮以及氨基、脂肪酸、醇、聚醚、环氧、氟、糖苷和/或烷基改性的硅酮化合物,该硅酮化合物在室温下可以是液体或树脂形式。直链聚硅氧烷、二甲硅油(dimethicone) (Dow Corning 200流体, Rhodia Mirasil DM)、二甲硅油醇(dimethiconol)、环状硅酮流体、环戊硅氧烷挥发物(Dow Corning 345流体)、苯基三甲硅油(phenyltrimethicone) (Dow Corning 556流体)。还合适的是西甲硅油(simethicone),其是平均链长为200至300个二甲基硅氧烷单元的二甲硅油与氢化硅酸盐的混合物。Todd等人对合适的挥发性硅酮的详细调查另外可以见于Cosm. Toil. 91, 27 (1976)中。

[0239] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括乳化剂,诸如但不限于羧酸及其盐:钠、钾和铵的碱性皂;钙或镁的金属皂;有机基皂,诸如月桂酸、棕榈酸、硬脂酸和油酸等。烷基磷酸酯或磷酸酯、酸式磷酸酯、磷酸二乙醇胺、鲸蜡醇磷酸酯钾。乙氧基化羧酸或聚乙二醇酯、PEG-n酰化物。具有8至22个碳原子的直链脂肪醇,其由2至30 mol的环氧乙烷和/或0至5 mol的环氧丙烷与具有12至22个碳原子的脂肪酸和在烷基中具有8至15个碳原子的烷基酚支化。脂肪醇聚乙二醇醚,诸如月桂醇聚醚-n、鲸蜡硬脂醇聚醚-n、硬脂醇聚醚-n、油醇聚醚-n。脂肪酸聚乙二醇醚,诸如PEG-n硬脂酸酯、PEG-n油酸酯、PEG-n椰油酸酯。甘油单酯和多元醇酯。1至30 mol环氧乙烷与多元醇的加成产物的C12-C22脂肪酸单酯和二酯。脂肪酸和聚甘油酯,诸如单硬脂酸甘油酯、二异硬脂酰聚甘油-3-二异硬脂酸酯、聚甘油-3-二异硬脂酸酯、三甘油二异硬脂酸酯、聚甘油-2-倍半异硬脂酸酯或聚甘油二聚酸酯(polyglyceryl dimerate)。来自多种这些物质类别的化合物的混合物也是合适的。脂肪酸聚乙二醇酯如单硬脂酸二乙二醇酯、脂肪酸和聚乙二醇酯、脂肪酸和蔗糖酯如蔗糖脂肪酸酯(sucro ester)、甘油和蔗糖酯如蔗糖甘油酯(sucro glyceride)。山梨糖醇和脱水山梨糖醇,具有6至22个碳原子的饱和和不饱和脂肪酸的脱水山梨糖醇单酯和二酯,以及环氧乙烷加成产物。聚山梨醇酯-n系列,脱水山梨糖醇酯,诸如倍半异硬脂酸酯、脱水山梨糖醇、PEG-(6)-异硬脂酸脱水山梨糖醇酯、PEG-(10)-脱水山梨糖醇月桂酸酯、PEG-17-二油酸脱水山梨糖醇酯。葡萄糖衍生物、C8-C22烷基单糖苷和寡糖苷以及优选以葡萄糖作为糖组分的乙氧基化类似物。O/W乳化剂,诸如甲基葡萄糖醇聚醚-20倍半硬脂酸酯、脱水山梨糖醇硬脂酸酯/蔗糖椰油酸酯、甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯、鲸蜡硬脂醇/鲸蜡硬脂基葡萄糖苷。W/O乳化剂,诸如甲基葡萄糖二油酸酯/甲基葡萄糖异硬脂酸酯。硫酸盐和磺化衍生物、二烷基磺基琥珀酸盐、二辛基琥珀酸盐、烷基月桂基磺酸盐、直链磺化石蜡、磺化四丙烯磺酸盐、月桂基硫酸酯钠、月桂基硫酸酯铵和月桂基硫酸乙醇胺盐、月桂基醚硫酸盐、月桂醇聚氧乙烯醚硫酸钠(sodium laureth sulfate)、磺基琥珀酸盐、乙酰基异硫氰酸盐、烷醇酰胺硫酸盐、牛磺酸、甲基牛磺酸、咪唑硫酸盐。聚硅氧烷/聚烷基/聚醚共聚物和衍生物、二甲硅油、共聚醇(copolyol)、硅酮聚亚乙基氧化物共聚物、硅酮二醇共聚物。丙氧基化或POE-n酯(Merxapols)、泊拉沙姆(Polaxamers)或聚(氧乙烯)m-嵌段-聚(氧丙烯)n-嵌段(氧乙烯)。分子中带有至少一个季铵基团和至少一个羧酸根和/或磺酸根基团的两性离子表面活性剂。特别合适的两性离子表面活性剂是甜菜碱,诸如N-烷基-N,N-二甲基甘氨酸铵、椰油烷基二甲基甘氨酸铵、N-酰基氨基丙基-N,N-二甲基甘氨酸铵、椰油酰基氨基丙基二甲基甘氨酸铵和2-烷基-3-羧甲基-3-羟乙基咪唑啉(各自在烷基或酰基中具有8至18个碳原子),以及椰油酰基氨基乙基羟乙基羧甲基甘氨酸盐、N-烷基甜菜碱、N-烷基氨基甜菜碱。烷基咪唑啉、烷基肽、脂氨基酸(lipoaminoacide)、自乳化基质和如K. F. DePolo, A short textbook of cosmetology,第8章,表8-7,第250-251页中描述的化合物。

[0240] 合适的非离子基质包括但不限于PEG-6蜂蜡(和) PEG-6硬脂酸酯(和)聚甘油-2-异硬脂酸酯、甘油硬脂酸酯(和) PEG-100硬脂酸酯、PEG-5甘油硬脂酸酯、脱水山梨糖醇油酸酯(和)聚甘油-3蓖麻醇酸酯、脱水山梨糖醇硬脂酸酯和蔗糖椰油酸酯、甘油硬脂酸酯和月桂醇聚醚-23、鲸蜡硬脂醇和鲸蜡醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇和聚山梨醇酯60和PEG-150和硬脂酸酯-20、鲸蜡硬脂醇和鲸蜡硬脂基聚葡萄糖苷、鲸蜡硬脂醇和鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇和PEG-40蓖麻油、鲸蜡硬脂醇和PEG-40蓖麻油和鲸蜡硬脂醇硫酸酯钠、硬脂醇和硬脂

醇聚醚-7和硬脂醇聚醚-10、鲸蜡硬脂醇和硬脂醇聚醚-7和硬脂醇聚醚-10、甘油硬脂酸酯和PEG-75硬脂酸酯、丙二醇鲸蜡醇聚醚-3乙酸酯、丙二醇异鲸蜡醇聚醚-3乙酸酯、鲸蜡硬脂醇和鲸蜡醇聚醚-12和油醇聚醚-12、PEG-6硬脂酸酯和PEG-32硬脂酸酯、PEG-6硬脂酸酯和鲸蜡醇聚醚-20和硬脂醇聚醚-20、PEG-6硬脂酸酯和鲸蜡醇聚醚-20以及甘油硬脂酸酯和硬脂醇聚醚-20、甘油硬脂酸酯和鲸蜡硬脂醇聚醚-20。

[0241] 合适的阴离子碱性基质包括但不限于PEG-2硬脂酸酯SE、甘油硬脂酸酯SE、丙二醇硬脂酸酯。阴离子酸性基质,诸如鲸蜡硬脂醇和鲸蜡硬脂醇硫酸酯钠、鲸蜡硬脂醇和月桂基硫酸酯钠、三(月桂醇聚醚-4)磷酸酯(trilane-4 phosphate)和乙二醇硬脂酸酯和PEG-2硬脂酸酯、甘油硬脂酸酯和月桂基硫酸钠。阳离子酸性基质,诸如鲸蜡硬脂醇和十六烷基三甲基溴化铵(cetrimonium bromide)。

[0242] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括佐剂和添加剂,诸如但不限于表面活性剂、加脂剂(super-fattening agent)、稠度调控剂、增稠剂、聚合物、稳定剂、生物活性成分、溶胀剂、进一步的UV光防护因子、抗氧化剂、水溶助长剂(hydrotropic agent)、防腐剂、自晒黑剂、增溶剂、香料油、着色剂、抑菌剂等。

[0243] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括加脂剂,诸如但不限于羊毛脂和卵磷脂,以及聚乙氧基化或乙酰化的羊毛脂和卵磷脂衍生物、多元醇脂肪酸酯、甘油单酯和脂肪酸烷醇酰胺,后者同时充当泡沫稳定剂。

[0244] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括表面活性剂,诸如但不限于脂肪醇聚乙二醇醚硫酸盐、单甘油酯硫酸盐、单烷基磺基琥珀酸盐和/或二烷基磺基琥珀酸盐、脂肪酸羟乙基磺酸盐、脂肪酸肌氨酸盐、脂肪酸牛磺酸盐、脂肪酸谷氨酸盐、 $\alpha$ -烯炔磺酸盐、醚羧酸、烷基低聚葡萄糖苷、脂肪酸葡萄糖酰胺、烷基酰胺基甜菜碱和/或蛋白质脂肪酸缩合产物,后者优选基于小麦蛋白。

[0245] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括稠度调控剂/增稠剂和流变改性剂,诸如但不限于二氧化硅、硅酸镁、硅酸铝、多糖或其衍生物,例如透明质酸、黄原胶、瓜尔胶、琼脂、海藻酸盐、角叉菜胶、结冷胶、果胶或改性纤维素如羟基纤维素、羟丙基甲基纤维素。此外,聚丙烯酸酯或网状丙烯酸的均聚物和聚丙烯酰胺、卡波姆(carbomer)(CARBOPOL型号980、981、1382、ETD 2001、ETD2020、ULTREZ 10)或SALCARE系列,诸如SALCARE SC80(硬脂醇聚醚-10烯丙醚/丙烯酸酯共聚物)、Salcare SC81(丙烯酸酯共聚物)、Salcare SC91和Salcare AST(丙烯酸钠共聚物/PPG-1十三烷醇聚醚-6)、SEPIGEL 305(聚丙烯酰胺/月桂醇聚醚-7)、SIMULGEL NS和SIMULGEL EG(丙烯酸羟乙酯/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物)、STABILEN 30(丙烯酸酯/异癸酸乙烯酯交联聚合物)、PEMULEN TR-1(丙烯酸酯/丙烯酸C10-30烷基酯交联聚合物)、LUVIGEL EM(丙烯酸钠共聚物)、ACULYN 28(丙烯酸酯/山嵛醇聚醚-25甲基丙烯酸酯共聚物)等。

[0246] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括聚合物,诸如但不限于阴离子、两性离子、两性和非离子聚合物。需要考虑到例如乙酸乙烯酯/巴豆酸共聚物、乙炔基吡咯烷酮/丙烯酸乙酯共聚物、乙酸乙烯酯/马来酸丁酯/丙烯酸异冰片酯共聚物、甲基乙炔基醚/马来酸酐共聚物及其酯、未交联的聚丙烯酸和与多元醇交联的聚丙烯酸、丙烯酰氨基丙基-三甲基氯化铵/丙烯酸酯共聚物、辛基丙烯酰胺/甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯/甲基丙烯酸2-羟丙酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、乙炔基吡咯烷酮/乙酸乙

烯酯共聚物、乙烯基吡咯烷酮/甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯/乙烯基己内酰胺三元共聚物以及任选衍生化的纤维素醚和硅酮。此外,可以使用EP 1093796 (第3-8页,第17-68段)中描述的聚合物。

[0247] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括抗氧化剂,诸如但不限于氨基酸(例如,甘氨酸、组氨酸、酪氨酸、色氨酸)及其衍生物、咪唑(例如尿刊酸(urocanic acid))及其衍生物、肽(例如D,L-肌肽、D-肌肽、L-肌肽及其衍生物(例如,鹅肌肽))、类胡萝卜素、胡萝卜素、番茄红素及其衍生物、绿原酸及其衍生物、硫辛酸及其衍生物(例如二氢硫辛酸)、金硫代葡萄糖、丙基硫氧嘧啶和其他硫醇(例如,硫氧还蛋白、谷胱甘肽、半胱氨酸、胱氨酸、胱胺及其糖酯、N-乙酰酯、甲酯、乙酯、丙酯、戊酯、丁酯、月桂酯、棕榈酰酯、油烯酯、亚油酯、胆固醇酯和甘油酯)以及其盐、硫代二丙酸二月桂酯、硫代二丙酸二硬脂基酯、硫代二丙酸及其衍生物(酯、醚、肽、脂质、核苷酸、核苷和盐)以及亚砷亚胺(sulfoximine)化合物(例如丁硫氨酸亚砷亚胺、高半胱氨酸亚砷亚胺、丁硫氨酸砷、戊硫氨酸亚砷亚胺、己硫氨酸亚砷亚胺、庚硫氨酸亚砷亚胺),以及(金属)螯合剂(例如羟基脂肪酸、棕榈酸、植酸、乳铁蛋白)、羧基酸(例如柠檬酸、乳酸、苹果酸)、腐殖酸、胆汁酸、胆汁提取物、胆红素、胆绿素、EDTA、EDDS、EGTA及其衍生物、不饱和脂肪酸及其衍生物(例如亚麻酸、亚油酸、油酸)、叶酸及其衍生物、泛醌和泛醇及其衍生物、维生素C及衍生物(例如抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸磷酸镁、抗坏血酸乙酸酯)、生育酚及衍生物(例如维生素E乙酸酯)、维生素A及衍生物(例如维生素A棕榈酸酯)以及安息香树脂的苯甲酸松柏酯、芸香苷酸及其衍生物、糖基芸香苷、阿魏酸、亚糠基葡萄糖醇、肌肽、丁基羟甲苯、丁基羟基茴香醚、去甲二氢愈创木酸、三羟基丁酰苯、尿酸及其衍生物、甘露糖及其衍生物、超氧化物歧化酶、N-[3-(3,5-二叔丁基-4-羟苯基)丙酰基]磺胺苯酸(及其盐,例如二钠盐)、硒及其衍生物(例如蛋氨酸硒)、二苯乙烯及其衍生物(例如二苯乙烯氧化物、反式二苯乙烯氧化物)以及那些提及的活性成分的根据本发明合适的衍生物(盐、酯、醚、糖、核苷酸、核苷、肽和脂质)。也可以提及HALS (=“受阻胺光稳定剂”)化合物。

[0248] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括水溶助长剂,诸如但不限于乙氧基化或非乙氧基化的碳原子数较少的一元醇、二元醇或多元醇或它们的醚(例如乙醇、异丙醇、1,2-二丙二醇、丙二醇、甘油、乙二醇、乙二醇单乙醚、乙二醇单丁醚、丙二醇单甲醚、丙二醇单乙醚、丙二醇单丁醚、二乙二醇单甲醚;二乙二醇单乙醚、二乙二醇单丁醚以及类似产品)。为此目的考虑的多元醇优选具有2至15个碳原子和至少两个羟基。该多元醇可以进一步含有其他官能团,尤其是氨基,并且/或者可以用氮来改性。典型的实例如下:甘油、亚烷基二醇,例如乙二醇、二乙二醇、丙二醇、丁二醇、己二醇以及平均分子量为100至1000道尔顿的聚乙二醇;本征缩合度(intrinsic degree of condensation)为1.5至10的工业低聚甘油混合物,例如双甘油含量为40至50重量%的工业双甘油混合物;羟甲基化合物,尤其诸如三羟甲基乙烷、三羟甲基丙烷、三羟甲基丁烷、季戊四醇和季戊四醇;低级烷基-葡萄糖苷,尤其是在烷基中具有1至8个碳原子的那些,例如甲基葡萄糖苷和丁基葡萄糖苷;具有5至12个碳原子的糖醇,例如山梨糖醇或甘露糖醇;具有5至12个碳原子的糖,例如葡萄糖或蔗糖;氨基糖,例如葡萄糖胺;二醇胺,诸如二乙醇胺或2-氨基-1,3-丙二醇。

[0249] 在某些实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂可以包括防腐剂,诸如但不限于对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、苯扎氯

铵、2-溴-2-硝基-丙烷-1,3-二醇、脱氢乙酸、二偶氮烷基脲、2-二氯-苄醇、DMDM乙内酰脲、甲醛溶液、甲基二溴戊二腈 (Methyldibromoglutanitrile)、苯氧乙醇、羟甲基甘氨酸钠、咪唑烷基脲、三氯生 (Triclosan) 以及在以下参考文献中列出的此外的物质类别: K. F. DePolo-A short textbook of cosmetology, 第7章, 表7-2、7-3、7-4和7-5, 第210-219页。

[0250] 在某些实施方案中, 合适的药学上可接受的赋形剂可以包括细菌抑制剂, 诸如但不限于2,4,4'-三氯-2'-羟基二苯醚、氯己定 (1,6-二(4-氯苯基-双胍基)己烷) 或TCC (3,4,4'-三氯碳酰替苯胺)。大量的芳族物质和醚油 (ethereal oil) 也具有抗微生物特性。典型的实例是丁香油、薄荷油和百里香油中的活性成分丁香子酚、薄荷醇和百里酚。关注的天然除臭剂是存在于莱檬花油中的萜烯醇金合欢醇 (3,7,11-三甲基-2,6,10-十二碳三烯-1-醇)。甘油单月桂酸酯也被证明是一种抑菌剂。

[0251] 在某些实施方案中, 本文所述的药物组合物中可以包含 (单独或累积) 药学上可接受的赋形剂, 其浓度范围为基于组合物的总重量计约5重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%或约50重量%中的任一者至约55重量%、约60重量%、约65重量%、约70重量%、约75重量%、约80重量%、约85重量%、约90重量%、约95重量%或约99重量%中的任一者或其中的任何子范围或单个值。

#### [0252] 制备方法

[0253] 在某些实施方案中, 本公开涉及一种制备本文所述的任何鼻腔组合物的方法。在某些实施方案中, 该方法包括将治疗有效量的本文所公开的化合物与一种或多种鼻腔药学上可接受的赋形剂组合, 并将该制剂包含在适用于鼻腔递送的容器或装置中。

#### [0254] 另外的活性剂和实施方案

[0255] 在某些实施方案中, 本发明涉及一种治疗阿片类用药过量或预防性治疗阿片类用药过量的方法, 其包括向有需要的患者施用阿片受体拮抗剂和 (例如, 式I的) 呼吸刺激剂

[0256] 在另一方面, 本发明涉及一种鼻腔药物组合物或体系 (装置中的制剂), 其包含阿片受体拮抗剂和 (例如, 式I的) 呼吸刺激剂的组合, 其中该组合以有效量治疗或预防性治疗有需要的患者的阿片类用药过量。

[0257] 在某些实施方案中, 本发明涉及一种治疗阿片类戒断症状或预防性治疗阿片类戒断症状的方法, 其包括向有需要的患者施用阿片受体拮抗剂和 (例如, 式I的) 呼吸刺激剂。

[0258] 在另一方面, 本发明涉及一种鼻腔药物组合物或体系 (装置中的制剂), 其包含阿片受体拮抗剂和 (例如, 式I的) 呼吸刺激剂的组合, 其中该组合以有效量治疗或预防性治疗有需要的患者的阿片类戒断症状。

[0259] 在一个具体方面, 阿片样拮抗剂选自由以下项组成的组: 纳曲酮、纳洛酮、纳美芬和其药学上可接受的盐。

[0260] 在一个方面, 拮抗剂与呼吸刺激剂的重量比可以为约1:9至约9:1、约1:7至约7:1、约1:5至约5:1或约1:3至约3:1。

[0261] 在鼻制剂的一些方面, 呼吸刺激剂和任选的拮抗剂的药物组合物包括一种或多种选自水、NaCl、苯扎氯铵、依地酸钠、依地酸二钠和盐酸的赋形剂。

[0262] 在鼻制剂的一些方面, 药物组合物还包含水、NaCl、苯扎氯铵、依地酸二钠和盐酸。

[0263] 在鼻制剂的一些方面, 药物组合物还包含: 等渗剂; 防腐剂; 稳定剂; 一定量的足

以达到pH或3.5-5.5的酸;和一定量的水。

[0264] 在鼻制剂的一些方面,药物组合物包含:约0.2 mg至约1.2 mg的等渗剂;约0.005 mg至约0.015 mg的防腐剂;约0.1 mg至约0.5 mg的稳定剂;一定量的足以达到pH或3.5-5.5的酸;和一定量的水。

[0265] 在鼻制剂的一些方面,等渗剂为NaCl;防腐剂为苯扎氯铵;稳定剂为依地酸二钠;并且酸为盐酸。

[0266] 在鼻制剂的一些方面,所述药物组合物包含:约0.74 mg NaCl;约0.01 mg苯扎氯铵;约0.2 mg依地酸二钠;一定量的足以达到pH或3.5-5.5的盐酸;和一定量的水。

[0267] 在鼻制剂的一个方面,拮抗剂为纳洛酮,其量相当于约4 mg至约10 mg的盐酸纳洛酮。在一些方面,所述治疗有效量相当于选自约2 mg盐酸纳洛酮、约4 mg的盐酸纳洛酮和约8 mg盐酸纳洛酮的量。

[0268] 在鼻制剂的一些方面,纳洛酮的量相当于约2 mg的盐酸纳洛酮。在鼻制剂的一些方面,纳洛酮的量相当于约4 mg的盐酸纳洛酮。在鼻制剂的一些方面,纳洛酮的量相当于约8 mg的盐酸纳洛酮。在鼻制剂的一些方面,纳洛酮的量相当于约3.4 mg的盐酸纳洛酮。

[0269] 在鼻制剂的一些方面,纳洛酮的量为约2.2 mg至约13.2 mg的盐酸纳洛酮二水合物。在鼻制剂的一些方面,纳洛酮的量为约4.4 mg至约11 mg的盐酸纳洛酮二水合物。在一些方面,纳洛酮的量为选自约2.2 mg盐酸纳洛酮二水合物、约4.4 mg的盐酸纳洛酮二水合物和约8.8 mg盐酸纳洛酮二水合物的量。在鼻制剂的一些方面,纳洛酮的量为约2.2 mg的盐酸纳洛酮二水合物。在鼻制剂的一些方面,纳洛酮的量为约4.4 mg的盐酸纳洛酮二水合物。在鼻制剂的一些方面,纳洛酮的量为约8.8 mg的盐酸纳洛酮二水合物。

[0270] 在鼻制剂的一些方面,药物组合物包含:约0.2 mg至约1.2 mg的等渗剂;约0.005 mg至约0.015 mg的防腐剂;约0.1 mg至约0.5 mg的稳定剂;一定量的足以达到pH或3.5-5.5的酸;和一定量的水。

[0271] 在鼻制剂的一些方面,等渗剂为NaCl;防腐剂为苯扎氯铵;稳定剂为依地酸二钠;并且酸为盐酸。

[0272] 在鼻制剂的一些方面,所述药物组合物包含:约0.74 mg NaCl;约0.01 mg苯扎氯铵;约0.2 mg依地酸二钠;一定量的足以达到pH或3.5-5.5的盐酸;和一定量的水。

[0273] 作为治疗用药过量的受试者的滥用药物可以为阿片样物质,例如吗啡;可待因;蒂巴因;东罂粟碱;二乙酰吗啡;2,4-二硝基苯基吗啡;亚甲基二氧基二甲基安非他明;氯代纳曲胺(chlomaltrexamine);二氢吗啡;氢吗啡醇;尼可吗啡;二丙酰基吗啡;地素吗啡;乙酰基丙酰基吗啡;甲地索啡;N-苯乙基去甲吗啡;14-羟基二氢可待因(RAM-318);7,8-二氢-14-羟基-N-苯乙基去甲吗啡(RAM-378);二苯甲酰基吗啡;二乙酰基二氢吗啡;二苯甲酰基吗啡;6-单乙酰基可待因(6-MAC);乙酰基二氢可待因;二氢可待因;纳布啡;烟酰可待因;烟酰二氢可待因(nicodicodeine);氧化吗啡;1-碘吗啡;吗啡-6-糖醛酸苷(M6G);6-单乙酰基吗啡(6-MAM);去甲可待因;去甲吗啡;N-氧化吗啡(genomorphine);右罗啡烷(DXA);环丙甲吗喃醇;二氢异可待因;福尔可定;麦罗啡;14-肉桂酰氧基可待因酮;14-乙氧基美托酮;14-甲氧基美托酮;14-苯基丙氧基美托酮(PPOM);7-螺茛满基氧基吗啡酮;乙酰基吗啡酮;可待因酮;柯洛吠酮(conorphone);可待因酮肟;醋氢可酮;美托酮;N-苯乙基-14-乙氧基美托

酮;吗啡酮;苜基吗啡;溴化甲基可待因;乙基吗啡;异可待因;氢吗啡酮;氢可酮;羟考酮;羟吗啡酮;戊吗酮;司吗酮;氯吗啡;乙基吗啡;丁丙诺啡;芬太尼; $\alpha$ 甲基芬太尼;阿芬太尼;舒芬太尼;瑞芬太尼;卡吩坦尼;羟甲芬太尼;哌替啶;凯托米酮;去甲安那度尔(desmethylprodine) (MPPP);烯丙罗定;普洛丁;1-甲基-4-苯基-4-丙酰氧基哌啶(PEPAP);丙氧芬;右旋丙氧芬;右旋吗酰胺;贝齐米特;哌肟米特;左啡诺;美沙酮;地匹哌酮;左旋乙酰美沙酮(LAAM);地芬诺辛;地芬诺酯;洛哌丁胺;地佐辛;喷他佐辛;非那佐辛;二氢埃托啡;埃托啡;布托啡诺;纳布啡;左美沙芬;左芬啡烷;去甲左啡诺;奥昔啡烷;非诺啡烷;氟乙基去甲左啡诺(furethylnorlevorphanol);佐尔啡诺;布托啡诺;环丙肟(cyprodime);羟蒂巴酚;7-PET;醋托啡;BU-48;环丙诺啡;降丁丙诺啡(norbuprenorphine);利非他明;美普他酚;帽柱木碱;替利定;曲马多;他喷他多;右旋丙氧吩;内啡肽;脑啡肽;强啡肽;和内啡肽。在一些实施方案中,阿片样物质为羟吗啡酮。在另外的实施方案中,阿片样物质为羟考酮。阿片样物质的上述列表还包括其药学上可接受的盐。

[0274] 在一个具体方面,呼吸刺激剂可以选自由以下项组成的组:多沙普仑、阿米三嗪、式I的化合物和其药学上可接受的盐。

#### [0275] 装置

[0276] 在某些实施方案中,提供了包含本文所述的药物组合物的鼻腔药物递送装置。鼻腔递送的好处包括无针、全身药物递送,尤其是当需要快速吸收和起效时。另外,鼻腔递送可能有助于解决与生物利用度低、吸收缓慢、药物降解和胃肠道不良事件(AE)相关的问题,并避免肝脏中的首过代谢。

[0277] 液体鼻制剂可以为水溶液、悬浮液或乳液。在某些喷雾泵系统中,可包含抗微生物防腐剂以保持微生物稳定性。

[0278] 在某些实施方案中,本文公开的鼻制剂可以为计量喷雾泵。

[0279] 泵可以递送例如0.05 mL至约0.5 mL或约0.1 mL。在某些实施方案中,制剂包括防腐剂,并且在其他实施方案中,制剂不包括防腐剂。在某些实施方案中,本发明的喷雾泵用空气代替喷出的液体,因此包括防腐剂以防止污染。在其他实施方案中,系统使用可收缩袋、可移动活塞或压缩气体来补偿喷出的液体体积。具有补偿喷出的液体体积的可收缩袋和可移动活塞的解决方案提供了另外的优点,即它们可以倒置喷出,而没有将空气吸入汲取管中并危及后续喷射的风险。这可能对一些患者卧床不起并建议低头使用的产品有用。另一种方法是通过无菌空气过滤器过滤代替喷出的液体的空气。另外,一些系统在顶端具有球阀,以防止涂抹器顶端内的液体被污染。

[0280] 在某些实施方案中,定量喷雾泵需要灌注和一定程度的过量填充以保持标记数量的剂量的剂量一致性。在其他实施方案中,单剂量或双剂量喷雾装置是优选的。

[0281] 在某些实施方案中,系统是最终灭菌的。产品可以在受控的环境中填充和密封以最大限度地减少过程中产品的微生物和颗粒含量并有助于确保后续灭菌过程的成功。在某些实施方案中,然后对最终容器中的产品进行灭菌处理,诸如加热或辐照。在无菌工艺中,药品、容器和封闭物可以首先分别进行适当的灭菌方法,然后放在一起。

#### [0282] 药效学

[0283] 在一些实施方案中,在包括递送治疗有效量的呼吸刺激剂和任选的拮抗剂的治疗

后,患者在至少约半小时、至少约1小时、至少约2小时、至少约3小时、至少约4小时、至少约6小时或至少约8小时内没有呼吸抑制。

[0284] 在一些实施方案中,所述装置为双剂量装置,其中第一体积的药物组合物存在于第一储器中,并且第二体积的药物组合物存在于第二储器中,并且其中基本上通过第一次驱动装置进入患者的第一鼻孔以及第二次驱动装置进入患者的同一鼻孔或第二鼻孔来递送治疗有效量。

[0285] 在具有两种药剂的某些实施方案中,双剂量装置中的每种制剂可以组合在两个储器中,而在其他实施方案中,每种活性剂在每个储器中是分开的。

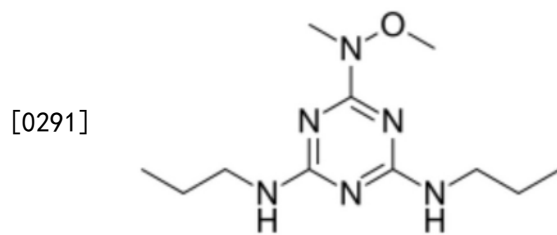
[0286] 在一些实施方案中,在将药物组合物鼻腔递送至患者时,少于约20%、少于约10%或少于约5%的药物组合物经由引流至鼻咽或外部而离开鼻腔。

[0287] 实施例

[0288] 现在将通过参考以下实施例来说明本发明的具体实施方案。应当理解,这些实施例仅仅是为了说明本发明而公开的,而不应当以任何方式限制本发明的范围。

[0289] 稳定性研究

[0290] 用表1所示的制剂来制备制剂。该制剂包括化合物A的硫酸氢盐作为活性剂(N-(4,6-双-正丙基氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O,N-二甲基-羟胺):



[0292] 表1

[0293]

| 样品 | 制剂                                       | 浓度<br>mg/mL | pH  |
|----|--|-------------|-----|
| 1A | 10% v/v EtOH, 40%丙二醇柠檬酸盐缓冲液              | 20          | 4.5 |
| 1B | 10% v/v EtOH, 40%丙二醇乙酸盐缓冲液               |             |     |
| 2A | 10% v/v EtOH, 40% HP-β-CD 柠檬酸盐缓冲液        |             |     |
| 2B | 10% v/v EtOH, 40% HP-β-CD 乙酸盐缓冲液         |             |     |
| 3A | 10% v/v EtOH, 40% Kolliphor HS15 柠檬酸盐缓冲液 |             |     |
| 3B | 10% v/v EtOH, 40% Kolliphor HS15 乙酸盐缓冲液  |             |     |

[0294] 在25°C和40°C下4周后对表1中样品的稳定性进行测试。其结果如下表2所示。应注意,表2中的浓度为过滤后的浓度。

[0295] 表2

| 样品 | 初始时间点       |           |      | 在 25°C 下 4 周 |               |      | 在 40°C 下 4 周 |                               |      |
|----|-------------|-----------|------|--------------|---------------|------|--------------|-------------------------------|------|
|    | 浓度<br>mg/mL | 纯度面<br>积% | pH   | 浓度<br>mg/mL  | 纯度<br>面积<br>% | pH   | 浓度<br>mg/mL  | 纯度面积<br>%                     | pH   |
| 1A | 20.7        | 100.0     | 4.60 | 19.2         | 100.0         | 4.60 | 20.5         | 100.0                         | 4.57 |
| 1B | 20.4        | 100.0     | 4.70 | 21.8         | 100.0         | 4.77 | 21.4         | 100.0                         | 4.77 |
| 2A | 19.0        | 100.0     | 4.49 | 19.9         | 100.0         | 4.46 | 19.9         | 100.0                         | 4.44 |
| 2B | 18.0        | 100.0     | 4.55 | 19.8         | 100.0         | 4.57 | 19.7         | 99.89<br>RRT<br>1.35=0.1<br>1 | 4.51 |
| 3A | 19.6        | 100.0     | 4.71 | 22.5         | 100.0         | 4.65 | 22.7         | 100.0                         | 4.67 |
| 3B | 20.0        | 100.0     | 4.73 | 20.5         | 100.0         | 4.65 | 21.8         | 100.0                         | 4.69 |

[0297] 制备具有15mg/mL浓度的另一个实施方案,并且在40°C和60°C下在2周的过程内测试稳定性。使用50%聚乙二醇在4.0和5.0的pH下制备15 mg/mL浓度。稳定性研究的结果如表3-5所示。

[0298] 表3:在初始时间点时的结果

| 样品                     | 测定 (mg/mL) | pH   | 存在杂质                  | 总杂质   |
|------------------------|------------|------|-----------------------|-------|
| 50% PEG300在40°C下pH 4.0 | 14.14      | 3.89 | RRT 0.70-0.71 = 0.08  | 0.08  |
| 50% PEG300在40°C下pH 5.0 | 14.57      | 4.9  | RRT 0.70-0.71 = <0.05 | <0.05 |

[0300] 表4:在1周时的结果

| 样品                     | 测定 (mg/mL) | pH   | 存在杂质  | 总杂质  |
|------------------------|------------|------|---|------|
| 50% PEG300在40°C下pH 4.0 | 14         | 3.87 | RRT 0.70-0.71 = 0.13  | 0.13 |
| 50% PEG300在60°C下pH 4.0 | 13.8       | 3.74 | RRT 0.61-.062 = 0.43RRT 0.70-0.71 = 0.6RRT 0.81 = 0.06RRT 0.90 = 0.15RRT 0.93-0.94 = 0.1RRT 1.16-1.18 = 0.1   | 1.43 |
| 50% PEG300在40°C下pH 5.0 | 13.91      | 4.92 | RRT 0.70-0.71 = 0.06  | 0.06 |
| 50% PEG300在60°C下pH 5.0 | 14.45      | 4.7  | RRT 0.61-.062 = 0.6RRT 0.70-0.71 = 0.22RRT 0.81 = 0.09RRT 0.90 = 0.13RRT 0.93-0.94 = 0.09RRT 1.16-1.18 = 0.09 | 1.23 |

[0302] 表5:在2周时的结果

| 样品                     | 测定 (mg/mL) | pH   | 存在杂质   | 总杂质  |
|------------------------|------------|------|--|------|
| 50% PEG300在40°C下pH 4.0 | 14.26      | 3.97 | RRT 0.66-0.67 = 0.05RRT 0.76 = 0.2   | 0.25 |
| 50% PEG300在60°C下pH 4.0 | 13.9       | 3.77 | RRT 0.66-0.67 = 0.42RRT 0.70-0.71 = 0.14RRT 0.76 = 0.73RRT 0.85 = 0.07RRT 0.93-0.94 = 0.44RRT 0.96 = 0.11RRT 1.16-1.18 = 0.1 | 2.01 |
| 50% PEG300在40°C下pH 5.0 | 14.51      | 5.02 | RRT 0.66-0.67 = 0.08RRT 0.76 = 0.08  | 0.16 |

|                            |       |      |   |      |
|----------------------------|-------|------|---|------|
| 50% PEG300在<br>60°C下pH 5.0 | 14.34 | 4.69 | RRT 0.66-0.67 = 0.61RRT 0.76<br>= 0.37RRT 0.85 = 0.11RRT<br>0.93-0.94 = 0.31RRT 0.96 =<br>0.11RRT 0.97 = 0.12RRT 1.16-<br>1.18 = 0.1RRT 1.22 = 0.05 | 1.77 |
|----------------------------|-------|------|---|------|

[0304] 制备具有25 mg/mL的浓度的另一个实施方案,并且在40°C和60°C下在2周的过程中测试稳定性。使用50%聚乙二醇在4.0和5.0的pH下制备25 mg/mL浓度。稳定性研究的结果如表6-8所示。

[0305] 表6:在初始时间点时的结果

[0306]

| 样品                     | 测定(mg/mL) | pH   | 存在杂质                 | 总杂质  |
|------------------------|-----------|------|----------------------|------|
| 50% PEG300在40°C下pH 4.0 | 22.97     | 4.01 | RRT 0.70-0.71 = 0.06 | 0.06 |
| 50% PEG300在40°C下pH 5.0 | 23.87     | 4.86 | RRT 0.70-0.71 = 0.05 | 0.05 |

[0307] 表7:在1周时的结果

[0308]

| 样品                         | 测定(mg/mL) | pH   | 存在杂质  | 总杂质  |
|----------------------------|-----------|------|---|------|
| 50% PEG300在40°C<br>下pH 4.0 | 22.28     | 4.03 | RRT 0.70-0.71 = 0.13  | 0.13 |
| 50% PEG300在60°C<br>下pH 4.0 | 21.99     | 3.87 | RRT 0.61-.062 = 0.32RRT 0.70-0.71 = 0.36RRT 0.81 = 0.05RRT 0.90 = 0.14RRT<br>0.93-0.94 = 0.08RRT 1.16-1.18 = 0.09 | 1.04 |
| 50% PEG300在40°C<br>下pH 5.0 | 22.91     | 4.88 | RRT 0.70-0.71 = 0.07  | 0.07 |
| 50% PEG300在60°C<br>下pH 5.0 | 22.76     | 4.64 | RRT 0.61-.062 = 0.66RRT 0.70-0.71 = 0.29RRT 0.81 = 0.1RRT 0.90 = 0.2RRT<br>0.93-0.94 = 0.11RRT 1.16-1.18 = 0.12   | 1.48 |

[0309] 表8:在2周时的结果

[0310]

| 样品                         | 测定(mg/mL) | pH   | 存在杂质   | 总杂质  |
|----------------------------|-----------|------|--|------|
| 50% PEG300在<br>40°C下pH 4.0 | 23.17     | 4.05 | RRT 0.76 = 0.18  | 0.18 |
| 50% PEG300在<br>60°C下pH 4.0 | 22.39     | 4    | RRT 0.66-0.67 = 0.36RRT 0.70-<br>0.71 = 0.11RRT 0.76 = 0.97RRT<br>0.85 = 0.06RRT 0.93-0.94 =<br>0.37RRT 0.97 = 0.12RRT 1.16-<br>1.18 = 0.12RRT 1.22 = 0.07                 | 2.17 |
| 50% PEG300在<br>40°C下pH 5.0 | 21.75     | 4.72 | RRT 0.66-0.67 = 0.08RRT 0.81 =<br>0.07   | 0.15 |
| 50% PEG300在<br>60°C下pH 5.0 | 23.37     | 4.65 | RRT 0.66-0.67 = 0.6RRT 0.70-<br>0.71 = 0.05RRT 0.76 = 0.38RRT<br>0.85 = 0.11RRT 0.93-0.94 =<br>0.39RRT 0.96 = 0.06RRT 0.97 =<br>0.15RRT 1.16-1.18 = 0.15RRT<br>1.22 = 0.09 | 1.96 |

[0311] 此外,使用50 mg/mL浓度的不同赋形剂在5.0的pH下进行稳定性测试。稳定性测试的结果如下表9-11所示。

[0312] 表9:在初始时间点时的结果

| 样品                      | 测定 (mg/mL) | pH   | 存在杂质                 | 总杂质  |
|-------------------------|------------|------|----------------------|------|
| 50% PEG30010% EtOH在40℃下 | 47.34      | 4.98 | RRT 0.70-0.71 = 0.07 | 0.07 |
| 50% PEG30015%甘油在40℃下    | 41.17      | 4.86 | RRT 0.70-0.71 = 0.07 | 0.07 |
| 50% PEG30010% DMA       | 47.03      | 4.86 | RRT 0.70-0.71 = 0.06 | 0.06 |
| 50% PG                  | 45.33      | 4.86 | RRT 0.70-0.71 = 0.06 | 0.06 |
| 80% PG                  | 45.63      | 5.09 | RRT 0.70-0.71 = 0.06 | 0.06 |

[0314] 表10:在1周时的结果

| 样品                      | 测定 (mg/mL) | pH   | 存在杂质   | 总杂质  |
|-------------------------|------------|------|--|------|
| 50% PEG30010% EtOH在40℃下 | 48.17      | 4.54 | RRT 0.76 = 0.11  | 0.11 |
| 50% PEG30010% EtOH在60℃下 | 47.13      | 4.51 | RRT 0.66-0.67 = 0.22RRT 0.76 = 0.3RRT 0.93 = 0.07RRT 0.97 = 0.09RRT 1.18 = 0.1RRT 1.22 = 0.09                                | 0.88 |
| 50% PEG30015%甘油在40℃下    | 43.67      | 4.84 | RRT 0.76 = 0.09  | 0.09 |
| 50% PEG30015%甘油在60℃下    | 42.78      | 4.65 | RRT 0.66-0.67 = 0.32RRT 0.76 = 0.33RRT 0.78 = 0.07RRT 0.85 = 0.07RRT 0.93 = 0.17RRT 0.97 = 0.1RRT 1.18 = 0.11RRT 1.22 = 0.16 | 1.26 |
| 50% PEG30010% DMA在40℃下  | 48.42      | 4.77 | RRT 0.76 = 0.1   | .1   |
| 50% PEG30010% DMA在60℃下  | 46.9       | 4.82 | RRT 0.66-0.67 = 0.36RRT 0.76 = 0.27RRT 0.85 = 0.07RRT 0.93 = 0.19RRT 0.97 = 0.1RRT 1.18 = 0.12RRT 1.22 = 0.15                | 1.26 |
| 50% PG在40℃下             | 46.3       | 4.84 | RRT 0.76 = 0.07  | 0.07 |
| 50% PG在60℃下             | 46.57      | 4.84 | RRT 0.76 = 0.21RRT 0.89 = 0.07   | 0.28 |
| 80% PG在40℃下             | 46.5       | 5.12 | RRT 0.76 = 0.07  | 0.07 |
| 80% PG在60℃下             | 46.69      | 5.07 | RRT 0.76 = 0.07RRT 0.89 = 0.12RRT 0.90 = 0.06  | 0.25 |

[0316] 表11:在2周时的结果

| 样品                      | 测定 (mg/mL) | pH   | 存在杂质  | 总杂质  |
|-------------------------|------------|------|---|------|
| 50% PEG30010% EtOH在40℃下 | 48.27      | 4.41 | RRT 0.66-0.67 = <0.05RRT 0.76 = 0.16  | 0.16 |
| 50% PEG30010% EtOH在60℃下 | 47.07      | 4.63 | RRT 0.66-0.67 = 0.24RRT 0.76 = 0.92RRT 0.78 = <0.05RRT 0.85 = 0.05RRT 0.89 = <0.05RRT 0.90 = <0.05RRT 0.93 = 0.15RRT 0.96 = <0.05RRT 0.97 = 0.12RRT 1.18 = 0.13RRT 1.22 = 0.1 | 1.7  |
| 50% PEG30015%甘油在40℃下    | 44.14      | 4.74 | RRT 0.66-0.67 = 0.06RRT 0.76 = 0.12   | 0.18 |

|                            |       |      |  |      |
|----------------------------|-------|------|--|------|
| 50% PEG30015%<br>甘油在60°C下  | 41.77 | 4.69 | RRT 0.66-0.67 = 0.41RRT<br>0.76 = 0.4RRT 0.78 =<br>0.13RRT 0.85 = 0.11RRT 0.89<br>= <0.05RRT 0.90 = <0.05RRT<br>0.93 = 0.33RRT 0.96 =<br>0.05RRT 0.97 = 0.17RRT 1.18<br>= 0.17RRT 1.22 = 0.15              | 1.93 |
| 50% PEG30010%<br>DMA在40°C下 | 48.46 | 4.68 | RRT 0.66-0.67 = 0.07RRT<br>0.76 = 0.14   | 0.21 |
| 50% PEG30010%<br>DMA在60°C下 | 47.08 | 4.88 | RRT 0.66-0.67 = 0.4RRT 0.76<br>= 0.54RRT 0.78 = <0.05RRT<br>0.85 = 0.08RRT 0.89 = <<br>0.05RRT 0.90 = <0.05RRT<br>0.93 = 0.27RRT 0.96 =<br>0.05RRT 0.97 = 0.15RRT 1.18<br>= 0.16RRT 1.22 = 0.15            | 1.79 |
| 50% PG在40°C<br>下           | 47.1  | 4.74 | RRT 0.66-0.67 = <0.05RRT<br>0.76 = 0.09  | 0.09 |
| 50% PG在60°C<br>下           | 46.83 | 4.79 | RRT 0.66-0.67 = <0.05RRT<br>0.76 = 0.42RRT 0.78 = <<br>0.05RRT 0.85 = <0.05RRT<br>0.89 = 0.14RRT 0.90 =<br>0.08RRT 0.93 = <0.05RRT<br>0.96 = <0.05RRT 0.97 = <<br>0.05RRT 1.18 = <0.05RRT<br>1.22 = <0.05  | 0.65 |
| 80% PG在40°C<br>下           | 46.91 | 5.06 | RRT 0.66-0.67 = <0.05RRT<br>0.76 = 0.08  | 0.08 |
| 80% PG在60°C<br>下           | 47.2  | 5.05 | RRT 0.66-0.67 = <0.05RRT<br>0.76 = 0.26RRT 0.78 = <<br>0.05RRT 0.85 = 0.22RRT 0.89<br>= 0.12RRT 0.90 = <0.05RRT<br>0.93 = <0.05RRT 0.96 = <<br>0.05RRT 0.97 = <0.05RRT<br>1.18 = <0.05RRT 1.22 = <<br>0.05 | 0.6  |

[0318] 随pH变化的制剂的溶解度

[0319] 进行pH溶解度研究以评定在合理的pH下将具有式(I)的化合物配制为简单缓冲溶液以用于鼻制剂的可行性。

[0320] 方法:制备具有式(I)和在pH 2.5的100 mM柠檬酸中浓度约107mg/mL的H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液的化合物。将该溶液的约150 $\mu$ L等分试样转移到6个单独的玻璃HPLC小瓶中。如表12所示,将每个等分试样用6N氢氧化钠滴定到3-5.5范围内的不同pH值。所有样品,包括在pH 2.5下的溶液,在室温下使用转动摇床振荡过夜。振荡后,目测评估样品是否存在沉淀物,然后通过0.45 $\mu$ m注射器尖端过滤器(4mm直径)以3000rpm旋转过滤20 min。测量滤液的最终pH值。然后将滤液适当稀释,并使用HPLC测定分析具有式(I) .H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>浓度的化合物。

[0321] 结果:振荡过夜前后样品的pH值、外观以及样品的浓度在表12中示出。在2.5、3.0和3.5的目标pH值下制备的溶液是透明的(不存在过量固体),因此这些样品的浓度值不代表饱和溶解度值。

[0322] 表12. pH溶解度结果

| 目标pH | 初始pH | 振荡和过滤后的最终pH | 振荡后的外观 | 化合物A.H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 浓度(mg/mL) |
|------|------|-------------|--------|---|
| 2.5  | 2.51 | 2.42        | 透明溶液   | 104.1   |
| 3.0  | 3.05 | 3.00        | 透明溶液   | 99.8  |
| 3.5  | 3.51 | 3.51        | 透明溶液   | 101.6   |
| 4.0  | 4.00 | 3.79        | 沉淀物    | 20.8  |
| 4.5  | 4.55 | 4.37        | 沉淀物    | 3.46  |
| 5.0  | 4.93 | 4.52        | 沉淀物    | 2.73  |
| 5.5  | 5.63 | 5.02        | 沉淀物    | 0.99  |

[0324] 随pH变化的稳定性

[0325] 具有式(I)的化合物已经评估具有5.6的pK<sub>a</sub>和约0.18 mg/mL的理论游离碱溶解度。因此,本发明人认为,药物的溶解度对于高于约pH 3.6的预期产物浓度变得不足。在如此低的pH下,药物在溶液中的稳定性可能是一个问题。本实验的目的是评定药物随pH变化的稳定性。

[0326] 在此类实验中,一个关键的考虑因素是所使用的药物和缓冲液的浓度。使用缓冲液,因为如果pH在实验期间发生显著变化,则数据是没有意义的。然而,希望将缓冲液保持在最小强度以使缓冲剂催化的影响减到最少。可通过保持低药物浓度来使缓冲强度降到最低。保持低药物浓度也使数据与溶解度极限(即药物从溶液中沉淀出来)的混淆减到最少。

[0327] 方法:通过用1N NaOH/1N HCl滴定250mL含有两种缓冲剂的单一储备液,并在预定pH值下取出50mL等分试样来制备pH范围为2-6的含有约10mM柠檬酸和甘氨酸中的每一者的缓冲溶液。通过将约25mg具有式(I) .H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>的化合物溶解在约23mL给定缓冲液中,将pH调节至目标,并在容量瓶中将体积补足至25.0mL,在pH 2-5的缓冲液中制备1mg/mL的溶液。类似地,但在0.25mg/mL的较低药物浓度下使用6.68mg具有式(I) .H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>的化合物来制备pH 6的溶液。

[0328] 将每种缓冲溶液通过0.2 $\mu$ m聚醚砜注射器过滤器过滤到已经预先用70%乙醇冲洗并在层流罩中干燥的容量瓶中。过滤后,将每种缓冲溶液在预先用70%乙醇冲洗并在层流罩中干燥的5mL血清小瓶中分成10个等分试样(9个等分试样,每个2.5mL,1个等分试样,2mL)。过滤和等分试样的制备在层流罩中进行。每种缓冲溶液的2mL等分试样用于T0分析(HPLC测定和相关物质)。在九个2.5mL等分试样中,三个等分试样各自储存在40°C和60°C下,两个等分试样储存在25°C下,并且一个等分试样储存在-70°C下。在储存1周、2周和4周后,对储存

在40℃和60℃下的样品的物理外观、pH、测定和相关物质进行评估。必要时,将在25℃和-70℃下的样品作为对照进行分析。

[0329] 结果:pH稳定性数据在表13中示出。所有样品在40℃和60℃下储存长达4周仍保持透明、无色和无颗粒。在两种储存温度下,所有样品的pH值在长达4周内保持相对恒定。测定和杂质数据两者表明,与所评估的其余pH值相比,溶液在pH 2下的稳定性明显较差。在pH 3-6范围内没有观察到特定的趋势。在60℃下的pH稳定性曲线在图1中示出(杂质%)。

[0330] 表13. pH稳定性

| 测试 | 目标 pH | 初始    | 40℃ 储存 |       |       | 60℃ 储存 |       |       |
|----|-------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|
|    |       |       | 1 周    | 2 周   | 4 周   | 1 周    | 2 周   | 4 周   |
| pH | 2     | 1.96  | 2.02   | 1.98  | 2.00  | 2.00   | 1.99  | 2.01  |
|    | 3     | 3.02  | 3.05   | 3.05  | 3.06  | 3.07   | 3.03  | 3.07  |
|    | 4     | 4.00  | 3.94   | 3.96  | 3.96  | 3.94   | 3.96  | 3.97  |
|    | 5     | 5.03  | 4.90   | 4.95  | 4.97  | 4.92   | 4.93  | 4.98  |
|    | 6     | 6.05  | 5.88   | 6.02  | 5.98  | 5.87   | 6.03  | 6.01  |
| 测定 | 2     | 1.02  | 0.997  | 0.975 | 0.970 | 0.929  | 0.754 | 0.754 |
|    | 3     | 0.984 | 0.984  | 0.987 | 0.991 | 0.971  | 0.952 | 0.952 |
|    | 4     | 1.01  | 0.999  | 1.006 | 1.012 | 0.992  | 0.979 | 0.979 |
|    | 5     | 1.01  | 0.989  | 0.992 | 0.977 | 0.977  | 0.947 | 0.947 |
|    | 6     | 0.260 | 0.257  | 0.253 | 0.251 | 0.247  | 0.234 | 0.234 |
| 杂质 | 2     | n.d.  | 0.58   | 1.48  | 2.49  | 3.83   | 9.89  | 14.34 |
|    | 3     | n.d.  | n.d.   | 0.19  | 0.41  | 0.71   | 1.20  | 2.19  |
|    | 4     | n.d.  | n.d.   | 0.17  | 0.22  | n.d.   | 0.52  | 1.02  |
|    | 5     | n.d.  | n.d.   | 0.26  | n.d.  | n.d.   | 0.62  | 1.10  |
|    | 6     | n.d.  | n.d.   | 0.25  | 0.28  | 0.56   | 0.87  | 1.65  |

[0332] n.d.=未检测到

[0333] 随pH变化的稳定性-pH范围窄

[0334] 上述pH稳定性研究表明,该化合物在pH 2.0下不稳定,但在较高pH值下更稳定。因此,在pH 2-3.6范围内评估化合物的稳定性。

[0335] 方法:通过用1N NaOH/1N HCl滴定250mL含有两种缓冲剂的单一储备液,并在预定pH值下取出50mL等分试样来制备pH范围为2-3.6的含有约10mM柠檬酸和甘氨酸中的每一者的缓冲溶液。通过将约25mg化合物溶解在约23mL给定缓冲液中,将pH调节至目标,并在容量瓶中将体积补足至25.0mL,在缓冲液中制备1mg/mL的溶液。

[0336] 将每种缓冲溶液通过0.2 $\mu$ m聚醚砜注射器过滤器过滤到预先用70%乙醇冲洗并在层流罩中干燥的容量瓶中。过滤后,将每种缓冲溶液在预先用70%乙醇冲洗并在层流罩中干燥的5mL血清小瓶中分成9个等分试样。过滤和等分试样的制备在层流罩中进行。在九个等分试样中,三个等分试样各自储存在40℃和60℃下,两个等分试样储存在25℃下,并且一个等分试样用于T0测试。在T0时以及在40℃和60℃下储存1周、2周和4周后,对样品的pH、测定和相关物质进行评估。必要时,将在25℃下的样品作为对照进行分析。结果如表14和图2所示。

[0337] 该研究最显著的结果是,在40℃和60℃储存期间,在所研究的整个pH范围内,杂质水平随着pH的增加而显著降低。这意味着在水性制剂可行的pH范围内,制剂的pH的任何增加都导致稳定性的改善。

[0338] 表14. 化合物A的pH稳定性-窄pH范围

| 测试 | 目标 pH | 初始    | 40℃ 储存 |       |       | 60℃ 储存 |       |       |
|----|-------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|
|    |       |       | 1 周    | 2 周   | 4 周   | 1 周    | 2 周   | 4 周   |
| pH | 2.0   | 2.00  | 2.00   | 1.98  | 1.98  | 2.00   | 1.97  | 1.89  |
|    | 2.3   | 2.33  | 2.36   | 2.32  | 2.33  | 2.36   | 2.34  | 2.28  |
|    | 2.7   | 2.72  | 2.73   | 2.72  | 2.73  | 2.75   | 2.74  | 2.67  |
|    | 3.0   | 3.02  | 3.04   | 3.05  | 3.04  | 3.05   | 3.04  | 3.00  |
|    | 3.3   | 3.31  | 3.35   | 3.35  | 3.34  | 3.36   | 3.34  | 3.34  |
|    | 3.6   | 3.62  | 3.64   | 3.70  | 3.64  | 3.65   | 3.70  | 3.64  |
| 测定 | 2.0   | 0.981 | 0.955  | 0.959 | 0.956 | 0.913  | 0.851 | 0.786 |
|    | 2.3   | 0.987 | 0.984  | 0.993 | 0.995 | 0.961  | 0.932 | 0.916 |
|    | 2.7   | 0.987 | 0.981  | 0.985 | 1.019 | 0.978  | 1.144 | 0.987 |
|    | 3.0   | 1.005 | 1.01   | 0.987 | 1.027 | 0.991  | 0.975 | 0.987 |
|    | 3.3   | 1.019 | 1.02   | 1.01  | 1.047 | 0.97   | 0.995 | 1.027 |
|    | 3.6   | 0.996 | 0.991  | 0.985 | 0.991 | 0.979  | 0.958 | 0.979 |
| 杂质 | 2.0   | 0.14  | 0.99   | 1.55  | 2.84  | 3.87   | 7.56  | 13.99 |
|    | 2.3   | 0.09  | 0.47   | 0.63  | 1.70  | 1.81   | 3.53  | 6.30  |
|    | 2.7   | n.d.  | 0.22   | 0.37  | 0.61  | 0.97   | 1.76  | 3.9   |
|    | 3.0   | n.d.  | 0.21   | 0.34  | 0.58  | 0.61   | 1.27  | 1.82  |
|    | 3.3   | n.d.  | n.d.   | n.d.  | 0.25  | 0.41   | 0.69  | 1.26  |
|    | 3.6   | 0.12  | n.d.   | n.d.  | 0.17  | 0.36   | 0.62  | 0.99  |

[0339] n.d.=未检测到

[0340] 药物物质稳定性

[0341] 方法:将约100mg的API (批号009MSB058)各自储存在40℃和60℃的密闭I型玻璃小瓶中。在T0时以及在储存1周、2周和4周后对样品的外观和纯度百分比进行分析。

[0342] 结果:如表15所示,即使在60℃下,API在4周内也相当稳定。从视觉上看,没有降解的迹象(即变色等)。

[0343] 表15. 药物物质稳定性

| 测试    | 储存条件 | T = 0  | T = 1 周 | T = 2 周 | T = 4 周 |
|-------|------|--------|---------|---------|---------|
| 外观    | 40℃  | 白色粉末   | 白色      | 白色      | 白色      |
|       | 60℃  |        | 粉末      | 粉末      | 粉末      |
| 纯度(%) | 40℃  | 100.00 | 99.92   | 99.90   | 100.00  |
|       | 60℃  |        | 99.76   | 100.00  | 100.00  |
| 相关物质  | 40℃  | n.d.   | 总计 0.08 | 总计 0.10 | n.d.    |
|       | 60℃  |        | 总计 0.24 | n.d.    | n.d.    |

[0344] n.d.=未检测到

[0345] 简单原型稳定性

[0346] 进行实验来确定API在简单制剂原型中的稳定性。制备浓度为25 mg/mL的API作为游离碱的溶液,其对应于35 mg/mL的具有式(I). H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>的化合物。

[0347] 方法:总共制备9个原型,包括简单的缓冲溶液、共溶剂体系以及非水性溶液,如表

16所示。

[0350] 表16. 用于稳定性评估的化合物A原型

| 原型# | 说明  |
|-----|---|
| 1   | 35mg/mL具有式(I)的化合物。含H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 的50mM柠檬酸盐, pH 3.0                           |
| 2   | 35mg/mL具有式(I)的化合物。含H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 的50% v/v PEG-400的水溶液                        |
| 3   | 35mg/mL具有式(I)的化合物。含H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 的50% v/v PEG-400的水溶液, 用1N NaOH调节至pH 4.4     |
| 4   | 30mg/mL具有式(I)的化合物。含H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 的100% PEG-400                               |
| 5   | 35mg/mL具有式(I)的化合物。含H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 的100%丙二醇                                    |
| 6   | 35mg/mL具有式(I)的化合物。含H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 的50% v/v PEG-400的乙酸盐溶液(约40mM乙酸钠和约100mM氢氧化钠) |
| 7   | 35mg/mL具有式(I)的化合物。含H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 的50% v/v丙二醇的乙酸盐溶液(约40mM乙酸钠和约100mM氢氧化钠)      |
| 8   | 35mg/mL具有式(I)的化合物。含H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 的50% v/v PEG-400的乙酸盐溶液(约40mM乙酸铵和约100mM氢氧化铵) |
| 9   | 35mg/mL具有式(I)的化合物。含H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 的70% v/v丙二醇的乙酸盐溶液(约40mM乙酸铵和约100mM氢氧化铵)      |

[0352] 原型6、7和8在制备期间导致显著的沉淀, 因此没有进一步评估。剩余的原型在2°C-8°C、室温、40°C和60°C下储存在血清小瓶中。在选定的时间点分析在2°C-8°C和室温下储存的样品。

[0353] 结果: 表17至表22提供了数据。发现水性缓冲制剂(原型#1)在室温下和在冷藏下是稳定的, 但在加速条件下观察到一些降解。在60°C下2周后以及在40°C下8周后, 已经观察到非常少量的沉淀物, 描述为一个或两个雪花状颗粒。由于在60°C储存期间该沉淀物的出现与主要杂质峰的实际下降一致, 因此正在研究降解物不溶的可能性。

[0354] 原型#2在没有pH调节的50% PEG/50%水中不稳定。不稳定性可能是由于该制剂的低pH。发现该药物在具有相同的50% PEG碱的原型#3中更稳定, 但也含有足够的氢氧化钠以使表观pH达到约4.5。类似地, 在原型#9中观察到良好的稳定性, 70%丙二醇/30%水与乙酸铵缓冲液使表观pH达到约5.3。在PEG或丙二醇中的盐的简单溶液中也观察到良好的稳定性, 可能是由于不存在水作为反应物。

[0355] 表17. 原型#1的稳定性

| 制剂#1 |         |       |       |       |       |
|------|---------|-------|-------|-------|-------|
| 参数   | 温度      | 初始    | 1周    | 2周    | 4周    |
| pH   | 2°C-8°C | 2.97  | 3.04  | --    | --    |
|      | 室温      |       | 3.04  | --    | 3.07  |
|      | 40°C    |       | 2.99  | 3.01  | 3.06  |
|      | 60°C    |       | 3.01  | 3.02  | 2.97  |
| 测定   | 2°C-8°C | 35.73 | 36.22 | NA    | NA    |
|      | 室温      |       | 35.93 | --    | 35.31 |
|      | 40°C    |       | 34.83 | 35.40 | 33.96 |
|      | 60°C    |       | 37.90 | 34.63 | 31.89 |
| 杂质   | 2°C-8°C | n.d.  | n.d.  | --    | --    |
|      | 室温      |       | n.d.  | --    | n.d.  |
|      | 40°C    |       | n.d.  | 0.35  | 0.52  |
|      | 60°C    |       | 0.73  | 0.49  | 0.51  |

[0357] 表18. 原型#2的稳定性

| 制剂#2 |      |       |       |       |       |
|------|------|-------|-------|-------|-------|
| 参数   | 温度   | 初始    | 1周    | 2周    | 4周    |
| pH   | 室温   | 2.00  | 2.01  | NA    | 2.07  |
|      | 40°C |       | 2.04  | 2.03  | 2.11  |
|      | 60°C |       | 2.04  | 2.14  | 2.36  |
| 测定   | 室温   | 33.93 | 35.26 | NA    | 34.47 |
|      | 40°C |       | 35.30 | 34.81 | 33.92 |
|      | 60°C |       | 33.70 | 31.77 | 27.45 |
| 杂质   | 室温   | n.d.  | 0.39  | 0.39  | 1.10  |
|      | 40°C |       | 0.92  | 0.92  | 2.53  |
|      | 60°C |       | 2.11  | 2.11  | 11.99 |

[0358] 表19. 化合物A制剂原型#3的稳定性

| 制剂#3 |         |       |           |       |       |
|------|---------|-------|-----------|-------|-------|
| 参数   | 温度      | 初始    | 1周        | 2周    | 4周    |
| pH   | 2°C-8°C | 4.38  | 4.51      | NA    | NA    |
|      | 室温      |       | 4.40      | NA    | 4.52  |
|      | 40°C    |       | 4.20      | 4.43  | 4.41  |
|      | 60°C    |       | 4.16-3.88 | 4.22  | 4.27  |
| 测定   | 2°C-8°C | 22.17 | 37.31     | NA    | NA    |
|      | 室温      |       | 36.23     | NA    | 36.03 |
|      | 40°C    |       | 35.66     | 36.53 | 35.96 |
|      | 60°C    |       | 35.33     | 34.70 | 34.14 |
| 杂质   | 2°C-8°C | n.d.  | n.d.      | NA    | NA    |
|      | 室温      |       | n.d.      | NA    | n.d.  |
|      | 40°C    |       | n.d.      | n.d.  | 0.90  |
|      | 60°C    |       | 0.62      | 1.50  | 1.91  |

[0360] 表20. 原型#4的稳定性

| 制剂#4 |         |       |       |       |       |
|------|---------|-------|-------|-------|-------|
| 参数   | 温度      | 初始    | 1周    | 2周    | 4周    |
| 测定   | 2°C-8°C | 27.94 | 30.18 | NA    | NA    |
|      | 室温      |       | 30.20 | NA    | 30.31 |
|      | 40°C    |       | 29.91 | 29.89 | 30.19 |
|      | 60°C    |       | 29.24 | 29.60 | 29.97 |
| 杂质   | 2°C-8°C | n.d.  | n.d.  | NA    | NA    |
|      | 室温      |       | n.d.  | NA    | n.d.  |
|      | 40°C    |       | n.d.  | n.d.  | n.d.  |
|      | 60°C    |       | 0.50  | 0.50  | 0.37  |

[0361] 表21. 原型#5的稳定性

| 制剂#4 |         |       |       |       |       |
|------|---------|-------|-------|-------|-------|
| 参数   | 温度      | 初始    | 1周    | 2周    | 4周    |
| 测定   | 2°C-8°C | 27.94 | 30.18 | NA    | NA    |
|      | 室温      |       | 30.20 | NA    | 30.31 |
|      | 40°C    |       | 29.91 | 29.89 | 30.19 |
|      | 60°C    |       | 29.24 | 29.60 | 29.97 |
| 杂质   | 2°C-8°C | n.d.  | n.d.  | NA    | NA    |
|      | 室温      |       | n.d.  | NA    | n.d.  |
|      | 40°C    |       | n.d.  | n.d.  | n.d.  |
|      | 60°C    |       | 0.50  | 0.50  | 0.37  |

[0362] 表21. 原型#5的稳定性

| 制剂#5:     |         |       |       |       |       |
|-----------|---------|-------|-------|-------|-------|
| 参数        | 温度      | 初始    | 1周    | 2周    | 4周    |
| [0364] 测定 | 2°C-8°C | 28.97 | 36.22 | NA    | NA    |
|           | 室温      |       | 36.23 | NA    | 36.00 |
|           | 40°C    |       | 35.16 | 35.63 | 36.03 |
|           | 60°C    |       | 35.56 | 35.33 | 35.56 |
| 杂质        | 2°C-8°C | n.d.  | n.d.  | NA    | NA    |
|           | 室温      |       | n.d.  | NA    | n.d.  |
|           | 40°C    |       | n.d.  | 0.12  | 0.27  |
|           | 60°C    |       | 0.23  | 0.74  | 0.99  |

[0365] 表22. 原型#9的稳定性

| 制剂#9      |         |       |       |       |    |
|-----------|---------|-------|-------|-------|----|
| 参数        | 温度      | 初始    | 1周    | 2周    | 4周 |
| [0366] pH | 2°C-8°C | 5.28  | 5.27  | NA    |    |
|           | 室温      |       | NA    | NA    |    |
|           | 40°C    |       | 5.26  | 5.35  |    |
|           | 60°C    |       | 5.25  | 5.34  |    |
| 测定        | 2°C-8°C | 35.50 | 34.40 | NA    |    |
|           | 室温      |       | NA    | NA    |    |
|           | 40°C    |       | 34.36 | 34.62 |    |
|           | 60°C    |       | 34.69 | 34.55 |    |
| 杂质        | 2°C-8°C | n.d.  | n.d.  | NA    |    |
|           | 室温      |       | NA    | NA    |    |
|           | 40°C    |       | n.d.  | n.d.  |    |
|           | 60°C    |       | n.d.  | 0.39  |    |

[0367] 将如上文所公开的制剂放置在合适的鼻滴管、鼻喷剂、雾化器、喷雾器或其他适用于鼻腔施用的装置中。

[0368] 从窄范围pH稳定性研究中清楚地看出,即使在所研究范围的上部,稳定性也会随着pH的增加而显著提高。pH的上限由药物溶解度限定,因此需要溶解的药物浓度的降低将允许产品在更高的pH下配制,这将提高产品的稳定性。具体地,将浓度减半使制剂pH增加约0.3个单位,并且如表6中可以看出,0.3个单位的pH增加显著提高制剂的稳定性。基于这种考虑,决定将制剂中化合物A的浓度从25 mg/mL降低至10 mg/mL,并将目标pH从3.0增加至3.2。缓冲液浓度成比例地从50 mM降低到20 mM。最终制剂在表23中提供。

[0369] 表23. 最终制剂

| 组分                | 功能           | 浓度               | % w/w       |
|-------------------|--------------|------------------|-------------|
| [0370] 具有式(I)的化合物 | 活性物质         | 10 mg/mL (作为游离碱) | 1.386 (以盐计) |
| 柠檬酸, 无水, USP      | 缓冲液          | 20 mM            | 0.384       |
| 1 N 氢氧化钠          | 将 pH 调节至 3.2 | 适量               | 适量          |
| 无菌注射用水, USP       | 溶剂           | 适量               | 适量          |

[0371] 为了简化解释,本公开的方法的实施被描绘和描述为一系列动作。然而,根据本公开的动作可以按照各种顺序和/或同时发生,并且与本文未呈现和描述的其他动作一

起发生。此外,可能不需要所有例示的动作来实施根据所公开的主题的方法。另外,本领域的技术人员将理解和领会,所述方法可以替代地通过状态图或事件被表示为一系列相互关联的状态。

[0372] 在前面的描述中,阐述了许多具体细节,诸如具体材料、尺寸、工艺参数等,以提供对本发明的透彻理解。特定特征、结构、材料或者特性可以在一个或多个实施方案中以任何适合的方式组合。词语“实施例”或“示例性的”在本文中用于表示用作示例、实例或说明。本文描述为“示例(实施例)”或“示例性的”的任何方面或设计不必解读为比其他方面或设计更优选或更有利。相反,使用词语“示例(实施例)”或“示例性的”旨在以具体的方式提供概念。如本申请中所用的,术语“或”旨在表示包含性的“或”,而不是排他性的“或”。也就是说,除非另有说明或从上下文中清楚,否则“X包括A或B”旨在表示任何自然的包含性排列。也就是说,如果X包括A;X包括B;或者X包括A和B两者,则在任何前述情况下都满足“X包括A或B”。贯穿本专利说明书对“实施方案”、“某些实施方案”或“一个实施方案”的提及意指结合所述实施方案描述的特定特征、结构或特性被包括在至少一个实施方案中。因此,贯穿本说明书在各个位置中出现的短语“实施方案”、“某些实施方案”或“一个实施方案”不一定都是指同一个实施方案。

[0373] 已经参考本发明的具体示例性实施方案描述了本发明。因此,说明书和附图被认为是说明性的而不是限制性的意义。除了本文所示和描述的那些修改之外,本发明的各种修改对于本领域技术人员来说将是明显的,并且旨在落入所附权利要求的范围内。

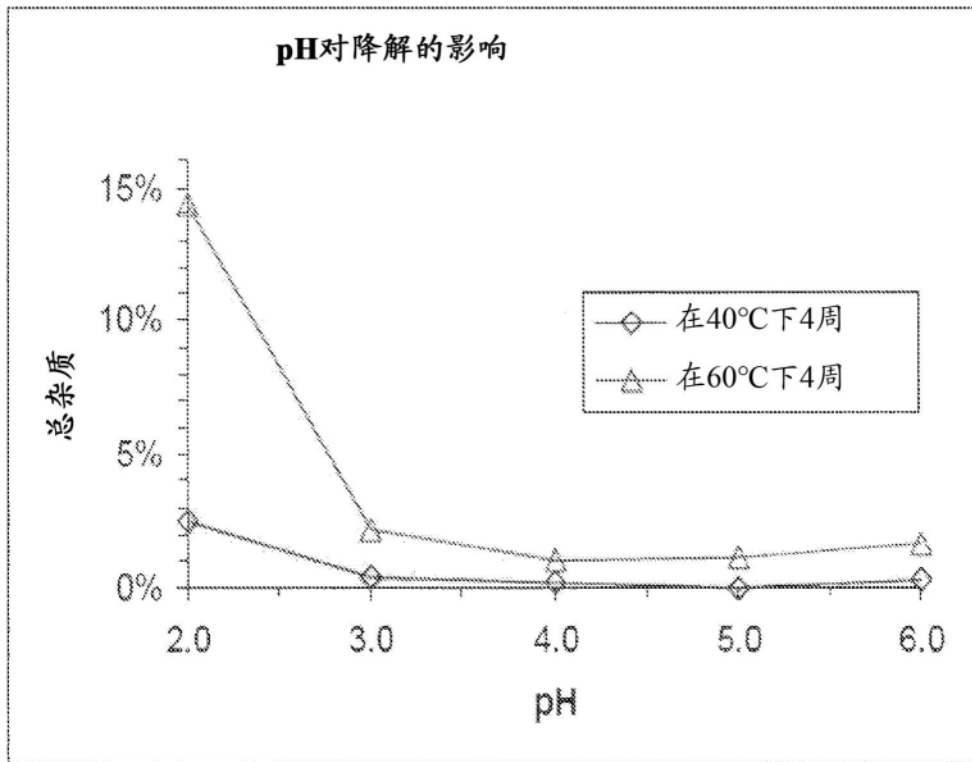


图1

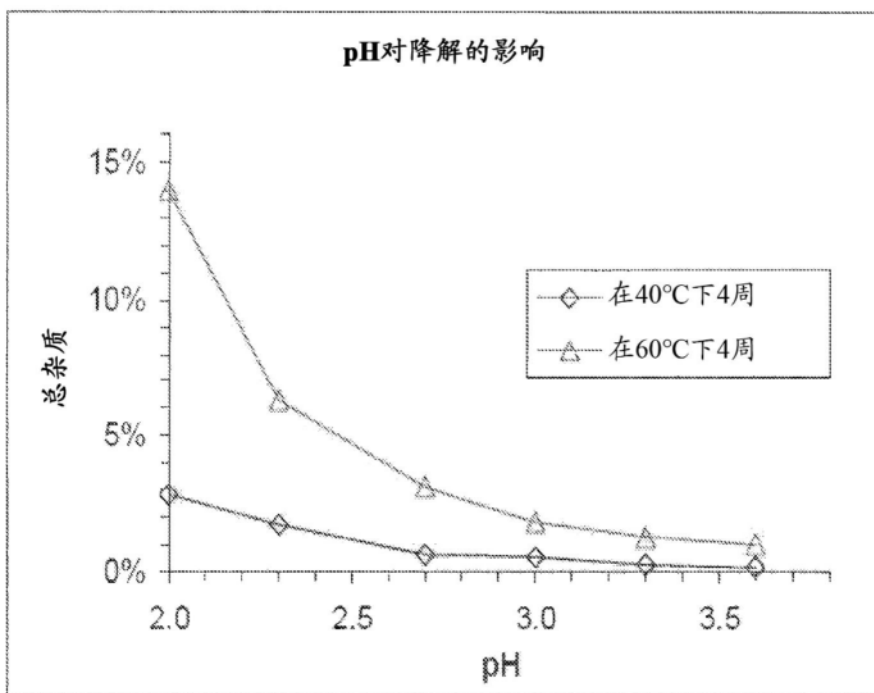


图2