

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-525928

(P2004-525928A)

(43) 公表日 平成16年8月26日(2004.8.26)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/20

4 C O 7 6

A 6 1 K 31/465

A 6 1 K 31/465

4 C O 8 6

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/10

A 6 1 P 25/34

A 6 1 P 25/34

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 35 頁)

(21) 出願番号 特願2002-574739 (P2002-574739)

(86) (22) 出願日 平成14年3月22日 (2002.3.22)

(85) 翻訳文提出日 平成15年9月26日 (2003.9.26)

(86) 国際出願番号 PCT/US2002/008914

(87) 国際公開番号 W02002/076211

(87) 国際公開日 平成14年10月3日 (2002.10.3)

(31) 優先権主張番号 60/278, 606

(32) 優先日 平成13年3月26日 (2001.3.26)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591002957

スミスクライン・ビーチャム・コーポレイ  
ションSMITHKLINE BEECHAM  
CORPORATIONアメリカ合衆国ペンシルベニア州1940  
6-0939、キング・オブ・プルシア、  
スウェードランド・ロード709番

(74) 代理人 100081422

弁理士 田中 光雄

(74) 代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74) 代理人 100116311

弁理士 元山 忠行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニコチン含有経口剤形

## (57) 【要約】

本発明は、ニコチン・アクティブの経粘膜経口投与に有用なガラス状マトリックス固体経口剤形に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ニコチン・アクティブの経粘膜経口投与に有用な固体経口剤形であって、

a) ガラス状構造を形成する能力を有する少なくとも 1 種類の実質的に非吸湿性の糖アルコールを含むガラス状マトリックス；および

b) ニコチン渴望を軽減するのに有効な量のニコチン・アクティブを含む剤形。

## 【請求項 2】

糖アルコールが重量比約 99 : 1 ~ 約 1 : 99 の 1,6 - G P S ( 6 - O - - D - グルコピラノシル - D - ソルビトール ) および 1,1 - G P M ( 1 - O - - D - グルコピラノシル - D - マンニトール ) の混合物を含む請求項 1 記載の剤形。

10

## 【請求項 3】

該剤形の重量に基づいて少なくとも約 50 % の糖アルコールを含む請求項 1 記載の剤形。

## 【請求項 4】

ニコチン・アクティブがニコチン、ニコチンの誘導体、およびその組合せから選択される請求項 1 記載の剤形。

## 【請求項 5】

ニコチン・アクティブの経粘膜経口投与に有用な固体経口剤形であって、

a) 該剤形の重量に基づいて少なくとも約 50 % の、1,6 - G P S ( 6 - O - - D - グルコピラノシル - D - ソルビトール ) および 1,1 - G P M ( 1 - O - - D - グルコピラノシル - D - マンニトール ) を重量比約 99 : 1 ~ 約 1 : 99 で含む糖アルコール混合物を含むガラス状マトリックス；および

20

b) ニコチン渴望を軽減するのに有効な量の、ニコチン、ニコチンの誘導体、およびその組合せから選択されるニコチン・アクティブを含む剤形。

## 【請求項 6】

糖アルコールが重量比約 70 : 30 ~ 約 30 : 70 の 1,6 - G P S および 1,1 - G P M の混合物を含む請求項 2 または 5 記載の剤形。

## 【請求項 7】

糖アルコールが重量比約 60 : 40 ~ 約 40 : 60 の 1,6 - G P S および 1,1 - G P M の混合物を含む請求項 6 記載の剤形。

30

## 【請求項 8】

糖アルコール混合物が I S O M A L T である請求項 7 記載の剤形。

## 【請求項 9】

さらに、口中唾液 pH をアルカリ性にするのに有効な量のバッファーを含む請求項 4 または 5 記載の剤形。

## 【請求項 10】

ニコチン・アクティブの経粘膜経口投与に有用な固体経口剤形であって、

a) 該剤形の重量に基づいて少なくとも約 50 % の、I S O M A L T である糖アルコール混合物を含むガラス状マトリックス；

40

b) ニコチン渴望を軽減するのに有効な量の、ニコチン、ニコチンの誘導体、およびその組合せから選択されるニコチン・アクティブ；および

c) 口中唾液 pH をアルカリ性にするのに有効な量のバッファーを含む剤形。

## 【請求項 11】

該剤形の重量に基づいて少なくとも約 70 % の糖アルコール混合物を含む請求項 3、5 または 10 記載の剤形。

## 【請求項 12】

該剤形の重量に基づいて少なくとも約 85 % の糖アルコール混合物を含む請求項 11 記載の剤形。

50

## 【請求項 13】

ニコチン・アクティブがニコチンオイル、ニコチン・二酒石酸塩、ニコチン・ポラクリレックスおよびその組合せから選択される請求項 4、5 または 10 記載の剤形。

## 【請求項 14】

投与単位あたりニコチン・アクティブ約 0.5 mg ~ 約 5 mg を含む請求項 4、5 または 10 記載の剤形。

## 【請求項 15】

バッファーが炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、第二リン酸ナトリウム、第三リン酸ナトリウム、第二リン酸カリウム、第三リン酸カリウム、およびその組合せから選択される請求項 9 または 10 記載の剤形。

10

## 【請求項 16】

バッファーが炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、およびその組合せから選択される請求項 15 記載の剤形。

## 【請求項 17】

ガラス状マトリックスが、さらに、該剤形の重量に基づいて約 1 % ~ 約 20 % の、シュークロース、ソルビトールおよびキシリトールからなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の化合物を含む請求項 3、5 または 10 記載の剤形。

## 【請求項 18】

さらに、ニコチン渴望を迅速に軽減させるのに有効な感覚シグナルを生じるための非薬理成分を含む請求項 1、5 または 10 記載の剤形。

20

## 【請求項 19】

ロゼンジ剤の剤形である請求項 1、5 または 10 記載の剤形。

## 【請求項 20】

ニコチン渴望の軽減を必要とするヒトに請求項 1、5 または 10 記載の剤形を経口投与することを含むニコチン渴望を軽減する方法。

## 【請求項 21】

該剤形を経口投与開始後に少なくとも約 6 ng / ml のニコチン・アクティブ血漿濃度が達成される請求項 20 記載の方法。

## 【請求項 22】

該組成物の経口投与開始後に約 6 ng / ml ~ 約 35 ng / ml の持続性ニコチン・アクティブ血漿濃度が達成される請求項 20 記載の方法。

30

## 【請求項 23】

ニコチン・アクティブがニコチン、ニコチンの誘導体、およびその組合せから選択される請求項 21 または 22 記載の方法。

## 【請求項 24】

タバコ習慣の軽減を必要とするヒトに請求項 1、5 または 10 記載の剤形を経口投与することを含むタバコ習慣を軽減する方法。

## 【請求項 25】

ニコチン・アクティブの経粘膜経口投与に有用な固体経口剤形であって、該剤形の経口投与開始後のニコチン・アクティブ血漿濃度が少なくとも約 6 ng / ml となる剤形。

40

## 【請求項 26】

ニコチン・アクティブの経粘膜経口投与に有用な固体経口剤形であって、該剤形の経口投与開始後の持続性ニコチン・アクティブ血漿濃度が約 6 ng / ml ~ 約 35 ng / ml となる剤形。

## 【請求項 27】

ニコチン・アクティブがニコチン、ニコチンの誘導体、およびその組合せから選択される請求項 25 または 26 記載の剤形。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

50

本発明は、ニコチン・アクティブ (nicotine active) の経口経粘膜デリバリーによりニコチン渴望を軽減または予防するのに有用な、ニコチン・アクティブを含む固体経口剤形に関する。本発明はまた、ニコチン渴望またはタバコ習慣を軽減または予防するためにかかる組成物を使用する方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

紙巻タバコ、葉巻、およびパイプタバコのようなタバコ製品の能動喫煙および受動喫煙が使用者および二次的に喫煙させられるヒトに重大な健康リスクを与えることが一般的に知られている。また、噛みタバコのような他の形態のタバコの使用が使用者に重大な健康リスクを与えることも知られている。さらにまた、公共の場でのタバコ製品の使用は、ますます、制限されてきているか、または、社会的に受け入れられなくなっている。 10

【0003】

また、タバコの使用が習慣付いているヒトにとってタバコの使用を軽減するかまたは止めることはしばしば非常に困難であることも認識されている。この困難さは多分にニコチンの習慣性から生じるものである。それ故に、タバコ使用者の渴望を満たすが、タバコ使用（特に、喫煙）に付随する健康リスクを回避するニコチン代替を提供する努力がされてきた。

【0004】

近年は、喫煙または他の形態のタバコ習慣を軽減するかまたは止めるための手段としてニコチン補充療法 (NRT) が成功裏に商品化されてきた。市販用NRTとしては、ニコチンガム（例えば、ニコレット (NICORETTE)）およびニコチン経皮パッチ（例えば、ニコダーム (NICODERM)）が挙げられる。このような手段は喫煙を減らすかまたは止めるための補助として有用であるが、改良または代替NRTが依然として必要とされている。例えば、使用者は、チューインガムまたは経皮パッチ以外の形態を使用したいと思っているかもしれない。ある使用者はガムを噛むことが嫌いであるかまたは噛むことができないかもしれないし、また、使用者は経皮パッチによって典型的に得られるよりも迅速な渴望の軽減を望んでいるかもしれない。 20

【0005】

加えて、ニコチン・ロゼンジ剤は、例えば、STOPPERSおよびNICOTINELという商品名のロゼンジ剤として米国外で市場に出ていた。本発明者らが知る限りでは、このようなロゼンジ剤は圧縮錠剤形態である。加えて、米国特許第5,593,684号、第5,721,257号および第5,362,496号 (Bakerら) には、一過性の渴望を満たすためのニコチンの経粘膜投与と合わせて基底ニコチン血漿レベルを得るために経皮ニコチンデリバーを使用する禁煙のための方法および治療系が開示されている。一の好ましい経粘膜デリバリー系は、吸収性賦形剤中に分散したニコチンおよび非栄養性甘味料を含む、好ましくは、直接圧縮によって調製された、頬側デリバリー用ロゼンジ剤である。 30

【0006】

かかる圧縮ロゼンジ剤は、代替NRT形態を提供する可能性がある一方、性能または審美的な理由のためにある種の使用者に訴えていないかもしれない。例えば、圧縮錠剤は比較的粒の多い感觸を有する傾向がある。加えて、本発明者らが知っている市販の錠剤は、比較的長い溶解時間を有するように設計されていて、渴望の軽減が望まれるほどには迅速ではない。 40

【0007】

米国特許第6,082,368号 (Brown) および第5,048,544号 (Mascarelliら) にはニコチン糖菓剤形態が開示されている。Brownには、紙巻タバコ形パッケージ中のニコチンキャンディーが開示されている。該キャンディーはいずれもの一般的な硬い氷砂糖中に溶解または分散しているベータ-ピリジル-アルファ-N-メチルピロリジンまたはタバコの葉の粉末を使用し得る。硬いキャンディーを製造するための糖の例としては、コーンシュガー、グラニュー糖、および無糖代替品 Lycasin が挙げられる。Mascarelliらには、例えば、好ましくは、硬いかまたは適度に硬い (semi-hard) キャンディーを有する、慣用的 50

な棒付きキャンディーの形態の、ニコチンを含む食用部分を有する紙巻タバコ代替品が開示されている。

【0008】

本発明は、ニコチン渴望を軽減するかまたは予防するのに有用な、新規で、かつ、改良されたニコチン含有固体経口剤形に関する。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、ニコチン・アクティブの経粘膜経口投与に有用な、ニコチン・アクティブを含む固体経口剤形に関する。該固体経口剤形は、好ましくは、

a) ガラス状構造を形成する能力を有する少なくとも1種類の実質的に非吸湿性の糖アルコールを含むガラス状マトリックス; および

b) ニコチン渴望を軽減するのに有効な量のニコチン・アクティブ

を含む。好ましい実施態様において、糖アルコールは、1,6-GPS(6-O-D-グルコピラノシル-D-ソルビトール)および1,1-GPM(1-O-D-グルコピラノシル-D-マンニトール)の重量比約99:1~約1:99の混合物(好ましくは、ISOMALT)であり、該ニコチン・アクティブは、ニコチン、ニコチン誘導体、またはその組合せである。好ましい組成物は、さらに、口中pHをアルカリ性にするバッファーを含む。ロゼンジ剤が好ましい剤形である。

【0010】

本発明は、当該固体経口剤形の経口経粘膜投与を含む、タバコ習慣を軽減するかまたはニコチン渴望を軽減する方法にも関する。

【0011】

本明細書において引用する、特許および特許出願を包含するがこれらに限定されるものではない全ての刊行物は、あたかも完全に記載されているかの如く出典明示により本明細書の記載とする。

【0012】

他に特記しない限り、本明細書に記載する全ての部およびパーセンテージは、関連組成物の重量に基づく重量パーセンテージである。

他に特記しない限り、本明細書で使用される場合、単数形で表した成分は1つまたはそれ以上の成分を包含する。

【0013】

本発明は、他に特記しない限り、以下に記載する成分を含み得るか、本質的に以下に記載する成分からなり得るか、または以下に記載する成分からなり得る。

【0014】

本発明の固体経口剤形は、好ましくは、

a) ガラス状構造を形成する能力を有する少なくとも1種類の実質的に非吸湿性の糖アルコールを含むガラス状マトリックス; および

b) ニコチン渴望を軽減するのに有効な量のニコチン・アクティブ

を含む。

【0015】

当該組成物は、口で溶かすことができ、ロゼンジ剤、スティック剤、ケイン剤(canes)、ポップ剤(pops)などの、典型的には、しゃぶったり、舐めたり、および/または、噛んだり、食べたりするいずれもの剤形のものであってもよい。ロゼンジ剤が好ましい剤形である。本発明のロゼンジ剤は口中に保持することを意図した経口剤形であり、典型的にはしゃぶるものである。例えば、それらは、頬側口腔中または舌下に保持され得る。該ロゼンジ剤は、フラット、環状、八角形および両凸を包含する種々の形状のものであり得る。

【0016】

マトリックス(基剤としても知られている)はニコチン・アクティブおよび任意の補助剤に対する担体であり、典型的には、組成物の約50%~約100%を構成する。生成物マ

トリックスはガラス状の、すなわち、非晶質の物理学的状態のものである。理論により制限されたり、束縛されたりすることなく、ガラス状マトリックス構造は、例えば、水の経口剤形中への浸透を減少させることにより、ニコチンおよびその誘導体のようなニコチン・アクティブ、ならびに湿度に対して不安定となる傾向がある潜在的な他の成分を安定化する可能性があると考えられる。例えば、望ましく口当たりがよい感覚受容性の感じを与えるようなガラス状マトリックス構造は、また、より審美的に使用者に訴える傾向があり、それは使用者の服薬遵守を高め得る。加えて、ガラス状マトリックス構造は、本発明者らが知っている市販の圧縮ニコチン錠剤よりも迅速に溶ける傾向があり、それにより、このような錠剤よりも速く渴望を軽減することが可能である。

【0017】

ガラス状構造は、X線回折のような慣用的な技法を使用して当業者によって容易に決定され得る。例えば、Settle, Frank A. et al., Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry, Prentice Hall PTR (1997) を参照。ガラス状態の形成は、典型的には、透明な外観により特徴付けられる。当業者によって認識されるように、物理的状态は、成分（特に、糖アルコールおよび他の糖成分）の性質、および生成物の製造プロセスの影響を受け、当業者は、適当な成分およびプロセスを選択することができる。

【0018】

糖アルコールの非吸湿特性はまた、ニコチンおよびその誘導体のようなニコチン・アクティブ、および、感湿性であり得る潜在的な他の成分の安定性、ならびに当該経口剤形の湿度への曝露により粘着しやすくなる傾向の軽減に寄与すると考えられる。本明細書で使用する場合、「実質的に非吸湿性の」という用語は、糖アルコールが25 / 相対湿度 (rh) 80 % の条件下にて水を吸収する傾向が低いことを意味する（例えば、2週間の25 / rh 80 % の条件への曝露による水の獲得重量が、例えば、最大50 %、好ましくは、最大約30 %、より好ましくは、最大約20 %、より好ましくは、最大約10 %（例えば、約8 %まで）、特に、最大約5 %（約2 %または約1 %まで）である）。

【0019】

本発明における使用に適当なガラス状構造を形成する能力を有する実質的に非吸湿性の糖アルコールの例としては、1,6 - G P S ( 6 - O - - D - グルコピラノシル - D - ソルビトール ) および 1,1 - G P M ( 1 - O - - D - グルコピラノシル - D - マンニトール ) を約 1 : 99 ~ 約 99 : 1、より好ましくは、約 70 : 30 ~ 約 30 : 70、さらに好ましくは、約 40 : 60 ~ 約 60 : 40 の重量比で含む糖アルコール混合物が挙げられる。特に好ましい実施態様において、この比率は、1,1 - G P M が約 43 % ~ 約 57 % であり、1,6 - G P S が約 57 % ~ 約 43 % であり（約 1 : 1 を含む）、例えば、該糖アルコール混合物は製品 I S O M A L T 中に含有されている。I S O M A L T は本発明において特に好ましい。かかる糖アルコール混合物は、他の糖アルコールおよびオリゴ糖類、例えば、1,1 - G P S ( 1 - O - - D - グルコピラノシル - D - ソルビトール )、ソルビトール、またはマンニトールを、好ましくは、少量（例えば、約 10 % 未満、特に、約 5 % 未満）含み得る。

【0020】

本発明における使用に適当な糖アルコール混合物はアメリカ合衆国ニュージャージー州モリス・ブレインズのパラチニット・オブ・アメリカ、インコーポレーテッド ( Palatinit of America, Inc. ) から市販されている。EP 0625578 B1にも適当な混合物が記載されている。

【0021】

実質的に非吸湿性の糖アルコールは、ニコチン・アクティブおよび任意の補助剤の担体（または増量剤）の役割をする。固体経口剤形は、典型的には、該剤形の重量に基づいて、糖アルコールを少なくとも約 40 %、好ましくは、少なくとも約 50 %、より好ましくは、少なくとも約 70 %、最も好ましくは、少なくとも約 85 % 含む。

【0022】

本明細書で使用する場合、「ニコチン・アクティブ」とは、ニコチン、塩およびニコチン

10

20

30

40

50

複合物のようなニコチンの誘導体、タバコの抽出物または葉、ならびにロペリンのようなニコチンに対する渴望を軽減するのに有用な他の薬理学的に活性な化合物から選択される１種類またはそれ以上の化合物を意味する。本明細書で使用する場合、「ニコチンに対する渴望」としては、喫煙したり噛みタバコを噛んだりするようなタバコ習慣に付随する渴望が挙げられる。

【００２３】

種々のニコチン・アクティブが当該技術分野においてよく知られており、市販されている。本発明における使用に適当なニコチン・アクティブの特定の例としては、ニコチンオイル、ニコチン・二酒石酸塩、およびシクロデキストリンまたは高分子樹脂とのニコチン複合物（例えば、ニコチン・ポラクリレックス（nicotine polacrilex））が挙げられる。好ましいニコチン・アクティブは、ニコチン・二酒石酸塩、ニコチン・ポラクリレックス、ニコチンオイル、およびその組合せであり、特に、ニコチン・二酒石酸塩である。該ニコチン・アクティブは、遊離塩基形態、カプセル化形態、イオン化形態、およびスプレードライ形態を包含する、当該技術分野でよく知られている１つまたはそれ以上の別個の物理的形態で利用できる。

10

【００２４】

経口剤形は、好ましくは、経口投与開始の１時間以内に、ニコチン渴望を軽減するのに有効な量の１つまたはそれ以上のニコチン・アクティブを含む。好ましい実施態様において、ニコチン・アクティブの量を含む該製品コンフィギュレーションはニコチン渴望を迅速に（例えば、約１０分以内、好ましくは、約５分以内）もしくは長時間（例えば、少なくとも約１時間、好ましくは、少なくとも約２時間）にわたって、またはその両方で軽減するのに有効である。このように迅速と長時間とを合わせた渴望軽減は、ニコチン・アクティブ自体、またはニコチン・アクティブと、急性的もしくは持続型のニコチン渴望を軽減する他の手段（例えば、フレーバー、冷却、刺痛、発泡のような不活性成分によりもたらされる（味覚シグナル、触覚シグナル、嗅覚シグナルを含む）非薬理的感覚シグナル）との組合せから得ることができる。例えば、当該組成物は、迅速な渴望軽減をもたらすための１つまたはそれ以上のフレーバー、および長時間の渴望の軽減をもたらすのに有効なかなりの量のニコチン・アクティブを含んでよい。

20

【００２５】

一般に、ニコチン・アクティブの量は、特定のニコチン・アクティブに対して推奨されるかまたは許容される治療薬量に応じて異なる。かかる投薬量は医学的技術分野において知られているか、または、当業者が慣用的な方法により確かめることができる。当該組成物は、好ましくは、単位剤形あたりニコチン・アクティブ約０．５ｍｇ～約５ｍｇを含み、より好ましくは、単位剤形あたりニコチン・アクティブ約１～約４ｍｇを含む。

30

【００２６】

ニコチン・アクティブは、好ましくは、ガラス状マトリックス中に実質的に含有されており、マトリックスの全体にわたって均一に分布していてもよく、または、マトリックスの１つまたはそれ以上の領域中に分布してよい。

【００２７】

本発明の経口剤形は、例えば、バッファー、フレーバー、糖、他の糖アルコール、強力甘味剤、着色剤、ビタミンおよび抗酸化剤などの当該技術分野で知られているような成分を包含する１つまたはそれ以上の任意成分を含んでいてよい。このような任意成分は、補助剤として、または、ニコチン・アクティブおよび任意成分の補助担体として使用できる（例えば、糖および糖アルコールは補助担体であり得る）。

40

【００２８】

１つまたはそれ以上のバッファー材料は、特に、ニコチンおよびニコチン誘導体のようなニコチン・アクティブの経粘膜吸収を促進するのに望ましい。該バッファーは、口中唾液ｐＨを、このようなニコチン・アクティブの経粘膜吸収を増強する傾向があるアルカリ性にする。適当なバッファー材料としては、口中唾液ｐＨを７．０以上～約１２．０、好ましくは、７．０以上～約１１．０、より好ましくは、約７．５～約１０．０、また、約７．５～

50

約 9.0 にする能力を有する無機または有機塩基が挙げられる。適当なバッファー材料としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、第二リン酸ナトリウム、第三リン酸ナトリウム、第二リン酸カリウムおよび第三リン酸カリウムが挙げられる。該バッファーは、好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、またはその混合物を含む。

#### 【0029】

好ましくは、口中唾液 pH がアルカリ性になり、該アルカリ性のままであり、一方、経口投与の間じゅう、経口剤形が口中に保持されるのに十分なバッファーを使用する。使用する場合、当該組成物は、一般に、バッファーを約 0.2 % ~ 約 5.0 % (例えば、約 0.5 % ~ 約 1.5 %) 含む。

10

#### 【0030】

1 つまたはそれ以上の糖または他の糖アルコールを、例えば、増量剤として使用することができる。このような他の糖成分は、経口剤形を形成するのに必要なプロセス温度を下げることができ、それにより、ニコチンおよびその誘導体のようなニコチン・アクティブの安定性を維持し、プロセスの原価効率を高くする傾向があることが見出された。適当な他の糖成分としては、シュクロース、ソルビトールおよびキシリトールが挙げられ、好ましい実施態様においてはソルビトールである。

#### 【0031】

当該経口剤形は、それ自体、実質的に非吸湿性かつガラス状であるのが好ましい。したがって、任意の他の糖成分の種類および量は、好ましくは、当該経口剤形が実質的に非吸湿性かつガラス状であるように選択される。好ましい実施態様において、当該経口剤形は、2 週間の 25 / r h 80 % の条件への曝露により、最大約 30 重量 %、より好ましくは、最大約 20 重量 %、さらに好ましくは、最大約 10 重量 % (例えば、約 8 重量 % まで)、さらに好ましくは、最大約 5 重量 % (特に、最大約 1 ~ 2 重量 %) の水を吸収する。典型的には、当該経口剤形は、所望の糖アルコール成分中に存在しうるいずれものこのような他の糖成分を含めて、このような他の糖成分を 0 % ~ 約 20 %、例えば、約 1 % ~ 約 20 %、または、約 10 % ~ 約 20 % 含むであろう。当該組成物は、マトリックス構造および吸湿性が許容されるという条件で、より高いレベルのこのような他の糖成分を含んでよい。

20

#### 【0032】

強力甘味剤は、当該組成物の甘味プロフィールを改良して、例えば、グラニュー糖と同程度の甘味度を与えるのに有用である。強力甘味剤は、当該技術分野でよく知られており、可溶性サッカリン塩 (例えば、ナトリウム塩、カルシウム塩)、サッカリンの遊離酸形態、シクラメート塩、アスパルテム、A c e s u l f a m e - K (3, 4 - ジヒドロ - 6 - メチル - 1, 2, 3 - オキサチアジン - 4 - オン - 2, 2 - ジオキシドのカリウム塩)、および 3, 4 - ジヒドロ - 6 - メチル - 1, 2, 3 - オキサチアジン - 4 - オン - 2, 2 - ジオキシドのナトリウム塩、アンモニウム塩またはカルシウム塩が挙げられる。好ましい強力甘味料は、A c e s u l f a m e - K およびアスパルテムであり、特に、A c e s u l f a m e - K である。強力甘味料は、使用する場合、典型的には、組成物の約 0.001 % ~ 約 5 %、より典型的には、組成物の約 0.5 重量 % までを構成する。

30

40

#### 【0033】

フレーバー剤は、ミント (例えば、ペパーミント、スペアミント)、メントール、シトラス (例えば、オレンジ、レモン)、他のフルーツフレーバー、バニラ、シナモン、チョコレート、およびタバコフレーバーを包含する、当該技術分野で知られているようないずれもの天然または合成フレーバーであってよい。使用する場合には、当該組成物は、典型的には、1 種類またはそれ以上のフレーバーを合計約 0.5 ~ 約 5 重量 % 含む。

#### 【0034】

着色剤は、食品および医薬品用に適当な顔料、天然食品用着色剤および染料、例えば、F . D . C . 染料およびレーキが挙げられる。着色剤は、典型的には、組成物の約 0.001 % ~ 約 0.05 % を構成する。

50



## 【 0 0 3 5 】

ビタミンCおよびビタミンEのようなビタミンを含んでもよい。

## 【 0 0 3 6 】

少量の植物油、例えば、ゴマ油を、プロセス助剤として、特に、組成物が装置および型などに粘着しないように粘着防止剤/滑沢剤として当該組成物に添加することもできる。典型的には、組成物の重量に基づいてこのような油を約1%まで使用することができる。

## 【 0 0 3 7 】

例えば、プロセスの間の組成物の変色を予防するために少量のクエン酸を含んでもよい。

## 【 0 0 3 8 】

さらなる実施態様において、本発明の経口剤形は、水溶性ゲル化剤（例えば、グアーガムおよびアラビアガムなど）を実質的に含まないかまたは本質的に含まず、および/または亜鉛を実質的に含まないかまたは本質的に含まない。これに関して、「本質的に含まない」とは、かかる成分を故意に添加していないことを意味する。

## 【 0 0 3 9 】

固体経口剤形は、また、医薬上許容されるポリマーおよび結合剤および/またはかかるポリマーおよび結合剤の混合物を含有してもよい。かかるポリマーおよび結合剤としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない：

## 【 0 0 4 0 】

ポリビニルピロリドン（PVP）のようなN-ビニルピロリドンのホモポリマーまたはコポリマー、N-ビニルピロリドンとビニルエステル（特に、ビニルアセテートまたはビニルプロピオネート）とのコポリマー；ビニルアセテートおよびクロトン酸のコポリマー、部分けん化ポリビニルアセテートまたはポリビニルアルコール；

## 【 0 0 4 1 】

セルロースエーテル（特に、メチルセルロース、エチルセルロース）、ヒドロキシアルキルセルロース（特に、ヒドロキシプロピルセルロース）、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース（特に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルエチルセルロース）のようなセルロース誘導体；セルロースフタレートのようなセルロースエステル；

## 【 0 0 4 2 】

ポリマー結合剤としては、アクリレートまたはメタクリレート塩基とのポリマー、例えば、ポリアクリレートおよびポリメタクリレート、アクリル酸およびメチルメタクリレートのコポリマー、またはポリヒドロキシアルキルアクリレートもしくはメタクリレートもまた適当である；

## 【 0 0 4 3 】

ポリアクチド、ポリグリコリド、ポリアクチド-ポリグリコリド、ポリジオキサン、ポリアンヒドリド、ポリスチレンスルホネート、ポリアセテート、ポリカプロラクトン、ポリ(オルト)エステル、ポリアミン、ポリヒドロキシアルカノエートまたはアルギネートもまた適当である；

## 【 0 0 4 4 】

適当なマトリックス成分は、また、デンプン、分解デンプン、例えば、マルトデキストリン、および必要に応じて塩基性または酸性特性を有することができるゼラチン、キチンまたはキトサンのような天然または半合成結合剤であってもよい。

## 【 0 0 4 5 】

ポリマーおよび結合剤の混合物を使用することができる。特に好ましい混合物としては、Isomaltとの熱可塑性により加工可能なポリマーが挙げられる。

## 【 0 0 4 6 】

固体経口剤形は、硬い糖菓剤、例えば、ハードボイルド糖菓剤の技術分野において知られている方法により適当に調製できる。硬い糖菓剤の製造の一般的な考察は、H. A. Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1 (1989), Marcel Dekker, Inc., NY, NY, 特に、pp.339-469 中に見出すことができる。経口剤形を調製するための特定の装

10

20

30

40

50

置としては、糖菓剤製造技術分野において知られている調理および混合装置が挙げられ、適当な装置は当業者に明らかであろう。

【0047】

一般に、固体経口剤形の調製は、以下の工程を含む：

- (1) 実質的に非吸湿性の糖アルコール、および任意には、他の糖成分および/または水のような希釈剤を混合および加熱しながらその溶融物を形成すること；
- (2) 該溶融物を調理すること；
- (3) 該溶融物から過剰の水分を(例えば、水分約2%未満までに)除去すること；
- (4) 該溶融物がプラスチック様の加工可能な塊になるまで該溶融物を混合しながら冷却すること；
- (5) 該溶融物がプラスチック様の塊となると同時に、ニコチン・アクティブおよびいずれもの残りの任意成分を一体化すること；および
- (6) プラスチック様混合物を、所望の大きさおよび形状を有する固体経口剤形に形成すること。

10

【0048】

硬い糖菓剤の製造の技術分野において知られている方法としては、火炎調理器、真空調理器、および掻き取り型調理器(高速常圧調理器としても知られている)を用いる方法が挙げられる。

【0049】

例えば、一の適当な火炎調理器法においては、所望の量の実質的に非吸湿性の糖アルコールおよびいずれもの他の糖成分を水に溶けてしまうまで釜の中で加熱することによって溶かす。付加的な糖成分を添加してもよく、最終温度が約145~165になるまで調理し続ける。次いで、該混合物を冷却し、プラスチック様の塊として加工し、ニコチン・アクティブ、およびフレーバー、着色剤、バッファーなどの任意成分と混合する。

20

【0050】

例えば、一の適当な真空調理器法においては、糖成分を約125~132の温度でボイルし、真空にし、外部加熱なしでボイルしてさらなる水を除く。調理が完了すると、該塊はプラスチック様のコンシステンシーを有する半固体である。慣用的な方法により、この時点でニコチン・アクティブおよびいずれもの任意成分を該塊中に混練する。

【0051】

例えば、掻き取り型調理器を使用する一の適当な方法において、糖成分の混合物のフィルムを熱交換面上に広げ、数分以内に約165~170に加熱する。次いで、該組成物を約100~120に急冷し、プラスチック様の塊として加工し、ニコチン・アクティブおよびいずれもの任意成分と混練する。

30

【0052】

上記方法において、調理温度は、混合物から水を追い出すのに十分に高くあるべきである。真空を用いる場合、典型的には、より低い温度を用いることができる。糖成分の変色を回避するために、好ましくは、130以下、例えば、80~130、より好ましくは、120~125の温度でバッファーを添加する。透明な製品の形成を促進するために、好ましくは、バッファーを溶液として添加する。好ましくは、均一な投薬の保証を助けるために、糖または糖アルコール成分を含むプレブレンドとしてニコチン・アクティブを添加する。一定時間、典型的には、約4~約10分間、該成分を混合して均質混合物を得る。該組成物は一旦適当に混合されると、加工可能な部分に切り分けられるか、または、当該技術分野で知られているような成形技法を用いて所望の形状および大きさに成形され得る。

40

【0053】

当業者は、該調製プロセスを適用して、単層、2つまたはそれ以上の層(例えば、3つの層)を有する多層、および中心核を有する形態を包含する所望のコンフィギュレーションを有する固体剤形を得ることができる。例えば、ニコチン・アクティブを、1つまたはそれ以上の層中に、または、1つの層の1つの部分中に分布させることができるか、(例え

50

ば、好ましくは、ガラス状マトリックスを含む、別の組成物によって全体的にまたは部分的に囲まれている) 中心核中に含ませることができるか、または、経口剤形の1つまたはそれ以上の領域中に集中させることができる。

#### 【0054】

好ましい実施態様において、経口剤形はバッファーおよびニコチン・アクティブを実質的に分けるように形成されて、例えば、ニコチン・アクティブおよびバッファー間の反応の可能性を減少させることができる。かかる実施態様は、好ましくは、ニコチン・アクティブの経粘膜吸収を促進するように形成されて、例えば、バッファーおよびニコチン・アクティブがほぼ同時に放出される。例えば、該バッファーおよびニコチンは経口剤形の別々の外層中に存在してもよく、その外層の間に1つまたはそれ以上の他の層がはさまれていてもよい。このようなサンドイッチ層は、好ましくは、バッファーおよびニコチン・アクティブに対して不活性である。別法としては、バッファーまたはニコチン・アクティブのいずれかが中心核中に存在し、他の成分が、各々、好ましくは、核の全体または一部を囲んでいるガラス状マトリックスを含む組成物中(例えば、核を取り囲んでいる外環中)に存在していてもよい。別の実施態様において、バッファーが1つの層の1つの部分に含まれ、ニコチン・アクティブが該層の別の部分に含まれていてもよい(例えば、バッファー半分、アクティブ半分)。

10

#### 【0055】

本発明の経口剤形は、タバコ代替として、ならびにタバコ(紙巻タバコ、パイプタバコ、葉巻)を喫煙することおよび噛みタバコを噛むことを包含するタバコ使用を軽減または停止させる手段として有用である。当該経口剤形は、タバコの完全または部分代替として使用でき、計画されたタバコ軽減プログラムにおいて(例えば、タバコ習慣を止める前にタバコ習慣を軽減しながら)タバコと共に使用することができる。

20

#### 【0056】

したがって、本発明は、また、タバコ習慣を軽減する方法であって、かかる軽減を必要とするヒトに本発明の固体経口剤形を経口投与することを含む方法に関する。本発明は、また、ニコチン渴望を軽減する方法であって、ニコチン渴望の軽減を必要とするヒトに本発明の固体経口剤形を経口投与することを含む方法に関する。「必要」とは、各々、タバコ習慣またはニコチン渴望を軽減させたいというヒトの願望を含むものである。ニコチン渴望またはタバコ習慣を軽減することは、各々、ニコチン渴望またはタバコ習慣を停止することを含む。

30

#### 【0057】

一般に、これらの方法において、当該経口剤形は、いずれかの推奨または許容範囲内でニコチン渴望の予防または軽減の必要に応じて投与される。該経口剤形は、典型的には、ニコチン・アクティブが主に口中において経粘膜的にデリバリーされるように投与される。有用な療法は、約6 ng/ml ~ 約35 ng/mlの持続性ニコチン血漿濃度をもたらすようなものが挙げられる。例えば、当該組成物が投与を開始して約10分以内、特に、投与を開始して約5分以内に、少なくとも約6 ng/ml、特に、少なくとも約12 ng/mlのニコチン血漿濃度を提供するように形成される場合、速い渴望軽減が使用者によって認められ得る。

40

#### 【0058】

例えば、ロゼンジ剤形については、ニコチン4 mgまたはその等価物を含むロゼンジ剤を1日あたり約15個まで使用することができる。1日あたりに使用されるロゼンジ剤の数は、より低い単位製剤強度またはより高い単位製剤強度に対して、各々、上方または下方に調節して等価な療法を提供するようにすることができる。

#### 【0059】

##### 実施例

さらに詳述せずに、当業者は上記記載内容を使用して本発明を最大限に利用することができると考えられる。したがって、以下の実施例は、単なる例示的なものであって、本発明の範囲を限定するものではないと解釈される。

50

## 【 0 0 6 0 】

## 実施例 1

ニコチン・ロゼンジ剤を以下のとおり調製する。500 ml のビーカー中にて、ISOMALT 粉末 100 g、水 25 g およびメントール 0.4 g を合わせる。混合しながら、ISOMALT が完全に溶融するまで熱板を用いて該混合物を加熱する。混合を続け、約 165 に加熱する。連続的に混合しながら温度を約 120 に下げる。約 120 で、pH を約 7.5 ~ 約 9.0 に調節するための炭酸ナトリウム約 1.2 g (pH は混合物 0.1 g の DI 水 10 ml 中溶液について測定することができる)、およびいずれも他の所望の任意成分、例えば、フレーバーおよび/またはビタミンを加える。約 120 の該混合物にニコチン・二酒石酸塩・二水和物塩 185 mg (ニコチン遊離塩基 60 mg と等価) を加え、十分に混合し、該溶融混合物を約 120 に維持する。該混合物をキャンディー成形機に通してニコチン・ロゼンジ剤を生成する。別法として、該混合物を適当な型の中に置き、冷却し、成形品を取り出してニコチン・ロゼンジ剤を得る。固化する頃には、加工に使用した水のほとんどが蒸発してしまい、残留水が残っているだけであろう。

10

## 【 0 0 6 1 】

## 実施例 2

以下の処方物 A および B を有する 4 mg - ニコチン・ロゼンジ剤を調製する。

## 【 0 0 6 2 】

## 【表 1】

処方物 A の成分：	% w / w
ニコチン・ポラクリレックス (ニコチン力価 18 % w / w)	0.47
無水炭酸ナトリウム, NF	1.70
M 型 ISOMALT	96.83
ゴマ油, NF	1.0

20

処方物 B の成分：	% w / w
ニコチン・二酒石酸塩・二水和物 (ニコチン力価 33 % w / w)	0.86
無水炭酸ナトリウム, NF	1.70
M 型 ISOMALT	96.44
ゴマ油, NF	1.0

30

## 【 0 0 6 3 】

ISOMALT と精製水とを ISOMALT 75 重量% および水 25 重量% の割合で混合する。混合しながら、ISOMALT が完全に溶融してしまうまで ISOMALT / 水混合物を加熱する。混合を続け、約 165 に加熱する。混合し続けながら温度を約 120 に下げる。約 120 で、pH を約 7.5 ~ 9.0 に調節するための炭酸ナトリウム (pH は混合物 0.1 g の DI 水 10 ml 中溶液について測定することができる)、ニコチン成分、およびゴマ油を加える。溶融混合物を約 120 に維持し、適当な型を用いてロゼンジ剤に成形する。

40

ロゼンジ剤が固化する頃には、加工に使用した水のほとんどが蒸発してしまい、残留水が残っているだけであろう。

## 【 0 0 6 4 】

## 実施例 3

以下の条件下にて V a n K e l モデル V K 7000 D i s s o l u t i o n B a t h を使用してロゼンジ剤のインビトロ溶解プロフィールを測定する：

a . U S P 装置 I ( B a s k e t ) 。

b . 溶解媒体：U S P リン酸緩衝液 ( p H = 7 . 4 ) 900 ml 。

50

c. 溶解温度：37 ± 0.5 。

d. 軸回転速度：100 rpm。

e. 各所望の時間間隔で（例えば、放出が100%または定常状態になるまで、5、10、20および30分、ならびに1、2、3、4、5、6、7および8時間間隔で）自動サンプリング装置によって容器ごとに試料2mlを回収する。各時間間隔で除去される媒体をリン酸緩衝液2mlと交換する。

f. 試料をHPLC法によってニコチン含有量について直接分析する。

#### 【0065】

実施例2に従って調製されたロゼンジ剤から、図1に示すインビトロ溶解プロファイルが得られた。図1に示すように、ニコチンは、約20分以内に完全に放出される；インビトロ溶解開始の約10分以内に少なくとも約50%が放出される。したがって、本発明は、経口投与開始後、図1に示すものと実質的に同一のインビボ・ニコチン放出プロファイルを示すニコチン・ロゼンジ剤を提供することが可能である。好ましくは、放出されるニコチンの実質的に全てが経粘膜吸収される。

10

#### 【0066】

##### 実施例4

キシリトール粉末75g、ニコチン・二酒石酸塩・二水和物56g、アスパルテーム9gおよびメントール16gと一緒にプレブレンドする。別に、ISOMALT M 300g、精製水80g、クエン酸0.8gおよびAcetosulfame 0.1gを合わせる。炭酸ナトリウム3gを熱水（100）12mlに溶かしてバッファー溶液を調製する。ISOMALT混合物を十分に混合し、混合しながら、急速に、好ましくは、約10分以内に165に加熱する。135に冷却する。調理した混合物200gにキシリトール/ニコチン・二酒石酸塩プレブレンド1.45gを加え、次いで、熱バッファー溶液を加え、十分に混合する。80に冷却し、所望の経口剤形に切り分ける。

20

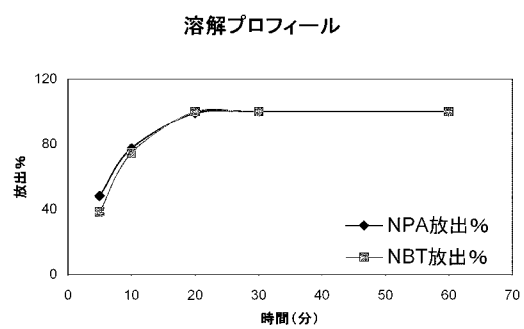
#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0067】

【図1】図1は、本発明のニコチン・ポラクリレックスおよびニコチン・二酒石酸塩のロゼンジ剤についての溶解プロファイル（ニコチン放出%対時間）を示す。

【図 1】

Figure 1



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
3 October 2002 (03.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/076211 A1

- (51) International Patent Classification: A01N 43/04, A61K 31/715, 9/14, 9/20
- (21) International Application Number: PCT/US02/08914
- (22) International Filing Date: 22 March 2002 (22.03.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/278,606 26 March 2001 (26.03.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):  
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION  
[US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103  
(US).
- (72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): LIU, John [US/US];  
1500 Littleton Road, Parsippany, NJ 07054 (US); LECH,  
Stanley, J. [US/US]; 1500 Littleton Road, Parsippany, NJ  
07054 (US); PLATCOW, Stuart [US/US]; 1500 Littleton  
Road, Parsippany, NJ 07054 (US).
- (74) Agents: KEREKES, Zoltan et al.; SmithKline Beecham  
Corporation, Corporate Intellectual Property, UW2220,  
709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA  
19406-0939 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent  
(BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/076211 A1

(54) Title: NICOTINE-CONTAINING ORAL DOSAGE FORM

(57) Abstract: The present invention is directed to glassy matrix solid oral dosage forms useful for transmucosal oral administration of a nicotine active.

WO 02/076211

PCT/US02/08914

**NICOTINE-CONTAINING ORAL DOSAGE FORM****FIELD OF THE INVENTION**

5       The present invention relates to solid, oral dosage forms comprising a nicotine active, which are useful for reducing or preventing nicotine cravings by oral transmucosal delivery of the nicotine active. The invention also relates to methods of using such compositions for reducing or preventing nicotine cravings or tobacco usage.

**BACKGROUND OF THE INVENTION**

10       It is generally known that active as well as passive smoking of tobacco products, such as cigarettes, cigars, and pipe tobacco, presents serious health risks to the user and those subjected to secondary smoke. It is also known that use of other forms of tobacco, such as chewing tobacco, presents serious health risks to the user. Furthermore, the use of tobacco products in public areas is increasingly either restricted or socially unacceptable.

15       It is also recognized that reducing or quitting tobacco use is often very difficult for persons accustomed to using tobacco. This difficulty arises in large part from the addictive nature of nicotine. Efforts have therefore been made to provide nicotine substitutes to satisfy a tobacco user's cravings, but which avoid health risks associated with tobacco use, especially smoking.

20       In recent years, nicotine replacement therapies (NRT) have been successfully commercialized as a means to reduce or quit smoking or other forms of tobacco usage. Such commercial NRT include nicotine gums (e.g., NICORETTE) and nicotine transdermal patches (e.g., NICODERM). While such means are useful as aids to reduce or quit smoking, there is an ongoing need to provide improved or alternate NRT. For example,  
25       users may prefer to use forms other than chewing gum or transdermal patches. Certain users may dislike or be unable to chew gum, and users may desire more rapid craving relief than typically provided by transdermal patches.

      In addition, nicotine lozenges have been marketed outside of the United States, for example, as STOPPERS and NICOTINELL brand lozenges. As far as the present inventors  
30       are aware, such lozenges are in the form of compressed tablets. In addition, US Patents 5,593,684; 5,721,257 and 5,362,496 (Baker et al.) disclose methods and therapeutic systems for smoking cessation, utilizing transdermal nicotine delivery for obtaining base-line nicotine plasma levels, coupled with transmucosal administration of nicotine to satisfy transient craving. One preferred transmucosal delivery system is a lozenge for buccal  
35       delivery, comprising nicotine dispersed in an absorbent excipient and a nonnutritive sweetener, preferably made by direct compression.



WO 02/076211

PCT/US02/08914

While providing a potential alternate NRT form, such compressed lozenges may not be appealing to certain users for performance or esthetic reasons. For example, compressed tablets tend to have a relatively grainy texture. In addition, commercial tablets of which the present inventors are aware are designed to have a relatively long dissolution period, such

5 that craving relief is not as rapid as might be desired.

Nicotine confectionary forms are disclosed in US Patents 6,082,368 (Brown) and 5,048,544 (Mascarelli et al). Brown discloses a nicotine candy in a cigarette shaped package. The candy may use beta-pyridyl-alpha-N-methyl pyrrolidine or powdered tobacco leaves dissolved or dispersed in any standard hard sugar candy. Examples of sugars for

10 making the hard candy include corn sugar, table sugar, and the sugar-free substitute, Lycasin. Mascarelli et al. discloses a cigarette substitute having an edible portion with nicotine, e.g., in the form of a conventional lollipop preferably with a hard or semi-hard candy.

The present invention relates to novel and improved, nicotine-containing solid oral dosage forms that are useful for reducing or preventing nicotine cravings.

15

#### SUMMARY OF THE INVENTION

The invention relates to a solid, oral dosage form comprising a nicotine active, useful for transmucosal oral administration of the nicotine active. The solid, oral dosage form preferably comprises:

- 20 a) a glassy matrix comprising at least one substantially non-hygroscopic sugar alcohol capable of forming a glassy structure; and  
b) a nicotine active in an amount effective to reduce nicotine cravings.

In a preferred embodiment, the sugar alcohol is a mixture of 1,6-GPS (6-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-sorbitol) and 1,1-GPM (1-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-mannitol) in a weight ratio of from about 99:1 to about 1:99 (more preferably ISOMALT), and the nicotine

25 active is nicotine, a nicotine derivative, or a combination thereof. Preferred compositions further comprise a buffer which provides an alkaline mouth pH. Lozenges are a preferred dosage form.

The invention also relates to methods of reducing tobacco usage or of reducing nicotine cravings involving oral transmucosal administration of the solid, oral dosage form.

30

#### DRAWINGS

Figure 1 shows the dissolution profile (% nicotine release vs time) for nicotine polacrilex and nicotine bitartrate lozenges according to the present invention.

35

WO 02/076211

PCT/US02/08914

**DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION**

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are incorporated herein by reference as though fully set forth.

Unless otherwise specified, all parts and percentages set forth herein are weight percentages based on the weight of the relevant composition.

Unless otherwise stated, as used herein, the modifier "a" includes one or more of the components modified.

The present invention may comprise, consist essentially of, or consist of the components set forth below, unless otherwise stated.

The solid, oral dosage form of the present invention preferably comprises:

- a) a glassy matrix comprising at least one substantially non-hygroscopic sugar alcohol capable of forming a glassy structure; and
- b) a nicotine active, in an amount effective to reduce nicotine cravings.

The composition is orally dissolvable and may be in any form which is typically sucked, licked, and/or chewed and eaten, such as lozenges, sticks, canes, pops, etc. Lozenges are a preferred form. Lozenges of the present invention are oral dosage forms intended to be held in the mouth, and are typically sucked. For example, they may be held in the buccal cavity or sublingually. The lozenges may be in various shapes, including flat, circular, octagonal and biconvex.

The matrix (aka base) is a carrier for the nicotine active and optional adjuvants, and typically comprises from about 50% to about 100% of the composition. The product matrix is in a glassy, i.e., amorphous, physical state. Without intending to be limited or otherwise bound by theory, it is believed that the glassy matrix structure stabilizes nicotine actives such as nicotine and its derivatives, and potentially other components that tend to be unstable to moisture, e.g., by reducing penetration of water into the oral dosage form. The glassy matrix structure also tends to be more esthetically appealing to the user, e.g., providing a desirably smooth, organoleptic feel, which may increase user compliance. In addition, the glassy matrix structure tends to dissolve more rapidly than commercially available compressed nicotine tablets of which the present inventors are aware, thereby providing potentially faster craving relief than such tablets.

Glassy structure can be readily determined by those skilled in the art using conventional techniques such as X-ray diffraction. See, e.g., Settle, Frank A. et. al., Handbook of Instrumental Techniques for Analytical Chemistry, Prentice Hall PTR (1997). The formation of a glassy state is also typically characterized by a transparent appearance. As will be appreciated by those skilled in the art, the physical state is influenced by the

WO 02/076211

PCT/US02/08914

properties of the components (especially sugar alcohols and other sugar components), and the process of making the product, and those skilled in the art will be able to select appropriate components and processes.

The non-hygroscopic property of the sugar alcohol is also believed to contribute to the stability of nicotine actives such as nicotine and its derivatives, and potentially other components that may be moisture-sensitive, as well as reducing the tendency of the oral dosage form to tackify upon exposure to humidity. As used herein, the term "substantially non-hygroscopic" means that the sugar alcohol has a low tendency to absorb water under conditions of 25°C/80% relative humidity (rh) (e.g., a maximum of 50%, preferably a maximum of about 30%, more preferably a maximum of about 20%, even more preferably a maximum of about 10% (e.g., up to about 8%), especially a maximum of about 5% (also up to about 2% or about 1%), weight gain of water upon exposure to conditions of 25°C/80% rh for a period of 2 weeks).

Examples of substantially non-hygroscopic sugar alcohols capable of forming a glassy structure suitable for use in the present invention include a sugar alcohol mixture comprising 1,6-GPS (6-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-sorbitol) and 1,1-GPM (1-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-mannitol) in a weight ratio of from about 1:99 to about 99:1, more preferably from about 70:30 to about 30:70, even more preferably from about 40:60 to about 60:40. In a particularly preferred embodiment the ratio is from about 43% to about 57% of 1,1-GPM and from about 57% to about 43% of 1,6-GPS (including about 1:1); for example, the sugar alcohol mixture contained in the product ISOMALT. ISOMALT is particularly preferred in the present invention. Such sugar alcohol mixtures may comprise other sugar alcohols and oligosaccharides, e.g., 1,1-GPS (1-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-sorbitol), sorbitol, or mannitol, preferably in small amounts (e.g., less than about 10%, especially less than about 5%).

Sugar alcohol mixtures suitable for use in the invention are commercially available from Palatinit of America, Inc., of Morris Plains, NJ, USA. Suitable mixtures are also described in EP 0625578 B1.

The substantially non-hygroscopic sugar alcohol serves as a carrier (or bulking agent) for the nicotine actives and optional adjuvants. The solid, oral dosage form typically comprises at least about 40% of the sugar alcohol, preferably at least about 50%, more preferably at least about 70%, most preferably at least about 85%, based on the weight of the dosage form.

As used herein, "nicotine active" refers to one or more compounds selected from nicotine, derivatives of nicotine such as salts and nicotine complexes, tobacco extract or

WO 02/076211

PCT/US02/08914

leaf, and other pharmacologically active compounds which are useful for reducing cravings for nicotine, such as lobeline. As used herein, "cravings for nicotine" include cravings associated with tobacco usage, such as smoking and chewing tobacco.

A variety of nicotine actives are well known in the art and are commercially available. Specific examples of nicotine actives suitable for use in the present invention include nicotine oil, nicotine bitartrate, and nicotine complexed with cyclodextrin or polymer resins (e.g., nicotine polacriflex). Preferred nicotine actives are nicotine bitartrate, nicotine polacriflex, nicotine oil, and combinations thereof, especially nicotine bitartrate. The nicotine active may be used in one or more distinct physical forms well known in the art, including free base forms, encapsulated forms, ionized forms, and spray-dried forms.

The oral dosage form comprises one or more nicotine actives in an amount effective to reduce nicotine cravings, preferably within one hour of starting oral administration. In preferred embodiments, the product configuration, including the amount of nicotine active, is effective to reduce nicotine cravings either rapidly (e.g., within about 10 minutes, preferably within about 5 minutes), over a prolonged period (e.g., at least about 1 hour, preferably at least about 2 hours), or both, preferably both. Such combined rapid and prolonged craving relief may result from either the nicotine active per se or a combination of the nicotine active with other means which reduce acute or extended nicotine cravings (e.g., non-pharmacological sensory signals (including taste, tactile, scent signals) provided by inert components, such as flavor, cooling, tingling, effervescence). For example, the composition may comprise one or more flavors to provide rapid craving relief and an amount of nicotine active effective to provide relief of prolonged cravings.

In general, the amount of nicotine active may vary depending on the recommended or permitted therapeutic dosage for the particular nicotine active. Such dosages are known or ascertainable by conventional methods by those skilled in the medical arts. The composition preferably comprises from about 0.5 mg to about 5 mg of nicotine active per unit dosage form, more preferably from about 1 to about 4 mg nicotine active per unit dosage form.

The nicotine active is preferably substantially contained in the glassy matrix, and may be uniformly distributed throughout the matrix or distributed in one or more regions of the matrix.

The oral dosage form of the present invention may contain one or more optional ingredients, including ingredients such as are known in the art, e.g., buffers, flavorings, sugars, other sugar alcohols, high intensity sweeteners, colorants, vitamins, and antioxidants. Such optional ingredients may be used as adjuvants or as co-carriers for the

WO 02/076211

PCT/US02/08914

nicotine active and optional components (e.g., sugars and sugar alcohols may be a co-carrier).

One or more buffer materials are especially desirable to facilitate transmucosal absorption of nicotine actives such as nicotine and nicotine derivatives. The buffer provides an alkaline mouth saliva pH that tends to enhance transmucosal absorption of such nicotine actives. Suitable buffer materials include inorganic or organic bases which have the capability to provide a mouth saliva pH of from above 7.0 to about 12.0, preferably above 7.0 to about 11.0, more preferably from about 7.5 to about 10.0, also about 7.5 to about 9.0. Suitable buffer materials include sodium carbonate, sodium bicarbonate, calcium carbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium phosphate dibasic, sodium phosphate tribasic, potassium phosphate dibasic and potassium phosphate tribasic. The buffer preferably comprises sodium carbonate, potassium carbonate, or a mixture thereof.

Preferably sufficient buffer is used such that the mouth saliva pH becomes and remains alkaline while the oral dosage form is held in the mouth during oral administration. When used, the composition generally comprises from about 0.2% to about 5.0 % (e.g., about 0.5% to about 1.5%) buffer.

One or more sugars or other sugar alcohols may be used, e.g., as bulking agents. It has been found that such other sugar components may reduce the processing temperature required to form the oral dosage form, thereby tending to maintain stability of nicotine actives such as nicotine and its derivatives, and to increase the cost effectiveness of the process. Suitable other sugar components include sucrose, sorbitol, and xylitol, and in a preferred embodiment is sorbitol.

It is preferred that the oral dosage form is itself substantially non-hygroscopic and glassy. Therefore, the type and amount of optional other sugar components will preferably be selected such that the oral dosage form is substantially non-hygroscopic and glassy. In preferred embodiments, the oral dosage form absorbs a maximum of about 30% water by weight, more preferably a maximum of about 20% water by weight, even more preferably a maximum of about 10% by weight (e.g., up to about 8% by weight), still more preferably a maximum of about 5% by weight (especially a maximum of about 1-2% by weight), upon exposure to conditions of 25°C/80% rh for a period of 2 weeks. Typically the oral dosage form will comprise from 0% to about 20%, e.g., from about 1% to about 20% or from about 10% to about 20% of such other sugar components, inclusive of any such components that may be present in the required sugar alcohol component. The composition may comprise higher levels of such other sugar components, provided that the matrix structure and hygroscopicity are acceptable.

WO 02/076211

PCT/US02/08914

High intensity sweeteners are useful for improving the sweetness profile of the composition, e.g., to provide a sweetness degree similar to table sugar. High intensity sweeteners are well known in the art and include soluble saccharin salts (e.g., sodium, calcium salts), the free acid form of saccharin, cyclamate salts, aspartame, Acesulfame-K (the potassium salt of 3,4-dihydro-6-methyl-1,2,3-oxathiazine-4-one-2,2-dioxide), and sodium, ammonium, or calcium salts of 3,4-dihydro-6-methyl-1,2,3-oxathiazine-4-one-2,2-dioxide. Preferred high intensity sweeteners are Acesulfame-K and aspartame, especially Acesulfame K. High intensity sweeteners, when used, typically comprise from about 0.001% to about 5% of the composition, more typically up to about 0.5% by weight of the composition.

Flavoring agents may be any natural or synthetic flavors such as known in the art, including mints (e.g., peppermint, spearmint), menthol, citrus (e.g., orange, lemon), other fruit flavors, vanilla, cinnamon, chocolate, and tobacco flavor. When used, the composition typically comprises a total of from about 0.5 to about 5 weight % of one or more flavorings.

Colorants include pigments, natural food colors and dyes which are suitable for food and drug applications, e.g., F.D.C. dyes and lakes. Colorants typically comprise from about 0.001% to about 0.05% of the composition.

Vitamins such as vitamin C and E may be included.

Small amounts of vegetable oils, e.g., sesame oil, may be added to the composition as a processing aid, more particularly as an anti-adhesive agent/lubricant to prevent the composition from sticking to equipment, molds, and the like. Typically up to about 1% of such oils, based on the weight of the composition, may be used.

Small amounts of citric acid may be included, e.g., to prevent discoloration of the composition during processing.

In further embodiments, the oral dosage form of the present invention may be substantially free or essentially free of water-soluble gelling agents (e.g., guar gum, gum arabic, and the like), and/or substantially free or essentially free of zinc. In this respect, "essentially free" means such ingredients are not intentionally added.

The solid oral dosage forms may also contain pharmaceutically acceptable polymers and binders and/or mixtures of such polymers and binders. Such polymers and binders include, but are not limited to:

Homo- or copolymers of N-vinylpyrrolidone such as polyvinylpyrrolidone (PVP), copolymers of N-vinylpyrrolidone with vinyl esters, especially with vinylacetate, or also with vinylpropionate. Copolymers of vinylacetate and crotonic acid, partly saponified polyvinylacetate or polyvinylalcohol;

WO 02/076211

PCT/US02/08914

Cellulose derivatives such as, cellulose ether, especially methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxyalkyl celluloses, especially hydroxypropyl cellulose, hydroxyalkyl alkyl celluloses, especially hydroxypropyl methyl cellulose and hydroxypropyl ethyl cellulose. Cellulose esters such as cellulose phthalate;

5 Also suitable as polymer binders are polymers with an acrylate or methacrylate base, for example the polyacrylates and polymethacrylates, copolymers of acrylic acid and methylmethacrylate or polyhydroxyalkyl acrylates or methacrylates;

Also suitable are polyactides, polyglycolides, polyactide-polyglycolides, polydioxans, polyanhydrides, polystyrene sulfonates, polyacetates, polycaprolactones, poly(ortho)esters, polyamines, polyhydroxyalkanoates or alginates;

10 Suitable matrix components may also be natural or semi-synthetic binders such as starches, decomposed starches, for example maltodextrine, as well as gelatin which may have a basic or acidic character as required, chitin or chitosan.

Mixtures of polymers and binders may be used. Especially preferred mixtures include thermoplastically processable polymers with Isomalt.

The solid, oral dosage forms may be suitably prepared by methods known in the art of hard confectionaries, e.g., hard-boiled confectionaries. A general discussion of preparation of hard confectionaries may be found in H.A. Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1 (1980), Marcel Dekker, Inc., NY, NY, especially pp. 339-469. Particular apparatus for making the oral dosage form includes cooking and mixing apparatus known in the confectionary manufacturing arts, and appropriate apparatus will be apparent to the skilled artisan.

In general, preparation of the solid, oral dosage form involves:

- (1) with mixing and heating, forming a melt of the substantially non-hygroscopic sugar alcohol and optionally, other sugar components and/or a diluent such as water;
- (2) cooking the melt;
- (3) removing excess moisture from the melt (e.g., to less than about 2% moisture);
- (4) cooling the melt with mixing until the melt is a plastic-like, workable mass;
- (5) while the melt is a plastic-like mass, incorporating the nicotine active and any remaining optional ingredients; and
- (6) forming the plastic-like mixture into solid, oral dosage forms having the desired size and shape.

Methods known in the art of making hard confectionaries include those utilizing fire cookers, vacuum cookers, and scraped-surface cookers (aka high speed atmospheric cookers).

WO 02/076211

PCT/US02/08914

E.g., in one suitable fire cooker method, the desired quantity of the substantially non-hygroscopic sugar alcohol and any other sugar components are dissolved in water by heating them in a kettle until dissolved. Additional sugar components may be added and cooking continued until a final temperature of about 145-165 °C is achieved. The mix is  
5 then cooled, worked as a plastic-like mass, and admixed with the nicotine active and optional ingredients such as flavors, colorants, buffer, etc.

E.g., in one suitable vacuum cooker method, the sugar components are boiled at a temperature of about 125-132 °C, vacuum is applied and additional water is boiled off without extra heating. When cooking is complete, the mass is a semi-solid having a plastic-  
10 like consistency. The nicotine active and any optional ingredients are admixed into the mass at this point by conventional methods.

E.g., in one suitable method using scraped-surface cookers, a film of a mixture of the sugar components is spread on a heat exchange surface and heated to about 165-170 °C within a few minutes. The composition is then rapidly cooled to about 100-120 °C and  
15 worked as a plastic-like mass, mixing in the nicotine active and any optional ingredients.

In the foregoing methods, the cooking temperature should be sufficiently high to drive water from the mix. Where vacuum is employed, lower temperatures can typically be used. In order to avoid discoloration of the sugar components, the buffer is preferably added at a temperature below 130 °C, e.g. from 80 °C to 130 °C, more preferably between  
20 120 °C and 125 °C. In order to facilitate formation of a transparent product, the buffer is preferably added as a solution. The nicotine active is preferably added as a preblend comprising a sugar or sugar alcohol component, to help ensure uniform dosage. The ingredients are mixed for a period to provide a homogeneous mixture, typically from about 4 to about 10 minutes. Once the composition has been properly tempered, it may be cut into  
25 workable portions or otherwise formed into desired shapes and sizes using forming techniques such as are known in the art.

The process of preparation can be adapted by those skilled in the art to provide solid dosage forms having a desired configuration, including single-layer, multi-layer having two or more layers (e.g., 3 layers), and forms having a center core. For example, the nicotine  
30 active may be distributed in one or more layers, in a portion of a layer, included in a center core (e.g., surrounded wholly or in part by another composition, preferably comprising the glassy matrix), or otherwise concentrated in one or more regions of the oral dosage form.

In preferred embodiments the oral dosage form is configured such that the buffer and nicotine active are substantially separated, e.g., to reduce the potential for reaction  
35 between the active and buffer. Such embodiments are preferably configured to facilitate



WO 02/076211

PCT/US02/08914

transmucosal absorption of the nicotine active, e.g., such that the buffer and nicotine active are released approximately simultaneously. For example, the buffer and nicotine may be present in separate outer layers of the oral dosage form, optionally with one or more other layers sandwiched therebetween. Such sandwich layers are preferably inert to the buffer and nicotine active. Alternatively, either the buffer or nicotine active may be present in a center core, with the other component, respectively, being present in a composition, preferably comprising the glassy matrix, surrounding the core wholly or in part (e.g., in an outer ring encircling the core). In another embodiment, the buffer may be included in a portion of a layer, with the nicotine active being included in another, separate portion of the layer (e.g., half buffer, half active).

The oral dosage form of the present invention is useful as a tobacco replacement, and as a means to reduce or stop tobacco use, including smoking tobacco (cigarettes, pipe tobacco, cigars), and chewing tobacco. The oral dosage form may be used as a total or partial replacement of tobacco, and can be used concurrently with tobacco in a planned tobacco reduction program (e.g., while reducing tobacco usage prior to quitting tobacco usage).

Therefore, the present invention also relates to a method of reducing tobacco usage, comprising orally administering a solid, oral dosage form of the present invention to a person in need of such reduction. The present invention also relates to a method of reducing nicotine cravings comprising orally administering a solid, oral dosage form of the present invention to a person in need of nicotine craving reduction. "Need" is intended to include a person's desire to reduce tobacco usage or nicotine cravings, respectively. Reducing nicotine cravings or tobacco usage includes stopping nicotine cravings or tobacco usage, respectively.

In general, in these methods the oral dosage form is administered as needed to prevent or reduce nicotine cravings, within any recommended or permitted limits. The oral dosage form is typically administered such that the nicotine active is primarily delivered transmucosally in the mouth. Useful regimens may include those which provide a sustained nicotine blood plasma concentration of from about 6 ng/ml to about 35 ng/ml. Fast craving relief may be perceived by users where, for example, the composition is configured to provide a nicotine blood plasma concentration of at least about 6 ng/ml, especially at least about 12 ng/ml, within about 10 minutes of starting administration, especially within about 5 minutes of starting administration.

For example, for lozenge forms, up to about 15 lozenges comprising 4 mg nicotine or its equivalent may be used per day. The number of lozenges used per day may be

WO 02/076211

PCT/US02/08914

adjusted upward or downward for lower or higher unit dosage strengths, respectively, to provide equivalent regimens.

#### Examples

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. The following Examples, therefore, are to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of the present invention.

#### Example 1

A nicotine lozenge is prepared as follows. In a 500 ml beaker, combine 100 grams of ISOMALT powder, 25 grams of water and 0.4 gram of menthol. While mixing, heat the mixture using a hot plate until all the ISOMALT melts. Continue mixing and heat to about 165 °C. Reduce the temperature to about 120 °C, with continuous mixing. At about 120 °C, add about 1.2 grams of sodium carbonate to adjust the pH to from about 7.5 to about 9.0 (pH can be determined on a solution of 0.1 gram of the mixture in 10 ml of DI water), and any other desired optional ingredients, e.g., flavors and/or vitamins. Add 185 mg nicotine bitartrate dihydrate salt (equivalent to 60 mg of nicotine free base) to the mixture at about 120 °C, mix well and keep the melted mixture at about 120 °C. Push the mixture through a candy former to produce nicotine lozenges. The mixture can alternatively be deposited into suitable molds, cooled, and demolded to provide nicotine lozenges. By the time of solidification, most of the water used for processing will have evaporated, with only residual water remaining.

#### Example 2

4 mg-nicotine lozenges having the following formulations A and B are prepared.

Formula A ingredients:	% w/w
nicotine polacrilex (18% w/w nicotine potency)	0.47
sodium carbonate anhydrous, NF	1.70
ISOMALT Type M	96.83
sesame oil, NF	1.0

Formula B ingredients:	% w/w
nicotine bitartrate dihydrate (33% w/w nicotine potency)	0.86
sodium carbonate anhydrous, NF	1.70
ISOMALT Type M	96.44

WO 02/076211

PCT/US02/08914

sesame oil, NF	1.0
----------------	-----

Mix the ISOMALT with purified water in a ratio of 75% ISOMALT and 25% water by weight. While mixing, heat the ISOMALT/water mixture until all the ISOMALT melts. Continue mixing and heat to about 165 °C. Reduce the temperature to about 120 °C, with continuous mixing. At about 120 °C, add the sodium carbonate to adjust the pH to from about 7.5 to about 9.0 (pH can be determined on a solution of 0.1 gram of the mixture in 10 ml of DI water), the nicotine ingredient, and sesame oil. Keep the melted mixture at about 120 °C and form into lozenges using suitable molds.

By the time of solidification of the lozenge, most of the water used for processing will have evaporated, with only residual water remaining.

### Example 3

The *in vitro* dissolution profile of a lozenge is determined utilizing a VanKel model VK 7000 Dissolution Bath under the following conditions:

- a. USP apparatus I (Basket).
- 15 b. Dissolution media: 900 ml of USP phosphate buffer (pH = 7.4).
- c. Dissolution temperature: 37°C +/- 0.5°C.
- d. Shaft rotational speed: 100 rpm.
- e. Samples are collected in the amount of 2 ml by an automated sampling device, for each vessel, at each desired time interval (e.g., 5, 10, 20 and 30 minutes, and 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8 hours until 100 % or steady-state release is achieved). Replace the removed media with 2 ml phosphate buffer at each time interval.
- 20 f. Samples are directly analyzed for nicotine content by HPLC methodology.

A lozenge prepared in accordance with Example 2 provided an *in vitro* dissolution profile as shown in Figure 1. As shown in Figure 1, nicotine is completely released within about 20 minutes; at least about 50% is released within about 10 minutes of starting *in vitro* dissolution. The present invention therefore potentially provides a nicotine lozenge that exhibits an *in vivo* nicotine release profile substantially the same as shown in Figure 1, after starting oral administration. Preferably, substantially all of the released nicotine is transmucosally absorbed.

WO 02/076211

PCT/US02/08914

**Example 4**

- Pre-blend together 75 g xylitol powder, 56 g of nicotine bitartrate dihydrate, 9 g aspartame and 16 g menthol. Separately, combine 300 g ISOMALT M, 80 g purified water, 0.8 g citric acid and 0.1 g Acesulfame. Prepare buffer solution by dissolving 3 grams of sodium carbonate in 12 ml of hot water (100 °C). Mix the ISOMALT mixture well and while mixing, heat quickly to 165 °C, preferably within about 10 minutes. Cool to 135 °C. To 200 g of the cooked mix, add 1.45 g of the xylitol/nicotine bitartrate pre-blend, then the hot buffer solution, and mix well. Cool to 80 °C and cut into a desired oral dosage form.
- 5

WO 02/076211

PCT/US02/08914

What is claimed is:

1. A solid, oral dosage form useful for transmucosal oral administration of a nicotine active, comprising:
  - 5 a) a glassy matrix comprising at least one substantially non-hygroscopic sugar alcohol capable of forming a glassy structure; and
  - b) a nicotine active in an amount effective to reduce nicotine cravings.
2. A dosage form of claim 1 wherein the sugar alcohol comprises a mixture of 1,6-
 10 GPS (6-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-sorbitol) and 1,1-GPM (1-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-mannitol) in a weight ratio of from about 99:1 to about 1:99.
3. A dosage form of claim 1 comprising at least about 50% of the sugar alcohol, based on the weight of the dosage form.
- 15 4. A dosage form of claim 1 wherein the nicotine active is selected from nicotine, derivatives of nicotine, and combinations thereof.
5. A solid, oral dosage form useful for transmucosal oral administration of a nicotine
 20 active, comprising:
  - a) a glassy matrix comprising at least about 50%, based on the weight of the dosage form, of a sugar alcohol mixture comprising 1,6-GPS (6-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-sorbitol) and 1,1-GPM (1-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-mannitol) in a weight ratio of from about 99:1 to about 1:99; and
  - 25 b) a nicotine active in an amount effective to reduce nicotine cravings, selected from nicotine, derivatives of nicotine, and combinations thereof.
6. A dosage form of claim 2 or 5 wherein the sugar alcohol comprises a mixture of 1,6-GPS and 1,1-GPM in a weight ratio of from about 70:30 to about 30:70.
7. A dosage form of claim 6 wherein the sugar alcohol comprises a mixture of 1,6-
 35 GPS and 1,1-GPM in a weight ratio of from about 60:40 to about 40:60.

WO 02/076211

PCT/US02/08914

8. A dosage form of claim 7 wherein the sugar alcohol mixture is ISOMALT.
9. A dosage form of claim 4 or 5 further comprising a buffer in an amount effective to provide an alkaline mouth saliva pH.
- 5 10. A solid, oral dosage form useful for transmucosal oral administration of a nicotine active, comprising:
- 10 a) a glassy matrix comprising at least about 50%, based on the weight of the dosage form, of a sugar alcohol mixture which is ISOMALT;
- b) a nicotine active in an amount effective to reduce nicotine cravings, selected from nicotine, derivatives of nicotine, and combinations thereof; and
- 15 c) a buffer in an amount effective to provide an alkaline mouth saliva pH.
11. A dosage form of claim 3, 5 or 10 comprising at least about 70% of the sugar alcohol mixture, based on the weight of the dosage form.
- 20 12. A dosage form of claim 11 comprising at least about 85% of the sugar alcohol mixture, based on the weight of the dosage form.
13. A dosage form of claim 4, 5 or 10 wherein the nicotine active is selected from nicotine oil, nicotine bitartrate, nicotine polacrilex and combinations thereof.
- 25 14. A dosage form of claim 4, 5 or 10 comprising from about 0.5 mg to about 5 mg of the nicotine active per dosage unit.
15. A dosage form of claim 9 or 10 wherein the buffer is selected from sodium carbonate, sodium bicarbonate, calcium carbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium phosphate dibasic, sodium phosphate tribasic, potassium phosphate dibasic, potassium phosphate tribasic, and combinations thereof.
- 30 16. A dosage form of claim 15 wherein the buffer is selected from sodium carbonate, potassium carbonate, and combinations thereof.
- 35

WO 02/076211

PCT/US02/08914

17. A dosage form of claim 3, 5 or 10 wherein the glassy matrix further comprises from about 1% to about 20%, based on the weight of the dosage form, of one or more compounds selected from the group consisting of sucrose, sorbitol, and xylitol.
- 5 18. A dosage form of claim 1, 5 or 10 further comprising a non-pharmacological component for providing a sensory signal effective to provide rapid nicotine craving relief.
19. A dosage form of claim 1, 5 or 10 in the form of a lozenge.
- 10 20. A method of reducing nicotine cravings comprising orally administering a dosage form of claim 1, 5 or 10 to a person in need of nicotine craving reduction.
21. A method of claim 20 wherein a nicotine active blood plasma concentration of at least about 6 ng/ml is achieved after starting oral administration of the dosage form.
- 15 22. A method of claim 20 wherein a sustained nicotine active blood plasma concentration of from about 6 ng/ml to about 35 ng/ml is achieved after starting oral administration of the composition.
- 20 23. A method of claim 21 or 22 wherein the nicotine active is selected from nicotine, derivatives of nicotine, and combinations thereof.
24. A method of reducing tobacco usage comprising orally administering a dosage form of claim 1, 5 or 10 to a person in need of reducing tobacco usage.
- 25 25. A solid, oral dosage form useful for transmucosal oral administration of a nicotine active, wherein the dosage form provides a nicotine active blood plasma concentration of at least about 6 ng/ml after starting oral administration of the dosage form.
- 30 26. A solid, oral dosage form useful for transmucosal oral administration of a nicotine active, wherein the dosage form provides a sustained nicotine active blood plasma concentration of from about 6 ng/ml to about 35 ng/ml after starting oral administration of the dosage form.
- 35

WO 02/076211

PCT/US02/08914

27. A dosage form of claim 25 or 26 wherein the nicotine active is selected from nicotine, derivatives of nicotine, and combinations thereof.

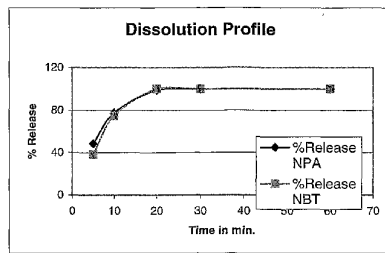


WO 02/076211

1/1

PCT/US02/08914

Figure 1



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/08914
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61N 48/04; A61K 31/715, 9/14, 9/30 US CL : 514/54; 424/484, 488, 464 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/54; 424/484, 488, 464 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,180,143 B1 (RAPP et al.) 30 January 2001. See entire document.	1-27
Y	US 5,935,604 A (ZLUM) 10 August 1999. See entire document.	1-27
Y	US 6,187,342 B1 (ZEIDLER et al.) 13 February 2001. See entire document.	1-27
Y, P	US 6,290,985 B2 (REAM et al.) 18 September 2001. See entire document.	1-27
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "D" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special means (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition, or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 JUNE 2002		Date of mailing of the international search report 12 JUL 2002
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 805-9280		Authorized officer <i>Liliana Di Nola-Baron</i> LILIANA DI NOLA-BARON Telephone No. (703) 808-1255

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,P T,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 ジョン・リウ

アメリカ合衆国 0 7 0 5 4 ニュージャージー州パーシパニー、リトルトン・ロード 1 5 0 0 番

(72)発明者 スタンリー・ジェイ・レッチ

アメリカ合衆国 0 7 0 5 4 ニュージャージー州パーシパニー、リトルトン・ロード 1 5 0 0 番

(72)発明者 スチュアート・ブラットカウ

アメリカ合衆国 0 7 0 5 4 ニュージャージー州パーシパニー、リトルトン・ロード 1 5 0 0 番

Fターム(参考) 4C076 AA36 AA94 BB02 BB03 DD25Z DD26Z DD38A FF31 GG14

4C086 AA01 AA02 BC20 MA06 MA35 MA57 NA10 NA12 ZC39