

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810125365.1

[51] Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 11 月 12 日

[11] 公开号 CN 101301275A

[22] 申请日 2002.3.22

[21] 申请号 200810125365.1

分案原申请号 02807333.9

[30] 优先权

[32] 2001.3.26 [33] US [31] 60/278606

[71] 申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 J·刘 S·J·莱赫

S·普拉特考

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邹 锋 刘 玥

权利要求书 1 页 说明书 13 页 附图 1 页

[54] 发明名称

含烟碱的口服剂量形式的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及含烟碱的口服剂量形式的制备方法，特别涉及可用于经粘膜口服给药烟碱活性物质的玻璃态基质固体口服剂量形式的制备方法。

1. 一种制备可用于经粘膜口服给药烟碱活性物质的不吸湿玻璃态基质锭剂的方法，包括如下步骤：

- a) 混合和加热 ISOMALT 和稀释剂以形成熔化物；
- b) 煮制该熔化物；
- c) 除去该熔化物中过量的水分；
- d) 搅拌冷却该熔化物直至熔化物成可加工块；
- e) 向该可加工块中掺入所述烟碱和所述缓冲剂以形成混合物；和
- f) 使该混合物形成锭剂。

2. 权利要求 1 的方法，其中在步骤 a) 的熔化物中混合和加热选自蔗糖、山梨糖醇、木糖醇或其组合的其他糖成分。

3. 权利要求 1 的方法，其中所述烟碱活性物质选自烟碱、烟碱衍生物及其组合。

4. 权利要求 1 的方法，其中所述缓冲剂选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钙、碳酸钾、碳酸氢钾、磷酸氢二钠、磷酸三钠、磷酸氢二钾、磷酸三钾及其组合。

5. 权利要求 1 的方法，其中在步骤 e) 中掺入用于提供能有效获得迅速解除烟碱瘾的感觉信号的非药理学成分。

6. 权利要求 1 的方法，其中所述锭剂含基于该锭剂重量至少大约 85% 的所述糖醇混合物。

7. 权利要求 2 的方法，其中所述锭剂含基于该锭剂重量大约 1% 至大约 20% 的所述其他糖成分。

8. 权利要求 1 的方法，其中每锭剂含大约 0.5mg 至约 5mg 的所述烟碱活性物质。

含烟碱的口服剂量形式的制备方法

本申请是中国专利申请 02807333.9 (其为 PCT/US02/08914 进入国家阶段的申请, 申请日为 2002 年 3 月 22 日, 发明名称为“含烟碱的口服剂量形式”)的分案申请。

技术领域

本发明涉及含烟碱活性物质的固体口服剂量形式 (oral dosage form), 该剂量形式可用于降低或防止因口服经粘膜给烟碱活性物质引起的烟碱瘾。本发明还涉及使用所述组合物降低或防止烟碱瘾或烟草使用的方法。

背景技术

已知主动以及被动吸烟草制品如香烟、雪茄和烟斗丝给使用者和吸二手烟者造成严重的健康危害。还知道使用其他形式的烟草如嚼烟也会严重地危害使用者的健康。此外, 在公共场所使用烟草制品正越来越多地被限制或不受社会欢迎。

已认识到对于习惯使用烟草的人来说, 减少使用烟草或戒烟通常是非常困难的。这种困难很大程度上是由烟碱的成瘾性产生的。因此需要努力提供烟碱的代用品以满足烟草使用者的瘾, 但要避免与使用烟草特别是吸烟有关的健康危害。

近年来, 烟碱替代治疗 (NRT) 已成功地商业化成为减少或戒除吸烟或其他烟草使用形式的方法。所述商业 NRT 包括烟碱口香糖 (例如 NICORETTE) 和烟碱皮肤贴 (例如 NICODERM)。尽管上述方法能有效地帮助减少或戒除吸烟, 但现仍需要提供改进的或替换的 NRT。例如, 使用者可能更喜欢使用除口香糖或皮肤贴以外的形式。某些使用者可能不喜欢或不能嚼口香糖, 并且使用者可能希望能比皮肤贴更快速地解除瘾感。

此外, 烟碱锭剂已在美国以外销售, 例如 STOPPERS 和 NICOTINELL 牌锭剂。据本发明人所知道, 上述锭剂是压缩片剂。此外, 美国专利 5593684、5721257 和 5362496 (Baker 等) 公开了停止吸烟的方法和治理体系, 使用经皮烟碱给药以获得基线烟碱血浆浓度, 结合经粘膜烟碱给药以满足短暂的瘾感。一种优选的经粘膜给药体系是颊给药用的锭剂, 含分散于吸收性赋形剂中的烟碱和无营养的甜味剂, 优选通过直接压缩制备。

虽然提供了一种可能的替换 NRT 形式, 但由于性能或感觉方面的原

因,上述压缩锭剂可能对某些使用者没有吸引力。例如,压缩片剂往往具有较细粒的结构。此外,本发明人知道商品片剂的设计是为了具有较长的溶解期,使得瘾感的解除可能不如希望的那么迅速。

烟碱糖果形式公开于美国专利 6082368(Brown) 和 5048544(Mascarelli 等)。Brown 公开了一种香烟形状包装的烟碱糖果。该糖果使用可以溶解或分散于任何标准的硬糖中的 β -吡啶基- α -N-甲基吡咯烷或烟叶粉末。用于制备硬糖的糖的实例包括玉米糖、蔗糖和无糖代用品 Lycasin。Mascarelli 等公开了一种具有含烟碱的可食用部分的香烟代用品,例如常规的棒棒糖形式,优选用硬或半硬糖的棒棒糖。

本发明涉及新的和改进的含烟碱固体口服剂量形式,可用于降低或防止烟碱瘾。

发明内容

本发明涉及含烟碱活性物质的固体口服剂量形式,可用于烟碱活性物质经粘膜口服给药。该固体口服剂量形式优选含:

a) 玻璃态基质,含至少一种能够形成玻璃态结构的基本不吸湿的糖醇;和

b) 能降低烟碱瘾有效量的烟碱活性物质。

在优选实施方案中,该糖醇是 1,6-GPS(6-O- α -D-吡喃葡萄糖基-D-山梨糖醇)和 1,1-GPM(1-O- α -D-吡喃葡萄糖基-D-甘露糖醇)按重量比大约 99:1 至约 1:99 的混合物(更优选 ISOMALT),并且烟碱活性物质是烟碱、烟碱衍生物或其组合。优选的组合物还含有能提供碱性口腔 pH 的缓冲剂。锭剂是优选的剂量形式。

本发明还涉及减少烟草使用或降低烟碱瘾的方法,包括经粘膜口服给药上述固体口服剂量形式。

附图说明

图 1 显示本发明的 nicotine polacrilex 和烟碱酒石酸氢盐锭剂的溶解曲线(烟碱释放%对时间)。

具体实施方式

在本说明书中引用的所有出版物,其中包括但不限于专利和专利申请,均通过引用并入本文,视为完全列出。

除非另有说明,本文提出的所有份数和百分数是基于相应组合物重

量的重量百分数。

除非另有说明，本发明可包含下列的成分、基本由下列的成分组成或由下列的成分组成。

本发明的固体口服剂量形式优选包含：

a) 玻璃态基质，含至少一种能形成玻璃态结构的基本不吸湿的糖醇，和

b) 降低烟碱瘾有效量的烟碱活性物质。

该组合物是可在口腔溶解的并且是通常可以吸吮、舔和/或咀嚼和吃的任何形式，如锭剂、棒(sticks)、棍(caness)、棒棒糖(pops)等。锭剂是优选形式。本发明的锭剂是口含通常是吸吮的口服剂量形式。例如它们可以被夹在口颊中或舌下。锭剂可以是各种形状的，包括扁平的、圆形的、八角形的和双凸的。

基质(亦称基体)是烟碱活性物质和任选助剂的载体，通常占组合物的约 50%至约 100%。产品基质是玻璃态的，即无定形的物理状态。不受理论限制或束缚，据认为玻璃态基质结构例如通过减少水分渗入该口服剂量形式能稳定烟碱活性物质如烟碱及其衍生物，和易于对水不稳定的可能的其他成分。玻璃态基质结构还往往从感觉上对使用者更有吸引力，例如提供理想的光滑的感观感觉，这能增强使用者的依从性。此外，本发明人认为玻璃态基质结构比市售的压缩烟碱片剂易于更快速地溶解，因此提供可能比所述片剂更快速地解除瘾感。

玻璃态结构可由本领域技术人员使用常规技术如 X-射线衍射容易地确定。见例如 Settle, Frank A. 等, Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry, Prentice Hall PTR(1997)。玻璃态的形成通常还特征在于透明外观。正如本领域技术人员认识到的，该物理状态受成分(特别是糖醇和其他糖成分)的性能和该产品的制造方法的影响，本领域技术人员应能选择适当的成分和方法。

糖醇的不吸湿性据信也有助于烟碱活性物质如烟碱及其衍生物和可能对水分敏感的其他成分的稳定性，以及降低该口服剂量形式在暴露于湿气时发粘的趋势。本文所用的术语“基本不吸湿的”表示糖醇在 25℃/80%相对湿度(rh)条件下具有低的吸水性(例如暴露于 25℃/80%相对湿度(rh)条件下 2 周水分重量增加最多 50%，优选最多约 30%，更优选最多约 20%，甚至更优选最多约 10%(例如至多约 8%)，特别是最

多约 5%(至多约 2%或约 1%)。

适用于本发明能形成玻璃态结构的基本不吸湿的糖醇的实例包括含 1,6-GPS(6-0- α -D-吡喃葡萄糖基-D-山梨糖醇)和 1,1-GPM(1-0- α -D-吡喃葡萄糖基-D-甘露糖醇)的混合物,其重量比是大约 1:99 至约 99:1,更优选大约 70:30 至约 30:70,更加优选约 40:60 至约 60:40。在特别优选的实施方案中,该比率是约 43%至约 57%的 1,1-GPM 和约 57%至约 43%的 1,6-GPS(包括约 1:1);例如产品 ISOMALT 中含有的糖醇混合物。ISOMALT 在本发明是特别优选的。上述糖醇混合物可含有其他糖醇和寡糖,例如 1,1-GPS(1-0- α -D-吡喃葡萄糖基-D-山梨糖醇)、山梨糖醇或甘露糖醇,优选少量存在(例如低于约 10%,特别是低于约 5%)。

适用于本发明的糖醇混合物是可以从 Palatinit of America, Inc., of Morris Plains, NJ, USA 买到的。适宜的混合物还描述于 EP0625578B1。

基本不吸湿的糖醇用作烟碱活性物质和任选助剂的载体(或增量剂)。该固体口服剂量形式通常含基于该剂量形式重量至少约 40%的糖醇,优选至少约 50%,更优选至少约 70%,最优选至少约 85%。

本文所用的“烟碱活性物质”指一种或多种选自烟碱、烟碱衍生物如盐和烟碱配合物、烟草提取物或烟叶和其他可用于降低烟碱瘾的药物活性化合物如山梗碱。本文所用的“烟碱瘾”包括与使用烟草如吸烟和嚼烟有关的瘾。

多种烟碱活性物质是本领域公知的并且是可以从市场上买到的。适用于本发明的烟碱活性物质的具体实例包括烟碱油、烟碱酒石酸氢盐和烟碱与环糊精或聚合树脂的配合物(例如 nicotine polacrilex)。优选的烟碱活性物质是烟碱酒石酸氢盐、nicotine polacrilex、烟碱油及其组合,特别是烟碱酒石酸氢盐。烟碱活性物质可以以本领域熟知的一种或多种不同的物理形式使用,包括游离碱形式、胶囊化形式、离子形式和喷雾干燥形式。

口服剂量形式含降低烟碱瘾,优选在开始口服给药一小时内降低烟碱瘾,有效量的一种或多种烟碱活性物质。在优选实施方案中,产品的构成(包括烟碱活性物质的量)能快速(例如在约 10 分钟内,优选约 5 分钟内)或持续(例如至少约 1 小时,优选至少约 2 小时)或二者兼具地

有效降低烟碱瘾，优选二者兼具。上述兼有快速和持续解除瘾感可能源于烟碱活性物质本身或烟碱活性物质与其他能降低急性或长期烟碱瘾的手段（例如由惰性成分如味道与气味、冷却、刺痛、泡腾（effervescence）产生的非药理学感觉信号（包括味觉、触觉、嗅觉信号））的组合。例如组合物可含有一种或多种调味剂以快速解除瘾感和解除长期瘾有效量的烟碱活性物质。

通常，烟碱活性物质的量可根据具体的烟碱活性物质的建议或许可治疗剂量而变化。这样的剂量是本领域技术人员通过常规方法可知的或可确定的。组合物优选每单位剂量形式含约 0.5mg 至约 5mg 烟碱活性物质，更优选约每单位剂量形式约 1-4mg 烟碱活性物质。

烟碱活性物质优选主要含在玻璃态基质中，并且可以均匀分布于整个基质中或分布于基质的一个或多个区域。

本发明的口服剂量形式可含一种或多种任选的成分，包括如本领域已知的成分，例如缓冲剂、调味品、糖、其他糖醇、高强度甜味剂、着色剂、维生素和抗氧化剂。所述任选成分可用作助剂或烟碱活性物质和任选成分（例如可以做助载体的糖和糖醇）的助载体。

特别希望有一种或多种缓冲剂以促进烟碱活性物质如烟碱和烟碱衍生物的经粘膜吸收。缓冲剂提供碱性口腔唾液 pH，易于增强所述烟碱活性物质的经粘膜吸收。适宜的缓冲剂包括无机或有机碱，所述碱能使口腔唾液 pH 大于 7.0 至约 12.0，优选大于约 7.0 至约 11.0，更优选大约 7.5 至约 10.0，并且优选约 7.5 至约 9.0。适宜的缓冲物质包括碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钙、碳酸钾、碳酸氢钾、磷酸氢二钠、磷酸三钠、磷酸氢二钾和磷酸三钾。缓冲剂优选含碳酸钠、碳酸钾或其混合物。

优选使用足量的缓冲剂以使得在口服给药过程中当口服剂量形式含于口腔中时，口腔唾液 pH 变成和保持碱性。应用时，组合物通常含约 0.2% 至约 5.0%（例如约 0.5 至约 1.5%）缓冲剂。

可以使用一种或多种糖或其他糖醇例如作为增量剂。已发现所述其他糖成分可以降低形成口服剂量形式所需的加工温度，由此易于保持烟碱活性物质如烟碱及其衍生物的稳定性，和提高加工的成本效率。适宜的其他糖成分包括蔗糖、山梨糖醇和木糖醇，在优选实施方案中是山梨糖醇。

优选口服剂量形式本身是基本不吸湿的和玻璃态的。因此，选先选择任选的其他糖成分的类型和量以使口服剂量形式是基本不吸湿和玻璃态的。在优选的实施方案中，当暴露于 25℃/80% rh 条件下 2 周，口服剂量形式吸收最多约 30 重量%的水，更优选最多约 20 重量%的水，还优选最多约 10 重量%的水(例如至多约 8 重量%)，更加优选至多约 5 重量%的水(特别是最多约 1-2 重量%)。通常口服剂量形式含 0%至约 20%，例如约 1-20%或约 10-20%的上述其他糖成分，包括可能存在于必需的糖醇成分中的这样的成分在内。假如基质结构和吸湿性是可接受的，则组合物可含有较高水平的上述其他糖成分。

高强度甜味剂可用于改善组合物的甜度，例如提供与蔗糖相似的甜度。高强度甜味剂是本领域已知的，包括可溶性糖精盐(例如钠盐、钙盐)、糖精的游离酸形式、环己氨磺酸盐、天冬甜素、Acesulfame-K(3,4-二氢-6-甲基-1,2,3-噁嗪-4-酮-2,2-二氧化物的钾盐)和 3,4-二氢-6-甲基-1,2,3-噁嗪-4-酮-2,2-二氧化物的钠盐、铵盐或钙盐。优选的高强度甜味剂是 Acesulfame-K 和天冬甜素，特别是 Acesulfame-K。使用时，高强度甜味剂通常占组合物重量的大约 0.001%至约 5%，更优选至多为组合物重量的约 0.5%。

调味剂可以是所有的天然或合成的香料，如本领域已知的，包括薄荷(例如薄荷、留兰香)、薄荷醇、柑橘(例如橙、柠檬)、其他水果香料、香草、肉桂、巧克力和烟草香料。使用时，组合物通常含总计约 0.5-5 重量%的一种或多种调味剂。

着色剂包括适用于食品和药物应用的色素、天然食品色素和染料，例如 F.D.C. 染料和色淀。着色剂通常占组合物的大约 0.001-0.05%。

可包括维生素如维生素 C 和 E。

少量的植物油例如芝麻油可添加到组合物中作为加工助剂，特别是作为抗粘着剂/润滑剂以防止组合物粘着到设备、模具等上。通常可使用基于组合物重量至多约 1%的上述油。

可包含少量的柠檬酸以例如防止组合物在加工过程中褪色。

在另一些实施方案中，本发明的口服剂量形式可以是基本不含水溶性胶凝剂(例如瓜耳胶、阿拉伯胶等)，和/或基本不含锌。在这方面，“基本不含”表示这样的成分不是故意添加的。

固体口服剂量形式还可含药理学上可接受的聚合物和粘合剂和/或

所述聚合物和粘合剂的混合物。所述聚合物加粘合剂包括，但不限于：

N-乙烯基吡咯烷酮的均聚物或共聚物如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)，N-乙烯基吡咯烷酮与乙烯基酯，特别是与乙酸乙烯酯或与丙酸乙烯酯的共聚物。乙酸乙烯酯和巴豆酸的共聚物，部分皂化的聚乙酸乙烯酯或聚乙烯醇；

纤维素衍生物如纤维素醚特别是甲基纤维素、乙基纤维素，羟烷基纤维素特别是羟丙基纤维素，羟烷基烷基纤维素特别是羟丙基甲基纤维素和羟丙基乙基纤维素。纤维素酯如邻苯二甲酸纤维素酯；

适于用作聚合物粘合剂的还有丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯基的聚合物，例如聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯、丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、或聚羟烷基丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯；

适用的还有 polyactides、聚乙交酯、polyactide-聚乙交酯、聚二噁烷、聚酸酐、聚苯乙烯磺酸盐、多醋酸盐、聚己内酯、聚(邻)酯、多胺、多羟基链烷酸酯或藻酸盐；

适宜的基质成分还可以是天然或半合成的粘合剂如淀粉、分解淀粉，例如麦芽糖糊精，以及根据需要具有碱性或酸性的明胶、几丁质或脱乙酰壳多糖。

可以使用聚合物和粘合剂的混合物。特别优选的混合物包括可用 Isomalt 热塑性加工的聚合物。

该固体口服剂量形式可通过硬糖果例如熬制硬糖果领域已知的方法适当地制备。制备硬糖果的一般性论述可见于 H. A. Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1(1980), Marcel Dekker, Inc., NY, NY, 特别是第 339-469 页。制造口服剂量形式的具体设备包括糖果制造领域已知的蒸煮和混合设备，和熟练技工明白的适当设备。

通常，固体口服剂量形式的制备包括：

- (1) 混合和加热，形成基本不吸湿的糖醇和任选的其他糖成分和/或稀释剂如水的熔化物；
- (2) 煮制该熔化物；
- (3) 除去熔化物中过量的水分(例如至低于约 2%水分)；
- (4) 搅拌冷却该熔化物直至熔化物成象塑料的可加工块；
- (5) 在熔化物是象塑料的块时，掺入烟碱活性物质和所有剩余任

选成分；和

(6) 使象塑料的混合物形成具有希望的大小和形状的固体口服剂量形式。

硬糖果制造领域已知的方法包括使用明火蒸煮器(fire cooker)、真空蒸煮器和刮削表面蒸煮器(即高速常压蒸煮器)。

例如在一种合适的明火蒸煮器方法中,在锅中通过加热将预定量的基本不吸湿糖醇和所有其他糖成分溶解于水中直至完全溶解。可添加额外的糖成分并继续煮制直至达到大约 145-165℃的终温度。然后冷却混合物,加工成象塑料的块,与烟碱活性物质和任选成分如调味剂、着色剂、缓冲剂等混合。

例如在一种合适的真空蒸煮器方法中,糖成分在大约 125-132℃被煮沸,加真空,无需额外的加热,附加的水分被煮去。当煮制完成后,得到的块是具有象塑料稠度的半固体。此时通过常规方法将烟碱活性物质和所有任选成分混入块中。

例如在一种合适的使用刮削表面蒸煮器的方法,将糖成分混合物的膜铺展在热交换表面上并在几分钟内加热至大约 165-170℃。然后将组合物迅速冷却至约 100-120℃并加工成象塑料的块,混入烟碱活性物质和所有任选成分。

在上述方法中,煮制温度应高到足以将水分从混合物中赶出。当采用真空时,一般可以使用较低的温度。为了避免糖成分变色,优选在低于 130℃,例如 80-130℃,更优选 120-125℃的温度下添加缓冲剂。为了促进透明产品的形成,缓冲剂优选以溶液形式添加。烟碱活性物质优选以含糖或糖醇成分的预混物形式添加以确保形成均匀的剂量。将各成分混合一段时间,通常大约 4-10 分钟以得到均匀的混合物。当组合物被适当地调和(temper)后,可以被切割成可加工的部分或使用如本领域已知的成形技术形成理想的形状和大小。

该制备方法可由本领域技术人员修改以便得到具有理想的构型的固体剂量形式,其中包括单层、有两层或多层的多层(例如三层)和具有中心核的形式。例如烟碱活性物质可以分布在一层或多层、层的一部分、包含在中心核内(例如被另一组合物,优选包含玻璃态基质,完全或部分包围),或集中在口服剂量形式的一个或多个区域。

在优选实施方案中,口服剂量形式的结构是使缓冲剂和烟碱活性物

质基本分离，例如以降低烟碱活性物质和缓冲剂间反应的可能性。所述实施方案优选构造成能促进烟碱活性物质的经粘膜吸收，例如使得缓冲剂和烟碱活性物质能大致同时地释放。例如缓冲剂和烟碱可存在于口服剂量形式的不相连外层，任选有一个或多个其他层夹在其间。所述夹层优选对缓冲剂和烟碱活性物质是惰性的。作为一种选择，缓冲剂或者烟碱活性物质可分别存在于中心核内，而相应的另一成分存在于组合物中，该组合物优选含玻璃态基质，完全或部分地包围该核（例如在环绕该核的外环中），在另一实施方案中，缓冲剂可包含在一层的一部分内，烟碱活性物质包含在该层另一独立的部分（例如一半缓冲剂、一半活性物质）。

本发明的口服剂量形式可用作烟草代用品和减少或停止使用烟草的工具，使用烟草包括吸烟（香烟、烟斗丝、雪茄）和嚼烟。该口服剂量形式可用作烟草的完全或部分代用品，并且在有计划减少烟草程序中可以与烟草同时使用（例如在戒除烟草前减少烟草使用时）。

因此，本发明还涉及减少烟草使用的方法，包括对需要所述减少烟草使用的人口服使用本发明的固体口服剂量形式。本发明还涉及减低烟碱瘾的方法，包括给需要减低烟碱瘾的人口服使用本发明的固体口服剂量形式。“需要”旨在包括人分别对减少烟草使用或减低烟碱瘾的需求。减低烟碱瘾或烟草使用分别包括止住烟碱瘾或停止烟草使用。

通常，在这些方法中，根据需要服用任何推荐或许可极限内的该口服剂量形式以防止或降低烟碱瘾。口服剂量形式一般以使烟碱活性物质主要在口腔内经粘膜输送的方式服用。可用的服法包括能提供持续的大约 6ng/ml 至约 35ng/ml 的烟碱血浆浓度的那些。例如，当组合物设计成能在开始服用大约 10 分钟内，特别是在开始服用约 5 分钟内使烟碱血浆浓度达至少约 6ng/ml，特别是至少约 12ng/ml 时，使用者可能感觉到快速解除瘾感。

例如，对于锭剂形式来说，每天可使用多至约 15 颗锭剂，其中每颗锭剂含 4mg 烟碱或其等效物。对于较低或较高单位剂量浓度，可分别向上或向下调节每天使用的锭剂数量以提供等效的服法。

实施例

无需进一步的详细阐明，相信本领域技术人员利用上述叙述可最大范围地应用本发明。因此，下列实施例仅认为是举例说明性的并不是

对本发明范围的限制。

实施例 1

如下制备烟碱锭剂。在 500ml 烧杯内，将 100g ISOMALT 粉、25g 水和 0.4g 薄荷醇合并。在搅拌时使用加热板加热该混合物直至所有的 ISOMALT 熔化。继续混合并加热至约 165℃。继续搅拌，降温至约 120℃。在大约 120℃，添加约 1.2g 碳酸钠以调节 pH 至约 7.5-9.0 (pH 可对将 0.1g 该混合物溶于 10ml 去离子水的溶液测定)，和所有其他希望的任选成分例如调味剂和/或维生素。在大约 120℃，向混合物添加 185g 烟碱酒石酸氢盐二水合物 (相当于 60mg 烟碱游离碱)，充分混合并使熔化的混合物保持在大约 120℃。推动该混合物通过糖果成型机，产生烟碱锭剂。或者，该混合物可沉积在合适的模子内，冷却和脱模，得到烟碱锭剂。到凝固时，绝大多数加工用水将会被蒸发，仅剩残余水分。

实施例 2

制备下列配方 A 和 B 的 4-mg 烟碱锭剂。

配方 A 成分:	重量%
nicotine polacrilex (18 重量%烟碱效价)	0.47
无水碳酸钠, NF	1.70
ISOMALT M 型	96.83
芝麻油, NF	1.0

配方 B 成分:	重量%
烟碱酒石酸氢盐二水合物 (33 重量%烟碱效价)	0.86
无水碳酸钠, NF	1.70
ISOMALT M 型	96.44
芝麻油, NF	1.0

将重量比例为 75% 的 ISOMALT 和 25% 的净化水混合。混合时，加热 ISOMALT/水混合物直至所有 ISOMALT 熔化。继续混合并加热至约 165℃。继续混合，降温至约 120℃。在约 120℃，添加碳酸钠以调节 pH 至约 7.5-9.0 (可对将 0.1g 该混合物溶于 10ml 去离子水的溶液测定 pH)、烟碱成分和芝麻油。将熔化混合物保持在约 120℃，并使用合适的模子制成锭剂。

到该锭剂凝固时，绝大多数加工用水将会被蒸发，仅剩残余水分。

实施例 3

在下列条件下, 使用 VanKel 型 VK7000 Dissolution Bath 测定錠剂的体外溶解曲线:

- a. USP 仪器 I (Basket)
- b. 溶解介质: 900ml 美国药典磷酸盐缓冲液 (pH=7.4)
- c. 溶解温度: 37℃+/-0.5℃
- d. 轴圆周速度: 100rpm
- e. 每个容器、每个预定时间间隔 (例如 5、10、20 和 30 分钟, 和 1、2、3、4、5、6、7 和 8 小时, 直至达到 100%或稳态释放), 用自动取样装置采集 2ml 样本。每个时间间隔用 2ml 磷酸盐缓冲液代替移出的介质。
- f. 通过 HPLC 法直接分析样本的烟碱含量。

根据实施例 2 制备的錠剂的体外溶解曲线示于图 1。如图 1 所示, 烟碱在约 20 分钟内被完全释放; 至少约 50%在开始体外溶解约 10 分钟内释出。因此本发明可能提供了这样的烟碱錠剂, 该錠剂开始口服给药后显示的体内释放曲线基本与图 1 所示相同。优选基本上所有的被释放烟碱是经粘膜吸收的。

实施例 4

将 75g 木糖醇粉、56g 烟碱酒石酸氢盐二水合物、9g 天冬甜素和 16g 薄荷醇预混到一起。单独将 300g ISOMALT M、80g 净化水、0.8g 柠檬酸和 0.1g Acesulfame 混合。将 3g 碳酸钠溶解于 12ml 热水 (100℃) 中制备缓冲溶液。将 ISOMALT 混合物充分混合并在混合时快速加热至 165℃, 优选在约 10 分钟内。冷却至 135℃。向 200g 煮过的混合物中添加 1.45g 木糖醇/烟碱酒石酸氢盐预混合物, 然后添加热缓冲液, 并充分混合。冷却至 80℃并切割成需要的口服剂量形式。

本发明的各方面总结如下:

1. 可用于经粘膜口服给药烟碱活性物质的固体口服剂量形式, 含有:
 - a) 玻璃态基质, 含至少一种能形成玻璃态结构的基本不吸湿的糖醇; 和
 - b) 减低烟碱瘾有效量的烟碱活性物质。
2. 方案 1 的剂量形式, 其中的糖醇包括 1, 6-GPS (6-O- α -D-吡喃

葡萄糖基-D-山梨糖醇)和 1,1-GPM(1-0- α -D-吡喃葡萄糖基-D-甘露糖醇)按重量比大约 99:1 至约 1:99 的混合物。

3. 方案 1 的剂量形式, 含基于该剂量形式重量至少约 50%的糖醇。

4. 方案 1 的剂量形式, 其中的烟碱活性物质选自烟碱、烟碱衍生物及其组合。

5. 可用于经粘膜口服给药烟碱活性物质的固体口服剂量形式, 含有:

a) 玻璃态基质, 含基于该剂量形式重量至少约 50%的糖醇混合物, 该混合物含 1,6-GPS(6-0- α -D-吡喃葡萄糖基-D-山梨糖醇)和 1,1-GPM(1-0- α -D-吡喃葡萄糖基-D-甘露糖醇), 其重量比是大约 99:1 至约 1:99; 和

b) 减低烟碱瘾有效量的烟碱活性物质, 选自烟碱、烟碱衍生物及其组合。

6. 方案 2 或 5 的剂量形式, 其中的糖醇含按重量比大约 70:30 至 30:70 的 1,6GPS 和 1,1GPM 的混合物。

7. 方案 6 的剂量形式, 其中的糖醇含按重量比大约 60:40 至 40:60 的 1,6GPS 和 1,1-GPM 的混合物。

8. 方案 7 的剂量形式, 其中的糖醇混合物是 ISOMALT。

9. 方案 4 或 5 的剂量形式, 还含有提供碱性口腔唾液 pH 有效量的缓冲剂。

10. 可用于经粘膜口服给药烟碱活性物质的固体口服剂量形式, 含:

a) 玻璃态基质, 含基于该剂量形式重量至少约 50%的糖醇混合物 ISOMALT;

b) 减低烟碱瘾有效量的烟碱活性物质, 选自烟碱、烟碱衍生物及其组合; 和

c) 提供碱性口腔唾液 pH 有效量的缓冲剂。

11. 方案 3、5 或 10 的剂量形式, 含基于该剂量形式重量至少约 70%的糖醇混合物。

12. 方案 11 的剂量形式, 含基于该剂量形式重量至少约 85%的糖醇混合物。

13. 方案 4、5 或 10 的剂量形式, 其中的烟碱活性物质选自烟碱油、

烟碱酒石酸氢盐、nicotine polacrilex 及其组合。

14. 方案 4、5 或 10 的剂量形式，每剂量单位含大约 0.5mg 至约 5mg 烟碱活性物质。

15. 方案 9 或 10 的剂量形式，其中的缓冲剂选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钙、碳酸钾、碳酸氢钾、磷酸氢二钠、磷酸三钠、磷酸氢二钾、磷酸三钾及其组合。

16. 方案 15 的剂量形式，其中的缓冲剂选自碳酸钠、碳酸钾及其组合。

17. 方案 3、5 或 10 的剂量形式，其中的玻璃态基质还含有基于该剂量形式重量约 1-20%的一种或多种化合物，所述化合物选自蔗糖、山梨糖醇和木糖醇。

18. 方案 1、5 或 10 的剂量形式，还含有非药理学成分，用于提供能有效获得迅速解除瘾感的感觉信号。

19. 锭剂形式的方案 1、5 或 10 的剂量形式。

20. 一种减低烟碱瘾的方法，包括给需要减低烟碱瘾的人口服方案 1、5 或 10 的剂量形式。

21. 方案 20 的方法，其中在开始口服该剂量形式后烟碱活性物质血浆浓度达到至少约 6ng/ml。

22. 方案 20 的方法，其中在开始口服该组合物后持续的烟碱活性物质血浆浓度达到约 6ng/ml 至约 35ng/ml。

23. 方案 21 或 22 的方法，其中的烟碱活性物质选自烟碱、烟碱衍生物及其组合。

24. 一种减少烟草使用的方法，包括给需要减少烟草使用的人口服方案 1、5 或 10 的剂量形式。

25. 可用于经粘膜口服给药烟碱活性物质的固体口服剂量形式，其中在开始口服该剂量形式后，该剂量形式提供烟碱活性物质血浆浓度达到至少约 6ng/ml。

26. 可用于经粘膜口服给药烟碱活性物质的固体口服剂量形式，其中在开始口服该剂量形式后，该剂量形式提供持续的烟碱活性物质血浆浓度达到约 6ng/ml 至约 35ng/ml。

27. 方案 25 或 26 的剂量形式，其中的烟碱活性物质选自烟碱、烟碱衍生物及其组合。

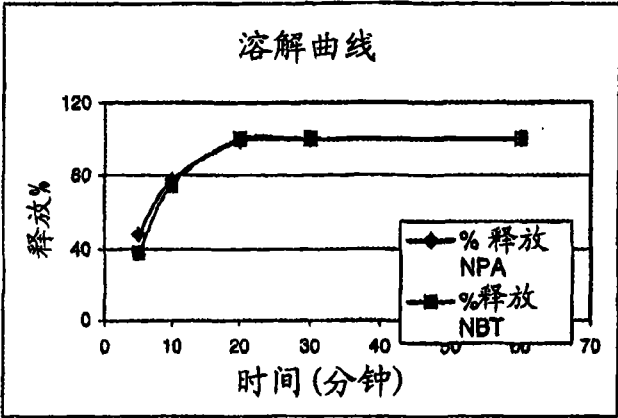


图 1