



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112218637 A

(43) 申请公布日 2021.01.12

(21) 申请号 201980034986.5

(22) 申请日 2019.05.31

(30) 优先权数据

18175640.4 2018.06.01 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.11.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/064212 2019.05.31

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2019/229249 EN 2019.12.05

(71) 申请人 雅茨有限公司

地址 爱尔兰卡洛

(72) 发明人 C·诺兰 J·卡瓦纳格

K·拉雷戈 B·欧若科

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 张静 王颖

(51) Int.Cl.

A61K 31/465 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/44 (2017.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

A24B 15/167 (2020.01)

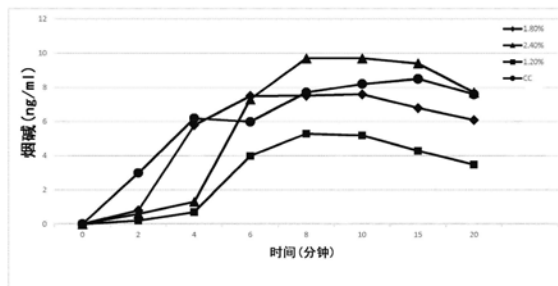
权利要求书2页 说明书11页 附图1页

(54) 发明名称

烟碱制剂

(57) 摘要

本发明涉及包含烟碱的药物制剂。制剂可以在环境温度下雾化以通过吸入递送。本发明还涉及一种通过吸入,特别是通过使用雾化器,将烟碱递送至对象的方法。



1. 一种药物制剂,其包含:

0.1-8重量%的烟碱;

至少65重量%的水;和

一种或多种调味剂、助溶剂和增溶剂;

其中,烟碱是烟碱和酸的烟碱盐的形式;以及

其中药物制剂具有酸性pH。

2. 如权利要求1所述的药物制剂,其中,所述酸选自:乙酸,乙酰水杨酸,海藻酸,2-氨基乙磺酸(牛磺酸),氨基甲基膦酸,花生酸,抗坏血酸,天冬氨酸,壬二酸,巴比妥酸,苜酸,苯甲酸,丁烷酸,丁酸,癸酸,己酸,辛酸,碳酸,氯铂酸,肉桂酸,柠檬酸,癸烷酸,十二烷酸,庚酸,乙烷酸,叶酸,甲酸,富马酸,没食子酸,龙胆酸,葡萄糖酸,谷氨酸,戊二酸,庚烷酸,己烷酸,盐酸,二十烷酸,酮丁酸,乳酸,月桂酸,乙酰丙酸,苹果酸,马来酸,丙二酸,玛格丽酸,甲烷酸,2-甲基丁酸,3-甲基丁酸,2-甲基丙酸,3,7-二甲基-6-辛烯酸,肉豆蔻酸,十九烷酸,十九酸,十八烷酸,辛烷酸,油酸,草酸,2-氧代丁酸,棕榈酸,果胶酸,壬酸,十五烷酸,十五酸,戊烷酸,邻苯二甲酸,苯乙酸,苦味酸,丙烷酸,丙炔酸,丙酸,丙酮酸,奎宁酸,玫瑰酸,水杨酸,硅钨酸,山梨酸,硬脂酸,琥珀酸,磺基水杨酸,单宁酸,酒石酸,十四烷酸,对甲苯磺酸,十三酸,十三烷酸,三氟乙酸,三氟甲磺酸,十一酸,十一烷酸,尿酸和戊酸。

3. 如权利要求2所述的药物制剂,其中,所述酸选自:乳酸,2-甲基丙酸,乙酰水杨酸,2-氨基乙磺酸(牛磺酸),氨基甲基膦酸,花生酸,抗坏血酸,壬二酸,巴比妥酸,苜酸,丁烷酸,癸酸,己酸,辛酸,碳酸,肉桂酸,癸烷酸,十二酸,庚酸,乙酸,叶酸,富马酸,葡萄糖酸,戊二酸,庚烷酸,己烷酸,二十烷酸,酮丁酸,乙酰丙酸,马来酸,丙二酸,玛格丽酸,甲烷酸,3,7-二甲基-6-辛烯酸,肉豆蔻酸,十九烷酸,十九酸,十八烷酸,辛烷酸,油酸,2-氧代丁酸,壬酸,十五烷酸,十五酸,戊烷酸,丙酸,丙炔酸,奎尼酸,玫瑰酸,山梨酸,硬脂酸和琥珀酸,十四烷酸,对甲苯磺酸,十三烷酸,十三酸,三氟乙酸,三氟甲磺酸,十一烷酸,十一酸和尿酸;优选地,所述酸是乳酸。

4. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂,所述制剂包含至少75%的水。

5. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂,其中,所述制剂是液体制剂。

6. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂,其中,所述制剂是雾化液滴的形式。

7. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂,其中,所述制剂的pH为5.0至6.5,优选所述制剂的pH为4.5至5.9。

8. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂,其中:

(i) 所述制剂包含调味剂,任选地所述调味剂是烟草、薄荷或水果调味剂;和/或

(ii) 所述制剂还包含甜味剂。

9. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂,其中:

(i) 所述制剂包含助溶剂,任选地所述助溶剂选自:丙二醇,聚乙二醇,甘油,聚乙二醇/聚丙二醇共聚物,聚乙烯吡咯烷酮,1,2-己二醇,1,2-戊二醇,二甘醇单乙醚,二甲基异山梨醇,乙醇,正丁醇,正戊醇及其混合物;优选地,所述助溶剂是丙二醇,甘油或其混合物;和/或

(ii) 所述制剂包含增溶剂,任选地所述增溶剂选自:聚氧乙烯(40)蓖麻油、泊洛沙姆407TM(聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)、聚氧(35)蓖麻油、聚氧(40)蓖麻

油、聚氧(40)蓖麻油与PPG-1-PEG 9月桂二醇醚的混合物、PPG-1-PEG 9月桂二醇醚、聚氧乙基化12-羟基硬脂酸、PEG 300、PEG400、二油酸PEG 600酯、庚基葡萄糖苷、异硬脂酸单异丙醇酰胺、椰子脂肪酸二乙醇酰胺、椰子脂肪酸乙二醇酯、椰子脂肪酸单乙醇酰胺、椰子脂肪酸PEG200酯、椰子脂肪酸PEG600酯、油酸PEG600酯、油酸C12-C14烷基酯、油酸二乙醇酰胺、油酸单异丙醇酰胺、油酸PEG1000酯、油酸PEG200酯、菜籽油二乙醇酰胺、妥尔油脂肪酸二乙醇酰胺、妥尔油脂肪酸单异丙醇酰胺、妥尔油PEG200酯、妥尔油PEG600酯、聚山梨酯20、聚山梨酯40(聚氧乙烯脱水山梨糖醇单棕榈酸酯/TweenTM 40)、聚山梨酯60、聚山梨酯65、聚山梨酯80(TweenTM 80)、聚山梨酯85、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单异硬脂酸酯、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯;CosmacolTM N119(C12-C13 Pareth 9);以及它们的混合物。

10. 如前述权利要求中任一项所述的药物制剂,所述制剂包含:

75至85重量%的水;

0.1至8重量%的烟碱;

0.1至15重量%的助溶剂;

0.5至1.5重量%的甜味剂;

0.05至1.5重量%的调味剂。

11. 一种可吸入的如前述权利要求中任一项所述的药物制剂。

12. 一种将烟碱递送至对象的方法,包括:

提供包含0.1-8重量%的烟碱和至少65重量%的水的雾化制剂;和

通过吸入给予所述雾化制剂。

13. 如权利要求12所述的将烟碱递送至对象的方法,其中,所述方法还包括提供包含0.1-8重量%的烟碱和至少65重量%的水的液体制剂;和雾化所述液体制剂以形成雾化制剂;任选地

其中,通过施加氧气,压缩空气或超声能将液体制剂雾化以形成雾化制剂。

14. 一种用于电子烟的烟筒,其中,所述烟筒包含如权利要求1至12中任一项所述的制剂。

15. 一种包括如权利要求15所述的烟筒的电子烟。

烟碱制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及包含烟碱和大量水的药物制剂。制剂可以在环境温度下雾化以通过吸入递送。本发明还涉及一种通过吸入,特别是通过使用雾化器,将烟碱递送至对象的方法。在替代实施方案中,可以通过常规的电子烟装置递送制剂。

背景技术

[0002] 与吸烟相关的严重健康风险已得到充分证明。据估计,包含生物碱烟碱的吸烟每年造成超过700万人过早死亡(世界卫生组织),使其成为可预防的死亡的主要原因之一。吸烟还会导致狭窄、肺癌和慢性阻塞性肺疾病等疾病,而怀孕期间吸烟会导致流产、早产、死产和低出生体重,据报道婴儿死亡的风险增加了至少25% (<https://www.nhs.uk/smokefree/why-quit/smoking-health-problems>)。二手烟或被动吸烟每年导致89万多人过早死亡,其中许多是儿童。但是,对健康有害的主要不是烟碱本身,而是烟草烟雾的副产物。

[0003] 烟碱替代疗法(NRT)是通过吸烟以外的方式给予烟碱,同时允许使用者模仿吸烟的效果的药物疗法。NRT相对于安慰剂而言戒烟成功率增加(Silagy等人,“烟碱替代疗法用于戒烟”,Cochrane Database of Systematic Reviews 2004;(3):CD000146)。NRT通常包括透皮贴剂,口香糖,口腔和鼻腔喷雾剂,吸入剂,片剂和锭剂。但是,与可燃卷烟(CC)相比,NRT的缺点很多,主要是烟碱的药代动力学(PK)曲线较差。

[0004] 电子烟是手持设备,通常看起来像传统的CC,并且可以被吸烟者用来模仿吸烟行为。电子烟通常包括烟嘴、烟筒、雾化器、微处理器和电池。烟筒装有电子液体(e-liquid),该电子液体包含在诸如植物甘油和丙二醇的粘稠溶剂中的烟碱。电子液体在电子烟中被加热到高温以形成蒸气,使用者吸入蒸气。自2004年将电子烟引入消费市场以来,其全球使用量呈指数级增长,估计每年的全球销售额为70亿美元(世界卫生组织,世卫组织关于电子烟和类似产品监管的报告背景资料(Backgrounder on WHO report on regulation of e-cigarettes and similar products))。但是,已知的电子烟通常不能提供与CC相当的PK曲线,因此并不能减少许多使用者吸烟的欲望。

[0005] 另外,常规CC和电子烟的吸烟都涉及烟碱制剂的加热,以便燃烧或汽化用于吸入的成分。这种加热导致产生不良副产物,已知这些副产物对健康有不利影响。尽管常规CC的烟草烟雾中发现的大多数有毒化学物质均不存在于电子烟蒸气中,但电子烟仍会产生有毒物质和痕量重金属(Hajek等人,《成瘾性》(Addiction),2014年11月;109(11):1801-1810)。此外,第三方仍然可能被动地吸入电子烟蒸气。

[0006] 本发明的目的是消除或减轻与现有技术有关的一个或多个缺点。理想地,提供表现出与CC相似的PK曲线的烟碱制剂将是有利的。可以在环境温度下给予(例如其递送方式)的制剂也将是有利的。无论在环境温度或常规电子烟温度下给予,减少有害副产物的形成也将是有益的,例如减少产生的蒸气云。

[0007] 发明概述

[0008] 根据本发明的一个方面,提供了一种药物制剂,其包含:0.1-8重量%的烟碱;至少65重量%的水;和一种或多种调味剂、助溶剂和增溶剂;其中所述烟碱是烟碱和酸的烟碱盐的形式;其中所述药物制剂具有酸性pH。该制剂可以是可吸入的药物制剂。

[0009] 根据本发明的另一个方面,提供了一种将烟碱递送至对象的方法,其包括提供包含0.1-8重量%的烟碱和至少65重量%的水的雾化制剂;以及通过吸入给予所述雾化制剂。该方法可以包括提供液体形式的制剂,并且雾化该液体制剂以形成用于吸入的雾化制剂。

[0010] 本发明的各种进一步的特征和方面在权利要求中定义。

附图说明

[0011] 现在将仅通过参照附图的方式对本发明的实施方式进行了描述,其中,类似部分用相应附图标号表示,其中:

[0012] 图1显示了根据本发明的制剂在吸入前和吸入后烟碱的静脉血浆浓度。

具体实施方式

[0013] 本发明涉及一种药物制剂,其包含0.1-8%重量的烟碱;至少65重量%的水;和一种或多种调味剂、助溶剂和增溶剂。烟碱以一种或多种烟碱和酸的盐的形式包括在制剂中。药物制剂具有酸性pH。

[0014] 有利地,该制剂包含大量的水。当制剂被雾化并随后被对象吸入时,这导致产生的有害副产物的量减少。此外,有利的是,制剂中的大量水似乎改善了PK行为,根据本发明的制剂的PK曲线显示与CC的相关性。高含水量也促进了气雾剂的产生。在一个实施方案中,制剂包含至少70重量%的水。在另一个实施方案中,所述制剂包含至少75重量%的水,或至少80重量%的水。

[0015] 电子烟的典型配方包含大量(> 60%)的粘稠化学物质,例如甘油和丙二醇。需要加热至高温使这些成分挥发以进行给予,导致产生有害的副产物。然而,在本发明的制剂中,使用了少量的这种粘稠化学物质。具体地,本发明的制剂不包含大量的粘稠化学物质,例如甘油和丙二醇。在一个实施方案中,所述制剂总共包含小于20%,优选小于15%的丙二醇和甘油。

[0016] 其他已知的制剂包含用于呼吸道药物递送的成分,例如氢氟烃(HFC)。然而,尽管HFC相对广泛地用作推进剂,但已知会对平流层臭氧层产生不利影响,并且围绕其潜在的神经毒性存在担忧(Ritchie GD等人,由于暴露于HFC 134a或CFC12对大鼠的急性神经行为影响(Acute neurobehavioral effects in rats from exposure to HFC 134a or CFC 12);Neurotoxicology 22(2):2001;第233-248页)。

[0017] 有利地,根据本发明的制剂中的大量水减少了将制剂加热至高温以进行吸入的需要,从而减少了有害副产物。该配方还避免了使用HFC及其相关的缺点。在一个实施方案中,本发明的制剂不包含氢氟烃。

[0018] 根据本发明,制剂中包含的烟碱的浓度为0.1至8重量%。理想地,该制剂可以包含不同量的烟碱以助于使用者减少吸烟或戒烟。在实施方案中,制剂中烟碱的浓度为0.1-5%烟碱,或0.1-3%烟碱。在该范围内,优选包含0.3-0.6%,1-1.2%,1.6-1.9%和2.1-2.5%的烟碱的制剂。

[0019] 烟碱(3-(1-甲基-2-吡咯烷基)-吡啶)可以是天然存在的烟碱,也可以是合成烟碱。

[0020] 在制剂中,烟碱以盐的形式包括在内。烟碱盐相对于游离碱烟碱的较低pH减弱了烟碱的刺激作用,并导致更可口的制剂。可以使用单一盐或烟碱盐的混合物。用于形成烟碱盐的合适的酸必须对人体显示出最小的毒性或没有毒性。

[0021] 许多合适的酸在水中的溶解性很差,但是当与碱性烟碱混合时会产生可溶的盐。当使用这种难溶性酸时,将化学计算量的酸与烟碱混合以形成可溶产物,然后再添加水溶性酸以调节pH值。

[0022] 在一个实施方案中,所述酸选自:乙酸(acetic acid),乙酰水杨酸,海藻酸,2-氨基乙磺酸(牛磺酸),氨基甲基膦酸,花生酸,抗坏血酸,天冬氨酸,壬二酸(azelaic acid),巴比妥酸(barbituric acid),苄酸(benzylic acid),苯甲酸(benzoic acid),丁烷酸(butanoic acid),丁酸(butyric acid),癸酸(capric acid),己酸(caproic acid),辛酸(caprylic acid),碳酸,肉桂酸,柠檬酸,癸烷酸(decanoic acid),十二烷酸(dodecanoic acid),庚酸(enantic acid),乙烷酸(ethanoic acid),叶酸,甲酸,富马酸,没食子酸,龙胆酸,葡萄糖酸,谷氨酸,戊二酸(glutaric acid),庚烷酸(heptanoic acid),己烷酸(hexanoic acid),盐酸,二十烷酸(icosanoic acid),酮丁酸,乳酸,月桂酸,乙酰丙酸,苹果酸,马来酸,丙二酸,玛格丽酸(margaric acid),甲烷酸(methanoic acid),2-甲基丁酸,3-甲基丁酸,2-甲基丙酸,3,7-二甲基-6-辛烯酸(香茅酸),肉豆蔻酸,十九烷酸(nonadecanoic acid),辛烷酸(octanoic acid),油酸,草酸,2-氧代丁酸,棕榈酸,果胶酸(pectic acid),壬酸(pelargonic acid),十五烷酸,戊烷酸(pentanoic acid),邻苯二甲酸,苯乙酸,苦味酸,丙酸(propanoic acid),丙炔酸(propionic acid),丙酮酸,玫瑰酸(rosolic acid),水杨酸,山梨酸,硬脂酸,琥珀酸,磺基水杨酸,单宁酸,酒石酸,十四烷酸,对甲苯磺酸,十三酸(tridecanoic acid),十三烷酸(tridecyclic acid),三氟甲磺酸,十一酸(undecanoic acid),十一烷酸(undecylic acid),尿酸和戊酸(valeric acid)。

[0023] 在一个实施方案中,所述酸选自:乳酸,乙酰水杨酸,2-氨基乙磺酸(牛磺酸),氨基甲基膦酸,花生酸,抗坏血酸,壬二酸(azelaic acid),巴比妥酸,苄酸,丁烷酸(butanoic acid),癸酸(capric acid),己酸(caproic acid),辛酸(caprylic acid),碳酸,肉桂酸,癸烷酸(decanoic acid),十二酸(dodecanoic acid),庚酸(enantic acid),乙酸(ethanoic acid),叶酸,富马酸,葡萄糖酸,戊二酸(glutaric acid),庚烷酸(heptanoic acid),己烷酸(hexanoic acid),二十烷酸(icosanoic acid),酮丁酸,乙酰丙酸,马来酸,丙二酸,玛格丽酸,蛋氨酸,2-甲基丙酸(异丁酸),3,7-二甲基-6-辛烯酸(香茅酸),肉豆蔻酸,十九烷酸(nonadecanoic acid),十九酸(nonadecylic acid),十八烷酸,辛烷酸(octanoic acid),油酸,2-氧代丁酸,壬酸(pelargonic acid),十五烷酸(pentadecanoic acid),十五酸(pentadecylic acid),戊烷酸(pentanoic acid),丙酸(propanoic acid),丙炔酸(propionic acid),玫瑰酸,山梨酸,硬脂酸和琥珀酸,十四烷酸,对甲苯磺酸,十三烷酸,十三酸,三氟乙酸,三氟甲磺酸,十一烷酸,十一酸和尿酸。

[0024] 在一个实施方案中,酸是乳酸。乳酸是天然存在的有机酸,并且是人体天然的,使其适合用于本发明的药物制剂。

[0025] 在另一个实施方案中,酸是2-甲基丙酸(异丁酸)。异丁酸使制剂具有乳制品/干酪

味,从而改善了口感,因此异丁酸以及具有类似作用的丁酸特别适用于本发明。

[0026] 在另一个实施方案中,酸是苯甲酸。

[0027] 药物制剂具有酸性pH。有利地,当制剂具有酸性pH时,烟碱可以容易地吸收入肺。

[0028] 在一个实施方案中,所述制剂的pH为4.5至6.5。

[0029] 在一个实施方案中,所述制剂的pH为4.5至5.9。

[0030] 在一个实施方案中,所述制剂的pH为5.0至5.8。

[0031] 通常使用过量的用于形成烟碱盐的酸根据需要调节制剂的pH。当使用难溶性酸形成盐时,可以使用另一种水溶性酸来调节pH。

[0032] 在一个实施方案中,所述制剂不包含单独的缓冲剂或pH调节剂。

[0033] 在一个实施方案中,制剂包含至少75%的水。在一个实施方案中,制剂包含至少77%的水。如上所述,大量的水可以促进气雾剂的产生并导致改善的PK特性。该制剂还使得在呼出产品时几乎没有或没有产生可观察到的蒸气“云”,从而减少了被动吸烟对第三方的影响。

[0034] 在一个实施方案中,所述制剂是液体制剂。在一个实施方案中,所述制剂以液体制剂的形式提供。例如,可以将液体制剂提供在烟筒中,以与诸如电子烟、雾化器或定量吸入器[MDI]的雾化或喷雾装置一起使用。

[0035] 在一个实施方案中,所述制剂为雾化液滴的形式。

[0036] 质量中位数空气动力学直径(MMAD)指的是按质量计50%的颗粒较大且按质量计50%的颗粒较小的直径。液滴的大小决定了颗粒在呼吸道中的沉积位置。在一个实施方案中,雾化的液滴可具有1至6 μ m的MMAD。在一个实施方案中,雾化的液滴可具有2至4 μ m的MMAD。当MMAD在这些范围内时,雾化的液滴足够小,可以避免刺激喉咙后部,但又足够大,可以沉淀在支气管和肺泡末端,而不是简单地被呼出,从而有利于深肺部递送。有利地,本发明制剂中的大量水促进了这种小液滴的形成,并因此递送至深肺。这种深肺递送使得使用者对吸烟感到满意。

[0037] 在一个实施方案中,制剂包含一种或多种调味剂。调味剂可以是天然调味剂或人工或模拟的调味剂,并且可以使用调味剂的组合。用于含烟碱产品的合适的调味剂是本领域已知的。合适的调味剂的例子包括:水果调味剂,例如苹果,香蕉,佛手柑,樱桃,葡萄,柠檬,橙子,梨,菠萝,覆盆子和草莓;植物调味剂,例如香草,坚果调味剂,例如榛子;香料调味剂,例如肉桂和丁香;根调味剂,例如姜和甘草,薄荷调味剂,例如薄荷醇,桉树精和蒎烯;和烟草调味剂。

[0038] 在一个实施方案中,制剂包含烟草、水果或薄荷调味剂。

[0039] 在一个实施方案中,调味剂是水溶性调味剂。在一个实施方案中,调味剂选自:乙酸、2-乙酰基吡啶、3-乙酰基吡啶、2-乙酰基-5-甲基咪喃、 α -当归内酯(5-甲基-3H-咪喃-2-酮)、4,5-二甲基-3-羟基-2,5-二氢咪喃-2-酮、2,5-二甲基吡嗪、2,6-二甲基吡嗪、乙酸乙酯、2-乙基-3(5或6)-二甲基吡嗪、3-羟基丁酸乙酯、5-乙基-3-羟基-4-甲基-2(5H)-咪喃酮、5-乙基-4-羟基-2-甲基-3(2H)-咪喃酮、乙基麦芽酚、2-乙基-3(5)-二甲基吡嗪、2-乙基-3(6)-二甲基吡嗪、咪喃醇、4-羟基-2,5-二甲基-3(2H)-咪喃酮、2-咪喃甲硫醇甲酸酯、糠醛(2-糠醛)、糠醇(furfuryl alcohol)、糠基硫醇、2,3-己二酮、 γ -己内酯、高咪喃醇(4-羟基-5-乙基-2-甲基-3(2H)-咪喃酮)、4-羟基丁酸内酯、4-羟基-2,5-二甲基-3(2H)-咪喃

酮、4-羟基-5-甲基-3-呋喃酮、异丁醛、苹果酸、麦芽酚((3-羟基-2-甲基-4H-吡喃-4-酮)、3-甲硫基丙醛(3-甲基硫烷基丙醛)、乙酸甲酯、甲基环戊烯醇酮(3-甲基环戊烷-1,2-二酮)、甲基环戊烯醇酮(水合物)、5-甲基糠醛、烟酸甲酯、4-甲基-5-噻唑乙醇、新橙皮苷二氢查耳酮(neohesperidin dihydrochalcone)、2-氧代丁酸、4-氧代异佛尔酮(2,6,6-三甲基-2-环己烯-1,4-二酮)、丙醛、丙酮醛、三乙酸甘油酯(triacetin)、2,6,6-三甲基-2-环己烯-1,4-二酮和2,4,5-三甲基噻唑、2,3,5-三甲基吡嗪、香草醇。

[0040] 或者,调味剂可以是调味油,例如天然调味精油。这种油包括但不限于:安碗油(ajwain oil)、当归根油(angelica root oil)、茴香油(anise oil)、细辛(asafoetida)、秘鲁香脂(balsam of Peru)、罗勒油(basil oil)、月桂油(bay oil)(*Laurus nobilis*)、佛手柑油(bergamot oil)、黑胡椒、布楚油(buchu oil)、大麻花精油(cannabis flower essential oil)、降钙素油(calamodin oil)、香菜籽油(caraway seed oil)、豆蔻籽油(cardamom seed oil)、胡萝卜籽油(carrot seed oil)、雪松油(cedar oil)、洋甘菊油(chamomile oil)、肉桂油(cinnamon oil)、香橼油(citron oil)、香茅油(citronella oil)、鼠尾草精油(clary sage oil)、椰子油、丁香油、咖啡油、香菜油(coriander oil)、艾菊油(costmary oil)、肋骨根油(costus root oil)、蔓越莓籽油(cranberry seed oil)、立方油(cubeb oil)、小茴香籽油(cumin seed oil)、赛普洛尔油(cypriol oil)、咖喱叶油、莳萝油(dill oil)、土木香油(elecampane oil)、桉树油(eucalyptus oil)、茴香籽油(fennel seed oil)、胡芦巴油(fenugreek oil)、高良姜油(galangal oil)、大蒜油(garlic oil)、天竺葵油(geranium oil)、姜油、菊科植物油(goldenrod oil)、葡萄柚油(grapefruit oil)、蜡菊油(helichrysum oil)、山核桃坚果油(hickory nut oil)、辣根油、牛膝草(hyssop)、杜松子油(juniper berry oil)、薰衣草油(lavender oil)、杜香(ledum)、柠檬油、柠檬草(lemongrass)、石灰、柠檬烯(limonene)、芳樟醇(linalool)、马德玲(mandarin)、墨角兰(marjoram)、蜜蜂花油(melissa oil)(柠檬香脂)、薄荷脑油(mentha arvensis oil)、山野味(mountain savory)、没药油(myrrh oil)、桃金娘(myrtle)、橙花籽油(neroli)、肉豆蔻油(nutmeg oil)、橙油(orange oil)、牛至油(oregano oil)、奥里斯油(orris oil)、帕洛圣托(palo santo)、香菜油(parsley oil)、薄荷油(peppermint oil)、苦橙叶(petitgrain)、松油(pine oil)、罗文莎叶(ravensara)、罗马洋甘菊(Roman chamomile)、玫瑰油(rose oil)、玫瑰果精油(rosehip oil)、迷迭香精油(rosemary oil)、鼠尾草精油(sage oil)、八角茴香(star anise)、木精油(sassafras oil)、五味子精油(schisandra oil)、留兰香油(spearmint oil)、狼尾草(spikenard)、云杉油(spruce oil)、八角茴香油(star anise oil)、柑橘(tangerine)、艾菊(tansy)、龙蒿油(tarragon oil)、百里香油(thyme oil)、姜黄(turmeric)、缬草(valerian)、冬青油(wintergreen)、欧蓍草油(yarrow oil)和莪术油(zedoary oil)。

[0041] 然而,对调味剂没有特别限制,并且其他合适的调味剂是本领域技术人员已知的。在一个实施方案中,所述制剂包含一种或多种助溶剂。合适的助溶剂包括但不限于:丙二醇,聚乙二醇(PEG),甘油,聚乙二醇(PEG)/聚丙二醇(PPG)共聚物,聚乙烯吡咯烷酮,1,2-己二醇,1,2-戊二醇,二甘醇单乙醚,二甲基异山梨醇(dimethyl isosorbide),乙醇,正丁醇,正戊醇;及其混合物。在一个实施方案中,助溶剂是丙二醇、甘油或丙二醇和甘油的混合物。

[0042] 在一个实施方案中,所述制剂包含一种或多种增溶剂。合适的增溶剂包括但不限

于:聚氧乙烯(40)蓖麻油、泊洛沙姆407TM(聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)、聚氧(35)蓖麻油(polyoxyl(35) castor oil)、聚氧(40)蓖麻油(polyoxyl(40) castor oil)、聚氧(40)蓖麻油与PPG-1-PEG 9月桂二醇醚的混合物、PEG(40)蓖麻油、PPG-1-PEG 9月桂二醇醚、聚氧乙基化12-羟基硬脂酸、PEG 300、PEG 400、二油酸PEG 600酯、庚基葡萄糖苷(heptyl glucoside)、异硬脂酸单异丙醇酰胺、椰子脂肪酸二乙醇酰胺、椰子脂肪酸乙二醇酯、椰子脂肪酸单乙醇酰胺、椰子脂肪酸PEG200酯、椰子脂肪酸PEG600酯、油酸PEG600酯、油酸C12-C14烷基酯、油酸二乙醇酰胺、油酸单异丙醇酰胺、油酸PEG1000酯、油酸PEG200酯、菜籽油二乙醇酰胺、妥尔油(tall oil)脂肪酸二乙醇酰胺、妥尔油脂肪酸单异丙醇酰胺、妥尔油PEG200酯、妥尔油PEG600酯、聚山梨酯20、聚山梨酯40(聚氧乙烯脱水山梨糖醇单棕榈酸酯/TweenTM 40)、聚山梨酯60、聚山梨酯65、聚山梨酯80(TweenTM 80)、聚山梨酯85、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单异硬脂酸酯、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯;CosmacolTM N119(C12-C13 Pareth 9);以及它们的混合物。

[0043] 在另一个实施方案中,合适的增溶剂包括但不限于:聚氧乙烯(40)蓖麻油、泊洛沙姆407TM(聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)、聚氧(35)蓖麻油、聚氧(40)蓖麻油、聚氧(40)蓖麻油与PPG-1-PEG 9月桂二醇醚的混合物、PEG(40)蓖麻油、PPG-1-PEG 9月桂二醇醚、聚氧乙基化12-羟基硬脂酸、PEG 300、PEG 400、二油酸PEG 600酯、庚基葡萄糖苷、异硬脂酸单异丙醇酰胺、椰子脂肪酸二乙醇酰胺、椰子脂肪酸乙二醇酯、椰子脂肪酸单乙醇酰胺、椰子脂肪酸PEG200酯、椰子脂肪酸PEG600酯、油酸PEG600酯、油酸C12-C14烷基酯、油酸二乙醇酰胺、油酸单异丙醇酰胺、油酸PEG1000酯、油酸PEG200酯、菜籽油二乙醇酰胺、妥尔油脂肪酸二乙醇酰胺、妥尔油脂肪酸单异丙醇酰胺、妥尔油PEG200酯、妥尔油PEG600酯、聚山梨酯20、聚山梨酯40(聚氧乙烯脱水山梨糖醇单棕榈酸酯/TweenTM 40)、聚山梨酯60、聚山梨酯65、聚山梨酯85、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单异硬脂酸酯、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯;CosmacolTM N119(C12-C13 Pareth 9);以及它们的混合物。

[0044] 在一个实施方案中,增溶剂是PEG(40)氢化蓖麻油。

[0045] 在一个实施方案中,所述制剂包含一种或多种甜味剂。合适的甜味剂包括:噁噻嗪酮甜味剂,例如乙酰磺胺酸(acesulfame)和乙酰磺胺酸钾;二肽衍生物,例如阿力甜(alitameTM),阿斯巴甜和阿斯巴甜衍生物,以及阿斯巴甜样的二肽和三肽,例如纽甜;氨基磺酸盐,例如环磺酸钠(N-环己基氨基磺酸钠)和环磺酸钙;糖醇,例如赤藓糖醇,木糖醇,麦芽糖醇,甘露糖醇,山梨糖醇,异麦芽糖和塔格糖(tagatose);天然存在的甜味剂,例如木糖,甘草甜素和甜叶菊(stevia);稀有糖,例如d-阿斯洛糖(d-psicose)和d-阿洛糖(d-allose);糖精,三氯蔗糖,葡萄糖酸(gluonic acid);及其混合物。

[0046] 在一个实施方案中,所述制剂是可吸入制剂。

[0047] “可吸入制剂”是指该制剂为适于对象吸入的液滴形式。例如,液滴的MMAD可以为12 μm 或更小,或者液滴的MMAD可以为10 μm 或更小。在一个实施方案中,MMAD为1至6 μm ,或2至4 μm 。可吸入制剂可通过将前述职体制剂雾化而获得,例如在雾化器中雾化。

[0048] 制剂中可以包含其他成分,例如助悬剂,增稠剂和/或赋形剂。包括这样的附加成分在本领域技术人员的能力范围内。

[0049] 在一个实施方案中,药物制剂包含75-85重量%的水;0.1-8重量%的烟碱;0.1-15重量%的助溶剂;0.5-1.5重量%的甜味剂;0.05-1.5重量%的调味剂;和1-5%的酸。在一个实施方案中,烟碱的含量为0.1-5%。在一个实施方案中,酸的含量为1-2%。

[0050] 在一个实施方案中,药物制剂包含75-85重量%的水;0.1-8重量%的烟碱;0.1-15重量%的助溶剂;0.5-1.5重量%的甜味剂;0.05-1.5重量%的调味剂。优选地,药物制剂包含>80重量%的水。

[0051] 根据本发明的一个方面,提供了一种将烟碱递送给对象的方法,其包括提供包含0.1-8重量%的烟碱和至少65重量%的水的雾化制剂;以及通过吸入给予所述雾化制剂。所述制剂可以是上面详细描述制剂。

[0052] 所述方法可以进一步包括提供液体形式的制剂,以及雾化或气雾化液体制剂以形成雾化制剂。例如,制剂可以以液体的形式在烟筒或类似物中提供,以与雾化器一起使用。因此,在本发明的一方面,提供了包含液体制剂的烟筒,以及包括该液体制剂或含有液体制剂的烟筒的电子烟或雾化器装置。

[0053] 可以通过施加氧气、压缩空气或超声能来雾化液体制剂以形成雾化制剂。在一个实施方式中,雾化器是机械雾化器,喷射雾化器,网状雾化器(例如振动网状雾化器)或超声雾化器(例如压电或PZT雾化器)。在一个实施方式中,雾化器是网状雾化器。

[0054] 实施例

[0055] 方法:

[0056] 使用Cannon-Penske粘度计测量粘度。首先用去离子水清洁粘度计,然后是纯净的乙醇排水,然后将其在空气流中干燥。通过将测试液体倒入U形设备的较宽的具孔管中直至其大的球形储液罐已充满一半而将测试液体装入粘度计中。将该粘度计置于恒温浴中,并使其温度达到平衡。小心地将粘度计调平,然后用移液管填充器吸出的液体会通过较细管的毛细管,直到液位达到第一个固定的刻度标记之上。小心地移除移液管填充器,并使液位下降至第一个固定的刻度标记,此时启动秒表。记录该液位下降到第二较低刻度标记所需的时间。将该过程再重复四次,并计算平均时间。

[0057] 运动粘度 ν (以 mm^2/s 为单位)是通过将平均时间乘以每个粘度计随附的粘度常数来计算的。

[0058] 现在将参考以下非限制性实施例描述本发明:

[0059] 实施例1:制剂的制备

[0060] 如下所述制备包含0.3重量%烟碱的制剂。使用的所有非烟碱成分均为食品级品质。

[0061] 通过将5.0g三氯蔗糖添加到95.0g水中来制备5重量%三氯蔗糖的储备溶液。剧烈搅拌混合物,直到得到澄清溶液。

[0062] 将由0.025g 5-乙基-3-羟基-4-甲基-2(5H)呋喃酮和0.05g顺式3-己烯-1-醇的混合物组成的调味剂复合物溶解在丙二醇中,得到5g溶液。

[0063] 将0.025g L-薄荷醇加入到1.0g KolliphorTM RH-40中,并将混合物搅拌直至澄清。将其与2.50g的5%三氯蔗糖溶液一起添加到调味剂复合物中。

[0064] 另外,将0.30g烟碱称入烧杯中,并溶于90.67g水中。将0.1g甘露醇,然后0.1g N-环己基氨基磺酸钠溶解在溶液中。使用pH计(Jenway 3510)测量制剂的pH。加入0.166g乳酸

以与烟碱形成盐(比率1:1)。然后滴加过量的乳酸,直到溶液的pH达到5.5。

[0065] 将烟碱溶液加入调味剂溶液中,并将混合物搅拌直至均匀。加入剩余的0.85g水。

[0066] 以相同方式制备包含0.6%,1.2%,1.8%,2.4%和5%烟碱的溶液(称为F#1至F#5)。

[0067] 制剂的组成如下表1所示:

组分	F# 1 重量%	F#2 重量%	F#3 重量%	F#4 重量%	F#5 重量%
水	83.17	82.36	81.32	80.28	75.77
丙二醇	11.1	11.1	11.1	11.1	11.1
PEG (40) 氢化蓖麻油	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
调味剂	1.10	1.10	1.10	1.10	1.10
甘油	2.10	2.10	2.10	2.10	2.10
甜叶菊	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26
三氯蔗糖	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
N-环己基氨基磺酸钠	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
甘露醇	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
烟碱	0.60	1.2	1.8	2.4	5.0
乳酸	0.67	0.88	1.32	1.76	3.67
pH	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5

[0069] 表1:烟碱制剂

[0070] 实施例2:

[0071] 根据与实施例1相同的方法制备制剂,制剂包含以下组分:

组分	重量%
水	80.45
烟碱	3.6
乳酸	2.6
三氯蔗糖	0.1
丙酮醛	1.0
甘油	12.25

[0073] 表2:烟碱制剂

[0074] 该制剂的pH为5。

[0075] 然后按以下方式测量制剂的粘度:

[0076] 使用由PSL Rheotek提供的Cannon-Penske粘度计评估产物红棕色液体的粘度,并使用25ml相对密度瓶测定其相对密度。

[0077] 发现该制剂的运动粘度为 $1.866\text{m}^2/\text{s} \times 10^{-6}\text{cS}$ 。其相对密度为 $1.048\text{g}/\text{ml}$ 。因此其动态粘度为 1.956cP 。

[0078] 药代动力学研究:

[0079] 如上所述制备包含1.2%,1.8%和2.4%烟碱的烟碱制剂,所选择的浓度涵盖使用者可能可接受的一些剂量。

[0080] 4名年龄在18-55岁之间的健康志愿者(男性和女性)在过去一年中每天吸烟或抽电子烟(vaped)并且通常在醒来后的1个小时内吸第一根香烟,则有资格参加研究。

[0081] 所有对象必须在预定的给药时间之前戒烟12小时。如果参与者有已知或怀疑对烟碱或吸入器其他成分过敏的病史,则将其排除在外。如果参与者有确诊的慢性和/或严重的肺部疾病(包括哮喘)或慢性阻塞性肺部疾病的病史,心肌梗塞或脑血管意外的病史,其他临床上重要的心脏或肾脏疾病,或可能使他们处于危险之中或干扰研究数据的解释的任何合并症,则也将其排除在外。母乳喂养的妇女被排除在研究之外。

[0082] 在接受积极治疗之前的一天,参与者使用安慰剂制剂熟悉吸入器设备。安慰剂制剂与上述活性制剂相同,只是安慰剂制剂不包含烟碱。

[0083] 所使用的烟碱吸入器设备是MicroBase™ Pocket AirNeb迷你便携式雾化器[型号MBPN002]。该装置包括便携式紧凑型压缩机,该压缩机带有小号吹嘴,允许使用者吸气。平均雾化速度>.25ml/分钟,可吸入的输出为MMAD4 μ m。每次吸入都可递送烟碱,因此烟碱的水平取决于个人的吸入深度和在3分钟+/-30秒的时间内的“抽吸次数”。

[0084] 该装置装有上述制剂。参与者每次都以类似于香烟的方式吸入。指示所有参与者在大约3分钟内以每20秒+/-5秒一次的相同吸气速率吸气(即,总共吸气约8次)。对于大多数使用者,该吸入方案应包括与CC相当的吸入。

[0085] 作为对照,给药前5分钟收集静脉血样品。然后在给药后(即从吸入开始)2、4、6、8、10、15和20分钟(+/-2分钟)收集样品,通过经线性和精密度验证的液相色谱串联质谱法测定血浆烟碱浓度。

[0086] 研究的结果显示在图1中。由于人为获取样品的差异(即插入针头的时间等),间隔略有变化(即+/-2分钟)。

[0087] CC吸入后的静脉血浆烟碱浓度表示为(●)。CC曲线显示在最初的8分钟内血浆烟碱水平迅速增加,在约20分钟时达到稳定水平。本发明的烟碱制剂显示出相似的特征,特别是对于包含1.8和2.4%的烟碱的制剂。

[0088] 该数据表明,在吸入本发明的制剂后烟碱迅速进入全身循环,并表现出与CC相似的药代动力学特征。使用者对试验的回答证实了这一点,使用者表示制剂吸入后高度满意。

[0089] 使用者在呼出本发明的制剂时还明显地观察到没有蒸气云。

[0090] 降解研究:

[0091] 包含粘稠载体(例如丙二醇和甘油)的常规电子烟液体疑似在汽化过程中会产生痕量的各种毒素。Tayyarah等人(Reg.Toxicol.Pharmacol.70(2014):704-710确定了一系列市售电子烟液体在汽化过程中产生的总羰基。羰基包括甲醛,乙醛,丙烯醛,丙醛,巴豆醛,甲乙酮和丁醛,通常发现其含量在每99抽吸时为<0.05至<0.09mg之间,这表明尽管暴露程度比常规卷烟更受限制,但仍然存在低水平的毒素。

[0092] 为了确定本发明制剂的降解,制备并测试了以下组合物:

[0093]

组分	重量%
水	80.37
烟碱	2.20
乳酸	1.70
三氯蔗糖	0.13

4-羟基-5-甲基呋喃酮	0.60
甘油	15.00

[0094] 表3:用于降解试验的烟碱制剂

[0095] 该制剂的pH为5.5。

[0096] 如下所示进行降解研究:

[0097] 分析了表3的制剂中已知的有毒化合物,该参考样品的结果如下所示。然后使用以下装置将制剂汽化:1) 常规的加热电子烟装置(加热至260°C-280°C);2) 便携式雾化器(Microbase科技公司的Pocket Air®),其中,无需加热产生蒸气,即在环境温度下产生蒸气。通过分析在含有2,4-二硝基苯肼(DNPH)的合适固体支持物中捕获的单个100毫升抽吸物,洗脱并通过HPLC-DAD分析,采用UV,RI和PDA检测器,分析所得制剂的蒸气中存在的挥发性有机化合物(VOC)。

[0098] HPLC-DAD条件如下:

[0099] 柱:C18 Atlantis

[0100] 温度:35°C

[0101] 分析时间:10分钟

[0102] 注射体积:20μl

[0103] 检测器:PDA,UV和RI

[0104] 洗脱液:50:50乙腈:水,含有0.1%三乙胺。

[0105] 研究结果显示在下表4中。

化合物	参考样品	常规电子烟加热	环境温度
烟碱	2.21 ± 0.179	0.020 ± 0.002	0.022 ± 0.002
丙二醇	N.D.*	N.D.*	N.D.*
甘油	10.05 ± 1.23	0.0012 ± 0.0001	0.001 ± 0.0001
二甘醇	N.D.*	N.D.*	N.D.*
乙二醇	N.D.*	N.D.*	N.D.*
丙酮	N.D.*	N.D.*	N.D.*
[0106] 乙偶姻	N.D.*	N.D.*	N.D.*
二乙酰	N.D.*	N.D.*	N.D.*
2,3-戊二酮 (乙酰丙酮)	N.D.*	N.D.*	N.D.*
环氧丙烷	N.D.*	N.D.*	N.D.*
丙烯醛	N.D.*	N.D.*	N.D.*
甲醛	N.D.*	N.D.*	N.D.*
乙醛	N.D.*	N.D.*	N.D.*

[0107] 表4:降解测试结果

[0108] N.D.*=未检测到

[0109] 结果表明,无论递送方式如何,在制剂的蒸气中均没有可检测水平的常规电子烟毒素,这表明本发明的制剂在环境条件下和常规的电子烟温度下均显示出有害副产物的形成减少。

[0110] 本说明书(包括任何所附权利要求、摘要和附图)中公开的所有特征和/或如此公

开的任何方法或工艺的所有步骤可以任何方式组合,除了其中至少一些此类特征和/或步骤相互排斥的组合。除非另有说明,本说明书(包括任何所附权利要求、摘要和附图)中所公开的各个特征可被为相同、等同或相似目的服务的替代性特征替换。因此,除非另有明确说明,否则所公开的各个特征仅是一系列等同或相似特征的一个示例。本发明不限于上述实施方式的细节。本发明延伸至本说明书(包括任何所附的权利要求、摘要和附图)所公开特征的任一新型种类或任何新型组合,或者延伸至如此公开的任何方法或工艺步骤的任一新型种类或任何新型组合。

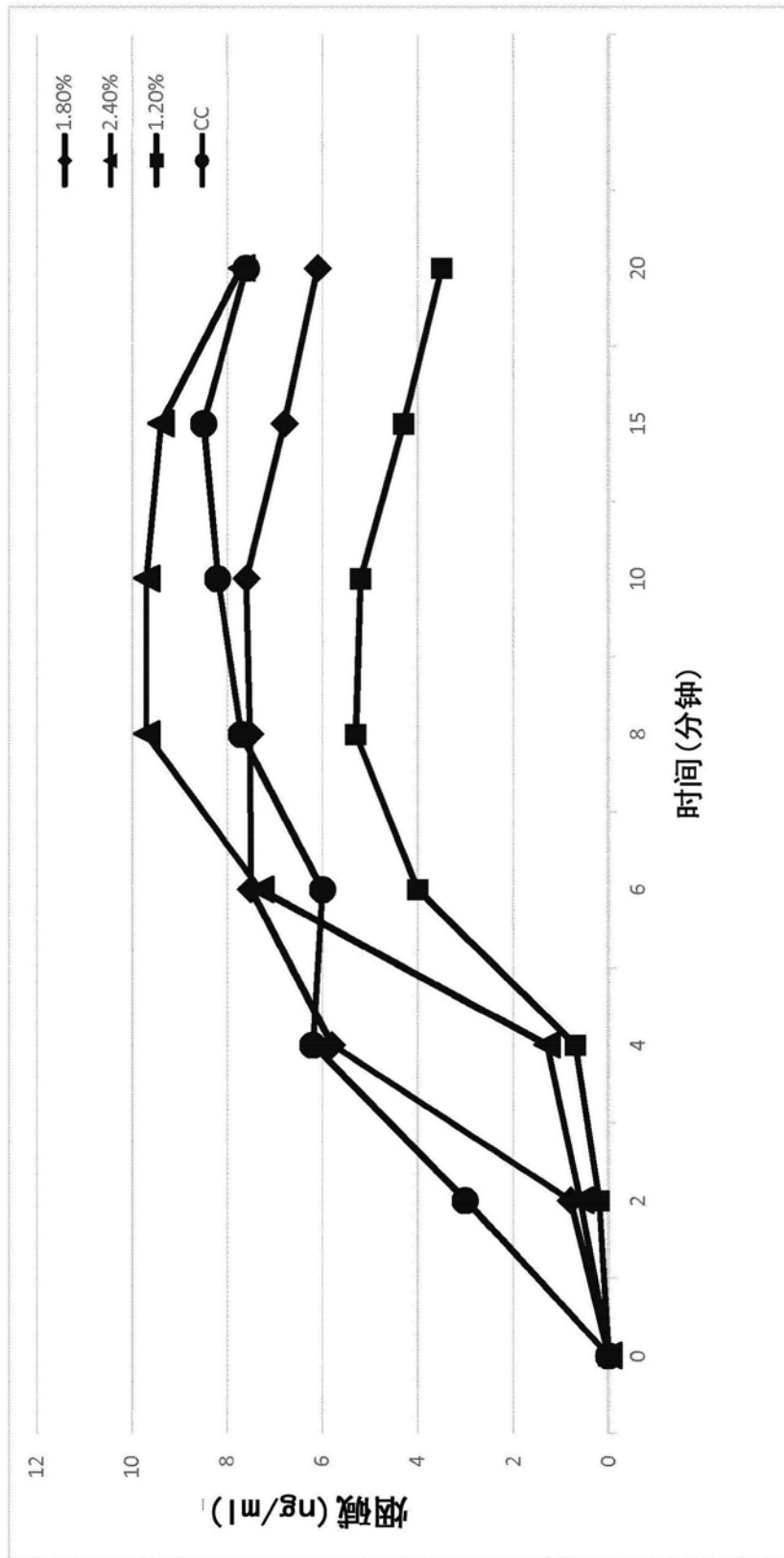


图1