

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03812809.8

[51] Int. Cl.

*A61K 31/465 (2006.01)*

*A61K 9/08 (2006.01)*

*A61K 9/12 (2006.01)*

*A61K 9/72 (2006.01)*

*A61P 25/34 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2009年6月17日

[11] 授权公告号 CN 100500148C

[22] 申请日 2003.5.30 [21] 申请号 03812809.8

[30] 优先权

[32] 2002.6.3 [33] SE [31] 0201669-9

[86] 国际申请 PCT/SE2003/000890 2003.5.30

[87] 国际公布 WO2003/101454 英 2003.12.11

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.3

[73] 专利权人 麦克尼尔有限责任公司

地址 瑞典赫尔辛堡

[72] 发明人 马克·P·沃乔尔 福尔克·莫伦

克里斯蒂娜·锡里森

伊丽莎白·斯坦格尔

斯文-博杰·安德森

[56] 参考文献

US5656255A 1997.8.12

US 4920989 A 1990.5.1

US5135753A 1992.8.4

GB 2030862 A 1980.4.16

US4579858A 1986.4.1

US4953572A 1990.9.4

审查员 刘桂英

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 7 页 说明书 16 页

[54] 发明名称

用于肺部施用的缓冲液体烟碱组合物

[57] 摘要

一种组合物，其由包含任意形式的烟碱的液体药物制剂组成，所述烟碱用于基本上施用到肺。该制剂通过缓冲和/或 pH 调节被酸化和/或碱化，这能在施用后的短时期内在患者的动脉血中提供烟碱的  $t_{max}$ 。施用优选利用喷气雾剂到口腔内以进一步基本上分散到肺。还包括制备制剂的方法，以及制剂在治疗如治疗烟草上瘾中的用途。

1. 一种包含任意形式的烟碱的液体药物制剂，其特征在于，该制剂通过缓冲和/或 pH 调节被酸化和/或碱化，从而在制剂中得到 3~7 的 pH，并且在该制剂的液相中包含至少 50% 乙醇，该制剂用于施用到肺。

2. 权利要求 1 所述的液体药物制剂，其中该制剂的液相中包含至少 90% 乙醇。

3. 权利要求 1 所述的液体药物制剂，其中该制剂的液相中包含至少 99% 乙醇。

4. 权利要求 1 所述的液体药物制剂，其中在制剂中得到 4~6 的 pH。

5. 权利要求 1 所述的液体药物制剂，其特征在于，该制剂用于以气雾剂的形式施用到肺。

6. 权利要求 4 所述的液体药物制剂，其特征在于，该制剂用于以气雾剂的形式施用到肺。

7. 权利要求 1 所述的液体药物制剂，其特征在于，pH 通过使用选自柠檬酸、磷酸、乙酸、盐酸、硝酸、硫酸和它们的酸性盐中的一种或多种缓冲剂来调整或调节，或通过选自碱金属或铵的碳酸盐、甘氨酸盐、磷酸盐、甘油磷酸盐、乙酸盐、葡萄糖酸盐或柠檬酸盐，和它们的混合物中的一种或多种缓冲剂来调整或调节；或通过使用 pH 调节剂来调整或调节；或通过使用至少部分 pH 调节的烟碱形式来调整或调节。

8. 权利要求 4 所述的液体药物制剂，其特征在于，pH 通过使用选自柠檬酸、磷酸、乙酸、盐酸、硝酸、硫酸和它们的酸性盐中的一种或多种缓冲剂来调整或调节，或通过选自碱金属或铵的碳酸盐、甘氨酸盐、磷酸盐、甘油磷酸盐、乙酸盐、葡萄糖酸盐或柠檬酸盐，和它们的混合物中的一种或多种缓冲剂来调整或调节；或通过使用 pH 调节剂来调整或调节；或通过使用至少部分 pH 调节的烟碱形式来调整或调节。

9. 权利要求 5 所述的液体药物制剂，其特征在于，pH 通过使用选自柠檬酸、磷酸、乙酸、盐酸、硝酸、硫酸和它们的酸性盐中的一种或多种缓冲剂来调整或调节，或通过选自碱金属或铵的碳酸盐、甘氨酸盐、磷酸盐、甘油磷酸盐、乙酸盐、葡萄糖酸盐或柠檬酸盐，和它们的混合物中的一种或多种缓冲剂来调整或调节；或通过使用 pH 调节剂来调整或调节；或通过

使用至少部分 pH 调节的烟碱形式来调整或调节。

10. 权利要求 7 所述的液体药物制剂, 其特征在于, 所述碱金属为钾或钠; 所述碳酸盐为一碳酸盐、碳酸氢盐或倍半碳酸盐; 所述 pH 调节剂为选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙和氧化钙的调节剂。

11. 权利要求 1 至 10 中任意一项所述的液体药物制剂, 其特征在于, 该制剂通过使用选自柠檬酸、磷酸、乙酸、盐酸、硝酸、硫酸和它们的酸性盐中的一种或多种缓冲剂被酸化, 和/或通过使用至少部分 pH 调节的烟碱形式被酸化。

12. 权利要求 1 至 10 中任意一项所述的液体药物制剂, 其中任意形式的烟碱选自烟碱的游离碱形式、烟碱盐和烟碱衍生物。

13. 权利要求 11 所述的液体药物制剂, 其中任意形式的烟碱选自烟碱的游离碱形式、烟碱盐和烟碱衍生物。

14. 权利要求 12 所述的液体药物制剂, 其中烟碱盐是以酒石酸盐、酒石酸氢盐、柠檬酸盐、硫酸盐或苹果酸盐形式形成的盐。

15. 权利要求 13 的液体药物制剂, 其中烟碱盐是以酒石酸盐、酒石酸氢盐、柠檬酸盐、硫酸盐或苹果酸盐形式形成的盐。

16. 权利要求 1 至 10 中任意一项所述的液体药物制剂, 其中以烟碱的游离碱形式计, 每次施用输送的任意形式的烟碱的量为 0.05-10mg。

17. 权利要求 11 的液体药物制剂, 其中以烟碱的游离碱形式计, 每次施用输送的任意形式的烟碱的量为 0.05-10mg。

18. 权利要求 12 的液体药物制剂, 其中以烟碱的游离碱形式计, 每次施用输送的任意形式的烟碱的量为 0.05-10mg。

19. 权利要求 16 所述的液体药物制剂, 其中以烟碱的游离碱形式计, 每次施用输送的任意形式的烟碱的量为 0.5-5mg。

20. 权利要求 17 所述的液体药物制剂, 其中以烟碱的游离碱形式计, 每次施用输送的任意形式的烟碱的量为 0.5-5mg。

21. 权利要求 18 所述的液体药物制剂, 其中以烟碱的游离碱形式计, 每次施用输送的任意形式的烟碱的量为 0.5-5mg。

22. 权利要求 19 所述的液体药物制剂, 其中以烟碱的游离碱形式计, 每次施用输送的任意形式的烟碱的量为 0.5-1mg。

23. 权利要求 20 所述的液体药物制剂, 其中以烟碱的游离碱形式计,

每次施用输送的任意形式的烟碱的量为 0.5-1mg。

24. 权利要求 21 所述的液体药物制剂，其中以烟碱的游离碱形式计，每次施用输送的任意形式的烟碱的量为 0.5-1mg。

25. 权利要求 1 至 10 中任意一项所述的液体药物制剂，其中还包括水。

26. 权利要求 11 所述的液体药物制剂，其中还包括水。

27. 权利要求 12 所述的液体药物制剂，其中还包括水。

28. 权利要求 14 所述的液体药物制剂，其中还包括水。

29. 权利要求 16 所述的液体药物制剂，其中还包括水。

30. 权利要求 19 所述的液体药物制剂，其中还包括水。

31. 权利要求 22 所述的液体药物制剂，其中还包括水。

32. 权利要求 1 至 10 中任意一项所述的液体药物制剂，其中还包括甘油、丙二醇或聚乙二醇，或它们的混合物。

33. 权利要求 11 所述的液体药物制剂，其中还包括甘油、丙二醇或聚乙二醇，或它们的混合物。

34. 权利要求 12 所述的液体药物制剂，其中还包括甘油、丙二醇或聚乙二醇，或它们的混合物。

35. 权利要求 14 所述的液体药物制剂，其中还包括甘油、丙二醇或聚乙二醇，或它们的混合物。

36. 权利要求 16 所述的液体药物制剂，其中还包括甘油、丙二醇或聚乙二醇，或它们的混合物。

37. 权利要求 19 所述的液体药物制剂，其中还包括甘油、丙二醇或聚乙二醇，或它们的混合物。

38. 权利要求 22 所述的液体药物制剂，其中还包括甘油、丙二醇或聚乙二醇，或它们的混合物。

39. 权利要求 25 所述的液体药物制剂，其中还包括甘油、丙二醇或聚乙二醇，或它们的混合物。

40. 权利要求 1 至 10 中任意一项所述的液体药物制剂，其特征在于，该液体药物制剂中的一种或多种化合物被溶解到一种或多种表面活性剂和/或乳化剂中。

41. 权利要求 11 所述的液体药物制剂，其特征在于，该液体药物制剂中的一种或多种化合物被溶解到一种或多种表面活性剂和/或乳化剂中。

42. 权利要求 12 所述的液体药物制剂，其特征在于，该液体药物制剂中的一种或多种化合物被溶解到一种或多种表面活性剂和/或乳化剂中。

43. 权利要求 14 所述的液体药物制剂，其特征在于，该液体药物制剂中的一种或多种化合物被溶解到一种或多种表面活性剂和/或乳化剂中。

44. 权利要求 16 所述的液体药物制剂，其特征在于，该液体药物制剂中的一种或多种化合物被溶解到一种或多种表面活性剂和/或乳化剂中。

45. 权利要求 19 所述的液体药物制剂，其特征在于，该液体药物制剂中的一种或多种化合物被溶解到一种或多种表面活性剂和/或乳化剂中。

46. 权利要求 22 所述的液体药物制剂，其特征在于，该液体药物制剂中的一种或多种化合物被溶解到一种或多种表面活性剂和/或乳化剂中。

47. 权利要求 25 所述的液体药物制剂，其特征在于，该液体药物制剂中的一种或多种化合物被溶解到一种或多种表面活性剂和/或乳化剂中。

48. 权利要求 32 所述的液体药物制剂，其特征在于，该液体药物制剂中的一种或多种化合物被溶解到一种或多种表面活性剂和/或乳化剂中。

49. 权利要求 40 所述的液体药物制剂，其特征在于，所述一种或多种表面活性剂和/或乳化剂为非离子、阳离子、阴离子或两性离子表面活性剂，或它们的混合物。

50. 权利要求 49 所述的液体药物制剂，其特征在于，所述非离子表面活性剂包括两亲嵌段共聚物。

51. 权利要求 1 至 10 中任意一项所述的液体药物制剂，其特征在于，该制剂包含任意形式的烟碱、水、乙醇和氯化钠和/或氢氧化钠和/或盐酸和任选的一种或多种张力剂。

52. 权利要求 11 的液体药物制剂，其特征在于，该制剂包含任意形式的烟碱、水、乙醇和氯化钠和/或氢氧化钠和/或盐酸和任选的一种或多种张力剂。

53. 权利要求 12 所述的液体药物制剂，其特征在于，该制剂包含任意形式的烟碱、水、乙醇和氯化钠和/或氢氧化钠和/或盐酸和任选的一种或多种张力剂。

54. 权利要求 14 所述的液体药物制剂，其特征在于，该制剂包含任意形式的烟碱、水、乙醇和氯化钠和/或氢氧化钠和/或盐酸和任选的一种或多种张力剂。

55. 权利要求 16 所述的液体药物制剂，其特征在于，该制剂包含任意形式的烟碱、水、乙醇和氯化钠和/或氢氧化钠和/或盐酸和任选的一种或多种张力剂。

56. 权利要求 19 所述的液体药物制剂，其特征在于，该制剂包含任意形式的烟碱、水、乙醇和氯化钠和/或氢氧化钠和/或盐酸和任选的一种或多种张力剂。

57. 权利要求 22 所述的液体药物制剂，其特征在于，该制剂包含任意形式的烟碱、水、乙醇和氯化钠和/或氢氧化钠和/或盐酸和任选的一种或多种张力剂。

58. 权利要求 25 所述的液体药物制剂，其特征在于，该制剂包含任意形式的烟碱、水、乙醇和氯化钠和/或氢氧化钠和/或盐酸和任选的一种或多种张力剂。

59. 权利要求 32 所述的液体药物制剂，其特征在于，该制剂包含任意形式的烟碱、水、乙醇和氯化钠和/或氢氧化钠和/或盐酸和任选的一种或多种张力剂。

60. 权利要求 40 所述的液体药物制剂，其特征在于，该制剂包含任意形式的烟碱、水、乙醇和氯化钠和/或氢氧化钠和/或盐酸和任选的一种或多种张力剂。

61. 权利要求 51 所述的液体药物制剂，其特征在于，任选的一种或多种张力剂选自糖和无机盐。

62. 权利要求 52 所述的液体药物制剂，其特征在于，任选的一种或多种张力剂选自糖和无机盐。

63. 权利要求 53 所述的液体药物制剂，其特征在于，任选的一种或多种张力剂选自糖和无机盐。

64. 权利要求 1 至 10 中任意一项所述的液体药物制剂，其特征在于，该制剂包含任意形式的烟碱，乙醇，一种或多种缓冲剂，和任选的丙二醇，一种或多种有机或无机酸，和其它的添加剂。

65. 一种用于为患者输送任意形式的烟碱的系统，其包括权利要求 1 至 64 中任意一项所述的液体药物制剂和至少一种为患者输送任意形式的烟碱的其它装置。

66. 一种用于获得对抽烟或使用烟草的强烈愿望的降低和/或用于提供

不用抽烟就有抽烟满足感的系统，包括权利要求 1 至 64 中任意一项所述的液体药物制剂和至少一种用于获得抽烟或使用烟草的强烈愿望降低的其它装置。

67. 权利要求 65 至 66 中任意一项所述的系统，其中至少一种其它装置选自通过口香糖、鼻喷雾剂、透皮贴剂、口腔喷雾剂、锭剂、片剂施用和肠胃外装置。

68. 权利要求 67 所述的系统，其中所述肠胃外装置选自皮下装置、静脉内装置和透粘膜装置。

69. 权利要求 68 所述的系统，其中所述透粘膜装置选自直肠装置和阴道装置。

70. 权利要求 67 所述的系统，其中至少一种其它装置包含有烟碱。

71. 权利要求 1 至 64 中任意一项所述的液体药物制剂的用途，其用于制备获得快速的和/或完全的抽烟或使用烟草的强烈愿望的降低和/或用于提供不用抽烟就有抽烟满足感的系统。

72. 权利要求 71 所述的用途，其中抽烟或使用烟草的强烈愿望的降低是通过在少于 10 分钟内在患者的动脉血中达到烟碱的  $t_{\max}$  来降低。

73. 权利要求 72 中任意一项所述的用途，其中抽烟或使用烟草的强烈愿望降低是通过在少于 3 分钟内在患者的动脉血中达到烟碱的  $t_{\max}$  来降低。

74. 权利要求 73 所述的用途，其中抽烟或使用烟草的强烈愿望降低是通过在少于 1 分钟内在患者的动脉血中达到烟碱的  $t_{\max}$  来降低。

75. 权利要求 71 所述的用途，其中任意形式的烟碱的输送导致在少于 20 分钟内在患者的静脉血中产生烟碱的  $t_{\max}$ 。

76. 权利要求 72 至 74 中任意一项所述的用途，其中任意形式的烟碱的输送导致在少于 20 分钟内在患者的静脉血中产生烟碱的  $t_{\max}$ 。

77. 权利要求 75 所述的用途，其中任意形式的烟碱的输送导致在少于 15 分钟内在患者的静脉血中产生烟碱的  $t_{\max}$ 。

78. 权利要求 76 所述的用途，其中任意形式的烟碱的输送导致在少于 15 分钟内在患者的静脉血中产生烟碱的  $t_{\max}$ 。

79. 权利要求 1 至 64 中任意一项所述的液体药物制剂在制备用于治疗疾病的药物中的用途，其中所述疾病为烟草或烟碱上瘾。

80. 任意形式的烟碱的用途，其用于制备权利要求 1 至 64 中任意一项所述的液体药物制剂，以治疗烟草或烟碱上瘾，其中该制剂通过缓冲和/或 pH 调节被酸化和/或碱化，从而在制剂中得到 3~7 的 pH，并且用于施用到肺。

## 用于肺部施用的缓冲液体烟碱组合物

### 技术领域

本发明涉及通过吸入输送(delivering)烟碱到患者的液体药物制剂。烟碱的摄取优选在肺中进行。本发明还涉及通过吸入输送烟碱到肺的方法和系统以及所述液体药物制剂的制备和用途。

### 背景技术

#### 烟草依赖性及其降低

近年来，由于认识到抽烟的有害影响，因而存在由政府机构和各种健康团体和其它感兴趣组织发起的大量运动和计划以传播有关抽烟导致的不良健康影响的信息。另外，由于对有害影响的这种认识，因而已有许多旨在努力降低抽烟率的计划。

烟碱为一种有机化合物，并为烟草的主要生物碱。烟碱为香烟、雪茄、鼻烟等中使用的烟草的主要活性成分。不过，烟碱还是一种上瘾药物，抽烟者在成功戒烟一段时间后在特征上表现出强烈的复发趋势。烟碱是继来自咖啡和茶的咖啡因之后世界上第二种使用最多的药物。

抽烟的主要问题是其在健康上的众多牵连。目前估计与抽烟相关的疾病导致每年大约 3-4 百万人死亡。在关于 The Health Consequences of Smoking 的 US Surgeon General's 1988 报告中，估计单在美国每年与抽香烟相关的疾病就导致约 300000 例死亡。实际上，过度抽烟现在在全世界被认为是主要健康问题之一。抽烟的这种严酷结果已推动众多医学协会和健康管理机构采取非常强硬的对策抵制烟草的使用。

尽管目前在许多发达国家抽烟正减少，但难于看到社会如何能摆脱世界上第二种使用最多的药物。

烟瘾大的抽烟者能做的最有利的事是减少或优选甚至完全戒烟。但是，经验表明，大多数抽烟者发现这极其困难，主要因为抽烟导致依赖性疾或上瘾。WHO 在其 International Classification of Disorders 中有名为“烟草依赖性”(Tobacco Dependence)的诊断。另外，象美国精神病协会(American

Psychiatric Association)称为“上瘾烟碱依赖性”。通常认为，戒烟的这些困难来自于那些烟瘾大的抽烟者依赖于烟碱的事实。但是，最重要的风险因素为在烟草燃烧过程中形成的物质，如致癌的焦油产物、一氧化碳、醛和氢氰酸。

### 烟碱的作用

施用烟碱能提供满足，平常的方法是通过抽烟，通过抽如香烟、雪茄或烟斗或通过用鼻吸或咀嚼烟草。但是，抽烟具有健康危害，因此希望配制出可用于帮助断烟瘾和/或用作抽烟替代品的能以愉快方式施用烟碱的替代形式。

在抽香烟时，烟碱被迅速吸收到抽烟者血液中并在吸入后大约 10 秒内到达脑。烟碱的快速摄取给予消费者快速的满足或刺激。然后，这种满足在抽香烟的时间内和此后的一段时间内持续。抽烟的有毒、中毒、致癌和上瘾特性为帮助打断抽烟习惯的方法、组合物和设备提供了尝试。

烟碱为上瘾的有毒生物碱  $C_5H_4NC_4H_7NCH_3$ ，来自烟草厂。烟碱还用作杀虫剂。大约 40 毫克烟碱可杀死一个成年人(Merck Index)。

### 烟碱替代产品和现有技术

减少抽烟的一种方法是以除抽烟外的形式或方式提供烟碱，并且已开发了一些产品来满足这种需要。含烟碱的制剂目前是主要的烟草依赖性治疗药品。

使用目前已知的产品获得抽烟率降低的成功相对较可怜。技术状况包括行为方法和药物方法。在使用一些行为或药物方法单独地降低抽烟率后，最初停止抽烟的抽烟者中的 80%以上在大约 1 年时间内复发并回到处于他们以前的抽烟速度的抽烟习惯。

作为那些希望戒烟的辅助物，在市场上存在几种方式和形式的烟碱替代产品，如根据 US3845217 的烟碱口香糖。已描述了几种用于减少患者使用烟草欲望的方法和装置，包括为患者施用烟碱或其衍生物的步骤，如例如 US5939100(含烟碱的微球)和 US4967773(含烟碱的锭剂)中所述。

已报道了用于经皮施用烟碱的皮肤贴剂的使用(Rose，在 Pharmacological Treatment of Tobacco Dependence 中，(1986)第 158-166 页，Harvard Univ.Press)。目前正广泛使用的含烟碱的皮肤贴剂可导致局部刺激，烟碱的吸收慢并受皮肤血流的影响。

已报道了含烟碱的鼻滴剂(Russell 等人, British Medical Journal, Vol.286, 第 683 页(1983); Jarvis 等人, British Journal of Addiction, Vol.82, 第 983 页(1987))。但是, 鼻滴剂难于施用并且在工作时或其它公共情形中使用不方便。从 US4579858、DE3241437 和 US5656255 中知道通过喷射直接输送到鼻腔内施用烟碱。可是, 由于使用鼻烟碱制剂, 可能存在局部鼻刺激。施用困难也导致施用的烟碱剂量的不确定性。

在现有技术中还知道包含烟碱的口腔喷雾剂, 如根据 US6024097, 其中公开了帮助抽烟者停止抽烟习惯的方法, 使用了大量渐进地包括较低浓度烟碱的喷雾器。气雾剂用于施用到口中。喷雾器中的液体基本上由烟碱和醇组成。GB2030862 公开了用于口服施用的含烟碱的气雾剂。

US5810018 公开了类似的口腔喷雾剂, 另外气雾剂渐进地包含较大浓度的至少一种选定的兴奋剂。

US6413496 公开了具有活性剂和推进剂的气雾剂装置。装置可用于例如舌下施用。烟碱被提到作为药物长“细目清单”中的活性剂。但没有关于烟碱制剂的实施例。

US5955098 公开了使用了非极性溶剂的非极性口腔气雾剂喷雾剂。烟碱被提到作为这种喷雾剂中的一种有用活性剂。

US5167242 建议了已知主要在口腔摄取烟碱吸入剂的类似香烟的吸入装置。DE3241437 公开了关于烟碱气雾剂的建议。Newman 等人, J Pharma Sci, Vol 85, No9, 1996 年 9 月公开了用于以气雾剂形式施用哮喘药氟尼缩松到肺的高度乙醇(ethanolic)系统。但没有讨论这些系统用于输送烟碱的可能利用。没有讨论有利于肺部输送的药物缓冲。

US4953572 和 US4920989 公开了同样的用于吸入的含烟碱气雾剂。

Burch 等人在 Am Rev Respir Dis 189; 140:955-957 中公开了 pH 为 10 的烟碱肺部吸入剂与烟碱制剂的口腔沉淀(buccal deposition)。

Andrus 等在 Can Respir J Vol 6 No 6: 509-512 中公开了烟碱微气雾剂吸入器, 其中烟碱存在于包括乙醇和推进剂的没有调节 pH 的制剂中。

迄今, 仍然未知任何可有效施用烟碱以主要在肺中摄取, 以便模拟由抽烟提供的烟碱摄取而没有由抽烟引起的副作用的药物制剂或系统。

### 要解决的问题

已说明的装置和方法不能满足某些烟草使用者体验的渴望。具体地说，这些装置和方法一般不能提供足够快的烟碱摄取而没有副作用。在烟碱替代治疗(NRT)中，许多抽烟者希望获得类似于通过吸入香烟获得的头部突进(head rush)或非常快速的烟碱突击(onset)。迄今已知的 NRT 装置不能提供这些。

考虑到上述问题，对发展施用烟碱的制剂、装置(means)和方法存在强烈的需求和利益，其中施用烟碱能为渴望烟碱的人提供非常快速的满足或提供不用抽烟就有抽烟满足感，从而还可避免与现有技术的装置和方法相关的问题。本发明致力于所述需求和利益。

### 发明概述

鉴于现有技术中在设法为患者输送烟碱以便获得烟碱快速摄取时已知的上述缺陷，本发明提供一种新型改进产品、系统和方法用于基本上在患者肺中快速摄取烟碱。

与涉及烟碱快速吸收的抽烟相比，通过使用配制在口香糖、透皮贴剂、片剂、鼻喷雾剂和吸入剂中的烟碱实现的当前烟碱替代治疗(NRT)的应用一般提供较慢、较低和较少变化的血浆烟碱浓度。抽香烟过程中动静脉的差异是相当大的，动脉水平超过静脉水平 6 至 10 倍。抽香烟过程中从渴望的瞬间缓解被认为是通过“烟碱俯冲(buzz)”获得，即动脉血中烟碱浓度的急剧增加，动脉血在数秒内被从肺泡中经过心脏传递到脑。在香烟之间脑中的烟碱水平下降，因为烟碱被分布到其它体组织。这种烟碱水平的下降为脑中烟碱受体的重新感受(resensitization)提供了机会，尽管急性耐受性发展但允许一定程度的正增强。目前的 NRT 方案不能提供动脉血水平的这种初始急剧增加。即使利用目前 NRT 戒烟的成功率为使用安慰剂获得的两倍，这种治疗仍然不是非常成功的。全部人中只有顶多 30%的在他们戒烟的尝试中成功。因此，对更有效的戒烟治疗存在强烈的需求。本发明提供类似香烟的烟碱输送。

本发明的目的是提供高效和有效的产品以及方法和系统，用于患者基本上为肺部摄取烟碱，以避免先前已知产品和方法的缺陷。

因此，本发明提供一种为患者输送任意形式的烟碱的方法，包括给患者施用包含任意形式烟碱的液体药物制剂基本上到患者的肺，并使任意形

式的烟碱基本上通过肺部摄取烟碱而被吸收到患者的体循环中，本发明还提供制备所述液体药物制剂的方法。

本发明还提供降低对抽烟或使用含烟草物质的强烈欲望和/或提供不用抽烟就有的快速抽烟满足感的方法，包括以下步骤：用所述液体药物制剂至少部分替代含烟草物质，为患者施用含任意形式烟碱的液体药物制剂基本上到患者的肺，并使烟碱基本上通过肺部摄取烟碱而被患者系统吸收。

另外，本发明提供为患者输送任意形式的烟碱的系统，包括所述液体药物制剂和至少一种用于获得抽烟或使用烟草的强烈欲望降低的其它装置，还提供用于获得抽烟或以其它方式使用烟草的强烈欲望降低和/或提供不用抽烟就有抽烟满足感的系统，包括如上的液体药物制剂和至少一种用于获得抽烟或以其它方式使用烟草的强烈欲望降低的其它方法。所述系统可为这样一种系统，其中至少一种其它方法选自通过口香糖、鼻喷雾剂、口腔喷雾剂、含漱剂、透皮贴剂、锭剂、片剂、和肠胃外方法、皮下方法、静脉内方法、直肠方法、阴道方法和经粘膜方法；或烟草的其它用法。

与其它经粘膜输送烟碱的装置如口香糖、锭剂、片剂、口腔喷雾剂和其它试图提供烟碱吸入的装置相比，本发明提供灵活、方便和分散的应用。不需要咀嚼或吮吸。另外，本发明的液体药物制剂提供可被患者直接吸收的形式的烟碱。在以可直接吸收的形式存在之前，口香糖、锭剂和片剂中的烟碱需要经过转化阶段，包括例如咀嚼、崩解、溶化和/或溶解。烟碱贴剂提供分散施用(discrete administration)，但没有提供烟碱的快速摄取。另外，本发明直接模拟抽烟者接受烟碱的方式，并提供基本上同抽烟体验相同的头部突进或非常快速的烟碱突击。因此，抽烟者可非常容易地适应使用本发明。

根据本发明产品的优选实施方案为缓冲的和/或 pH 被调节的，从而使液体药物制剂的 pH 为大约 pH 3 至大约 pH 7，优选为大约 pH 4 至大约 pH 6。

根据本发明，使用所述产品将为患者快速输送任何形式的烟碱，并还将提供获得快速和/或持续和/或完全的抽烟或使用烟草的强烈愿望降低，和/或用于提供不用抽烟就有抽烟满足感，其类似于正常抽烟或使用烟草后获得的抽烟满足感。

本发明的液体制剂优选为乙醇基(ethanol-based) 制剂或水基制剂。这些单独的制剂主要按如下制备：

### 乙醇基制剂:

- 取所需量的乙醇;
- 加入所需量的水;
- 加入所需量的丙二醇和/或甘油;
- 加入所需量的有机和/或无机酸;
- 混合上述成分直至均匀;
- 加入所需量的烟碱或盐形式的烟碱;
- 任选地加入其它成分;
- 混合上述成分直至均匀;
- 调整表观(apparent) pH, 目标为 3.0 至 5.5。

可在室温下进行全部操作, 并且不需要其它成分, 如防腐剂。

### 水基制剂:

- 取所需量的水;
- 加入所需量的盐, 如氯化钠;
- 加入所需量的有机和/或无机酸;
- 混合上述成分直至均匀;
- 加入所需量的防腐剂, 如洁而灭;
- 加入所需量的烟碱或盐形式的烟碱;
- 任选地加入其它成分;
- 混合上述成分直至均匀;
- 调整 pH, 目标为 5.5 至 7.0。

可在室温下进行全部操作。

### 缓冲剂和 pH 调节方法

在本发明的优选实施方案中, 液体组合物的 pH 被调节至 3~7 之间。从而 pH 接近于生理 pH, 不会导致显著的刺激。由于水溶液中烟碱单质子化形式的酸离解常数  $pK_a$  在 20°C 下为大约 8.0, 所以 pH 在 5 至 7 范围内时, 实际上全部烟碱(90%至 99.9%)以其单质子化形式存在, 从而防止存在于汽相中。对于乙醇基系统, 表观  $pK_a$  在 20°C 下为大约 6.5, 因此, 当表观 pH 在 3 至 5.5 范围内时, 实际上全部烟碱(90%至 99%)以其单质子化形式存在, 从而防止存在于汽相中。

因此, 根据本发明, 液体药物制剂通过缓冲和/或 pH 调节被酸化和/或

碱化。这可通过包括生理上可接受的缓冲物质或缓冲剂或通过其它方法来实现。对于其它方法，是指包括通过产品中的通常不能作为缓冲剂的任何组分如自身缓冲添加剂和/或 pH 调节的烟碱形式来缓冲。

通过缓冲和/或 pH 调节，从而降低了制剂的 pH，烟碱的摄取就主要发生在肺中而不是口腔中或呼吸道中。因此，只有少量的烟碱被咽下并到达胃肠(GI)道。到达 GI 道的烟碱将经历首过代谢，降低了吸收的完整烟碱的总量。这意味着未与本发明的缓冲液联合施用的烟碱的生物利用度通常低于与缓冲液一起施用时的生物利用度。

烟碱在乙醇:水为 90:10 的基质中用硫酸的滴定曲线显示烟碱在 90%乙醇中的表观  $pK_a$  为 6.5。这意味着在表观 pH 为 6.5 时，50%的烟碱处于其游离碱的形式。另外，用表观 pH=4.0 的制剂进行的 Andersen Cascade Impactor(ACI)试验证实烟碱(在此表观 pH 下为盐形式)保留在液滴中。多数液滴具有小于 3.3 微米的尺寸，并且在吸入时沉积在肺中。比较起来，用表观 pH=6.0 的制剂进行的 ACI 试验证实部分烟碱(在此表观 pH 下大约 15%为游离碱形式)从液滴中逸出成为蒸汽。众所周知，吸入的烟碱蒸汽沉积在口腔中。因此，以这种制剂被吸入的碱形式的烟碱将不会沉积到肺中。

总之，上述一组试验证实了本发明用于输送烟碱到肺的效用。

可通过使用选自柠檬酸、磷酸、乙酸、盐酸、硝酸、硫酸和它们的酸性盐中的一种或多种缓冲剂实现酸化效果。

可通过使用选自碱金属如钾或钠、或铵的碳酸盐如一碳酸盐(mono-carbonate)、碳酸氢盐或倍半碳酸盐；甘氨酸盐、磷酸盐、甘油磷酸盐、乙酸盐、葡萄糖酸盐或柠檬酸盐，和它们的混合物中的一种或多种实现碱化效果；和/或通过使用 pH 调节剂，如选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙和氧化钙的调节剂实现；和/或通过使用至少部分 pH 调节的烟碱形式实现。

还可通过使用 pH 调节的烟碱形式如烟碱游离碱获得 pH 调节。

可以不同的形式如以不同的络合物或盐或以游离碱的形式施用烟碱。

## 发明详述

### 定义

术语“烟草”、“含烟草的物质”和类似用语在本文中是指用于任何类

型的烟草使用，包括抽烟、用鼻吸或咀嚼的物质，尤其是香烟、雪茄、烟斗丝、鼻吸烟和咀嚼烟中使用的物质。

术语“抽烟或使用烟草的强烈愿望快速降低”在本文中是指最初使患者具易感性以便获得抽烟或使用烟草的强烈愿望降低。

术语“口腔的”或“口腔地”在本文中是指涉及到全部或任意部分的口腔软组织内层。

术语“肺部摄取”在本文中是指活性药物通过肺组织进入体循环。

术语“输送到肺”和类似用语在本文中是指活性药物在肺组织上的沉积。

术语“施用频率(incidence)”在本文中是指在同一时间段内施用一次或多次单剂量的液体药物制剂，所述时间段取决于接受施用的患者的需要，所述时间段为从几秒种到大约 10 分钟。

### 活性成分

根据本发明，液体药物制剂产品包括任意形式的烟碱，以提供基本上是肺部摄取烟碱，以便获得快速的“烟碱刺激(kick)或俯冲”或“烟碱头部突进”或抽烟和/或使用烟草的强烈愿望降低。从而还可获得系统的烟碱水平的保持。

烟碱应为有利于烟碱在肺中摄取的形式。

烟碱可用作例如获得抽烟或使用烟草的强烈愿望快速降低的兴奋剂。

烟碱包括烟碱、3-(1-甲基-2-吡咯烷基)-吡啶，包括外消旋物和对映体，对于其碱形式，包括合成的烟碱和来自烟草厂的烟碱提取物，或它的一部分，如单独或联合的烟草属(genus *Nicotiana*)；或可药用盐。

在优选实施方案中，任意形式的烟碱选自烟碱的游离碱形式或烟碱盐。

优选的烟碱盐为与以下酸的盐：甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、2-甲基丁酸、3-甲基丁酸、戊酸、月桂酸、棕榈酸、酒石酸、柠檬酸、苹果酸、草酸、苯甲酸、龙胆酸、没食子酸、苯乙酸、水杨酸、苯二甲酸、苦味酸、磺基水杨酸、丹宁酸、果胶酸、褐藻酸、盐酸、氯铂酸、硅钨酸、丙酮酸、谷氨酸和/或天冬氨酸。

最优选的烟碱盐为酒石酸盐、酒石酸氢盐、柠檬酸盐和苹果酸盐。

最优选的实施方案包括作为游离碱形式的烟碱或作为水溶性可药用盐的烟碱。

根据本发明，烟碱在肺中的摄取与通过肺部施用没有缓冲剂或没有 pH 调节装置的理论(theoretical)液体药物制剂获得的肺部摄取相比得到提高。

#### 液体药物制剂中的烟碱量

根据本发明，配制任意形式的烟碱以给患者提供获得效果的剂量。该效果可提供不用抽烟就有抽烟满足感。施用的任意形式的烟碱的另一效果可使抽烟或使用烟草的强烈愿望降低。

效果还可为所述强烈愿望降低和提供不用抽烟就有抽烟满足感的联合。烟碱的量应足以在患者中提供这种效果。当然，这种量可以因人而异。

根据本发明，液体药物制剂的实施方案包括这样浓度的烟碱，即以烟碱的游离碱形式计，每次施用时输送的烟碱量为约 0.05-10mg，优选约 0.5-5mg，最优选约 0.5-1mg。

#### 烟碱的释放和摄取

施用后达到满足感或抽烟或使用烟草的强烈愿望降低的时间点是独立的，但在现有的施用烟碱的药物形式中，当认为与  $t_{max}$  一致时，可通常在大约 30 分钟后达到。根据本发明，由于因缓冲和/或 pH 调节产生的肺内快速经粘膜摄取和由于缺少限速步骤如片剂或锭剂溶化、片剂或锭剂崩解和溶解、和口香糖咀嚼然后的药物溶解，因而可在较短的时期后达到这种满足感。

#### 液相

本发明液体药物制剂的液相可包括水。液相还可包括醇，如乙醇、甘油、丙二醇和聚乙二醇，或它们的混合物。另外，它可包括上述成分的混合物。

液体药物制剂的一种或多种化合物可被溶解到一种或多种表面活性剂和/或乳化剂中，如非离子、阳离子、阴离子或两性离子表面活性剂，包括两亲嵌段共聚物，或它们的混合物。

#### 液体药物制剂的其它添加剂

可任选地向液体药物制剂中加入其它添加剂。它们包括张力剂(tonicity agent)，优选选自糖和无机盐。

#### 为患者输送任意形式的烟碱的方法

根据本发明，为患者输送任意形式的烟碱的方法包括以下步骤：

a) 为患者施用本发明的包含任意形式的烟碱的液体药物制剂产品，使

之输送到患者的肺内，和

b) 使液体药物制剂中任意形式的烟碱基本上通过肺部摄取被吸收到患者的血浆中。

一种实施方案在少于约 10 分钟内在患者动脉血中产生烟碱的  $t_{\max}$ 。

另一实施方案在少于 3 分钟内在患者动脉血中产生烟碱的  $t_{\max}$ 。

在又一实施方案中，所述任意形式的烟碱被吸收，在少于 20 分钟内、优选在少于 15 分钟内在患者静脉血中产生烟碱的  $t_{\max}$ 。

#### 获得抽烟或使用烟草的强烈愿望降低的方法

根据本发明的获得抽烟或使用含烟草物质的强烈愿望降低和/或提供不用抽烟就有抽烟满足感的方法，包括以下步骤：

a) 用本发明的液体药物制剂至少部分地替代含烟草物质，

b) 为患者施用本发明的包含任意形式的烟碱的液体药物制剂，使其基本上输送到患者的肺内，和

c) 使液体药物制剂中任意形式的烟碱基本上通过肺部摄取而被患者吸收。

到肺的施用优选通过气雾化发生。

优选使用喷雾器实现气雾化。对于常规的喷雾器，烟碱被溶解到溶液中，参见上面，并将药物溶液放在喷雾器喷注室(nebulizer cup)中。使高速气流通过延伸至药物溶液内的毛细管。由这种喷射流产生的低压将液体吸引到喷射流(jet stream)中。活门调节产生持续的气雾剂云，患者在吸入时从其中接受剂量。气雾剂的剩余部分在喷雾器内循环。

最近，出现了便携式喷雾器，时常称为 Air Mist Inhalers 或 AMIs。这些装置利用各种技术如超声波方法、机械破碎和电流体动力学产生持续的气雾剂云。这些 AMIs 克服了常规喷雾器的大多数缺陷(体积尺寸大、需要外部电源、低效率、治疗时间长等)。Am Rev Respir Dis 1989; 140: 955-957 中公开了一种这样的 AMI。无论如何，更有效的 AMIs 是可设想的。

在一种实施方案中，所述任意形式的烟碱在少于 10 分钟内在患者动脉血中达到烟碱的  $t_{\max}$ ，而与烟碱剂量无关。

在另一实施方案中，所述任意形式的烟碱在少于 3 分钟内或少于 1 分钟内在患者动脉血中达到烟碱的  $t_{\max}$ ，而与烟碱剂量无关。

在又一实施方案中，所述任意形式的烟碱在少于 20 分钟内、优选在少于 15 分钟内在患者静脉血中达到烟碱的  $t_{\max}$ ，而与烟碱剂量无关。

为患者输送烟碱的方法的又一实施方案可包括联合至少一种获得抽烟或使用烟草的强烈欲望降低的其它方法的步骤。

液体药物制剂可用于获得快速的和/或持续的和/或完全的抽烟或使用烟草的强烈欲望降低和/或用于提供不用抽烟就有抽烟满足感，这在下文中进一步讨论。

快速缓解为患者提供了不用抽烟就有的快速抽烟满足感。

一种实施方案通过使用本发明的液体药物制剂在少于 10 分钟内在患者动脉血中达到烟碱的  $t_{\max}$  来降低抽烟或使用烟草的强烈欲望。

另一实施方案通过使用本发明的液体药物制剂在少于 3 分钟内或少于 1 分钟内在患者动脉血中达到烟碱的  $t_{\max}$  来降低抽烟或使用烟草的强烈欲望。

又一实施方案通过使用本发明的液体药物制剂在少于 20 分钟内、优选少于 15 分钟内在患者静脉血中达到烟碱的  $t_{\max}$  来降低抽烟或使用烟草的强烈欲望。

#### 停止抽烟或使用烟草的强烈欲望

对于一些使用者，由于某些原因如健康、经济、社会或行为原因，目标可能是完全终止使用烟碱。这可通过随着时间的过去逐渐进一步降低任意形式的烟碱的输送量来实现。在本发明的具体实施方案中，用于获得渴望缓解的上述方法还可包括随着时间的过去逐渐降低液体药物制剂中烟碱量的步骤，和/或随着时间的过去逐渐减少液体药物制剂施用频率的步骤，和/或随着时间的过去逐渐减少液体药物制剂剂量大小的步骤，以便获得烟草渴望的缓解和/或获得抽烟满足感。这种方法产生随着时间的过去逐渐戒掉的过程。

不同类型的抽烟者在不同的烟碱血浆水平上达到渴望降低的感觉。当然，这可能影响个别类型的施用本发明液体药物制剂的计划。不同类型的抽烟者包括例如渴望烟碱血浆水平经常在低至断瘾症状发生的水平以上的巅值追求者(peak seeker)或抽烟者。

一种策略可以是降低施用液体药物制剂的频率。其它实施方案包括改变所述液体药物制剂中烟碱的剂量和联合这两种实施方案。

### 用于输送烟碱和获得渴望缓解的系统

根据本发明，具有为患者输送任意形式的烟碱的系统。这种系统包括本发明的液体药物制剂和至少一种用于获得抽烟的强烈欲望降低的其它装置。

根据本发明的另一系统可为用于获得抽烟或使用烟草的强烈欲望降低和/或用于提供不用抽烟就有抽烟满足感的系统。这种系统可包括本发明的液体药物制剂和至少一种用于获得抽烟或使用烟草的强烈欲望降低的其它方法。其它方法可为选自通过口香糖、鼻喷雾剂、透皮贴剂、口腔喷雾剂、锭剂、片剂施用和肠胃外方法、皮下方法、静脉内方法、直肠方法、阴道方法和经粘膜方法的伴随或并发方法，或使用烟草。

在一个具体的实施方案中，至少一种其它方法包括施用烟碱。

### 液体药物制剂的用途

如上所述，根据本发明的液体药物制剂的用途是用于获得快速的和/或持续的和/或完全的抽烟和使用烟草的强烈欲望降低或用于提供不用抽烟就有的抽烟感觉。

选择烟碱的剂量以利用任意形式的烟碱的作用给予患者个人的感官知觉和满足。液体药物制剂的用途还可为根据本发明的单独使用或与药物滥用领域中已知的其它装置和方法联合。具体地说，本发明可在上面段落方法中与如上所述的其它装置联合使用。

用途可提供抽烟或使用烟草的强烈欲望降低，从而在少于约 10 分钟内在动脉血中达到烟碱的  $t_{\max}$ 。

在其它实施方案中，本发明的液体药物制剂的用途将通过在少于约 3 分钟内或少于约 1 分钟内在患者的动脉血中达到烟碱的  $t_{\max}$  降低抽烟或使用烟草的强烈欲望。

在另外的实施方案中，本发明的液体药物制剂的用途将通过在少于约 20 分钟内、优选少于约 15 分钟内在患者的静脉血中达到烟碱的  $t_{\max}$  降低抽烟或使用烟草的强烈欲望。

根据本发明，本发明的液体药物制剂的用途是用于输送任意形式的烟碱到患者。

在不同实施方案中，任意形式的烟碱的输送在少于约 10 分钟内、少于约 3 分钟内和/或少于约 1 分钟内在患者的动脉血中产生烟碱的  $t_{\max}$ ，和/或

在少于约 20 分钟内、优选少于约 15 分钟内在患者的静脉血中产生烟碱的  $t_{\max}$ 。

#### 液体药物制剂实施方案和制备方面的实施例

下面的实施例是非限制性的，用于说明本发明。本领域的技术人员可在按照下面权利要求的本发明范围内进行下面实施例的替换和变更。按照下面实施例的成分可用等效成分代替，优选按上文所述。

如在标题为“发明概述”的部分所述，本发明的液体药物制剂优选为原则上按照如下方法制备的醇基或水基制剂：

#### 乙醇基制剂：

- 取所需量的乙醇；
- 加入所需量的水；
- 加入所需量的丙二醇和/或甘油；
- 加入所需量的有机和/或无机酸；
- 混合上述成分直至均匀；
- 加入所需量的游离碱烟碱或盐形式的烟碱；
- 任选地加入其它成分；
- 混合上述成分直至均匀；
- 调整表观 pH，目标为 3.0 至 5.5。

可在室温下进行全部操作，并且不需要其它成分，如防腐剂。

#### 水基制剂：

- 取所需量的水；
- 加入所需量的盐，如氯化钠；
- 加入所需量的有机和/或无机酸；
- 混合上述成分直至均匀；
- 加入所需量的防腐剂，如洁而灭；
- 加入所需量的游离碱烟碱或盐形式的烟碱；
- 任选地加入其它成分；
- 混合上述成分直至均匀；
- 调整 pH，目标为 5.5 至 7.0。

可在室温下进行全部操作。

本发明的液体药物制剂不限于上述实施方案或下面的实施例。

### 实施例 1

制备 100ml 10 $\mu$ g 烟碱/ $\mu$ l 和 pH 约 3.0 的乙醇基制剂。

将 60g 99%乙醇和 9.9g(聚乙烯)丙二醇((polyethylene)propylene glycol)与 1000mg 烟碱在室温下充分混合。然后,使用稀释的硫酸调节 pH 至 3.0。然后,加入 99%乙醇调整体积到 100.0ml。在无菌条件下过滤溶液并放入到适当的无菌容器中。

### 实施例 2

制备 100ml 10 $\mu$ g 烟碱/ $\mu$ l 和 pH 约 4.0 的乙醇基制剂。

将 60g 99%乙醇和 9.9g(聚乙烯)丙二醇与 1000mg 烟碱在室温下充分混合。然后,使用稀释的 HCl 调节 pH 至 4.0。然后,加入 99%乙醇调整体积到 100.0ml。在无菌条件下过滤溶液并放入到适当的无菌容器中。

### 实施例 3

制备 100ml 50 $\mu$ g 烟碱/ $\mu$ l 和 pH 约 5.0 的乙醇基制剂。

将 60g 99%乙醇和 9.9g(聚乙烯)丙二醇与 5000mg 烟碱在室温下充分混合。然后,使用稀释的硫酸调节 pH 至 5.0。然后,加入 99%乙醇调整体积到 100.0ml。在无菌条件下过滤溶液并放入到适当的无菌容器中。

### 实施例 4

制备 100ml 50 $\mu$ g 烟碱/ $\mu$ l 和 pH 约 5.5 的乙醇基制剂。

将 60g 99%乙醇和 9.9g 甘油与 5000mg 烟碱在室温下充分混合。然后,使用稀释的硫酸调节 pH 至 5.5。然后,加入 99%乙醇调整体积到 100.0ml。在无菌条件下过滤溶液并放入到适当的无菌容器中。

### 实施例 5

制备 100ml 10 $\mu$ g 烟碱/ $\mu$ l 和 pH 约 5.0 的水基制剂。

将 60g 蒸馏水、0.9g 氯化钠和 100mg 柠檬酸与 1000mg 烟碱在室温下充分混合。然后,使用 0.1%的柠檬酸调节 pH 至 5.0。然后,加入蒸馏水调整体积到 100.0ml。在无菌条件下过滤溶液并放入到适当的无菌容器中。

### 实施例 6

制备 100ml 10 $\mu$ g 烟碱/ $\mu$ l 和 pH 约 7.0 的水基制剂。

将 60g 蒸馏水和 0.9g 氯化钠与 1000mg 烟碱在室温下充分混合。然后,使用 0.1%的柠檬酸调节 pH 至 7.0。然后,加入蒸馏水调整体积到 100.0ml。在无菌条件下过滤溶液并放入到适当的无菌容器中。

### 实施例 7

制备 100ml 50 $\mu$ g 烟碱/ $\mu$ l 和 pH 约 5.0 的水基制剂。

将 60g 蒸馏水、0.9g 氯化钠和 100mg 柠檬酸与 5000mg 烟碱在室温下充分混合。然后，使用稀释的 HCl 调节 pH 至 5.0。然后，加入蒸馏水调整体积到 100.0ml。在无菌条件下过滤溶液并放入到适当的无菌容器中。

### 实施例 8

制备 100ml 50 $\mu$ g 烟碱/ $\mu$ l 和 pH 约 6.0 的水基制剂。

将 60g 水、0.9g 氯化钠和 100mg 柠檬酸与 5000mg 烟碱在室温下充分混合。然后，使用稀释的 HCl 调节 pH 至 6.0。然后，加入蒸馏水调整体积到 100.0ml。在无菌条件下过滤溶液并放入到适当的无菌容器中。

### 实施例 9

制备 100ml 10 $\mu$ g 烟碱/ $\mu$ l 和 pH 约 5.0 的水基制剂。

将 60g 蒸馏水、0.9g 氯化钠和 100mg 柠檬酸与 3072mg 酒石酸氢烟碱在室温下充分混合。然后，使用稀释的 HCl 调节 pH 至 5.0。然后，加入蒸馏水调整体积到 100.0ml。在无菌条件下过滤溶液并放入到适当的无菌容器中。

### 实施例 10

制备 100ml 50 $\mu$ g 烟碱/ $\mu$ l 和 pH 约 6.0 的水基制剂。

将 60g 水、0.9g 氯化钠和 100mg 柠檬酸与 15.362g 酒石酸氢烟碱在室温下充分混合。然后，使用稀释的 HCl 调节 pH 至 6.0。然后，加入蒸馏水调整体积到 100.0ml。在无菌条件下过滤溶液并放入到适当的无菌容器中。

在本发明的范围内，液体药物制剂可包括量不同于上述实施例的成分。

因此，液体药物制剂可基本上为醇基的，从而它包括任意形式的烟碱，至少 50%、优选至少 90%和最优选约 99%的醇，优选乙醇，一种或多种缓冲剂，和任选的丙二醇，一种或多种有机或无机酸，和其它添加剂。

液体药物制剂还可基本上为水基的，从而它包括任意形式的烟碱，至少 50%、优选至少 90%和最优选至少 99%的水，一种或多种缓冲剂，和任选的一种或多种防腐剂和其它添加剂。

另外，其它百分比范围也在本发明的范围内。

### 用于治疗(therapy)、治疗(treatment)和制备

本发明的液体药物制剂产品可在治疗中使用。所述治疗可为选自减少烟草使用、停止烟草使用、其它烟草使用、戒掉烟草使用的暂时节制、阿

耳茨海默氏病、克罗恩氏病、帕金森病、Tourette 综合症和溃疡性结肠炎中的疾病或医学适应症的治疗；和体重控制。

可使用任意形式的烟碱用于制备本发明的液体药物制剂，以治疗选自减少烟草使用、停止烟草使用、其它烟草使用、戒掉烟草使用的暂时节制、阿耳茨海默氏病(Alzheimer 病)、克罗恩氏病(Crohn 病)、帕金森病、Tourette 综合症和溃疡性结肠炎中的疾病或医学适应症；和体重控制。