(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106536501 A
(43)申请公布日 2017.03.22

(21)申请号 201580038462.5

(22)申请日 2015.05.26

(30)优先权数据
62/003,295 2014.05.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.01.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/032416 2015.05.26

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/183801 EN 2015.12.03

(71)申请人 R.J.雷诺兹烟草公司
地址 美国北卡罗来纳州

(72)发明人 G·M·达尔 A·卡尔 E·夏普

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 郭辉 项丹

(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
A24B 13/00(2006.01)
A24B 15/38(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)

权利要求书2页 说明书48页 附图23页

(54)发明名称

烟碱盐、共晶体和盐共晶体络合物

(57)摘要

本发明提供某些烟碱盐、共晶体和盐共晶体并且提供某些烟碱盐的新颖多晶形式。具体来说，描述了使用粘酸、3,5-二羟基苯甲酸和2,3-二羟基苯甲酸的烟碱盐与烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐、烟碱龙胆酸盐和烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的结晶体多晶形式。本发明进一步提供这类烟碱盐、共晶体和盐共晶体以及其多晶形式的制备和表征方法。此外，还提供了包含烟碱盐、共晶体和/或盐共晶体的烟草产品，所述烟草产品包括吸烟制品、无烟烟草产品和电子吸烟制品。

CN 106536501 A

1.一种烟碱盐或结晶体多晶形式，其选自由以下各者组成的群组：烟碱和粘酸的盐；烟碱和3,5-二羟基苯甲酸的盐；烟碱和2,3-二羟基苯甲酸的盐；烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的结晶体多晶形式，其中所述形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X-射线粉末衍射图表征：15.6、16.1、20.5、22.5以及27.1；烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的结晶体多晶形式，其中所述形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X-射线粉末衍射图表征：16.839、17.854、20.134以及23.265；以及烟碱龙胆酸盐的结晶体多晶形式，其中所述形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X-射线粉末衍射图表征：13.000、19.017、20.194以及21.000。

2.根据权利要求1所述的烟碱盐或结晶体多晶形式，其包含烟碱和粘酸的盐，其中所述形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X-射线粉末衍射图表征：14.289、15.449、19.66以及20.412。

3.根据权利要求1所述的烟碱盐或结晶体多晶形式，其中至少约50％的所述盐或结晶体多晶形式呈结晶形式。

4.根据权利要求1所述的烟碱盐或结晶体多晶形式，其包含烟碱和3,5-二羟基苯甲酸的盐，其中所述形式为由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X-射线粉末衍射图表征的无水形式：12.7、17.8、19.7、20.2、21.3、24.5、24.9、25.8以及29.8。

5.根据权利要求1所述的烟碱盐或结晶体多晶形式，其包含烟碱和3,5-二羟基苯甲酸的盐，其中所述形式为由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X-射线粉末衍射图表征的水合物形式：10.7、13.4、15.0、17.2、17.3、19.0、21.4、21.6、22.2、22.6、22.9、24.3、25.1、25.5以及29.7。

6.根据权利要求1所述的烟碱盐或结晶体多晶形式，其包含烟碱和2,3-二羟基苯甲酸的盐，其中所述形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X-射线粉末衍射图表征：12.4、12.5、15.2、18.3、19.7、20.3、20.9、24.9、25.2、26.5以及30.4。

7.一种电子吸烟制品，其包含含在筒柱主体内的可吸入物质介质和经定位将热量提供到至少一部分可吸入物质介质的加热部件，其中所述可吸入物质介质包含根据权利要求1所述的烟碱盐或结晶体多晶形式中的一种或多种。

8.根据权利要求7所述的电子吸烟制品，其中所述可吸入物质介质进一步包含丙三醇、水和调味剂中的一种或多种。

9.根据权利要求7所述的电子吸烟制品，其中烟碱盐或结晶体多晶形式的量为在所述制品上每次喷烟足以提供量为约0.01mg到约0.5mg的烟碱的量。

10.根据权利要求7所述的电子吸烟制品，其中烟碱盐或结晶体多晶形式的量为在所述制品上每次喷烟足以提供量为约0.05mg到约0.3mg的烟碱的量。

11.根据权利要求7所述的电子吸烟制品，其中烟碱盐或结晶体多晶形式的量为在所述制品上每次喷烟足以提供量为约0.1mg到约0.2mg的烟碱的量。

12.一种无烟烟草产品，其包含根据权利要求1所述的烟碱盐或结晶体多晶形式中的一种或多种。

13.根据权利要求12所述的无烟烟草产品，其选自由以下各者组成的群组：松散湿鼻烟(例如，小鼻烟)；松散干燥鼻烟；咀嚼烟草；粒化烟草块；挤压或成型烟草条、块、棒、圆筒或棍；精细粉碎的碾磨粉末；粉末状块和组分的精细粉碎或研磨的聚结物；片状块；模制烟草

块;胶;带状膜卷;可易于溶于水或分散于水中的膜或条;可熔组合物;口含片;锭剂;和具有外壳和内部区域的胶囊状材料。

14.一种药物产品,其包含根据权利要求1所述的烟碱盐或结晶体多晶形式中的一种或多种。

15.根据权利要求14所述的药物产品,其呈选自由以下各者组成的群组的形式:丸剂、片剂、口含片、胶囊、囊片、小袋、胶、吸入剂、溶液和乳膏。

16.一种口含片,其包含根据权利要求1所述的烟碱盐或结晶体多晶形式中的一种或多种和至少约50重量%的异麦芽糖。

烟碱盐、共晶体和盐共晶体络合物

技术领域

[0001] 本发明涉及各种盐、共晶体和烟碱的盐共晶体并且涉及这类盐、共晶体和盐共晶体可结合到其中的组合物和产品(例如,烟草产品)。

背景技术

[0002] 香烟、雪茄和烟袋是流行的吸烟制品,其采用各种形式的烟草。这类吸烟制品通过加热或燃烧烟草而使用,并且气雾(例如,烟雾)由吸烟者吸入。电子吸烟制品为另一类型的烟草产品,其包含用于传送可雾化材料的贮存器和加热系统。烟草也可以所谓的"无烟"形式享用。具体地,一些流行的无烟烟草产品是通过将一些形式的经处理的烟草或含有烟草的制剂插入使用者的口中来使用。

[0003] 包括烟草类型、烟草共混物、顶部敷料材料和壳体材料、用于烟草棒的纸包裹材料的共混物填充密度和类型的不同类型的香烟组分阐述在本领域中。参见,例如各种代表性类型的香烟组分以及各种香烟设计、格式、配置和特性阐述在Jonhson,香烟组分的发展以满足工业需要(Development of Cigarette Components to Meet Industry Needs),52nd T.S.R.C.(1998年9月);Jakob等人的美国专利第5,101,839号;Arzonico等人的美国专利第5,159,944号;Gentry的美国专利第5,220,930号以及Kraker的美国专利第6,779,530号;Ashcraft等人的美国专利申请公布第2005/0016556号;Nestor等人的第2005/0066986号;Fitzgerald等人的第2005/0076929号;Thomas等人的第2006/0272655号;Coleman,III等人的第2007/0056600号;和Oglesby的第2007/0246055号中,所述专利中的每个均以引用的方式并入本文中。

[0004] 例示性无烟烟草制剂、成分和处理方法阐述在Schwartz的美国专利第1,376,586号;Levi的第3,696,917号;Pittman等人的第4,513,756号;Sensabaugh,Jr等人的第4,528,993号;Story等人的第4,624,269号;Tibbetts的第4,991,599号;Townsend的第4,987,907号;Sprinkle,III等人的第5,092,352号;White等人的第5,387,416号;Williams的第6,668,839号;Williams的第6,834,654号;Atchley等人的第6,953,040号;Atchley等人的第7,032,601号;和Atchley等人的第7,694,686号;Williams的美国专利公布第2004/0020503号;Quinter等人的第2005/0115580号;Strickland等人的第2006/0191548号;Holton,Jr.等人的第2007/0062549号;Holton,Jr.等人的第2007/0186941号;Strickland等人的第2007/0186942号;Dube等人的第2008/0029110号;Robinson等人的第2008/0029116号;Robinson等人的第2008/0173317号;Engstrom等人的第2008/0196730号;Neisen等人的第2008/0209586号;Crawford等人的第2008/0305216号;Essen等人的第2009/0065013号;Kumar等人的第2009/0293889号;Gao等人的第2010/0291245号以及Mua等人的第2011/0139164号;Arnarp等人的PCT WO 04/095959和Atchley的WO 2010/132444A2中;所述专利中每个均以引用的方式并入本文中。已经销售的例示性无烟烟草产品包括称为如下的那些产品:R.J.Reynolds烟草公司的CAMEL小鼻烟(CAMEL Snus)、CAMEL球(CAMEL Orbs)、CAMEL条(CAMEL Strips)和CAMEL棍(CAMEL Sticks);美国鼻烟公司LLC(American Snuff

Company,LCC)的GRIZZLY湿烟草、KODIAK湿烟草、LEVI GARRETT松散烟草和TAYLOR'S PRIDE松散烟草;Swisher国际公司(Swisher International,Inc.)的KAYAK湿鼻烟和CHATTANOOGA CHEW咀嚼烟草;Pinkerton烟草公司.LP的REDMAN咀嚼烟草;美国无烟烟草公司(U.S.Smokeless Tobacco Company)的COPENHAGEN湿烟草、COPENHAGEN袋、SKOAL Bandits、SKOAL袋、RED SEAL长切口和REVEL薄荷烟草封装以及Philip Morris USA的MARLBORO小鼻烟和Taboka。

[0005] 这些年已提出许多吸烟装置,作为需要燃烧烟草以供使用的吸烟产品的改进或替代。那些装置中的许多装置据称已经设计以提供与香烟、雪茄或烟袋相关联的感觉,而不会递送由烟草的燃烧所造成的相当大量的不完全燃烧和热解产品。为此目的,已经提出了众多吸烟产品、风味产生器和药用吸入器,其利用电能来蒸发或加热挥发性材料或尝试在不燃烧烟草的情况下很大程度上提供香烟、雪茄或烟袋的感觉。参见,例如在背景技术中阐述的多种替代吸烟制品、雾剂递送装置和发热源描述在中Robinson等人的美国专利第7,726,320号,Griffith Jr.等人的美国专利公布第2013/0255702号,Sebastian等人的美国专利公布第2014/0000638号,Collett等人的第2014/0060554号,Chang等人的第2014/0060555号,Sears等人的第2014/0096781号,Ampolini等人的第2014/0096782号以及Davis等人的第2015/0059780号中,上述文件的全文以引用的方式并入本文中。

[0006] 这些类型吸烟制品、无烟烟草产品和电子吸烟制品中的某些包含烟草提取物,在一些产品中其可经纯化以使得抽取物主要由烟碱组成。然而,包含高百分比烟碱(包括包含至少约90重量%、至少约95重量%和至少约99重量%的烟碱)的烟草提取物通常呈油形式。由此,烟碱提取物难以处理并且结合到某些烟草产品中。

[0007] 期望提供呈适于在结合烟草产品中的形式的这类烟碱基提取物。进一步期望的是,将这类提取物结合到令人愉快形式的烟草产品中并且提供用于制备这类形式的烟碱基提取物以及用于制备结合这类形式的烟碱基提取物的不同类型的组合物和产品的方法。

发明内容

[0008] 本发明提供可适用于广泛范围的产品(包括烟草产品)的各种形式的烟碱。具体地,本申请描述烟碱盐、共晶体和盐共晶体以及这类烟碱盐、共晶体和盐共晶体的制备。还描述了这类烟碱盐、共晶体和/或盐共晶体结合到包括烟草产品(例如,吸烟制品、无烟烟草产品以及电子吸烟制品)和医药产品的各种产品中。

[0009] 在本发明的第一方面,提供一种烟碱盐或结晶体多晶形式,其选自由以下各者组成的群组:烟碱和粘酸的盐;烟碱和3,5-二羟基苯甲酸的盐;烟碱和2,3-二羟基苯甲酸的盐;烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的结晶体多晶形式,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个(包括所有)2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:15.6、16.1、20.5、22.5以及27.1;烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的结晶体多晶形式,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个(包括所有)2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:16.839、17.854、20.134以及23.265;以及烟碱龙胆酸盐的结晶体多晶形式,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个(包括所有)2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:13.000、19.017、20.194以及21.000。给定百分比的材料(例如,至少约50%的材料)可呈结晶形式。

[0010] 在一个实施例中,提供由烟碱和粘酸形成的盐,其由在以下2-θ衍射角中的一个或

多个2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:14.289、15.449、19.66以及20.412。在另一个实施例中,提供由烟碱和2,3-二羟基苯甲酸形成的盐,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:12.4、12.5、15.2、18.3、19.7、20.3、20.9、24.9、25.2、26.5以及30.4。

[0011] 在另一实施例中,提供由烟碱和3,5-二羟基苯甲酸形成的盐,其中形式为由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征的无水形式:12.7、17.8、19.7、20.2、21.3、24.5、24.9、25.8以及29.8。在又一实施例中,提供由烟碱和3,5-二羟基苯甲酸形成的盐,其中形式为由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征的水合物形式:10.7、13.4、15.0、17.2、17.3、19.0、21.4、21.6、22.2、22.6、22.9、24.3、25.1、25.5以及29.7。由烟碱和3,5-二羟基苯甲酸形成的盐的给定样品可包含完全和/或大体上包含一种单一形式,或者可包含以变化量的两种或更多种形式(包括(但不限于)以上提及的无水形式和二水合物形式)的混合物。

[0012] 在本申请案中描述的烟碱盐、共晶体和盐共晶体大体上可适用于一系列产品,包括(但不限于)吸烟制品、电子吸烟制品、无烟烟草产品(例如,口含片和胶)、医药产品等。因此,在本发明的另一方面,提供结合如本文所述的一种或多种烟碱盐、共晶体和/或盐共晶体的产品。在各种实施例中,提供结合本文公开的盐、共晶体和/或盐共晶体络合物中的一种或多种的电子吸烟制品、无烟烟草产品和/或医药产品。

[0013] 举例来说,在一方面中,本公开提供一种电子吸烟制品,其包含含在筒柱主体内的可吸入物质介质和经定位以将热量提供给至少一部分可吸入物质介质的加热部件,其中可吸入物质介质包含如本文中所公开的烟碱盐或结晶体多晶形式(例如,一种或多种选自由以下各者组成的群组的盐或结晶体多晶形式:烟碱和粘酸的盐;烟碱和3,5-二羟基苯甲酸的盐;烟碱和2,3-二羟基苯甲酸的盐;烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的结晶体多晶形式,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个(包括所有)2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:15.6、16.1、20.5、22.5以及27.1;烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的结晶体多晶形式,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个(包括所有)2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:16.839、17.854、20.134以及23.265;和烟碱龙胆酸盐的结晶体多晶形式,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个(包括所有)2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:13.000、19.017、20.194以及21.000)。

[0014] 可吸入物质介质可进一步包含例如丙三醇、水和调味剂中的一种或多种。结合的烟碱盐或多晶型物形式的量可变化并且在一些实施例中可为在制品上每次喷烟足以提供量为约0.01mg到约0.5mg、约0.05mg到约0.3mg或约0.1mg到约0.2mg的烟碱的量。

[0015] 在另一方面,本公开提供一种无烟烟草产品,其包含如本文所述的烟碱盐或结晶体多晶形式(例如,一种或多种选自由以下各者组成的群组的盐或结晶体多晶形式:烟碱和粘酸的盐;烟碱和3,5-二羟基苯甲酸的盐;烟碱和2,3-二羟基苯甲酸的盐;烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的结晶体多晶形式,其中形式由在以下2-θ衍射中的一个或多个(包括所有)2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:15.6、16.1、20.5、22.5以及27.1;烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的结晶体多晶形式,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个(包括所有)2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:16.839、17.854、20.134以及23.265;以及烟碱龙胆酸盐的结晶体多晶形式,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个(包括所有)2-θ衍

射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:13.000、19.017、20.194以及21.000)。例示性无烟烟草产品包括(但不限于),松散湿鼻烟(例如,小鼻烟);松散干燥鼻烟;咀嚼烟草;粒化烟草块;挤压或成型烟草条、块、棒、圆筒或棍;精细粉碎的研磨粉末;粉末状块和组分的精细粉碎或研磨的聚结物;片状块;模制烟草块;胶;带状膜卷;可易于溶于水或分散于水中的膜或条;可熔组合物;口含片;锭剂;和具有外壳和内部区域的胶囊状材料。

[0016] 在另一方面,本公开提供一种药物产品,其包含如本文所述的烟碱盐或结晶体多晶形式(例如,选自由以下各者组成的群组的一种或多种盐或结晶体多晶形式:烟碱和粘酸的盐;烟碱和3,5-二羟基苯甲酸的盐;烟碱和2,3-二羟基苯甲酸的盐;烟碱和1-羟基-2-萘甲酸的盐;烟碱4-乙酰氨基苯甲酸的结晶体多晶形式,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:16.839、17.854、20.134以及23.265;和烟碱龙胆酸盐的结晶体多晶形式,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:13.000、19.017、20.194以及21.000)。这类产品可例如呈选自由以下各者组成的群组的形式:丸剂、片剂、口含片、胶囊、囊片、小袋、胶、吸入剂、溶液和乳膏。一种例示性口含片制剂包含本文公开的烟碱盐或结晶体多晶形式中的一种或多种和至少约50重量%的异麦芽糖。

[0017] 另外,在另一方面,本公开提供制备某些烟碱盐和结晶体多晶形式的方法。举例来说,本公开提供制备烟碱粘酸盐的方法,其包含组合粘酸和烟碱以形成固体并且分离固体。本公开提供制备烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐的方法,其包含组合3,5-二羟基苯甲酸和烟碱以形成固体并且分离固体。在一些实施例中,所得盐可包含无水形式。在某些实施例中,水合物形式(例如,二水合物形式)可通过将无水形式暴露于如本文中所公开的湿度来制备。本公开提供制备烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐的方法,其包含组合2,3-二羟基苯甲酸和烟碱以形成固体并且分离固体。

[0018] 烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的结晶体多晶形式的方法,其包含组合1-羟基-2-萘甲酸和烟碱以形成固体并且分离固体。本公开进一步提供制备烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的结晶体多晶形式的方法,其包含在溶剂(例如,四氢呋喃)中组合等摩尔量的4-乙酰氨基苯甲酸和烟碱以形成固体并且分离固体。本公开还提供制备烟碱龙胆酸盐的结晶体多晶形式的方法,其包含在溶剂(例如,四氢呋喃)中组合等摩尔量的龙胆酸和烟碱以形成固体并且分离固体。

[0019] 本发明包含(但不限于)以下实施例。

[0020] 实施例1:选自由以下各者组成的群组的烟碱盐或结晶体多晶形式选自由以下各者组成的群组:烟碱和粘酸的盐;烟碱和3,5-二羟基苯甲酸的盐;烟碱和2,3-二羟基苯甲酸的盐;烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的结晶体多晶形式,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:15.6、16.1、20.5、22.5以及27.1;烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的结晶体多晶形式,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:16.839、17.854、20.134以及23.265;和烟碱龙胆酸盐的结晶体多晶形式,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:13.000、19.017、20.194以及21.000。

[0021] 实施例2:根据任一前述或后述实施例的烟碱盐或结晶体多晶形式包含烟碱和粘酸的盐,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍

射图表征:14.289、15.449、19.66以及20.412。

[0022] 实施例3:根据任一前述或后述实施例的烟碱盐或结晶体多晶形式,其中至少约50%的盐或结晶体多晶形式呈结晶形式。

[0023] 实施例4:根据任一前述或后述实施例的烟碱盐或结晶体多晶形式包含烟碱和3,5-二羟基苯甲酸的盐,其中形式为在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征的无水形式:12.7、17.8、19.7、20.2、21.3、24.5、24.9、25.8以及29.8。

[0024] 实施例5:根据任一前述或后述实施例的盐烟碱盐或结晶体多晶形式包含烟碱和3,5-二羟基苯甲酸,其中形式为由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征的水合物形式:10.7、13.4、15.0、17.2、17.3、19.0、21.4、21.6、22.2、22.6、22.9、24.3、25.1、25.5以及29.7。

[0025] 实施例6:根据任一前述或后述实施例的烟碱盐或结晶体多晶形式包含烟碱和2,3-二羟基苯甲酸的盐,其中形式由在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的X射线粉末衍射图表征:12.4、12.5、15.2、18.3、19.7、20.3、20.9、24.9、25.2、26.5以及30.4。

[0026] 实施例7:一种电子吸烟制品,其包含含在筒柱主体内的可吸入物质介质和经定位以将热量提供到至少一部分可吸入物质介质的加热部件,其中可吸入物质介质包含根据任一前述或后述实施例的烟碱盐或结晶体多晶形式中的一种或多种。

[0027] 实施例8:根据任一前述或后述实施例的电子吸烟制品,其中可吸入物质介质进一步包含丙三醇、水以及调味剂中的一种或多种。

[0028] 实施例9:根据任一前述或后述实施例的电子吸烟制品,其中烟碱盐或结晶体多晶形式的量为在制品上每次喷烟足以提供量为约0.01mg到约0.5mg的烟碱的量。

[0029] 实施例10:根据任一前述或后述实施例的电子吸烟制品,其中烟碱盐或结晶体多晶形式的量为在制品上每次喷烟足以提供量为约0.05mg到约0.3mg的烟碱的量。

[0030] 实施例11:根据任一前述或后述实施例的电子吸烟制品,其中烟碱盐或结晶体多晶形式的量为在制品上每次喷烟足以提供量为约0.1mg到约0.2mg的烟碱的量。

[0031] 实施例12:一种无烟烟草产品,其包含根据任一前述或后述实施例的烟碱盐或结晶体多晶形式中的一种或多种。

[0032] 实施例13:根据任一前述或后述实施例的无烟烟草产品,其选自由以下各者组成的群组:松散湿鼻烟(例如,小鼻烟);松散干燥鼻烟;咀嚼烟草;粒化烟草块;挤压或成型烟草条、块、棒、圆筒或棍;精细粉碎的研磨粉末;粉末状块和组分的精细粉碎或研磨的聚结物;片状块;模制模制块;胶;带状膜卷;可易于溶于水或分散于水中的膜或条;可熔组合物;口含片;锭剂;和具有外壳和内部区域的胶囊状材料。

[0033] 实施例14:一种药物产品,其包含根据任一前述或后述实施例的烟碱盐或结晶体多晶形式中的一种或多种。

[0034] 实施例15:根据任一前述或后述实施例的药物产品,呈选自由以下各者组成的群组的形式:丸剂、片剂、口含片、胶囊、囊片、小袋、胶、吸入剂、溶液以及乳膏。

[0035] 实施例16:一种口含片,其包含根据任一前述或后述实施例的烟碱盐或结晶体多晶形式中的一种或多种和至少约50重量%异麦芽糖。

[0036] 通过阅读以下详细描述连同下文简要描述的附图将了解本公开的这些和其它特征、方面和优点。本发明包括以上指出的实施例中的两个、三个、四个或更多个的任何组合以及本公开中阐述的任何两个、三个、四个或更多个特征或元件的组合，不管这类特征或元件是否在本文中描述的一个具体实施例中明确地组合。本发明旨在整体阅读使得在其各种方面和实施例中的任一个中所公开的本发明的任何可分离特征或要素应视为旨在是可组合的，除非上下文另有明确规定。

附图说明

[0037] 为了提供对本发明的实施例的理解，参考附图，其未必按比例绘制，并且其中参考标号是指本发明的示例性实施例的组件。图式仅是示例性，并且不应视为限制本发明。

[0038] 图1为烟碱粘酸盐的x-射线粉末衍射图；

[0039] 图2为烟碱粘酸盐的^{1}H NMR谱图。

[0040] 图3为结晶体烟碱4-乙酰氨基苯甲酸的x-射线粉末衍射图，其示出实验图和由单晶x-射线结构所计算的图；

[0041] 图4A和图4B为对于两个独立的烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐分子获得的晶体结构的视图并且图4C为烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的晶体堆积的视图；

[0042] 图5为结晶体烟碱龙胆酸盐的x-射线粉末衍射图，其示出实验图和由单晶x-射线结构所计算的图；

[0043] 图6A为对于烟碱龙胆酸盐获得的晶体结构的视图并且图6B为烟碱龙胆酸盐的晶体堆积的视图；

[0044] 图7为烟碱3-羟基苯甲酸盐的x-射线粉末衍射图；

[0045] 图8为烟碱苹果酸盐的x-射线粉末衍射图；

[0046] 图9为无水烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐的x-射线粉末衍射图，其示出实验图和由单晶x-射线结构所计算的图；

[0047] 图10为无水烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐的^{1}H NMR谱图；

[0048] 图11为烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐二水合物的x-射线粉末衍射图；

[0049] 图12为烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐二水合物的^{1}H NMR谱图；

[0050] 图13为对于无水烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐获得的晶体结构的视图；

[0051] 图14A为示出键结在无水烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐的不对称单元中的氢的绘图并且图14B为无水烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐的晶体堆积的视图。

[0052] 图15为烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐的x-射线粉末衍射图；

[0053] 图16为烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐的^{1}H NMR谱图；

[0054] 图17为烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的x-射线粉末衍射图；

[0055] 图18为烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的^{1}H NMR谱图；

[0056] 图19为具有香烟形式的吸烟制品的分解透视图，其示出可吸食材料、包裹材料组分和香烟的过滤嘴元件；

[0057] 图20为无烟烟草产品实施例的沿产品的宽度获得的横截面图，其示出填充有本发明的无烟烟草组合物的外袋；以及

[0058] 图21为电子吸烟制品的横截面图，其可涵盖可用于形成电子浮质递送装置的组分

的多种组合。

具体实施方式

[0059] 现在将在下文中更全面地描述本发明。然而，本发明可以以许多不同的形式得到实施，并且不应被解释为限于本文中阐述的实施例；相反地，提供这些实施例是为了使本公开内容将是透彻且完整的，并且这些实施例将把本发明的范围全面地传达给本领域技术人员。除非上下文另外明确规定，否则如本说明书和权利要求书中所用，单数形式“一(a/an)”和“所述(the)”包括多个指示物。所提及的“干重%”或“干重基”是指按干燥成分(即，除了水之外的所有成分)计的重量。

[0060] 本发明涉及烟碱盐、共晶体和盐共晶体及其制备方法。其还涉及包含一种或多种烟碱盐、共晶体和/或盐共晶体的产品(包括烟草产品和医药产品)。在某些实施例中，以一种或多种这类形式提供的烟碱可有利地以对纯烟碱改进的物理形式分离，所述纯烟碱为吸湿油状液体。举例来说，在某些实施例中，如本文所述的烟碱盐、共晶体和/或盐共晶体可为以比纯烟碱更容易处理形式(例如，固体或半固体形式)，可以比纯烟碱更高纯度形式提供和/或者可展现比纯烟碱更大的热力学、物理和/或化学稳定性(例如，较高的抗氧化性，减少水合物形成的风险和/或较长的保存期限)。在一些实施例中，相比于纯烟碱，烟碱盐、共晶体和/或盐共晶体可在盐、共晶体和/或盐共晶体将结合到其中的产品中的相关赋形剂存在下提供增加的稳定性。在一些实施例中，烟碱盐、共晶体和盐共晶体可展现显著程度的水溶解度，使它们可适用于结合在广泛范围的组合物和产品内。

[0061] 烟碱自身可分离和/或处理使得其为两种对映异构形式中的一种或者其可以外消旋形式提供。烟碱天然呈左旋(L)-烟碱形式存在(又称为(-)-烟碱或S-烟碱)。在本文所提供的盐、共晶体和盐共晶体中，烟碱大体上呈(L)-烟碱形式，尽管本公开不旨在排除右旋((D)-烟碱)盐、共晶体和盐共晶体或在所公开的盐、共晶体和盐共晶体中外消旋形式的烟碱的制备和应用。因此，烟碱盐、共晶体和盐共晶体可呈如本文所述的对映异构性高纯形式(即，(L)-或(D)-形式)或呈外消旋形式。

[0062] “烟碱盐”为由经由一个或多个质子从共形成物供体转移到烟碱受体的呈离子形式的烟碱和呈离子形式的共形成物(例如，酸)之间的相互作用表征的烟碱形式。烟碱的结构为使得其包含能够接受来自共形成物的质子的两个氮原子，并因此，其可在给定样品中呈非-质子化、单质子化和/或双质子化形式存在。

[0063] 某些烟碱盐是目前已知的。举例来说，烟碱硫酸盐已经作为农药市售并且烟碱酒石酸氢盐二水合物(又称为烟碱氢酒石酸盐)为可商购的水溶性烟碱盐。已经研究各种其它盐，包括烟碱乙酸盐(其形成粘性油)以及例如烟碱柠檬酸盐和烟碱苹果酸盐。参见，例如在Cox等人的美国专利第2,033,909号和Perfetti,Beitrage Tabakforschung Int,12,43-54(1983)中阐述的成分类型和技术。另外，烟碱的某些盐可已经可商购自如Pfaktz和Bauer有限公司和K&K实验室(ICN生物化学品有限公司分部)的来源。例示性已知的烟碱盐包括如以下各项的烟碱盐：烟碱酒石酸盐和烟碱酒石酸氢盐、烟碱氯化物(例如，烟碱盐酸盐和烟碱二盐酸盐)、烟碱硫酸盐、烟碱高氯酸盐、烟碱抗坏血酸盐、烟碱富马酸盐、烟碱柠檬酸盐、烟碱苹果酸盐、烟碱乳酸盐、烟碱天冬氨酸盐、烟碱水杨酸盐、烟碱甲苯磺酸盐、烟碱丁二酸盐、烟碱丙酮酸盐以及烟碱盐水合物(例如，烟碱氯化锌单水合物)。具有乙酰丙酸的烟碱盐

讨论在Brinkley等人的美国专利申请公布第2011/0268809号和国际申请公布第PCT/US2011/033928号中，所述专利均以引用的方式并入本文中。参见另外，例如Lawson等人的美国专利第4,830,028号和Lippiello等人的第5,031,646号和Lenonard，工业工程化学(Ind.Eng.Chem.)，48:1331-1341(1956)。然而，某些先前所公开的有机酸的烟碱盐通常不是结晶体并且可展现一定范围的化学计量，这可使得它们不合适用于某些应用。

[0064] “烟碱共晶体”为包含两者均呈中性形式的烟碱和至少一种其它组分(“共形成物”)的烟碱形式。共晶体通常由通过自由可逆的非共价相互作用大体上保持在一起的晶体结构表征。共晶体通常由以限定化学计量比的烟碱和至少一种其它组分制成。在一些实施例中，共晶体可涵盖水合物、溶剂合物和包合物。共晶体可包含与有机和/或无机组分组合的烟碱。在共晶体中组分(即，烟碱和一种或多种共形成物)之间不存在质子转移，共晶体可大体上与盐区分开。根据美国食品和药品管理局的工业指导(2013年4月)，共晶体被定义为其为由在相同晶格中两个或更多个分子构成的结晶体材料的固体，其中组分处于中间状态并且经由非离子相互作用而相互作用。参见美国卫生和公众服务部，食品和药品管理局，工业指导:医药共晶体的调控分类(Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals)(2013年4月)，其以引用的方式并入本文中。

[0065] “烟碱盐共晶体”为具有盐和共晶体特性两者的混合结构类型。通常，盐共晶体内的烟碱分子与至少两种共形成物(其可相同或不同)相关联，其中一种共形成物呈离子形式(例如，酸)并且将质子传递到烟碱分子，并且其中第二共形成物不将质子转移到烟碱分子。

[0066] 本文所述的盐、共晶体和盐共晶体的化学计量可变化。举例来说，在某些实施例中，其中存在两种组分(即，烟碱和一种共形成物)，烟碱:共形成物化学计量在某些实施例中可在约5:1到约1:5烟碱:共形成物的范围内。在多于一种共形成物用于形成烟碱盐、共晶体或盐共晶体的情况下，共形成物相对于烟碱和相对于彼此的比率还可变化。在优选的实施例中，根据本发明提供的盐、共晶体和盐共晶体的给定样品大体上展现一种单一的化学计量。

[0067] 在一些实施例中，本文所述的盐、共晶体和盐共晶体可呈各种多晶形式和拟多晶形式存在。多晶型为结晶体材料呈多于一种形式或晶体结构存在的能力。多晶型可例如由于不同晶体堆积结构(堆积多晶型)的存在或由于相同分子的不同构象异构体(构象多晶型)的存在引起。拟多晶型为材料的水合作用或溶合作用的结果并且也称为溶合晶型。

[0068] 本公开的盐、共晶体和盐共晶体可结合来源于某一形式的烟草物种植物(例如，某一形式的烟草)的烟碱。烟碱可例如呈高度纯化的烟草抽取物形式。已知用于从烟草中分离并纯化烟碱的各种方法(包括(但不限于)，用水从烟草中提取;用有机溶剂从烟草中提取;从烟草中蒸气蒸馏;或热解降解烟草并从其蒸馏烟碱)。对于例示性提取方法，参见例如Roselius等人的美国专利第2,822,306号和第4,153,063号以及Kauryzbaev等人的美国专利申请公布第2008/0302377号，所述专利以引用的方式并入本文中。

[0069] 从烟草物种中对植物(由其获得可与本文所述的盐、共晶体和/或盐共晶体组合的这类提取物和其它烟草材料)的选择可变化;并且具体来说，烟草的类型可变化。可使用的烟草包括烟道处理烟草或Virginia(例如，K326)、burley、日晒处理烟草(例如，印度卡努尔(Indian Kurnool)和东方烟草(Oriental tobaccos)，包括Katerini、Prelip、Komotini、Xanthi和Yambol烟草)、马里兰州(Maryland)、黑暗(dark)、黑暗烘烤(dark-fired)、黑暗空

气处理(dark air cured)烟草(例如,Passanda、Cubano、Jatin和Bezuki烟草)、光空气处理(例如,North Wisconsin和Galpao烟草)、印度空气处理、Red Russian和Rustica烟草以及多种其它罕见的或特殊的烟草。对不同类型的烟草、生长习惯和采集习惯的描述阐述于《烟草制备,化学方法和技术(Tobacco Production,Chemistry and Technology)》,戴维斯(Davis)等人(编)(1999)中,其以引用的方式并入本文中。可使用基因修饰或杂交育种技术衍生烟草物种(例如,烟草植物可经基因工程改造或杂交育种以增加或降低某些组分、特征或属性的产生或其它变化)。关于适用于本发明中的烟草物种的类型的额外信息,可见于Dube等人的美国专利申请公布第2012/0192880号,其以引用的方式并入本文中。烟草植物可在温室、生长室或室外的田地中生长,或水培生长。

[0070] 根据本发明使用的烟草物种的植物的部分可变化。举例来说,可采集几乎所有植物(例如,整个植物)并且按原样使用。可替代地,可采集或分离植物的不同部分或块以供在采集之后进一步使用。举例来说,可分离叶子、茎、茎秆、根、叶片、花朵、种子和不同部分以及其组合以供进一步使用或处理。因此,本发明的植物材料可包含烟草物种的完整植物或植物的任何部分。参见,例如在Coleman,III等人的美国专利申请公布第2011/0174323号和Dube等人的第2012/0192880号中阐述的烟草植物的部分,所述专利以引用的方式并入本文中。

[0071] 烟草物种的植物可以不成熟或成熟形式使用,并且可以绿色形式或晒制形式使用,如Dube等人的2012/0192880中所描述,其以引用的方式并入本文中。烟草材料可经历不同处理过程,如冷藏、冷冻、干燥(例如,冻干或喷雾干燥)、辐射、变黄、加热、蒸煮(例如,焙烤、煎炸或煮沸)、发酵、漂白或以其它方式经历储存或处理以供随后使用。例示性处理技术描述于例如Brinkley等人的美国专利申请公布第2009/0025739号和Coleman,III等人的美国专利申请公布第2011/0174323号中,所述专利以引用的方式并入本文中。烟草物种的植物的至少一部分可在采集之前或之后用酶和/或益生菌处理,如Marshall等人的美国专利申请公布第2013/0269719号和Modoveanu的第2014/0020694号中所论述,所述专利以引用的方式并入本文中。

[0072] 烟草物种的植物的采集部分可以物理方式处理。植物的部分可分成个别部分或块(例如,可从茎秆除去根、可从茎秆除去茎、可从茎秆和/或茎除去叶子、可从花朵的剩余部分除去花瓣)。植物的采集部分可进一步再分成部分或块(例如,切碎、切割、捣碎、粉碎、研磨或碾磨成块或部分,其特征可为填充物型块、颗粒、粒子或细粉)。植物的采集部分可经历外力或压力(例如,通过挤压或经历滚筒处理)。当进行这类处理条件时,植物的采集部分可具有接近其天然水分含量(例如,其在刚采集时的水分含量)的水分含量,通过向植物的采集部分添加水分而获得的水分含量或由干燥植物的采集部分而产生的水分含量。因此,植物的采集部分可按原样用作烟草产品的组分,或经进一步处理。

[0073] 为提供烟碱抽取物,烟草物种的植物或其部分通常经历一种或多种类型的处理条件。典型的分离方法可包括一个或多个处理步骤(例如,使用极性溶剂、有机溶剂和/或超临界流体的的溶剂萃取)、色谱法、蒸馏、过滤、重结晶和/或溶剂-溶剂分配。例示性提取和分离溶剂或载体包括水、醇(例如,甲醇或乙醇)、烃(例如,庚烷和己烷)、卤代烃(例如,单氟三氯甲烷(氟利昂11)、二氯三氟乙烷(氟利昂123)等)、二乙醚、二氯甲烷和超临界二氧化碳。参见,例如在Fagg等人的美国专利第4,967,771号,Coleman,III等人的美国专利申请公布

第2011/0174323号;Coleman,III等人的第2011/0259353号;Dube等人的第2012/0192880号;Dube等人的第2012/0192882号;和Byrd等人的第2012/0211016号中对分离烟草组分和分离技术的描述,所述专利以引用的方式并入本文中。

[0074] 尽管结合在本公开的盐、共晶体和盐共晶体内的烟碱通常来源于如上所述的烟草物种的植物的某一形式,但是烟碱的来源不限于此。举例来说,在一些实施例中,烟碱可合成地提供在一些实施例中,烟碱可由另一种来源(例如,另一种类型的植物)获得。

[0075] 烟碱通常呈纯(液体)形式分离(例如,如上所述)。根据本发明,烟碱经改性以使得其通过结合烟碱作为盐、共晶体或盐共晶体的组分呈其它形式提供,例如,呈油、固体、半固体等的形式。在一些实施例中,某些盐、共晶体和盐共晶体理想地呈固体形式提供,例如固体、结晶形式。有利的是(尽管不必要),与烟碱组合以形成这类烟碱盐、共晶体或盐共晶体的共形成物(包括酸)根据美国食品和药品管理局为"GRAS"(大体上被看作是安全的)。此外,有益的是(尽管也不必要),对于由此产生的烟碱盐、共晶体和/或盐共晶体而言也是GRAS。

[0076] 在一个实施例中,提供烟碱粘酸盐(也称为烟碱半乳糖二酸盐)。烟碱粘酸盐由烟碱和粘酸形成(又称为(2S,3R,4S,5R)-2,3,4,5-四羟基己烷二酸、己糖二酸、半乳糖二酸、内消旋-半乳糖二酸、糖乳酸、四羟基己二酸、四羟基己烷二酸)形成。在一方面,提供了化学计量为约2:1烟碱:酸到约1:2烟碱:酸的烟碱粘酸盐。在某些实施例中,提供了化学计量在约2:1烟碱:酸与约1:1烟碱:酸之间(即,每当量烟碱具有不大于1当量的酸)的烟碱粘酸盐。

[0077] 应注意,在一些实施例中,根据本公开制备的烟碱粘酸盐的精确形式可不是已知的。在一个实施例中,如实例1中所述,制备烟碱粘酸盐并通过^{1}H NMR分析,^{1}H NMR指示固体由0.72当量的酸组成。尽管不旨在成为限制,但是这种测定可与烟碱粘酸盐共晶体一致,例如,具有与之相关联(通过氢键)的额外粘酸分子的半粘酸盐结构。然而,本文中制备且报告的烟碱粘酸盐实际上为半粘酸盐(即,由0.5当量的酸组成)是有可能的。

[0078] 在某些实施例中,烟碱粘酸盐以固体形式提供并且可呈结晶体和/或非晶形式。包含烟碱粘酸盐的结晶体和非晶形式的样品的例示性x-射线粉末衍射(XRPD)图提供在图1中。烟碱粘酸盐可描述为展现在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的XRPD图:14.289°、15.449°、19.66°以及20.412°。包括在x-射线衍射图中所有相关峰的表格的全部特性化数据提供在实例1中。此材料的^{1}H NMR谱图提供在图2中。

[0079] 在某些实施例中,有利的是,提供了其中至少特定百分比包含本文所述形式的烟碱粘酸盐的样品。举例来说,在一些实施例中,提供了包含至少约70重量%、至少约75重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%、至少约98重量%或至少约99重量%的本文所述形式的烟碱粘酸盐。

[0080] 与结晶形式一致,烟碱粘酸盐可在一些实施例中展现相对尖锐的熔点。举例来说,在某些实施例中,烟碱粘酸盐可展现起点在约120℃与约125℃之间(例如,约123℃)的离散熔点。与非晶形式一致,烟碱粘酸盐可在某些实施例中没有离散熔点。非晶形烟碱粘酸盐可展现宽的熔融范围。在某些实施例中,烟碱粘酸盐可展现起点为约133℃的熔融范围。作为非晶形和结晶体烟碱粘酸盐的混合物存在的样品可展现相对尖锐的熔点和宽的熔融范围。结晶体与非晶形烟碱粘酸盐的比率可变化并且可例如在约10:90与约90:10之间。

[0081] 在某些实施例中,烟碱粘酸盐的偏振光显微镜(PLM)显示出通常低于约10μm的不

规则双折射粒子。然而，应注意粒子可展现出不同的大小和/或形状，这可取决于制备方法和/或分析样品中存在的非晶形与结晶固体的比率。

[0082] 在本公开的另一方面，已经分离并标识了烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的特定结晶形式。先前已经描述乙酰氨基苯甲酸的盐。参见，例如Lasslo等人，美国制药协会杂志(J.Amer.Pharm.Assoc.)(1912-1977)(1959)，48，345-7和Gialdi等人，Farmaco，Edizione Scientifica(1959)，14，15-24，所述专利以引用的方式并入本文中。根据本发明的某些方面，根据本文所述的某些参数提供并描述了新颖的结晶形式。

[0083] 在一些实施例中，烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的这种新颖结晶形式可由如图3所示的x-射线粉末衍射(XRPD)图表征。来自本体样品的实验图和由单晶x-射线结构计算的图之间具有良好的一致性。如在本公开的实验部分中所述获得XRPD图。

[0084] 包括在烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的x-射线衍射图中所有相关峰的表格的烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的全部特性化数据提供在实例2中。烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐可描述为展现在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的XRPD图：16.839°、17.854°、20.134°以及23.265°。与结晶形式一致，这种烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐形式展现出起点在约130℃与约135℃之间(例如，约134℃)的离散熔点。

[0085] 有利的是，在某些实施例中，提供了其中至少特定百分比包含本文所述的结晶体多晶形式的烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的样品。举例来说，在一些实施例中，提供了包含至少约70重量％、至少约75重量％、至少约80重量％、至少约85重量％、至少约90重量％、至少约95重量％、至少约97重量％、至少约98重量％或至少约99重量％的本文所述的多晶形式的烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐。

[0086] 4A和图4B所示(示出两种独立的烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的分子)，对于烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的此种结晶形式已经获得单晶x-射线衍射(SCXRD)结构。如在本公开的实验部分中所述获得SCXRD结构。以50％概率水准示出非氢原子的各向异性原子位移椭球。氢键示出为虚线。氢原子用任意小的半径显示。在某些实施例中，如本文所述提供的至少给定百分比的结晶体烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐为单结晶形式。举例来说，在一些实施例中，至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％或至少约90％的结晶体4-乙酰氨基苯甲酸盐呈单结晶形式。

[0087] 从x-射线结构可明显看出质子已经被转移，确认该形式为盐。x-射线结构进一步指示烟碱为S对映异构体。烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的SCXRD结构进一步指示酸分子的氢键头尾布置(其中一个分子的酸羰基氢键结到第二个分子中的NH官能团)，其中烟碱分子以规则间隔附接。这种形式的烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐可描述为具有单斜晶系。

[0088] 在某些实施例中，所公开的烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐展现使其适合于结合到各种产品中的物理性能。举例来说，在一些实施例中，所公开的形式不具有显著吸湿性，其中其观察到的水吸收量在80％至90％相对湿度范围内。因此，在对这种形式存储于其中的环境的相对湿度含量进行适当控制的情况下，存储所述形式是可能的。

[0089] 在本公开的另一方面，已经分离并标识烟碱2,5-二羟基苯甲酸盐(即，烟碱龙胆酸盐)的特定结晶形式。先前已经描述烟碱龙胆酸盐的盐。参见，例如Perfetti，Beitraege zur Tabakforschung International(1983)，12(2)，43-54；Dezelic等人，光谱化学学报，部分A(Spectrochimica Acta，Part A)：分子和生物分子光谱分析(Molecular and

Biomolecular Spectroscopy)(1967),23(4),1149-53;Nikolin等人,Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju(1966),17(3),303-8;Dezelic等人,Glasnik Hemicara Technol.Bosne Hercegovine等人(1965),13-14,27-36;和Dezelic等人,Glasnik Drustva Hem.Technol.NR Bosne Hercegovine(1961),10,55-62,所述专利以引用的方式并入本文中。根据本发明的某些方面,根据本文所述的某些参数提供并描述了烟碱龙胆酸盐的新颖结晶形式。

[0090] 这种新颖结晶形式可在一些实施例中由如图5所示的x-射线粉末衍射(XRPD)图表征。来自本体样品的实验图和由单晶x-射线结构计算的图之间具有良好的一致性。如在本公开的实验部分中所述获得XRPD图。包括在x-射线衍射图中所有相关峰的表格的全部特性化数据提供在实例3中。烟碱龙胆酸盐可描述为展现在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的XRPD图:13.000°、19.017°、20.194°以及21.000°。与结晶形式一致,这种烟碱2,5-羟基苯甲酸盐形式展现出起点在约145℃与约150℃之间(例如,约149℃)的离散熔点。

[0091] 有利的是,在某些实施例中,提供了其中至少特定百分比包含本文所述的结晶体多晶形式的烟碱龙胆酸盐的样品。举例来说,在一些实施例中,提供了包含至少约70重量%、至少约75重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%、至少约98重量%或至少约99重量%的本文所述多晶形式的烟碱龙胆酸盐。

[0092] 如图6A所示,对于烟碱龙胆酸盐的这种结晶形式已经获得单晶x-射线衍射(SCXRD)结构。如在本公开的实验部分中所述获得SCXRD结构。以50%概率水准示出非氢原子的各向异性原子位移椭球。氢键示出为虚线。氢原子用任意小的半径显示。在某些实施例中,如本文所述提供的至少给定百分比的结晶体烟碱龙胆酸盐为单结晶形式。举例来说,在一些实施例中,至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%或至少约90%的结晶体龙胆酸盐呈单结晶形式。所获得的烟碱龙胆酸盐的晶体堆积提供在图6B中。

[0093] 从烟碱龙胆酸盐的x-射线结构可明显看出质子已经被转移,确认该形式为盐。烟碱龙胆酸盐的SCXRD结构进一步指示酸分子的氢键头尾布置(其中一个分子氢键结到第二个分子),其中烟碱分子以规则间隔附接。这种形式的烟碱龙胆酸盐可描述为具有单斜晶系。

[0094] 在某些实施例中,所公开的烟碱龙胆酸盐展现使其适合于结合到各种产品中的物理性能。实际上,所公开的烟碱龙胆酸盐的形式展现出比可商购的二酒石酸盐二水合物更低的吸湿性和更好的热稳定性,例如,如通过本文所述的热重分析(TGA)和差示扫描量热法(DSC)研究证明。

[0095] 在进一步方面,提供了烟碱3-羟基苯甲酸盐和烟碱苹果酸盐。对于这些盐的XRPD图分别提供在图7和图8处。对于这些盐的额外数据提供在实例4和实例5中。

[0096] 在本发明的另一个方面,提供了烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐。烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐由烟碱和3,5-二羟基苯甲酸形成。在一方面,提供了化学计量为约1:1烟碱:酸的烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐。在某些实施例中,烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐呈固体形式提供并且可呈结晶体和/或非晶形式。

[0097] 在一些实施例中,烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐可呈无水形式和/或一种或多种水合

(例如,二水合物)形式存在。因此,当烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐暴露于变化的湿度水平时,其可经历形式改变。无水烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐的样品的例示性粉末衍射(XRPD)图提供在图9中。来自本体样品的实验图和由单晶x-射线结构计算的图之间具有良好的一致性。无水烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐可描述为展现在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的XRPD图:12.7°、17.8°、19.7°、20.2°、21.3°、24.5°、24.9°、25.8°以及29.8°。包括在x-射线衍射图中所有相关峰的表格的全部特性化数据提供在实例6中。这种材料的无水形式的^{1}H NMR谱图提供在图10中。

[0098] 烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐二水合物(通过无水形式暴露于湿度下制备)的XRPD图提供在图11中。烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐二水合物可描述为展现在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的XRPD图:10.7°、13.4°、15.0°、17.2°、17.3°、19.0°、21.4°、21.6°、22.2°、22.6°、22.9°、24.3°、25.1°、25.5°以及29.7°。包括在x-射线衍射图中所有相关峰的表格的全部特性化数据提供在实例6中。这种材料的二水合物形式的^{1}H NMR谱图提供在图12中。应注意VH-XRPD实验确认这种二水合物形式的存在(展现与由在25℃/96%相对湿度下存储无水形式产生的材料相同的XRPD衍射图)。在一些实施例中,二水合物形式在加热之后可转化回到以上提及的无水形式。

[0099] 如图13所示,对于无水烟碱3,5-羟基苯甲酸盐的结晶形式已经获得单晶x-射线衍射(SCXRD)结构。如在本公开的实验部分中所述获得SCXRD结构。以50%概率水准示出非氢原子的各向异性原子位移椭球。氢键示出为虚线。氢原子用任意小的半径显示。在某些实施例中,如本文所述提供的至少给定百分比的结晶体烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐为单结晶形式。举例来说,在一些实施例中,至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%或至少约90重量%的结晶体3,5-二羟基苯甲酸盐呈单结晶形式。示出键结在无水烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐的不对称单元中的氢的绘图呈现在图14A中并且所获得的无水烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐的晶体堆积提供在图14B中。

[0100] 与结晶形式一致,烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐可在一些实施例中展现相对尖锐的熔点。举例来说,在某些实施例中,烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐可展现无水形式的起点为约138℃的离散熔点。二水合物形式表现为在约137℃下熔融(其中50℃至100℃吸热),并且尽管不旨在受理论限制,但是据相信,二水合物在50℃至100℃温度范围内转化为无水形式并且所转化的无水形式然后在约137℃下熔融。在某些实施例中,烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐的偏振光显微镜检查揭示出通常低于约10μm的不规则粒子。然而,应注意粒子可展现出不同的大小和/或形状,这可取决于制备方法和/或分析样品中存在的非晶形与结晶固体的比率。

[0101] 在另一方面,提供了烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐。烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐由烟碱和2,3-二羟基苯甲酸形成。在一方面,提供了化学计量为约1:1烟碱:酸的烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐。在某些实施例中,烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐呈固体形式提供并且可呈结晶体和/或非晶形式。

[0102] 在某些实施例中,烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐呈固体形式提供并且可呈结晶体和/或非晶形式。包含烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐的样品的例示性x-射线粉末衍射(XRPD)图提供在图15中。烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐可描述为展现在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的XRPD图:12.4°、12.5°、15.2°、18.3°、19.7°、20.3°、20.9°、24.9°、25.2°、26.5°以及30.4°。包括在x-射线衍射图中所有相关峰的表格的全部特性化数据提供在实例

7中。这种材料的^{1}H NMR谱图提供在图16中。

[0103] 与结晶形式一致，烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐可在一些实施例中展现相对尖锐的熔点。举例来说，在某些实施例中，烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐可展现无水形式的起点为约157℃的离散熔点。在某些实施例中，烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐的偏振光显微镜检查揭示出通常低于约10μm的不规则粒子。然而，应注意粒子可展现出不同的大小和/或形状，这可取决于制备方法和/或分析样品中存在的非晶形与结晶固体的比率。一般来说，当烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐暴露于湿度时其展现期望易于处理的低吸湿性和形式无改变特性。

[0104] 在另一方面，已经分离并标识烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐(即，烟碱羟萘甲酸盐)的特定结晶形式。先前已经描述烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的盐。参见Dezelic等人，Glasnik Drustva Hemicara Technol.Bosne Hercegoveni等人(1961)，10:55-62，其以引用的方式并入本文中。根据本发明的某些方面，根据本文所述的某些参数提供并描述了烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的新颖结晶形式。

[0105] 在一些实施例中，烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的新颖结晶形式可由如图17所示的x-射线粉末衍射(XRPD)图表征。烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐可描述为展现在以下2-θ衍射角中的一个或多个2-θ衍射角处具有峰的XRPD图：11.2°、14.4°、15.6°、16.1°、17.0°、19.2°、20.5°、22.2°、22.5°、25.4°、25.7°以及27.1°。包括在x-射线衍射图中所有相关峰的表格的全部特性化数据提供在实例8中。烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐形式可描述为展现在以下2-θ衍射角中的一个或多个20θ衍射角处具有峰的XRPD图：15.6°、16.1°、20.5°、22.5°以及27.1°。与结晶形式一致，这种烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐形式展现出起点在约110℃与约115℃之间(例如，约111℃)的离散熔点。

[0106] 有利的是，在某些实施例中，提供了其中至少特定百分比包含本文所述的结晶体多晶形式的烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的样品。举例来说，在一些实施例中，提供了包含至少约70重量%、至少约75重量%、至少约80重量%、至少约85重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%、至少约98重量%或至少约99重量%的本文所述的多晶形式的烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐。

[0107] 所公开的烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的^{1}H NMR谱图提供在图18中。这种烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐形式具有某些期望的物理特性。举例来说，当本文公开的烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐暴露于湿度时，其展现期望易于处理的低吸湿性和形式无改变特性。

[0108] 本领域技术人员将理解，本文所提供的所有衍射图数据不应被解释为绝对的，并因此本发明的烟碱盐、共晶体和盐共晶体不限于XRPD图与图1、图3、图5、图7、图8、图9、图11、图15和图17一致的粒子。XRPD图与图1、图3、图5、图7、图8、图9、图11、图15和图17的那些XRPD图大体上相同的任何烟碱盐、共晶体或盐共晶体将被认为落入本发明的范围内。X-射线粉末衍射领域的普通技术人员能够判断X-射线粉末衍射图的大体等同性。一般来说，X-射线粉末衍射图中衍射角的测量误差为约2-θ＝0.5°或更小(更合适，约2-θ＝0.2°或更小)，并且当考虑到图1、图3、图5、图7、图8、图9、图11、图15和图17中的X-射线粉末衍射图或本文所提供的峰值时，应该考虑这类程度的测量误差。换句话说，在某些实施例中，图1、图3、图5、图7、图8、图9、图11、图15和图17中的峰和在整个本说明书中给定的峰值可被视作为+/-0.5°或+/-0.2°。参见《粉末衍射和结构表征的原理(Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization)》，Pecharsky和Zavalij，Kluwer学术出

版社(Kluwer Academic Publishers),2003。

[0109] 其它烟碱盐、共晶体和盐共晶体也包括在本公开中。对于医药学上可接受的抗衡离子的列表,参见《医药盐-特性、选择和用途手册(Handbook of Pharmaceutical Salts-Properties,Selection,and Use)》,P.Heinrich Stahl,Camille G.Wermuth(编辑)VHCA(Verlag Helvetica Chemica-Zürich),Wiley-VCH(纽约)2002,其以引用的方式并入本文中。举例来说,可用于与烟碱反应(这可使得形成盐、共晶体或盐共晶体)的某些共形成物包括(但不限于):乙酸;己二酸;抗坏血酸;羊蜡酸(癸酸);柠檬酸;D-葡糖醛酸;D-葡糖酸;DL-乳酸;L-乳酸;半乳糖二酸(粘酸);马尿酸(N-苯甲酰甘氨酸);氢氯酸;L-天冬氨酸;L-谷氨酸;L-戊二酸;甘油磷酸;乙醇酸;月桂酸;DL-苹果酸;L-苹果酸;DL-酒石酸;L-酒石酸;棕榈酸;磷酸;癸二酸(1,8-辛烷二羧酸);硬脂酸(十八烷酸);丁二酸;硫酸;和硫氰酸(HS-CN)。可用于与烟碱反应(这可使得形成盐、共晶体或盐共晶体)的其它例示性共形成物包括(但不限于):(+)-樟脑酸;1,5-萘二磺酸;1-羟基-2-萘甲酸(xinafoic酸);2,5-二羟基苯甲酸(龙胆酸);苯磺酸;苯甲酸;羊脂酸(辛酸);环己胺磺酸;乙磺酸;富马酸;D-葡糖庚酸;4-羟基苯甲酸;异丁酸;酮戊二酸(2-氧代-戊二酸);2-酮丁酸;乳糖酸;马来酸;丙二酸;甲磺酸;萘-2-磺酸;烟碱酸;油酸(Z-十八碳烯酸);乳清酸;草酸;双羟萘酸;新戊酸;丙酸;L-焦谷氨酸;和对甲苯磺酸。

[0110] 某些其它类型的共形成物大体上与药理学作用相关联并且对于制备盐、共晶体和盐共晶体而言通常不是优选的。尽管烟碱与这类共形成物的络合物可不是优选的,但是在某些特殊实施例中,它们可与烟碱反应形成盐、共晶体和/或盐共晶体。这类共形成物包括(但不限于):(1S)-樟脑-10-磺酸;4-乙酰氨基苯甲酸;4-氨基水杨酸;N-乙酰基-4-氨基水杨酸;羊油酸(己酸);二氯乙酸;氢溴酸;DL-杏仁酸;L-杏仁酸;硝酸;甲酸;水杨酸;肉桂酸(例如,反-肉桂酸);和十一碳烯酸。可与烟碱形式盐、共晶体和/或盐共晶体的其它例示性共形成物包括(但不限于):羟乙磺酸;月桂酸(十二烷酸);2-羟基苯甲酸;反-2-己酸;均苯三甲酸;和5-硝基间苯二甲酸。

[0111] 各种其它共形成物可用于提供呈盐、共晶体或共晶体盐形式的烟碱。例示性共形成物包括(但不限于):L-脯氨酸,缓血酸胺;脲,木糖醇;咖啡碱;甘氨酸/甘氨酸酸酐;香草精;4-羟基苯甲酸甲酯(对羟基苯甲酸甲酯);琥珀酰胺;L-丙氨酸;甘露醇;L-苯丙氨酸;糖精;对羟基苯甲酸丙酯;N-甲基葡糖胺;L-酪氨酸;龙胆酸;山梨酸;苯甲酸;L-甲硫氨酸;麦芽糖醇;L-赖氨酸,缓血酸胺;烟碱酰胺;异烟碱酰胺;苯丙氨酸;苯醌;对苯二甲醛;2,4-二羟基苯甲酸;和4-羟基苯甲酸。

[0112] 额外的共形成物包括丙酮酸、1-羟基-2-萘甲酸、4-氨基苯甲酸、3,5-二羟基苯甲酸、2,3-二羟基苯甲酸、3,4-二羟基苯甲酸、2,4-二羟基苯甲酸、香草酸、乙基香草精、异烟酸、没食子酸、薄荷醇(例如,外消旋薄荷醇或(-)-薄荷醇)、扑热息痛、阿司匹林、布洛芬、萘普生、酮基布洛芬、氟比洛芬、葡萄糖、丝氨酸、苹果酸、乙酰胺、磺胺醋酰胺、苯甲酸、4-氨基苯甲酸、肌酸、2-羟基乙磺酸、氯贝酸、牛磺酸(tauric酸)、异丙烟肼、L-组氨酸、L-精氨酸、L-天冬酰胺、谷氨酰胺、L-半胱氨酸、丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、吗啉、苏氨酸和N-甲基葡糖胺。

[0113] 可提供烟碱盐、共晶体或共晶体盐的某些例示性共形成物为糖基酸(即,具有羧基的单糖)。糖酸的代表性类型包括醛糖酸(例如,甘油酸、木糖酸、葡糖酸和抗坏血酸)、古洛

糖酸(例如,神经氨酸和酮脱氧辛酮糖酸)、糖醛酸(例如,葡糖醛酸、半乳糖醛酸和艾杜糖醛酸)和醛糖二酸(例如,酒石酸、内消旋-半乳糖二酸/粘酸以及D-葡萄糖二酸/葡萄糖二酸)。在一个优选实施例中,用于提供根据本发明的烟碱盐、共晶体或盐共晶体共形成物为醛糖二酸,并且在特定优选实施例中,醛糖二酸为粘酸((2S,3R,4S,5R)-2,3,4,5-四羟基己二酸,也称为半乳糖二酸或内消旋-半乳糖二酸)。

[0114] 可提供烟碱共晶体、盐或共晶体盐的其它例示性共形成物为多官能芳香族酸。多官能芳香族酸常常包含经取代或未经取代的苯基作为芳香族组分,但是可可替代地包含另一种芳香族部分,例如,吡啶、吡嗪、咪唑、吡唑、噁唑、噻吩、萘、蒽和菲。在任选经取代的芳香族酸上的取代基可为任何类型的取代基,包括(但不限于):卤素(例如,Cl、F、Br和I);烷基;卤化烷基(例如,CF_3、2-Br-乙基、CH_2F、CH_2Cl、CH_2CF_3或CF_2CF_3);烯基;羟基;氨基;羧酸酯;甲酰胺基;烷基氨基;芳基氨基;烷氧基;芳氧基;硝基;叠氮基;氰基;硫基;磺酸;硫酸盐;膦酸;磷酸酯;和膦酸基团。例示性多官能芳香族酸可为,例如:

[0115] 经取代和未经取代的芳香族二羧酸(例如,1,2-苯二甲酸(邻苯二甲酸)、1,3-苯二甲酸(间苯二甲酸)、1,4-苯二甲酸(对苯二甲酸)、2-碘-1,3-苯二甲酸、2-羟基-1,4-苯二甲酸、2-硝基-1,4-苯二甲酸、3-氟基-1,2-苯二甲酸、3-氨基-1,2-苯二甲酸、3-硝基-1,2-苯二甲酸、4-溴基-1,3-苯二甲酸、4-羟基-1,3-苯二甲酸、4-氨基-1,2-苯二甲酸、4-硝基-1,2-苯二甲酸、4-磺基-1,2-苯二甲酸、4-氨基-1,3-苯二甲酸、5-溴基-1,3-苯二甲酸、5-羟基-1,3-苯二甲酸、5-氨基-1,3-苯二甲酸、5-硝基-1,3-苯二甲酸、5-乙炔基-1,3-苯二甲酸、5-氰基-1,3-苯二甲酸、5-硝基-1,3-苯二甲酸、2,5-羟基-1,4-苯二甲酸和2,3,5,6-四氟-1,4-苯二甲酸;

[0116] 经取代和未经取代的羟基苯甲酸(例如,2-羟基苯甲酸(水杨酸)、3-羟基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、2-甲基-4-羟基苯甲酸、3-叔丁基-4-羟基苯甲酸、4-乙氧基-2-羟基苯甲酸、3-氯-5-羟基苯甲酸、5-氯-2-羟基苯甲酸、3-溴-4-羟基苯甲酸、3-溴-5-羟基苯甲酸、4-溴-2-羟基苯甲酸、5-溴-2-羟基苯甲酸、2-氟-5-羟基苯甲酸、3-氟-4-羟基苯甲酸、3-氟-2-羟基苯甲酸、3-氟-5-羟基苯甲酸、2-氟-6-羟基苯甲酸、4-氟-3-羟基苯甲酸、2-氟-4-羟基苯甲酸、5-氟-2-羟基苯甲酸、2-氨基-3-羟基苯甲酸、2-氨基-5-羟基苯甲酸、3-氨基-2-羟基苯甲酸、3-氨基-4-羟基苯甲酸、3-氨基-5-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸、4-氨基-3-羟基苯甲酸、5-氨基-2-羟基苯甲酸(美沙拉嗪)、5-氨基甲基-2-羟基苯甲酸、4-甲酰基-3-羟基苯甲酸、3-甲酰基-4-羟基苯甲酸、5-(乙酰氨基)-2-羟基苯甲酸)、4-硝基-2-羟基苯甲酸、3,5-二乙基-4-羟基苯甲酸、3,5-二叔丁基-4-羟基苯甲酸、3,5-二异丙基-2-羟基苯甲酸、3,4-二甲氧基-4-羟基苯甲酸(丁香酸)、3,5-二氯-2-羟基苯甲酸、3,5-二氯-4-羟基苯甲酸、3,6-二氯-2-羟基苯甲酸、2,3-二氟-4-羟基苯甲酸、3,4-二氟-2-羟基苯甲酸、3,5-二溴-2-羟基苯甲酸、3,5-二碘-2-羟基苯甲酸、4-氨基-5-氯-2-羟基苯甲酸、3,5-二硝基-2-羟基苯甲酸、2,4,6-三溴-2-羟基苯甲酸、2,3 5,6-四氟-4-羟基苯甲酸和2,3,4,5-四氟-6-羟基苯甲酸);

[0117] 经取代和未经取代的二羟基苯甲酸(例如,2,3-二羟基苯甲酸(焦儿茶酸/hypogallic酸)、2,4-二羟基苯甲酸(β-间二羟苯甲酸)、2,5-二羟基苯甲酸(龙胆酸/氢醌羧酸)、2,6-二羟基苯甲酸(γ-间二羟苯甲酸)、3,4-二羟基苯甲酸(原儿茶酸)、3,5-二羟基苯甲酸(α-间二羟苯甲酸)、4羟基-3-甲氧基苯甲酸(香草酸)、6-甲基-2,4-二羟基苯甲酸

(orsellenic酸)、4-溴-3,5-二羟基苯甲酸、5-溴-2,4-二羟基苯甲酸、5-溴-3,4-二羟基苯甲酸、6-羧基甲基-2,3-二羟基苯甲酸、3,5-二溴-2,4-二羟基苯甲酸、3,5-二氯-2,6-二羟基苯甲酸和5-氨基-3-氯-2,4-二羟基苯甲酸);和

[0118] 经取代和未经取代的三羟基苯甲酸(例如,2,3,4-三羟基苯甲酸、2,4,5-三羟基苯甲酸、2,4,6-三羟基苯甲酸(间苯三酚羧酸)和3,4,5-三羟基苯甲酸酸(没食子酸))。

[0119] 经取代和未经取代的芳香族三甲酸(例如,1,2,3-苯三甲酸、1,2,4-苯三甲酸(偏苯三甲酸);和

[0120] 经取代和未经取代的芳香族四甲酸(例如,1,2,3,4-苯四甲酸(苯偏四甲酸)和1,2,4,5-苯四甲酸(苯均四甲酸)。

[0121] 可用于某些实施例的其它共形成物为调味酸,包含但不限于3-羟基-2-氧代丙酸;2-氧代丁酸(2-酮丁酸);3-甲基-2-氧代丁酸;3-甲基-2-氧代戊酸;4-甲基-2-氧代戊酸;和2-氧代戊二酸。额外的共形成物可具有较高的分子量,如2-氧代-3-苯基丙酸;5-氧代基辛酸;和5-氧代癸酸。

[0122] 应注意,如本文所述的某些共形成物可含有一个或多个手性中心,其可为(R)或(S)构型中的任一种,或其可包含其混合物。因此,根据本公开可提供各种非对映异构体烟碱盐、共晶体和盐共晶体。本发明包括单独地或以任何比例掺合的这类非对映异构体。如本文所述的某些共形成物可为几何异构体,包含但不限于相对双键的顺式和反式异构体。本发明包括用这类异构体制备的所有烟碱盐、共晶体和盐共晶体,所述这类异构体可呈纯异构体形式或以呈与其它异构体的掺合物提供。

[0123] 本文所述的烟碱盐、共晶体和盐共晶体通过其产生的(一或多种)方法可变化。在一些实施例中,没有溶剂(或极小量的溶剂)用于制备烟碱盐、共晶体和盐共晶体。尽管在所谓的"无溶剂"方法中,通常不使用溶剂,但是应注意可向混合物中任选地添加(通常以少量)一种或多种溶剂以促进形成烟碱盐、共晶体或盐共晶体。在某些实施例中,在不存在溶剂的情况下组合组分(即,烟碱和一种或多种共形成物)以形成浆料。包含烟碱盐、共晶体和/或盐共晶体的固体可经由常见方法(例如,过滤)从其分离。可任选地加热浆料使得烟碱和一种或多种共形成物以熔融形式相互作用以产生盐、共晶体或盐共晶体。在某些实施例中,物理方法用于组合组分(即,烟碱和一种或多种共形成物)。举例来说,烟碱和(一或多种)共形成物可机械碾磨在一起(例如,使用研钵和研杵、球磨机或振动磨机)。

[0124] 在某些实施例中,在给定溶剂(或多种溶剂)中烟碱和共形成物的组合并且蒸发所述溶剂可提供期望的烟碱盐、共晶体或盐共晶体。通常,在这类方法中,烟碱和共形成物以化学计量的量提供(即,未添加过量的烟碱或共形成物)。在这类方法中,溶剂的选择是重要的,因为其中进行反应的溶剂(或多种溶剂)可影响分子间相互作用。以可以控制的速率(例如,缓慢)完成溶剂的蒸发以促进用于表征的单一烟碱盐、共晶体或盐共晶体晶体的制备。举例来说,可历经数小时、数天、数周或数月的时程进行溶剂的蒸发。

[0125] 在一些实施例中,在给定溶剂(或多种溶剂)中烟碱和共形成物的组合并且添加非溶剂可提供期望的烟碱盐、共晶体或盐共晶体。可用于制备烟碱盐、共晶体和盐共晶体的例示性溶剂和非溶剂包括(但不限于):水、醇(例如,甲醇、乙醇、正丁醇、异丙醇)、醚(例如,二乙醚、石油醚)、乙酸乙酯、丙酮、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、烷烃(例如,戊烷、己烷、庚烷、辛烷、壬烷、环己烷)、苯、甲苯、1,4-二噁烷及其组合。在一些实施例中,可在超临界流体中制

备烟碱盐、共晶体和盐共晶体。

[0126] 在其它实施例中，可通过冷冻干燥并随后成熟烟碱和一种或多种共形成物的溶液来制备期望的烟碱盐、共晶体或盐共晶体。举例来说，可制备、冷冻和冻干溶液以去除溶剂。可然后添加成熟溶剂并且可通过常见方法(例如，过滤)获得所得固体。成熟溶剂包括(但不限于)上文提到的溶剂类型。

[0127] 在一些实施例中，制备如本文所述的烟碱盐、共晶体和盐共晶体的方法可采用过量的共形成物组分。在这类实施例中，可以有利的是，通过从其除去过量的共形成物(即，不是盐、共晶体或盐共晶体结构的一部分的那些共形成物)来纯化所得盐、共晶体或盐共晶体。

[0128] 用于可在某些实施例中适用于制备本文所述的烟碱盐、共晶体和盐共晶体的盐、共晶体或盐共晶体形成的例示性方法公开在例如Schultheiss等人的美国专利第8,513,236号；George等人的第8,470,832号；Grunenberg等人的第8,466,280号；Schultheiss等人的第8,415,507号；Childs的第8,350,085号；Hanna等人的第8,241,371号；Childs的第8,212,079号；Brittain等人的第8,173,625号；Childs的第8,163,790号；Imamura等人的第8,197,592号；Bauer等人的第8,058,437号；Blazecka等人的第7,935,817号；Almarsson等人的第7,927,613号；Childs的第7,452,555号；Molaire的第7,008,742号；Chorlton等人的美国专利申请公布第2013/0203806号；Dokou等人的第2013/0072440号；Cosgrove等人第2013/0040970号；Kruthiventi等人的第2012/0258170号；Sansone等人的第2012/0028998号；Kalofonos等人的第2012/0028930号；Gruss等人的第2012/0022117号；Childs的第2011/0257340号；Hanna等人的第2011/0251426号；Dokou等人的第2011/0236478号；Grunenberg等人的第2011/0152266号；Zaworotko等人的第2010/0204204号；Hanna等人的第2008/0280858号；Childs等人的第2007/0287194号；Zaworotko等人的第2003/0224006号；和Cima等人的第2002/0048610号中，所述所有专利以其全文引用的方式并入本文中。提供用于形成某些烟碱盐的例示性方法的其它参考文献包括M.Dezelic和B.Nikolin，“具有芳香族酸的烟碱化合物.部分II(Nicotine Compounds with Aromatic Acids.Part II.)”，Glasnik Drustva Hemicara Technol.N.R.Bosne I Hercegovine，Sarajevo，10(1961)55-62和M.Dezelic和D.Tomic，“具有芳香族酸的烟碱化合物(Nicotine Compounds with Aromatic Acids)”，Kem.Vjestnik 17(1943)：39-57，所述专利以引用的方式并入本文中。

[0129] 在一个实施例中，对于烟碱粘酸盐的制备，盐通过在无溶剂存在下组合酸和烟碱来提供。在一些实施例中，将过量的烟碱添加到反应混合物，并且有利的是，除去过量的烟碱(例如，通过真空和/或通过洗涤/过滤，如用THF、庚烷和/或EtOAc)。

[0130] 在一个实施例中，对于制备本文所述的烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的新颖多晶形式，盐通过在无溶剂存在下组合酸和烟碱来提供。举例来说，在一个实施例中，4-乙酰氨基苯甲酸悬浮于产生流动浆料所需要的最小量的烟碱中，其经搅拌/振荡形成烟碱盐。在另一实施例中，溶剂(例如，THF)用于促进盐形成。举例来说，4-乙酰氨基苯甲酸可溶解于THF中，烟碱可添加到其中，并且可搅拌/振荡所得混合物以产生盐。可除去溶剂(例如，通过蒸发)以提供期望的烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐形式。在一些实施例中，例如用THF、庚烷和/或EtOAc洗涤固体。

[0131] 在一个实施例中，对于制备本文所述的烟碱龙胆酸盐的新颖多晶形式，盐通过在无溶剂存在下组合酸和烟碱来提供。举例来说，在一个实施例中，龙胆酸悬浮于产生流动浆料所需要的最小量的烟碱中，其经搅拌/振荡以形成烟碱盐。在另一实施例中，溶剂(例如，THF)用于促进盐形成。举例来说，4-乙酰氨基苯甲酸可溶解于THF中，烟碱可添加到其中，并且可搅拌/振荡所得混合物以产生盐。可除去溶剂(例如，通过蒸发)以提供期望的烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐。在一些实施例中，例如用THF和/或庚烷洗涤固体。

[0132] 在一个实施例中，对于制备本文所述的烟碱3,5-二羟基苯甲酸，盐通过在溶剂(例如，THF或丙酮)中组合酸和烟碱来提供。举例来说，3,5-二羟基苯甲酸可溶解于THF或丙酮中，接着烟碱溶解于其中；可搅拌/振荡所得混合物以得到固体盐。可除去溶剂(例如，通过蒸发)并且任选地如上所述(例如，用庚烷)洗涤以提供期望的3,5-二羟基苯甲酸盐。在某些实施例中，这种方法提供无水形式，所述无水形式可易于转化为水合物形式，如本文所述的二水合物形式(例如，通过将无水形式暴露于提高的湿度水平，例如在25℃，96％相对湿度下暴露16h)。应理解，改变湿度、温度和时间的量可提供水合(例如，二水合)形式。

[0133] 在一个实施例中，对于制备如本文所述烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐，可在纯烟碱中制备盐(在无溶剂存在下)。在另一实施例中，可采用溶剂。举例来说，2,3-二羟基苯甲酸可溶解于THF中，接着烟碱溶解于其中；可搅拌/振荡所得混合物以得到固体盐。可除去溶剂(例如，通过蒸发)并且任选地如上所述洗涤(例如，用庚烷)以提供期望的烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐。

[0134] 在一个实施例中，对于制备本文所述的烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐形式，可在纯烟碱中制备盐(在无溶剂存在下)。在另一实施例中，可采用溶剂。举例来说，1-羟基-2-萘甲酸可溶解于THF中，接着烟碱溶解于其中；可搅拌/振荡所得混合物以得到固体盐。可除去溶剂(例如，通过蒸发)并且任选地如上所述洗涤(例如，用庚烷)以提供烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的期望的多晶结晶形式。

[0135] 理想地，单晶x-射线衍射(SCXRD)可在一些实施例中用于确定固体(即，烟碱盐、共晶体和盐共晶体)的组成。然而，合适的x-射线品质晶体不总是易于生产。因此，可使用多种其它固态光谱技术，包括(但不限于)：x-射线粉末衍射(XRPD)、拉曼光谱分析、FTIR光谱分析、振动光谱分析、偏振光显微镜检查(PLM)和固态NMR。本文所述的烟碱盐、共晶体和盐共晶体可进一步表征，例如使用如评估化学结构的^{13}C NMR和^{1}H NMR(在合适的溶剂中，例如在D_2O或DMSO-d_6中)、评估吸湿性的重力蒸汽吸附(GVS)、评估热特性的热重分析(TGA)和差示扫描量热法(DSC)和/或在合适的溶剂中评估纯度的色谱法(例如，HPLC)的这类技术。如本文所述的产品可经由卡尔费歇尔滴定(KF)进一步分析以确定含水量。

[0136] 应注意，在某些情况下，难以区分开共晶体和盐。通常，区分盐与共晶体需要质子转移的证据，这甚至用单晶x-射线衍射都无法直接识别。换句话说，区分盐与共晶体大体上需要离子相互作用的证据，与仅有非离子型相互作用相对照。因此，尽管本文所述的新颖组合物描述为盐，但是应注意在一些实施例中，可无法知道给定产品是呈盐、共晶体或盐共晶形式还是呈一些类型的中间物形式(例如，其中质子还未转移到碱性位点，但是可驻留在供体共形成物和受体之间的间隔中)存在。

[0137] 本文所述的烟碱盐、共晶体和盐共晶体可结合到包括含烟草产品的各种产品中。用于不同类型产品的烟碱盐、共晶体和盐共晶体的重要特性变化，如以下将详细讨论。

[0138] 本文所提供的烟碱盐、共晶体和盐共晶体可在一些实施例中用作制造吸烟制品中的组合物。举例来说，根据本发明制备的盐、共晶体和盐共晶体可与壳体材料混合并且作为壳体成分或作为顶部敷料施用于烟草。再者，本公开的盐、共晶体和盐共晶体可在香烟制造过程期间结合到香烟过滤嘴(例如，过滤嘴塞、包裹塞或接装纸)中或结合到香烟包裹纸中，优选在内表面上。参见，例如Dube等人的美国专利公布第2012/0192880号中阐述的与吸烟制品中使用的烟草分离物有关的描述和参考文献，其以引用的方式并入本文中。代表性烟草掺合物、非烟草组分和由其制造的代表性香烟还阐述于上文提到的Dube等人的参考文献中。

[0139] 通常，结合到吸烟制品中的烟碱盐、共晶体或盐共晶体的量为足以在由其产生的主流烟雾中提供期望量的游离烟碱的量。举例来说，在一些实施例中，吸烟制品可提供量为约0.1mg到约10mg、约0.5mg到约9mg或约1mg到约8mg的烟碱。因此，结合到吸烟制品中的烟碱盐、共晶体或盐共晶体的量可为例如足以在制品使用时产生这些量的烟碱的量。

[0140] 参考图19，示出呈香烟形式并且具有吸烟制品的某些代表性组分的吸烟制品10，所述吸烟制品可含有本发明的制剂。香烟10包括含于环绕包裹材料16中的可吸食填充物材料(例如，约0.3g到约1.0g的可吸食填充物材料如烟草材料)的装料或卷的大体上圆筒形棒12。棒12通常称为“烟丝条”。烟丝条12的末端开放以暴露可吸食的填充材料。香烟10示出为具有一个任选的施用于包裹材料16的条带22(例如，包括成膜剂(如淀粉、乙基纤维素或海藻酸钠)的印刷涂层)，并且所述条带以与香烟的纵轴横切的方向围绕香烟条。条带22可印刷在包裹材料的内表面上(即，面向可吸食的填充材料)，或不太优选地印刷在包裹材料的外表面上。

[0141] 在烟丝条12的一端为燃烧端18，并且在嘴端20安置过滤嘴元件26。过滤嘴元件26与烟丝条12的一端相邻安置，使得过滤嘴元件与烟丝条以端对端关系轴向对准，优选彼此邻接。过滤嘴元件26可具有大体上圆柱形形状，并且其直径可实质上等于烟丝条的直径。过滤嘴元件26的末端允许空气和烟雾从其通过。

[0142] 通风或空气稀释的吸烟制品可设置有任选的空气稀释构件，如一系列穿孔30，其中的每一个延伸穿过倾斜材料和包裹塞。任选的穿孔30可通过本领域的技术人员的已知的不同技术制造，如激光穿孔技术。可替代地，可使用所谓的离线空气稀释技术(例如，通过使用多孔纸张包裹塞和预先打孔的接装纸)。本发明的盐可结合在吸烟制品组分的任一种组分内，包括(但不限于)作为烟草装料的组分、作为包裹纸的组分(例如，包括在纸内或涂在纸张的内部或外部上)、作为粘合剂、作为过滤嘴元件组分和/或在位于吸烟制品的任何区域中的胶囊内。

[0143] 烟碱、共形成物组分(或多种组分)和其任何降解产物从烟碱盐、共晶体或盐共晶体中释放的温度可为烟制品上下文中的相关考虑因素。通常重要的是，在吸烟制品的燃烧温度下烟碱从盐、共晶体或盐共晶体(即，烟碱传递到主流烟雾并且传送到用户)中释放。在一些实施例中，也可重要的是确保某些不期望的共形成物和/或其降解产物不转移到主流烟雾(并且传送到用户)。根据盐、共晶体或盐共晶体在吸烟制品内的特定位置，相关温度可稍微变化。举例来说，在某些实施例中，吸烟制品燃烧的温度(并因此盐曝露于其的温度)在吸烟制品的某些区域中可在包括约100℃和约500℃之间的至少约100℃、至少约200℃或至少约500℃之间并且在吸烟制品的其它区域中在约600℃和约900℃之间。这些考虑因素可

影响对适合于特定应用的盐、共晶体或盐共晶体的选择。

[0144] 在其它实施例中，本文公开的烟碱盐、共晶体和盐共晶体可结合在无烟烟草产品内。根据本发明的代表性无烟烟草组合物可具有不同类型的格式和构型，并且因此，组合物的特性、性质、状态、一致性、形状、形式、大小和重量可变化。在一些实施例中，本文公开的烟碱盐、共晶体和盐共晶体可结合到无烟烟草产品中，如松散湿鼻烟(例如，小鼻烟)；松散干燥鼻烟；咀嚼烟草；粒化烟草块；挤压或成型烟草条、块、棒、圆筒或棍；精细粉碎的碾磨粉末；粉末状块和组分的精细粉碎或研磨的聚结物；片状块；模制模制块；胶；带状膜卷；可易于溶于水或分散于水中的膜或条；可熔组合物；口含片；锭剂；和具有外壳和内部区域的胶囊状材料。代表性组合物的形状可大体上为球形、圆筒形(例如，扁平盘的一般形状到相对较长细长棒的一般形状范围内)、螺旋形、近椭圆形、方形、矩形等；或者组合物可具有珠粒的形式、粒状粉末、结晶体粉末、胶囊、膜、条、胶凝等。组合物的形状可类似于产品的多种丸剂、片剂、口含片、胶囊以及囊片类型。不同类型的无烟烟草产品被描述或提及于Duggins等人的美国专利公布第2013/0206150号；Holton,Jr.的第2013/0074855号；Cantrell等人的第2012/0118310号；Cantrell等人的第2012/0138073号；Cantrell等人的第2012/0138074号；和Dube等人的第2012/0152265号中，所述专利均以引用的方式并入本文中。

[0145] 参考图20，示出了包含根据本公开的一种或多种烟碱盐、共晶体或盐共晶体的烟草产品的代表性小鼻烟类型。具体来说，图20示出具有含有无烟烟草组合物44的水可渗透外袋42的无烟烟草产品40。烟草产品组分中的任一项可包含根据本公开的一种或多种烟碱盐、共晶体或盐共晶体(例如，小袋衬套的内部或外部或其中含有无烟烟草组合物的部分)。

[0146] 本文所述的盐、共晶体和盐共晶体可结合到其中的其它例示性无烟烟草产品可具有胶、口含片、片剂、微药片或其它片剂型产品的形式。参见，例如阐述在如下专利中的含烟碱的口含片类型、口含片制剂、口含片格式和构型、口含片特性和用于配制或制造口含片的技术：Shaw的美国专利第4,967,773号；Acharya的第5,110,605号；Dam的第5,733,574号；Santus的第6,280,761号；Andersson等人的第6,676,959号；Wilhelmsen的第6,248,760号；和第7,374,779号；Holton,Jr.的美国专利公布第2013/0074855号和第2013/0078307号；Wilhelmsen的第2001/0016593号；Liu等人的第2004 0101543号；Mcneight的第2006/0120974号；Chau等人的第2008/0020050号；Gin等人的第2009/0081291号；和Axelsson等人的第2010/0004294号；和Holton,Jr.的第2013/0312774号，所述所有专利以引用的方式并入本文中。

[0147] 包含本文所述的烟碱盐、共晶体或盐共晶体中的一种或多种的无烟烟草产品的一个代表性类型为糖锭，例如如大体上描述在Holton,Jr.的美国专利申请公布第2013/0312774号、第2013/0074856号和第2013/0074855号，所有专利均以引用的方式并入本文中。这类口含片可包含除一种或多种烟碱盐、共晶体或盐共晶体以外的大部分一种或多种糖醇(例如，异麦芽糖和麦芽糖醇糖浆)，例如以至少约50重量％、至少约70重量％、至少约80重量％或至少约90重量％的量。在这类口含片产品中备受关注的其它成分包括(但不限于)盐(例如，NaCl)、甜味剂(例如，蔗糖素)和一种或多种调味剂。

[0148] 结合在无烟烟草组合物内的烟碱盐、共晶体或盐共晶体的量可变化并且可部分取决于特定类型的无烟烟草组合物。清晰地，以待结合在产品内的给定烟碱盐、共晶体或盐共晶体的量将取决于产品的期望烟碱含量并且可基于共形成物的质量和盐、共晶体或盐共晶

体的化学计量计算。例示性量包括约0.1重量%的可消耗材料到约10重量%的可消耗或可吸入材料。举例来说，对于口含片，烟碱盐、共晶体或盐共晶体的量为产品的至少约0.5重量%，大体上为至少约1重量%，常常为至少约1.5重量%，常常为至少约2重量%，常常为至少约2.5重量%并且经常为至少约3重量%，例如为产品的约0.5重量%到约10重量%，包括约1重量%到约5重量%。烟碱盐、共晶体或盐共晶体的量可基于口含片中期望的烟碱含量测定。

[0149] 各种其它物质可添加到包含本发明的烟碱盐、共晶体或盐共晶体的无烟烟草组合物中。举例来说，在某些实施例中，将赋形剂如用于活性成分的填料或载体(例如，聚卡波非钙、微晶纤维素、羟基丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、玉米淀粉、二氧化硅、碳酸钙、乳糖和包括马铃薯淀粉、玉米淀粉等的淀粉)、增稠剂、成膜剂和粘合剂(例如，羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、阿拉伯胶、海藻酸钠、阿拉伯树胶、卵磷脂、黄原胶和明胶)、抗粘剂(例如，滑石)、助滑剂(例如，胶态二氧化硅)、保湿剂(例如，丙三醇)、防腐剂和抗氧化剂(例如，苯甲酸钠和抗坏血酸基棕榈酸盐)、表面活性剂(例如，聚山梨醇酯80)、染料或颜料(例如，二氧化钛或D&C黄10号)和润滑剂或加工助剂(例如，硬脂酸钙或硬脂酸镁)添加到组合物中。其它例示性成分类型包括盐(例如，氯化钠、氯化钾、柠檬酸钠、柠檬酸钾、乙酸钠、乙酸钾等)、天然甜味剂(例如，果糖、蔗糖、葡萄糖、麦芽糖、香草精、乙基香草醛葡糖苷、甘露糖、半乳糖、乳糖等)、人造甜味剂(例如，蔗糖素、糖精、阿斯巴甜糖、乙酰磺胺酸钾、纽甜等)、pH调节剂或缓冲剂(例如，金属氢氧化物，优选碱金属氢氧化物如氢氧化钠和氢氧化钾，和其它碱金属缓冲剂如金属碳酸盐，优选碳酸钾或碳酸钠或金属碳酸氢盐如碳酸氢钠等)、发泡材料如某些酸/碱组合、口腔护理添加剂(例如，百里香油、桉油和锌)、防腐剂(例如，山梨酸钾等)、糖浆(例如，蜂蜜、高果糖玉米糖浆等)及其混合物。在某些实施例中，无烟烟草组合物可包括脂质组分，其提供在口腔中熔融(相较于仅溶解)的可熔组合物，如Cantrell等人的美国专利公布第2012/0037175号中阐述的组合物，其以引用的方式并入本文中。可包括在本文公开的无烟烟草产品内的例示性包封添加剂描述在例如Atchley的WO 2010/132444中，其先前已经以引用的方式并入本文中。另外参见，无烟烟草成分阐述在Hunt等人的美国专利公布第2012/0055494号和Byrd等人的美国专利公布第2012/0199145号中，其以引用的方式并入本文中。

[0150] 用于调配和制造无烟烟草产品的方式和方法可变化。包括本文所述的烟碱盐、共晶体或盐共晶体的成分可通过如挤压、压缩、模制、喷涂等技术组合并并且加工成期望的组合物。应注意，以上对于电子吸烟制品提到的某些考虑因素在无烟烟草产品的上下文中是相关的。举例来说，可用于无烟烟草产品的烟碱盐、共晶体或盐共晶体在给定温度下不必转移成浮质形式。在无烟烟草产品中，主要考虑因素为当无烟烟草产品放入用户口中时(即，在无烟烟草产品驻留在用户口中期间的一些点时)，其中含有的烟碱盐、共晶体或盐共晶体可提供烟碱。因此，可用于一种类型烟草产品的某些烟碱盐、共晶体或盐共晶体不可用于其它烟草产品。

[0151] 在某些实施例中，根据本公开提供的烟碱盐、共晶体和盐共晶体结合在电子吸烟制品内。结合根据本公开的烟碱盐、共晶体或盐共晶体的电子吸烟制品200的例示性实施例示出在图21中。如其中所示，控制主体202可由外壳201形成，所述外壳可包括控制组件206、流量传感器208、电池210和LED 212。电子吸烟制品还可包含筒柱204，所述筒柱可以由包围

贮存器244的外壳203形成，所述贮存器与输送元件236流体连通，所述输送元件适合于将储存在贮存器中的浮质前体组合物芯吸或以其它方式输送到加热器234(例如，可围绕至少一部分输送元件卷绕的电阻加热丝)。例示性贮存器和输送元公开在Chapman等人的美国专利公布第2014/0261487号中，并且例示性加热器公开在Ward等人的美国专利公布第2014/0157583号中，所述专利的公开内容以引用的方式并入本文中。开口228可在其嘴端205处存在于筒柱外壳203中以允许所形成的浮质从筒柱204离开。这类组分代表了可存在于控制主体和/或筒柱中的的组分且并不旨在限制本发明所涵盖的组分的范围。

[0152] 筒柱204可适合于经由控制主体突起件224与筒柱接收座240之间的压配接合来接合控制主体202。这类接合可促进控制主体202与筒柱204之间的稳定连接，以及建立在控制主体中的电池210和控制组件206与筒柱中的加热器234之间的电连接。还涵盖其它类型的连接(例如，螺纹连接)。电子吸烟制品200可经调适用于进风口，其可提供于如例如DePiano等人的美国专利公布第2014/0261408号中所描述的耦合器中，所述专利的全部内容以引用的方式并入本文中。筒柱204还可包括一个或多个电子组件250，所述一个或多个电子组件可包括IC、存储器组件、传感器等。电子组件250可适合于与控制组件206通信以便提供输入。参见，例如Sears等人的美国专利公布第2014/0096781号和Ampolini等人的第2014/0096782号，所述专利的公开内容以其全文引用的方式并入本文中。

[0153] 电子吸烟制品可涵盖适用于形成电子浮质递送装置的组件的多种组合。例如参考以下各项：Sebastian等人的美国专利公布第2014/0000638号中公开的用于可控制传送多种可雾化材料的贮存器和加热器系统；Collett等人的美国专利公布第2014/0060554号中公开的微型加热器；如Griffith,Jr.等人的美国专利公布第2013/0255702号公开的碳基筒柱和其组件；如Chang等人的美国专利公布第2014/0060555号中公开的单次使用式筒柱；如Sears等人的美国专利公布第2014/0209105号中公开的浮质前体输送元件；充电组件，如Novak,III等人的美国专利公布第2014/0261495号中公开的接合器；如Galloway等人的美国专利公布第2015/0020825号中公开的振动组件；和如Peckerar等人的美国专利公布第2010/0028766号中公开的电池。

[0154] 浮质前体组分和制剂的代表性类型还阐述并表征在Robinson等人的美国专利第7,217,320号和Zheng等人的美国专利公布第2013/0008457号；Chong等人的第2013/0213417号；Collett等人的第2014/0060554号；Lipowicz等人的第2015/0020823号；和Koller的第2015/0020830号以及Bowen等人的第WO 2014/182736号，所述专利的公开内容以引用的方式并入本文中。可采用的其它浮质前体包括已经结合在R.J.Reynolds蒸汽公司的VUSE®产品、Lorillard技术公司的BLU™产品、Mistic Ecigs的MISTIC MENTHOL产品由CN创意有限公司的VYPE产品中的浮质前体。可从Johnson Creek Enterprises LLC购买的电子香烟的所谓的“烟汁”也是合乎需要的。

[0155] 在某些实施例中，浮质前体包含如本文中所公开的烟碱盐、共晶体或盐共晶体。在一个实施例中，浮质前体组合物可包含例如多元醇(例如，丙三醇、丙二醇或其组合)、水、如本文所述的烟碱盐、共晶体或盐共晶体以及调味剂(例如，薄荷醇)。例示性调味剂包括香草醛、乙基香草醛、奶油、茶、咖啡、水果(例如，苹果、樱桃、草莓、桃和橘调味剂，包括酸橙和柠檬)、枫树、薄荷醇、薄荷、胡椒薄荷、留兰香、冬青、肉豆蔻、丁香、薰衣草、小豆蔻、姜、蜂蜜、茴香、鼠尾草、肉桂、檀香木、茉莉、卡藜、可可、甘草、和具有传统地用于对香烟、雪茄和烟袋

烟草进行调味的类型和特性的调味剂和调味剂包。还可以采用糖浆，如高果糖玉米糖浆。调味剂还可包括酸性或碱性特性(例如，有机酸，如乙酰丙酸、琥珀酸和丙酮酸)。代表类型的浮质前体组合物阐述在以下文献中：Sensabaugh，Jr.等人的美国专利第4,793,365号；Jakob等人的美国专利第5,101,839号；Zheng等人的美国专利公布第2013/0008457号；以及关于加热代替燃烧烟草的新香烟原型的化学和生物学研究(Chemical and Biological Studies on New Cigarette Prototypes that Heat Instead of Burn Tobacco)，《R.J.雷诺烟草公司专论(R.J.Reynolds Tobacco Company Monograph)》(1988)。所有前述文献的公开内容均以其全文引用的方式并入本文中。

[0156] 一种或多种酸组分可包括在浮质前体内，例如，以修饰浮质前体和由其产生的浮质的感觉特性。有机酸具体地可结合到浮质前体中以影响风味、感觉和/或烟碱的感官性质。这类有机酸可以大于与烟碱等摩尔到小于与烟碱等摩尔(以总有机酸含量计)的范围内的变化量包括于具有烟碱的浮质前体中。可根据这类实施例使用一系列有机酸，例如，如在Perfetti，Beitrage Tabakforschung Int.，12，43-54(1983)中阐述，其以引用的方式并入本文中。可用的某些例示性有机酸包括(但不限于)这类酸，如酒石酸、抗坏血酸、富马酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、天冬氨酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、N-乙酰基-4-氨基水杨酸、对甲苯磺酸、丁二酸、丙酮酸、甲酸、乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、α-甲基丁酸、2-酮丁酸、异戊酸、β-甲基戊酸、己酸、2-糠酸、苯乙酸、庚酸、辛酸、壬酸、草酸、丙二酸、乙醇酸、乙酰丙酸、4-氨基苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、3-羟基苯甲酸、2,5-二羟基苯甲酸、2,3-二羟基苯甲酸、2,4-二羟基苯甲酸、3,4-二羟基苯甲酸、香草酸、粘酸、环己胺磺酸、苯磺酸、2-羟基乙磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、酮戊二酸、D-葡糖醛酸、马来酸、谷氨酸、L-焦谷氨酸、烟碱酸、异烟酸、没食子酸、邻苯二甲酸、杏仁酸、马尿酸、肉桂酸、己二酸、乳清酸、山梨酸、氯贝酸、牛磺酸以及两种或更多种这类有机酸的组合。通过使用烟碱盐、共晶体或盐共晶体代替烟碱，可以在某些实施例中减少和或消除有利地结合在浮质前体内的酸的量。

[0157] 吸烟制品内使用的浮质前体组合物的量使得制品展现可接受的感觉和感官性质和期望的性能特性。举例来说，高度优选的是，可采用充分的浮质前体组合物组分(如丙三醇和/或丙二醇)以便实现产生在许多方面类似烟草烟雾外观的可见主流浮质。通常，结合到吸烟制品中的浮质产生材料的量在约1.5g或更少、约1g或更少或约0.5g或更少的范围内。浮质前体组合物的量可取决于如每个吸烟制品所用筒柱所期望的喷烟的数目等因素。需要浮质产生组合物不引入显著程度的不可接受的异味、蒙嘴感或显著不同于通过燃烧烟草去筋烟叶产生主流烟雾的传统类型的香烟的整体感觉。具体的浮质产生材料和贮存器材料的选择、所用那些组分的量和所用烟草材料的类型可变化以便控制通过吸烟制品产生的主流浮质的整体化学组成。

[0158] 通常结合到电子吸烟制品的浮质前体中的烟碱的量为足以在由其产生的浮质中提供期望量的游离烟碱的量。举例来说，在制品上每次喷烟，制品可提供量为约0.01mg到约0.5mg、约0.05mg到约1mg、约0.08mg到约0.5mg、约0.1mg到约0.3mg或约0.15mg到约0.25mg的烟碱。因此，结合到浮质前体中的烟碱盐、共晶体或盐共晶体的量可例如为在使用制品时足以产生这些量的烟碱的量。

[0159] 当本文所述的烟碱盐、共晶体或盐共晶体用于电子吸烟制品时，烟碱从盐、共晶体或盐共晶体中释放为浮质形式的温度为重要的考虑因素。通常重要的是，在电子吸烟制品

的运行温度下烟碱从盐、共晶体或盐共晶体中释放(即,烟碱传递到浮质形式)。尽管不旨在成为限制,但是电子吸烟制品的例示性操作温度在约100℃到约500℃的范围内(例如,约120℃到约300℃)。因此,用于结合到这类产品中的适当烟碱盐、共晶体或盐共晶体的选择可部分取决于烟碱与共形成物之间的键的特性和盐、共晶体或盐共晶体的挥发性。举例来说,烟碱柠檬酸盐对于电子吸烟制品来说可不是良好的盐,因为其不具有充分的挥发性。

[0160] 此外,在一些实施例中,其中共形成物组分(或多种组分)从烟碱盐、共晶体或盐共晶体中释放的温度可为相关的考虑因素。由于对于存在于浮质中(并且传送到用户)的某些共形成物(例如,某些酸)而言可不是有利的,但是考虑其中不仅烟碱,而且烟碱盐、共晶体或盐共晶体的共形成物传递到浮质形式的温度是重要的。在其它实施例中,给定烟碱盐、共晶体或盐共晶体的(一或多种)共形成物可理想地含于浮质中并理想地传送到用户。在这类情况下,可有利的是确保这类(一或多种)共形成物在电子吸烟制品的使用温度下是充分挥发的。另外,在对于特定应用的产品制备和选择期间,还应该评估并考虑经由将烟碱盐、共晶体或盐共晶体加热到相关温度(即,电子吸烟制品的典型的运行温度)产生的任何降解产物。具体来说,在某些实施例中,应该评估并考虑经由将烟碱盐、共晶体或盐共晶体加热到相关温度产生的酸降解产物。

[0161] 因此,在某些实施例中,制备本文所述的烟碱盐、共晶体或盐共晶体之后,分析它们以评估烟碱和/或共形成物和/或其降解产物是否从浮质前体转移到浮质。可例如通过从浮质收集的冷凝物的高效液相色谱和/或气相色谱进行这类分析。评估烟碱和/或共形成物和/或其降解产物的存在和量以确定给定盐、共晶体或盐共晶体是否为用于结合在电子吸烟制品内的良好候选物。

[0162] 在更进一步的实施例中,本文公开的烟碱盐、共晶体和/或盐共晶体可结合在医药产品内。举例来说,烟碱盐、共晶体或盐共晶体可用作用于含烟碱的医药产品中烟碱(或除此之外)的替代物。响应于对一种或多种类型的烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)的刺激,这类产品可用于治疗各种病症、疾病和失调症。产品可用于治疗已经报导通过使用或施予烟碱作为nAChR促进剂可治疗的那些类型的病症、疾病和失调症。由此,产品可用于治疗各种CNS病症、疾病和失调症,并且组合物还可用作戒烟助剂(即,作为NRT的组分)。呈现的烟碱的组合量(包括呈现为盐、共晶体和/或盐共晶形式的烟碱以及任选地任何一种或多种其它形式的烟碱)优选为可有效治疗受试者或患者遭受的病症、疾病或失调症中的一些症状或防止出现症状。可被治疗的例示性病症、疾病或失调症包括认知障碍如阿尔茨海默病和注意缺陷障碍、精神分裂症、帕金森病、图雷特综合症、溃疡性结肠炎、干眼疾病、高血压、抑郁、膀胱过动症、肥胖、七年痒/疥疮和痔疮。这类产品还可发现用作减少紧张或疼痛的治疗和/或用作戒烟助剂。

[0163] 医药产品的形状可类似于传统上已经用于施予医药类型产品的各种丸剂、片剂、口含片、胶囊、囊片、小袋和胶类型的产品。代表性组合物的一般性质可为感觉软或硬的或者中度柔软度或硬度;并由此,组合物可被认为是韧性、柔性、耐咀嚼、弹性、脆性的等。含有如本文所提供的烟碱盐、共晶体或盐共晶体的医药产品不限于口服产品,并且作为乳霜(包括药膏、软膏和膏体)、液体(例如,喷雾剂或灌肠剂)等的这类组合物都涵盖在本发明中。此外,本文公开的烟碱盐、共晶体和盐共晶体还可结合在用于传送的各种装置内,如吸入器(例如,定量吸入器、干粉吸入器和喷雾器)。根据本发明的医药产品可含有除如本文所述的

烟碱盐、共晶体和/或盐共晶体以外的一种或多种医药学上可接受的组分，例如赋形剂(例如，盐、甜味剂、填料、调味剂、抗粘剂、助滑剂、防腐剂和抗氧化剂、表面活性剂、染料或颜料、润滑剂和/或加工助剂)。

[0164] 本书面申请关注新颖烟碱盐、共晶体和盐共晶体的结合。然而，应注意，在一些实施例中，已知的烟碱盐可用于本文公开的组合物以提供新颖组合物和/或结合这类组合物的新颖产品。举例来说，尽管不旨在成为限制，但已知的盐如烟碱L-苹果酸盐(CAS RN 253180-13-1)、烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐(CAS RN 110441-65-1)、烟碱3-羟基苯甲酸(CAS RN 1644394-41-1，例如公开在国际申请公布第WO2015/006652号中)、烟碱2,5-二羟基苯甲酸(CAS RN 6012-21-1)、烟碱4-氨基水杨酸盐(1-羟基-4-氨基苯甲酸盐)(CAS RN 20334-41-2)、烟碱水杨酸盐(2-羟基苯甲酸盐)(CAS RN 29790-52-1)、烟碱邻苯二甲酸盐(1,2-苯二羧酸盐)(CAS RN 88660-55-3)、烟碱N-乙酰基-4-氨基水杨酸盐(N-乙酰基-2-羟基-4-氨基苯甲酸盐)(CAS RN 900789-26-6)和/或烟碱二-L-(+)-酒石酸盐二水合物(CAS RN 6019-06-3)可用于本文公开的组合物和产品中。

[0165] 还要注意，尽管本书面申请关注烟碱盐、共晶体和盐共晶体的形成和此形成的烟碱盐、共晶体和盐共晶体结合到各种产品中，但是在一些实施例中，可以原位形成这类烟碱盐、共晶体和盐共晶体。举例来说，烟碱可与本文广泛所述的一种或多种共形成物和任选地其它组分(例如，通常含于以待形成的产品中的那些类型的组分)组合，并且烟碱盐、共晶体或盐共晶体原位形成。换句话说，尽管对于本文公开的原因其常常是有利的，但是在引入到产品中之前，在所有实施例中不需要对烟碱盐、共晶体或盐共晶体进行分离和/或纯化。

[0166] 举例来说，在一个实施例中，电子吸烟物品制品的浮质前体可通过将烟碱盐、共晶体或盐共晶体与期望的浮质前体组分(例如，载体和调味剂)混合来制备或者可通过将烟碱、共形成物(例如，酸)与期望的浮质前体组分混合来制备。参见，例如在Ploom有限公司的国际申请公布第WO2014/182736号中的将某些盐结合到浮质装置中的方法，所述申请以引用的方式并入本文中。

[0167] 本发明的各方面由以下实例更完全地示出，阐述其以示出本发明的某些方面并且不视为限制本发明。

[0168] 实验

[0169] 综述

[0170] X-射线粉末衍射(XRPD)

[0171] 使用Cu Kα辐射(40kV，40mA)、自动XYZ载物台、用于样品自动定位的激光视频显微镜和HiStar 2维区域检测器在Bruker AXS C2GADDS衍射仪上采集X-射线粉末衍射图。X-射线光学件由与0.3mm针孔准直器耦合的单一Göbel多层反射镜组成。使用认证标准NIST 1976刚砂(平板)进行每周一次性能检查。束发散度(即，在样品上的X-射线束的有效尺寸)为约4mm。θ-θ连续扫描模式可采用提供3.2°至29.7°的有效2θ范围的20cm样品-检测器距离。通常，样品暴露于X-射线束120秒。用于数据采集的软件为用于XP/2000 4.1.43的GADDS并且使用Diffrac Plus EVA v13.0.0.2或v15.0.0.0分析并且呈现数据。

[0172] 在不研磨的情况下以粉末的平板样本形式制备在环境条件下运行的样品。将约1mg至2mg样品轻轻按压在载玻片上以获得平坦表面。将在非环境条件下运行的样品安装在具有热传导化合物的硅晶片上。在开始数据采集之前，样品以20℃/min的速率加热到适当

温度，并随后保持等温1分钟。

[0173] 单晶X-射线衍射(SCXRD)

[0174] 在配备有牛津Cryosystems Cobra冷却装置的牛津衍射超新星双源(Oxford Diffraction SupernovaDual Source)(Cu at Zero)Atlas CCD衍射仪上采集数据。使用CuKα辐射采集数据。结构通常使用SHELXS或SHELXD程序中任一者来求解并且被Bruker AXS SHELXTL程序组(V6.10)的部分的SHELXL程序优化。除非另外说明，否则附接到碳原子的氢原子在几何学上放置并且允许用运行各向同性位移参数优化。附接到杂原子的氢原子位于差值傅里叶合成中并且允许用各向同性位移参数自由地优化。

[0175] 实例1.烟碱与粘酸的盐

[0176] 首先进行筛选实验以评估用于形成粘酸的盐的无溶剂方法。将所需要量的粘酸(相对于100μL烟碱)称重到HPLC小瓶中。使(S)-烟碱分配到每个小瓶中并且使小瓶在室温下振荡三天。对固体进行取样并且通过XRPD表征。如表1所示，XRPD分析结果指示在小瓶中形成的固体包括指示形成粘酸盐的新结晶相形式。

[0177] 表1.烟碱粘酸盐的XRPD分析

[0178]

化学计量（烟碱:粘酸）	产品的形式	XRPD分析的结果
2:1	固体	输入投入酸+新峰
1:1	固体	输入投入酸+新峰
1:2	固体	输入投入酸+新峰

[0179] 接下来进行各种筛选实验以评估用于制备烟碱的粘酸盐的替代方式，因为发现在纯烟碱中制成浆料方法对于较大规模的重复来说具有挑战性。

[0180] 进行实验以经由水的缓慢蒸发评估粘酸盐的制备。将(S)-烟碱(100μL)与足够的粘酸一起分配到HPLC小瓶中以制备具有2:1、1:1和1:2比率烟碱:粘酸的盐。以100μL等分试样添加水直到获得澄清溶液或者已经添加2000μL之后。在添加100μL水之后2:1烟碱:粘酸的混合物产生澄清溶液；然而，未分离固体。1:1和1:2烟碱:粘酸的混合物难溶于水并且甚至在添加2000μL水之后并未产生澄清溶液，并且这些实验被放弃。

[0181] 进行实验以经由抗溶济介导的盐形成来评估粘酸盐的制备。将1当量的粘酸(相对于100μL烟碱)添加到HPLC小瓶中并且将(S)-烟碱(100μL)分配到小瓶中。以1mL等分试样添加乙醇直到获得澄清溶液或者已经添加5mL之后。甚至在添加5mL乙醇之后混合物并未产生澄清溶液，并且此实验被放弃。

[0182] 进行实验以评估在四氢呋喃(THF)中粘酸盐的制备。制备粘酸在THF中的饱和溶液并且在使用之前过滤。将此储备溶液的部分(2mL)添加到三个单独的HPLC小瓶中的每个小瓶中并且将给定量的(S)-烟碱分配到每个小瓶中(25μL、50μL或100μL)。使小瓶在室温下振荡三天并且所有的三个小瓶含有澄清溶液。使溶液冷却到4℃，维持24小时并使其蒸发。没有固体形成。

[0183] 额外试图由乙醇/水和异丙醇/水体系制备粘酸盐的额外尝试失败，也是由于酸的较差溶解度。由DMSO/抗溶济体系制备粘酸盐的尝试也未能产生固体粘酸盐。

[0184] 因此，为较大规模的制备烟碱粘酸盐，将粘酸(5.2g，25mmol)悬浮于(S)-烟碱(10mL)中并且在室温下在氩气下搅拌过夜。向所得的胶质混合物中再添加10mL烟碱并且将

混合物再搅拌60h。在混合物中形成的固体通过过滤分离、用冷THF和庚烷洗涤并干燥。固体在室温下在氩气下在乙酸乙酯中进一步制成浆料，维持50小时，通过过滤分离，用乙酸乙酯和庚烷洗涤并且干燥以得到粉红色固体(7.21g，94.2％产率)。

[0185] 通过包括XRPD的各种技术分析固体，并且XRPD的图示出在图1中。对于烟碱粘酸盐的XPRD的代表性峰列表提供在表2中。

[0186] 表2.烟碱粘酸盐的XPRD峰列表

文字说明	角度（2-θ°）	d值（埃）	强度（计数值）	强度（%）
7.072 °	7.072	12.48977	140	3.2
7.985 °	7.985	11.0628	1106	25.5
10.879 °	10.879	8.12588	1340	30.9
12.543 °	12.543	7.05143	106	2.4
13.028 °	13.028	6.78977	234	5.4
13.807 °	13.807	6.4084	349	8.1
14.289 °	14.289	6.19336	2315	53.4
15.009 °	15.009	5.89798	2642	61
15.449 °	15.449	5.73081	2974	68.6
15.851 °	15.851	5.5866	1487	34.3
16.834 °	16.834	5.26237	1121	25.9
17.237 °	17.237	5.14037	811	18.7
18.163 °	18.163	4.88041	426	9.8
19.660 °	19.66	4.51189	4333	100
19.930 °	19.93	4.45142	1130	26.1
20.412 °	20.412	4.34734	3905	90.1
21.287 °	21.287	4.17062	404	9.3
21.714 °	21.714	4.08949	1391	32.1
22.141 °	22.141	4.01166	1737	40.1
22.455 °	22.455	3.95618	1021	23.6
22.796 °	22.796	3.89791	805	18.6
22.986 °	22.986	3.86611	920	21.2
23.870 °	23.87	3.72488	1759	40.6
24.614 °	24.614	3.61396	437	10.1
25.149 °	25.149	3.53815	130	3
25.642 °	25.642	3.47127	209	4.8
26.135 °	26.135	3.4069	714	16.5
26.874 °	26.874	3.31492	554	12.8
27.212 °	27.212	3.27449	417	9.6
27.558 °	27.558	3.23418	707	16.3
27.833 °	27.833	3.20282	423	9.8
28.202 °	28.202	3.16177	598	13.8
28.657 °	28.657	3.11256	256	5.9
29.237 °	29.237	3.05217	1221	28.2
29.498 °	29.498	3.02568	739	17.1
30.001 °	30.001	2.9761	1233	28.5
30.800 °	30.8	2.90074	1841	42.5
31.855 °	31.855	2.807	551	12.7
32.525 °	32.525	2.75068	185	4.3
32.810 °	32.81	2.72747	265	6.1
33.216 °	33.216	2.69505	306	7.1
33.611 °	33.611	2.66427	243	5.6
34.144 °	34.144	2.62388	504	11.6
34.499 °	34.499	2.59766	597	13.8
34.999 °	34.999	2.56169	629	14.5
35.577 °	35.577	2.52142	290	6.7

[0188]

文字说明	角度（2-θ°）	d值（埃）	强度（计数值）	强度（%）
36.132°	36.132	2.48392	282	6.5
36.724°	36.724	2.44524	506	11.7
37.341°	37.341	2.40627	533	12.3
37.756°	37.756	2.38072	1127	26
39.373°	39.373	2.28663	353	8.1
39.853°	39.853	2.26015	379	8.7
40.383°	40.383	2.23171	311	7.2
41.002°	41.002	2.19948	344	7.9
41.326°	41.326	2.18297	291	6.7
41.681°	41.681	2.1652	275	6.3
41.873°	41.873	2.15568	315	7.3

[0189] 样品通过如下方法进一步分析，包括如图2所示的^{1}H NMR(指示固体由0.72当量的酸组成-此形式的实际的化学计量是未知的)；PLM(指示不规则的双折射粒子，通常<10μm)；TGA(指示在多个未解析步骤中从25℃至260℃有91％质量损失)；DSC(指示在123℃处的尖锐的吸热起点(73J/g)和在133℃处的宽的吸热起点(27J/g))；和GVS(指示在0-90％RH下60％的水吸收，尽管实际的水吸收可能更高，因为在90％RH下尚未达到平衡)。固体具有相当高的吸湿性。

[0190] 实例2.烟碱与4-乙酰氨基苯甲酸的盐

[0191] 首先进行筛选实验以评估用于形成4-乙酰氨基苯甲酸的盐的无溶剂方法。将4-乙酰氨基苯甲酸(111mg)悬浮于产生流动浆料所需要的最小量的(S)-烟碱中(400μL)。使浆料在室温下振荡48小时。所得白色粉末状固体通过过滤分离并且取样并通过XRPD表征，所述XRPD指示新的结晶形式。

[0192] 接下来进行筛选以评估用于制备烟碱的4-乙酰氨基苯甲酸盐的替代方式，因为发现在纯烟碱中制成浆料方法对于较大规模的重复来说具有挑战性。

[0193] 进行实验以评估用于形成4-乙酰氨基苯甲酸的盐的溶剂基方法。将4-乙酰氨基苯甲酸溶解于最小量的THF(400μL)中并且添加(S)-烟碱(1当量)。盖上所述溶液并且在室温下静置过夜，然后在4℃下静置24小时并且在-18℃下静置24小时。在每个点处只有痕量固体存在于混合物中。移去盖子并且使溶剂蒸发，得到结晶固体。对固体进行取样并且通过XRPD表征为结晶固体，并且其结果与基于烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的单晶结构(参见图3)所计算的那些一致。

[0194] 对于在较大规模上，在室温下将4-乙酰氨基苯甲酸(5.55g，31mmol)溶解于THF(280mL)中。将稍微混浊的溶液通过0.45μm PTFE过滤器，并且然后以1mL等分试样添加(S)-烟碱(5mL，31mmol)。使所得澄清溶液在室温下搅拌10分钟，并且然后浓缩到约1/3的其初始体积。用2mg先前制备的烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐接种溶液，使得发生快速结晶。使混合物在室温下振荡5分钟并使其静置1小时。固体通过过滤分离，用乙酸乙酯和庚烷洗涤并且干燥以得到5.42g白色固体(51％产率)。

[0195] 固体通过XRPD分析，所述XRPD图示出在图3中。图3比较在室温下获得的实验XRPD数据与在100K下由单晶x-射线数据计算的XRPD图。烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的(实验)XPRD的代表性峰列表提供在表3中。

[0196] 表3.烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的XPRD峰列表

[0197]

文字说明	角度（2-θ°）	d 值（埃）	强度（计数值）	强度（%）
4.648 °	4.648	18.99512	671	8.7
8.876 °	8.876	9.95463	983	12.8
10.034 °	10.034	8.80827	903	11.7
13.964 °	13.964	6.33687	526	6.8
14.472 °	14.472	6.11543	2032	26.4
15.049 °	15.049	5.88254	1779	23.1
15.741 °	15.741	5.62534	305	4
15.945 °	15.945	5.55387	481	6.3
16.839 °	16.839	5.26087	3749	48.7
17.346 °	17.346	5.10841	289	3.8
17.854 °	17.854	4.96415	7695	100
18.628 °	18.628	4.7595	928	12.1
20.134 °	20.134	4.40667	6451	83.8
20.438 °	20.438	4.34193	1282	16.7
20.733 °	20.733	4.28088	1033	13.4
21.288 °	21.288	4.17039	1956	25.4
22.516 °	22.516	3.94566	329	4.3
22.739 °	22.739	3.90742	530	6.9
23.265 °	23.265	3.82026	3867	50.3
23.661 °	23.661	3.75728	1622	21.1
24.268 °	24.268	3.66459	373	4.8
24.798 °	24.798	3.58754	786	10.2
25.408 °	25.408	3.50272	616	8
25.720 °	25.72	3.46098	420	5.5
26.077 °	26.077	3.41442	216	2.8
26.864 °	26.864	3.31606	1298	16.9
27.322 °	27.322	3.26157	212	2.8
27.633 °	27.633	3.22553	233	3
27.878 °	27.878	3.1977	730	9.5
28.228 °	28.228	3.15892	1077	14
28.544 °	28.544	3.12464	683	8.9
28.882 °	28.882	3.0888	299	3.9
29.189 °	29.189	3.05699	839	10.9
30.051 °	30.051	2.97131	168	2.2
30.473 °	30.473	2.93113	606	7.9
30.818 °	30.818	2.89909	677	8.8
31.745 °	31.745	2.81647	321	4.2

[0198]

文字说明	角度（2-θ°）	d 值（埃）	强度（计数值）	强度（%）
32.221 °	32.221	2.77598	281	3.7
32.501 °	32.501	2.75266	419	5.4
33.466 °	33.466	2.67545	261	3.4
33.909 °	33.909	2.64149	257	3.3
34.456 °	34.456	2.60081	265	3.4
34.995 °	34.995	2.56197	246	3.2
35.655 °	35.655	2.51608	150	1.9
36.128 °	36.128	2.48423	190	2.5
36.527 °	36.527	2.45796	235	3.1
37.342 °	37.342	2.40618	194	2.5
37.766 °	37.766	2.38014	359	4.7
38.199 °	38.199	2.35413	361	4.7
39.177 °	39.177	2.2976	445	5.8
39.579 °	39.579	2.27516	415	5.4
40.298 °	40.298	2.23621	485	6.3
41.539 °	41.539	2.17224	189	2.5

[0199] 固体通过各种技术进一步分析，包括^{1}H NMR（指示固体由1.04当量的酸组成）；PLM（指示不规则双折射板条的长度高达75μm）；TGA（指示在两个未解析步骤中从25℃至360℃有64％质量损失）；DSC（指示在134℃处的尖锐的吸热起点（151J/g）和在143℃处的宽的吸热起点（43J/g））；和GVS（指示在0至80％RH下5％的水吸收和在80％至90％RH下20％的水吸收）。GVS之后的XRPD分析指示固体未变化。

[0200] 对于两种独立的烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐分子获得的晶体结构示出在图4A和图4B中。获得的烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的晶体堆积提供在图4C中，其中烟碱分子以灰色示出并且酸分子以黑色示出。

[0201] 分离形式的结晶参数提供在表4中。结构解决方案通过直接方法获得，用权重$w^{-1}=\sigma^{2}(F_o^{2})+(0.0575P)^{2}+(1.5000P)$对$F^{2}$的完全矩阵最小二乘法优化，其中$P=(F_o^{2}+2F_c^{2})/3$，各向异性位移参数。在SCALE3ABSPACK缩放算法中使用球形谐波实施经验吸收校正。绝对的结构参数＝0.04(16)（又称为Flack参数，这对于正确的绝对立体化学应该近似为零，并且对于反向的绝对结构近似均一（在标准误差内）.Cf.Flack H D(1983)，晶体学报(Acta Cryst).A39,876-881）。SCXRD结构提供烟碱具有S绝对立体化学的确认。对于所有数据，最终$wR^{2}=\{\Box[w(F_o^{2}-F_c^{2})^{2}]/\Box[w(F_o^{2})^{2}]^{1/2}\}=0.0976$，对于6624个反射的F值常规的$R_1=0.0356$，其中对于所有数据和471个参数$F_o>4\sigma(F_o)$，S＝1.001。最终□/σ（最大值）0.000，□/σ（平均值），0.000。最终的差异图在+0.193与-0.207 e Å^{-3}之间

[0202] 表4.烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐的结晶参数

[0203]

分子式	$C_{19}H_{23}N_3O_3$				
分子量	341.4				
晶系	单斜晶				
空间群	*C2*	*a*	19.6640(10)Å,	α	90°,
		b	12.6374(8)Å,	β	96.063(5)°,
		c	14.2489(8)Å,	□	90°
V	3521.1(3)Å^3				
Z	8				
D_c	1.288g.cm^{-3}				
□	0.717mm^{-1}				
来源，λ	Cu-K(α)，1.54178Å				
F(000)	1456				
T	100(1)K				
晶体	无色棱柱，0.18×0.1×0.07 mm				
截断数据到	0.80 Å				
□$_{max}$	74.47°				
完整性	99.5%				
反射	17816				
唯一反射	7005				
R_{int}	0.0227				
绝对结构参数	0.04(16)				

[0204] 实例3.烟碱与龙胆酸(2,5-羟基苯甲酸)的盐

[0205] 首先进行筛选实验以评估用于形成龙胆酸的盐的无溶剂方法。将龙胆酸(95mg)悬浮于产生流动浆料所需要的最小量的(S)-烟碱中(200μL)。使浆料在室温下振荡48小时。所得粉红色固体通过过滤分离并且取样并通过XRPD表征，所述XRPD指示新的结晶形式。

[0206] 进行实验以评估用于形成龙胆酸的盐的溶剂基方法。将龙胆酸溶解于最小量的THF(200μL)中并且添加(S)-烟碱(1当量)。盖上所述溶液并且在室温下静置过夜，然后在4℃下静置24小时并且在-18℃下静置24小时。在每个点处澄清溶液存在于混合物中。移去盖子并且使溶剂蒸发，但是没有得到分离的固体。

[0207] 对于在较大规模上，在室温下将龙胆酸(4.75g，31mmol)溶解于THF(50mL)中。以1mL等分试样添加(S)-烟碱(5mL，31mmol)并且将所得澄清溶液在室温下搅拌10分钟。用2mg先前制备的烟碱龙胆酸盐接种溶液，使得发生快速结晶并且将混合物在室温下搅拌10分钟。固体通过过滤分离，用冷THF和庚烷洗涤并且干燥以得到7.20g白色固体(74%产率)。

[0208] 固体通过XRPD分析，所述XRPD图示出在图5中。图5比较在室温下获得的实验XRPD数据与在100K下由单晶x-射线数据计算的XRPD图。烟碱龙胆酸盐的(实验)XPRD的代表性峰列表提供在表5中。

[0209] 表5.烟碱龙胆酸盐的XPRD峰列表

[0210]

文字说明	角度(2-θ°)	d值(埃)	强度(计数值)	强度(%)
10.212°	10.212	8.65523	277	3.4
11.663°	11.663	7.58125	1668	20.4
12.243°	12.243	7.22334	902	11

13.000°	13	6.80452	3280	40
14.127°	14.127	6.26419	178	2.2
14.608°	14.608	6.05916	1682	20.5
18.273°	18.273	4.85113	2192	26.7
19.017°	19.017	4.66305	8195	100
19.393°	19.393	4.57338	2090	25.5
19.968°	19.968	4.44301	1368	16.7
20.194°	20.194	4.39387	3896	47.5
20.551°	20.551	4.3183	952	11.6
21.000°	21	4.22689	4159	50.8
22.096°	22.096	4.01964	2474	30.2
23.080°	23.08	3.85046	275	3.4
23.407°	23.407	3.79738	867	10.6
24.385°	24.385	3.64735	573	7
24.615°	24.615	3.61376	1518	18.5
25.231°	25.231	3.52691	1904	23.2
25.884°	25.884	3.43935	902	11
26.191°	26.191	3.39982	4509	55
26.837°	26.837	3.31935	1327	16.2
27.133°	27.133	3.28378	390	4.8
28.545°	28.545	3.12455	362	4.4
30.390°	30.39	2.93891	897	10.9
31.056°	31.056	2.87737	1361	16.6
31.855°	31.855	2.80696	1458	17.8
32.241°	32.241	2.77428	303	3.7
33.375°	33.375	2.68254	368	4.5
33.825°	33.825	2.64785	187	2.3
34.452°	34.452	2.60111	205	2.5
34.712°	34.712	2.58224	257	3.1
35.111°	35.111	2.55381	417	5.1
36.392°	36.392	2.46677	198	2.4
36.742°	36.742	2.44411	215	2.6
37.007°	37.007	2.42721	174	2.1
37.349°	37.349	2.40576	524	6.4
37.869°	37.869	2.37391	375	4.6
38.193°	38.193	2.35451	541	6.6
38.592°	38.592	2.33106	143	1.7
39.651°	39.651	2.27124	501	6.1
40.271°	40.271	2.23769	190	2.3

40.793°	40.793	2.21022	510	6.2
41.644°	41.644	2.16701	404	4.9

[0211] 固体通过各种技术进一步分析，包括^{1}H NMR(指示固体由1.00当量的酸组成)；PLM(指示不规则双折射板条的长度高达100μm)；TGA(指示25℃至280℃有95％的质量损失)；DSC(指示在149℃处的尖锐的吸热起点(102J/g))；和GVS(指示在0至90％RH下0.3％的水吸收)。GVS之后的XRPD分析指示固体未变化。就热稳定性而言，龙胆酸盐与可商购的烟碱二酒石酸盐二水合物相比很好。

[0212] 对于烟碱龙胆酸盐的分子获得的晶体结构示出在图6A中。获得的烟碱龙胆酸盐的晶体堆积提供在图6B中，其中烟碱分子以灰色示出并且酸分子以黑色示出。

[0213] 分离形式的结晶参数提供在以下表6中。结构解决方案通过直接方法获得，用权重$w^{-1}=s^2(F_o^2)+(0.0720P)^2+(0.0060P)$对$F^2$的完全矩阵最小二乘法优化，其中$P=(F_o^2+2F_c^2)/3$，各向异性位移参数。在SCALE3ABSPACK缩放算法中使用球形谐波实施经验吸收校正。绝对结构参数＝0.4(3)。对于所有数据，最终$wR^2=\{S[w(F_o^2-F_c^2)^2]/S[w(F_o^2)^2]^{1/2}\}$＝0.1342，对于2025个反射的F值常规的$R_1$＝0.0472，其中对于所有数据和221个参数$F_o>4s(F_o)$，S＝1.004。最终D/s(最大值)0.000，D/s(平均值)，0.000。最终的差异图在+0.173与-0.219 e Å^{-3}之间。

[0214] 所收集的数据不适合于测定绝对构型，因此根据投入材料并根据实例2中测定的结构(即，烟碱的S对映异构体)固定烟碱部分的立体化学。

[0215] 表6.烟碱2,5-二羟基苯甲酸盐的结晶参数

[0216]

分子式	$C_{17}H_{20}N_2O_4$				
分子量	316.35				
晶系	单斜晶				
空间群	$P2_1$	*A*	8.1984(7) Å,	α	90°,
		B	10.9394(9) Å,	β	112.589(11)°,
		C	9.2257(9) Å	□	90°,
V	763.94(13) Å^3				
Z	2				
D_c	1.375 g.cm^{-3}				
□	0.812 mm^{-1}				
来源，λ	Cu-K(α)，1.54178Å				
F(000)	336				
T	100(1) K				
晶体	无色棱柱，0.10 □ 0.05 □ 0.02 mm,				
截断数据到	0.80 Å				
□$_{max}$	26.37 °				
完整性	99.5%				
反射	12079				
唯一反射	6914				
R_{int}	0.0778				

[0217]

绝对结构参数	0.4(3)

[0218] 实例4.烟碱与3-羟基苯甲酸的盐

[0219] 首先进行筛选实验以评估用于形成3-羟基苯甲酸的盐的无溶剂方法。将3-羟基苯甲酸(85mg)悬浮于产生流动浆料所需要的最小量的(S)-烟碱中(200μL)。使浆料在室温下振荡48小时。对所得胶进行取样并且通过XRPD表征(显示出样品潮解)。

[0220] 对于在较大规模上,通过在室温下搅拌10分钟将3-羟基苯甲酸(4.25g,31mmol)溶解于THF(50mL)中。在持续搅拌下,以1mL等分试样添加(S)-烟碱(5mL,31mmol)并且将所得澄清溶液在室温下搅拌10分钟。用2mg先前制备的烟碱3-羟基苯甲酸盐接种溶液,使得发生快速结晶并且将混合物在室温下搅拌1小时。固体通过过滤分离,用冷THF和庚烷洗涤并且干燥以得到4.81g白色固体(52%产率)。

[0221] 固体通过XRPD分析,所述XRPD图示出在图7中。对于3-羟基苯甲酸盐的XPRD的代表性峰列表提供在表7中。

[0222] 表7.烟碱3-羟基苯甲酸盐的XPRD峰列表

[0223]

文字说明	角度 (2-θ°)	d 值 (埃)	强度 (计数值)	强度 (%)
12.655 °	12.655	6.98936	3944	68.2
12.994 °	12.994	6.80778	459	7.9
14.792 °	14.792	5.98419	332	5.7
15.143 °	15.143	5.84607	860	14.9
15.394 °	15.394	5.75143	1564	27.1
18.324 °	18.324	4.8377	4891	84.6
18.591 °	18.591	4.76894	2301	39.8
19.304 °	19.304	4.59425	417	7.2
20.186 °	20.186	4.39555	5781	100
20.814 °	20.814	4.26426	5235	90.6
21.150 °	21.15	4.1974	967	16.7
23.810 °	23.81	3.73403	686	11.9
24.265 °	24.265	3.66505	273	4.7
24.796 °	24.796	3.58772	2158	37.3
25.216 °	25.216	3.52901	3287	56.9
26.155 °	26.155	3.4044	576	10
26.494 °	26.494	3.36162	2164	37.4
27.303 °	27.303	3.26382	562	9.7
27.865 °	27.865	3.19919	221	3.8
28.466 °	28.466	3.13305	261	4.5
28.967 °	28.967	3.07994	418	7.2
29.874 °	29.874	2.9885	556	9.6
30.331 °	30.331	2.94445	786	13.6
30.604 °	30.604	2.91886	1324	22.9
31.235 °	31.235	2.86129	263	4.5
31.678 °	31.678	2.82231	549	9.5
32.000 °	32	2.79461	464	8

[0224]

文字说明	角度（2-θ°）	d值（埃）	强度（计数值）	强度（%）
32.650°	32.65	2.74042	255	4.4
33.667°	33.667	2.65992	466	8.1
34.283°	34.283	2.61358	258	4.5
34.700°	34.7	2.58309	229	4
35.367°	35.367	2.53587	380	6.6
35.868°	35.868	2.50164	167	2.9
36.176°	36.176	2.48103	176	3
36.547°	36.547	2.45667	183	3.2
36.885°	36.885	2.43495	402	7
37.377°	37.377	2.40403	187	3.2
37.654°	37.654	2.38696	164	2.8
38.101°	38.101	2.35996	171	3
38.509°	38.509	2.3359	203	3.5
39.080°	39.08	2.3031	128	2.2
39.625°	39.625	2.27266	327	5.7
39.960°	39.96	2.25439	217	3.8
40.481°	40.481	2.22654	193	3.3
41.024°	41.024	2.1983	198	3.4
41.425°	41.425	2.17798	146	2.5
41.762°	41.762	2.16119	234	4

[0225] 固体通过各种技术进一步分析，包括^{1}H NMR(指示固体由1.03当量的酸组成)；PLM(指示不规则的锐缘粒子)；TGA(指示在两个未解析步骤中在25℃至360℃有89％质量损失)；DSC(指示在123℃处的尖锐的吸热起点(131J/g))；和GVS(指示在0至80％RH下0.5％的水吸收和在80％至90％RH下5％的水吸收)。GVS之后的XRPD分析指示固体未变化。

[0226] 实例5.烟碱与L-苹果酸的盐

[0227] 首先进行筛选实验以评估用于形成L-苹果酸的盐的无溶剂方法。将以烟碱:酸的2:1、1:1和1:2比率的所需要量的L-苹果酸(相对于100μL烟碱)称重到HPLC小瓶中。使(S)-烟碱分配到每个小瓶中并且使小瓶在室温下振荡三天。对固体进行取样并且通过XRPD表征。

[0228] 进行实验以经由水的缓慢蒸发评估L-苹果酸盐的制备。将(S)-烟碱(100μL)与足够的粘酸一起分配到HPLC小瓶中以制备具有2:1、1:1和1:2比率烟碱:L-苹果酸的盐。以100μL等分试样添加水直到获得澄清溶液或者已经添加2000μL之后。在添加200μL水之后烟碱和L-苹果酸的所有混合物产生澄清溶液；然而，未分离固体。

[0229] 进行实验以经由抗溶济介导的盐形成来评估L-苹果酸盐的制备。将1当量的L-苹果酸(相对于100μL烟碱)添加到HPLC小瓶中并且将(S)-烟碱(100μL)分配到小瓶中。以1mL等分试样添加乙醇直到获得澄清溶液或者已经添加5mL之后。在添加2000μL乙醇之后，得到澄清溶液。然后以1mL部分添加EtOAc直到标注持久的浑浊或已经添加10mL。在添加3000μL之后，将材料标注为出油。将混合物在4℃下放置过夜，并在这段时间后观察到粘性胶。然后，将混合物在-18℃放置一周，并在这段时间后观察到粘性胶。将胶放入培育箱中并且以8h时间间隔在环境温度与50℃之间熟化1周的时段，在这段时间之后混合物呈现为粘稠溶液。

[0230] 进行实验以通过冷冻干燥和随后的熟化来评估L-苹果酸盐的制备。通过在水

(12mL)中组合(S)-烟碱(120μL)与1当量的酸来制备储备溶液。在室温下振荡溶液以得到澄清的均匀相。将相关储备溶液的部分(1mL)分配到10个小瓶中的每个小瓶中，所述10个小瓶冷冻并冻干过夜以去除水。将熟化溶剂的等分试样(100μL的丙酮、EtOH、IPA、甲苯、二恶烷、IPAc、TBME、丙酮+5％水、EtOH+5％水、IPA+5％水)添加到每个小瓶中并且将小瓶在室温下振荡4天。含有IPA的小瓶提供如通过XRPD测定的固体苹果酸盐。观察到含有IPAc和TBME的小瓶包含油/胶；观察到所有其它的小瓶包含澄清溶液。

[0231] 为较大规模地制备烟碱L-苹果酸盐，通过在室温下搅拌10分钟将苹果酸(2.84g，21mmol)溶解于THF(30mL)中。添加(S)-烟碱(5.0mL，31mmol)，导致白色固体的瞬间沉淀。用2mg先前制备的烟碱L-苹果酸盐接种浆料并且在室温下搅拌过夜。混合物中形成的固体通过过滤分离，用冷THF和庚烷洗涤并且干燥以得到白色固体(5.78g，92％产率)。

[0232] 固体通过XRPD分析，所述XRPD图示出在图8中。对于烟碱L-苹果酸盐的XPRD的代表性峰列表提供在表8中。

[0233] 表8.烟碱L-苹果酸盐的XPRD峰列表

[0234]

文字说明	角度（2-θ°）	d值（埃）	强度（计数值）	强度（%）
6.128°	6.128	14.41077	546	6.6
7.343°	7.343	12.0284	2526	30.4
12.147°	12.147	7.28016	1328	16
13.082°	13.082	6.76194	197	2.4
14.671°	14.671	6.0332	8306	100
15.444°	15.444	5.73289	2296	27.6
15.957°	15.957	5.54959	1551	18.7
16.238°	16.238	5.45436	1243	15
17.237°	17.237	5.1402	937	11.3
17.462°	17.462	5.0747	2565	30.9
18.243°	18.243	4.85897	3377	40.7
18.594°	18.594	4.7681	843.8	10.2
18.710°	18.71	4.73894	912	11
19.326°	19.326	4.58921	5039	60.7
19.736°	19.736	4.49465	528	6.4

[0235]

文字说明	角度（2-θ°）	d值（埃）	强度（计数值）	强度（%）
20.308 °	20.308	4.36932	269	3.2
21.395 °	21.395	4.14979	406	4.9
21.713 °	21.713	4.08969	3481	41.9
22.049 °	22.049	4.0282	6470	77.9
23.256 °	23.256	3.82176	655	7.9
23.586 °	23.586	3.76907	260	3.1
24.404 °	24.404	3.6445	1566	18.9
24.652 °	24.652	3.6084	2414	29.1
24.999 °	24.999	3.55907	2912	35.1
25.759 °	25.759	3.45584	2057	24.8
26.302 °	26.302	3.38568	1188	14.3
26.764 °	26.764	3.32829	340	4.1
27.303 °	27.303	3.26373	281	3.4
27.632 °	27.632	3.22571	419	5
28.097 °	28.097	3.17334	259	3.1
28.636 °	28.636	3.11478	724	8.7
28.830 °	28.83	3.09429	1045	12.6
29.712 °	29.712	3.00437	731	8.8
30.476 °	30.476	2.93084	1466	17.6
30.965 °	30.965	2.88562	533	6.4
31.231 °	31.231	2.86168	395	4.8
31.928 °	31.928	2.80076	310	3.7
32.266 °	32.266	2.77221	296	3.6
32.901 °	32.901	2.72014	261	3.1
33.362 °	33.362	2.68357	379	4.6
33.784 °	33.784	2.65102	587	7.1
34.096 °	34.096	2.62746	358	4.3
34.928 °	34.928	2.56677	375	4.5
35.394 °	35.394	2.534	943	11.4
35.778 °	35.778	2.50772	320	3.9
36.037 °	36.037	2.49025	224	2.7
36.762 °	36.762	2.44282	469	5.6
37.168 °	37.168	2.41704	654	7.9
37.677 °	37.677	2.38558	622	7.5
37.960 °	37.96	2.36839	439	5.3
38.625 °	38.625	2.32916	468	5.6
39.599 °	39.599	2.27409	315	3.8
39.951 °	39.951	2.25488	226	2.7
40.808 °	40.808	2.20948	237	2.9
41.183 °	41.183	2.19021	193	2.3
41.591 °	41.591	2.16965	279	3.4

[0236] 固体通过各种技术进一步分析，包括^{1}H NMR(指示固体由1.07当量的酸组成)；PLM(指示不规则双折射粒子通常<25μm)TGA(指示25℃至260℃有91％质量损失)；DSC(指示在107℃处的小的吸热起点(1J/g)，在120℃处的尖锐的吸热起点(120J/g)以及在168℃处的宽的吸热起点(452J/g))；和GVS(指示在0至90％RH下70％的水吸收，尽管实际的水吸收可能实际上更高，因为在90％RH下尚未达到平衡)。小的吸热起点可能是第二种多晶型物存在的证据。GVS之后的XRPD分析指示固体潮解。

[0237] 实例6.烟碱与3,5-二羟基苯甲酸的盐

[0238] 首先进行筛选实验以通过从纯烟碱中结晶来评估具有3,5-二羟基苯甲酸的烟碱盐的形成。3,5-二羟基苯甲酸(25mg)与(S)-烟碱(100μL)组合并且将混合物在室温下振荡过夜。将3,5-二羟基苯甲酸溶解在烟碱中;未观察到固体。

[0239] 进行实验以经由从THF中结晶来评估3,5-二羟基苯甲酸盐的制备。将3,5-二羟基苯甲酸(～40mg)分配到小瓶中,并且以等分试样添加THF,在每次添加之后短暂涡旋。当已经添加10体积时停止添加,因为获得了澄清溶液。然后将(S)-烟碱(1摩尔当量)添加到小瓶中并且将小瓶在室温下振荡过夜。所得混合物为澄清溶液;未分离固体。

[0240] 进行实验以经由从水中结晶来评估3,5-二羟基苯甲酸盐的制备。将3,5-二羟基苯甲酸(～50mg)分配到小瓶中,并且以等分试样添加水,在每次添加之后在80℃下搅拌10分钟。当已经添加3体积时停止添加,因为获得了澄清溶液。然后将(S)-烟碱(1摩尔当量,52.6mg)添加到小瓶中并且使小瓶在室温下静置过夜。在24小时之后,混合物仍为澄清溶液并且在5℃下放置;然而,甚至在液体蒸发之后仍未观察到固体。

[0241] 进行实验以经由从乙醇中结晶来评估3,5-二羟基苯甲酸盐的制备。将3,5-二羟基苯甲酸(～50mg)分配到小瓶中,并且以等分试样添加乙醇,在每次添加之后在70℃下搅拌10分钟。当已经添加3体积时停止添加,因为获得了澄清溶液。然后将(S)-烟碱(1摩尔当量,52.6mg)添加到小瓶中并且使小瓶在室温下静置过夜。在24小时之后,混合物仍为澄清溶液并且在5℃下放置;然而,甚至在液体蒸发之后仍未观察到固体。

[0242] 进行实验以经由从丙酮中结晶来评估3,5-二羟基苯甲酸盐的制备。将3,5-二羟基苯甲酸(～50mg)分配到小瓶中,并且以等分试样添加丙酮,在每次添加之后在50℃下搅拌10分钟。当已经添加10体积时停止添加,因为获得了澄清溶液。然后将(S)-烟碱(1摩尔当量,52.6mg)添加到小瓶中并且使小瓶在室温下静置过夜。在小瓶中形成的固体在室温下蒸发后;然而,通过XPRD表征固体的尝试失败,因为固体变成了胶。通过在小瓶中混合50mg 3,5-二羟基苯甲酸、10体积丙酮和1当量烟碱来重复这种由丙酮制备以探究熟化作为诱导结晶的方法。所得混合物以8小时时间间隔在室温与50℃之间循环2周的时段。获得固体并且通过XPRD(指示新的形式)和^{1}H NMR(指示1:1盐)分析。在所获得的晶体允许采集SCXRD结构(指示材料为无水盐)时,这种材料被进一步分析。晶体结构提供在图13处。

[0243] 对于在较大规模上,在50℃下将3,5-二羟基苯甲酸(5.66g)溶解于THF(56mL)中。添加(S)-烟碱(5.9mL,1当量),接着接种先前制备的烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐(约1mg)。冷却到25℃后搅拌约16h,固体通过过滤分离,用庚烷洗涤(2×2mL)并且在室温下在真空下干燥约16h以得到7.55g(65%收率)的白色固体。通过将无水烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐(100mg)放置到打开的玻璃小瓶中并且在25℃下将烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐暴露于96%RH的大气压16h来制备二水合物形式(烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐二水合物)。从小瓶中除去样品并且通过XRPD表征以确认已经获得二水合物形式。

[0244] 在暴露于变化的湿度水平之后无水3,5-二羟基苯甲酸盐的形式的改变指示这种盐呈一种或多种水合物形式存在的能力。GVS实验似乎示出转化为一水合物形式和二水合物形式以及表明另一种无水形式的存在(对于无水形式在0至90%RH下GVS水吸收为10%)。虽然VH-XRPD实验确认二水合物的存在(展现与由形式1在25℃/96%RH下存储产生的材料相同的XRPD衍射图),但是不可能观察到推定的单水合物形式和替代的无水形式。随后通过将无水形式暴露于湿度下来制备二水合物(在40℃和75%相对湿度和25℃和96%相对湿度

下存储期间转化)。这种(转化)形式的热分析显示出其在加热之后可转化回到已知的无水合物。在所述盐中任一种的DSC热分析图中未观察到被认为是表示相变的事件,唯一的事件为明显的熔融。具体地说,无水形式展现出在138℃的熔融起点并且二水合物形式展现出在50℃至100℃的吸热和在137℃的熔融起点。

[0245] 通过PLM(指示不规则粒子通常<10μm)进一步分析无水形式并且无水形式和二水合物形式两者均通过^{1}H NMR(指示对于两种形式1:1的化学计量)分析。对无水烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐执行单晶x-射线衍射研究并且如图13的椭球绘图中所示解析结构(这是在小规模筛选研究过程中制成的形式,其为与在较大规模制备过程中所获得的形式不同的形式)。示出在无水烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐的不对称单元中的氢键的绘图提供在图14A中并且示出这种盐的晶体堆积的绘图提供在图14B中。

[0246] 通过XRPD分析两种固体(无水形式和二水合物形式),所述XRPD图分别示出在图9和图11中。无水烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐的XRPD的代表性峰列表提供在表9中并且烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐二水合物的XRPD的代表性峰列表提供在表10中。

[0247] 表9.无水烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐的XRPD峰列表

[0248]

角度(2-θ°)	强度(计数值)	强度(%)
9.8	238	4.6
12.3	850	16.6
12.7	1831	35.7
13.6	588	11.5
14.9	988	19.3
15.5	303	5.9

[0249]

角度（2-θ°）	强度（计数值）	强度（%）
17.8	5125	100.0
18.2	962	18.8
19.7	2631	51.3
20.2	1983	38.7
20.9	758	14.8
21.3	4907	95.7
23.6	394	7.7
24.5	3311	64.6
24.9	1274	24.9
25.8	1870	36.5
26.2	362	7.1
26.6	244	4.8
27.3	503	9.8
28.4	159	3.1
29.0	298	5.8
29.4	477	9.3
29.8	1136	22.2
30.1	441	8.6
30.4	219	4.3
31.2	323	6.3
31.5	166	3.2
32.2	452	8.8
32.6	202	3.9
32.9	489	9.5
33.8	194	3.8
34.8	218	4.3
35.5	227	4.4
36.0	253	4.9
36.3	378	7.4
37.0	135	2.6
37.6	261	5.1
38.7	300	5.9
39.9	250	4.9
40.2	266	5.2

[0250] 表10.烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐二水合物的XRPD峰列表

[0251]

角度（2-θ°）	强度（计数值）	强度（%）
10.7	3131	92.9
12.5	884	26.2
12.7	274	8.1
13.4	1575	46.7
15.0	2036	60.4
16.5	203	6.0
17.2	3518	104.3
17.3	2575	76.4
19.0	2608	77.3
21.4	3372	100.0
21.6	1152	34.2

[0252]

角度（2-θ°）	强度（计数值）	强度（%）
22.2	2475	73.4
22.6	1210	35.9
22.9	1392	41.3
24.3	1835	54.4
25.1	2470	73.3
25.5	3201	94.9
25.8	618	18.3
26.2	278	8.2
26.5	442	13.1
26.8	542	16.1
27.1	357	10.6
27.8	195	5.8
29.2	539	16.0
29.4	629	18.7
29.7	1144	33.9
30.2	331	9.8
31.4	159	4.7
31.9	265	7.9
32.2	125	3.7
32.6	180	5.3
33.2	338	10.0
33.9	195	5.8
34.4	260	7.7
34.9	379	11.2
35.3	148	4.4
35.7	265	7.9
36.1	138	4.1
36.4	169	5.0
37.4	158	4.7
37.7	275	8.2
38.1	163	4.8
38.5	351	10.4
38.9	131	3.9
40.4	209	6,2
40.9	315	9,3
41.5	170	5.0
42.0	451	13.4

[0253] 烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐的无水形式和二水合物形式通过各种技术进一步分析，包括分别如图10和图12所示的^{1}H NMR。应注意，在这两个NMR光谱中在约9.6ppm的宽共振被认为是由COOH酸性质子引起并且反映在其被分析的DMSO溶液中其的环境，其不一定与固体中的环境相同。在固态中，预期质子在烟碱的氮原子上，因为将出现质子转移，但是在DMSO溶液中，盐被理解为处于与解离物质的平衡中。

[0254] 分离形式的结晶参数提供在以下表11中。结构解决方案通过直接方法获得，用权重$w^{-1}=1/[\sigma^{2}(F_{o}^{2})+(0.0659P)^{2}+0.2704P]$对$F^{2}$的完全矩阵最小二乘优化，其中$P=(F_{o}^{2}+2F_{c}^{2})/3$，各向异性位移参数。在SHELXTL中使用直接方法实施半经验吸收校正。绝对结构参数=0.02(7)。对于所有数据，最终$wR^{2}=0.0992$，对于6431个反射的F值常规的$R_{1}=0.0383$，其中对于所有数据$F_{o}>4s(F_{o})$，S=1.050。最终的差异图在+0.186与-0.224eÅ^{-3}之间。

[0255] 表11.烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐的结晶参数

[0256]

分子式	$C_{17}H_{20}N_2O_4$				
分子量	316.35				
结晶溶剂	四氢呋喃				
结晶方法	熟化				
晶系	单斜晶				
空间群	$P2_1$	*a*	7.84902(9) Å	α	90°
		b	13.74501(18) Å	β	96.0438(11)°
		c	15.03350(17) Å	□	90°
V	1612.87(3) $Å^3$				
Z	4				
D_c	1.303 Mg/m^{-3}				
□	0.770 mm^{-1}				
来源，λ	Cu-K(α)，1.54178Å				
F(000)	672				
T	100(2) K				
晶体	无色棱柱，0.200×0.200×0.160 mm				
绝对结构参数	0.02(7)				

[0257] 实例7.烟碱与2,3-二羟基苯甲酸的盐

[0258] 首先进行筛选实验以通过从纯烟碱中结晶来评估具有2,3-二羟基苯甲酸的烟碱盐的形成。2,3-二羟基苯甲酸(～25mg)与(S)-烟碱(100μL)组合并且将混合物在室温下振荡过夜。对所得固体材料进行取样并且通过XPRD表征(示出新的形式)。在100mg规模上重复所述研究，其中所产生的固体通过过滤分离，用庚烷洗涤(2×1mL)并且通过XPRD和^1H NMR(其指示1:1化学计量)表征。

[0259] 进行实验以经由从THF中结晶来评估2,3-二羟基苯甲酸盐的制备。将2,3-二羟基苯甲酸(～40mg)分配到小瓶中，并且以等分试样添加THF，在每次添加之后短暂涡旋。当已经添加10体积时停止添加，因为获得了澄清溶液。然后将(S)-烟碱(1摩尔当量)添加到小瓶中并且将小瓶在室温下振荡过夜。所得混合物为澄清溶液；未观察到固体。

[0260] 进行实验以经由从水中结晶来评估2,3-二羟基苯甲酸盐的制备。将2,3-二羟基苯甲酸(～50mg)分配到小瓶中，并且以等分试样添加水，在每次添加之后在80℃下搅拌10分钟。当已经添加20体积时停止添加，因为获得了澄清溶液。然后将(S)-烟碱(1摩尔当量，52.6mg)添加到小瓶中并且使小瓶在室温下静置过夜。在24小时之后，混合物仍为澄清溶液并且在5℃下放置；然而，甚至在液体蒸发之后仍未观察到固体。

[0261] 进行实验以经由从乙醇中结晶来评估2,3-二羟基苯甲酸盐的制备。将2,3-二羟基苯甲酸(～50mg)分配到小瓶中，并且以等分试样添加乙醇，在每次添加之后在70℃下搅拌10分钟。当已经添加3体积时停止添加，因为获得了澄清溶液。然后将(S)-烟碱(1摩尔当量，52.6mg)添加到小瓶中并且使小瓶在室温下静置过夜。在24小时之后，混合物仍为澄清溶液并且在5℃下放置；然而，甚至在液体蒸发之后仍未观察到固体。

[0262] 进行实验以经由从丙酮中结晶来评估2,3-二羟基苯甲酸盐的制备。将2,3-二羟基苯甲酸(～50mg)分配到小瓶中，并且以等分试样添加丙酮，在每次添加之后在50℃下搅拌10分钟。当已经添加10体积时停止添加，因为获得了澄清溶液。然后将(S)-烟碱(1摩尔当

量,52.6mg)添加到小瓶中并且使小瓶在室温下静置过夜。未观察到固体并且使溶剂蒸发;然而,甚至在蒸发之后仍未观察到固体。

[0263] 较大规模地制备烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐,在室温下将2,3-二羟基苯甲酸(4.47g)溶解于THF(8.9mL)中。尽管对于较小规模(如上所述)未成功,但是可添加(S)-烟碱(4.7mL),这使得结晶固体瞬间沉淀。浆料进一步用THF(3mL)稀释并且在室温下搅拌1小时。呈现的固体通过过滤分离,用庚烷洗涤(2×3mL)并且在室温下在真空下干燥约60小时以得到灰白色固体(7.90g,86%产率)。尽管并不旨在成为限制,但是据相信,以小规模地从THF中结晶盐的失败尝试(其中以较大规模地从THF中制备盐成功)是由于稀释作用。使用过量的THF执行小规模的结晶尝试,并且据相信在这类条件下,固体保持可溶解并且由于这种过量的THF的存在未观察到沉淀。然而,在大规模方法中使用相对于2,3-二羟基苯甲酸较少的THF,形成了固体。

[0264] 固体通过XRPD分析,所述XRPD图示出在图12中。对于烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐的XPRD的代表性峰列表提供在表12中。

[0265] 表12.烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐的XRPD峰列表

[0266]

角度(2-θ°)	强度(计数值)	强度(%)
9.7	87	2.4
12.4	2824	77.9
12.5	3002	82.8
13.1	172	4.7
14.7	338	9.3
15.2	1117	30.8
15.5	475	13.1
18.3	3625	100.0

[0267]

角度（2-θ°）	强度（计数值）	强度（%）
19.4	297	8.2
19.7	1542	42.5
19.9	209	5.8
20.3	2486	68.6
20.9	3179	87.7
23.7	268	7.4
23.9	360	9.9
24.9	3298	91.0
25.2	2149	59.3
26.2	820	22.6
26.5	1350	37.2
26.7	148	4.1
27.4	447	12.3
27.8	118	3.3
28.4	271	7.5
28.9	297	8.2
29.3	258	7.1
29.5	339	9.4
29.6	410	11.3
30.4	1392	38.4
31.2	179	4.9
31.8	321	8.9
32.0	314	8.7
32.7	217	6.0
33.3	347	9.6
33.6	234	6.5
34.4	197	5.4
35.6	332	9.2
36.6	384	10.6
37.0	396	10.9
37.5	182	5.0
37.7	161	4.4
38.1	145	4.0
38.6	156	4.3
39.0	230	6.3
39.8	290	8.0
40.6	181	5.0
41.1	273	7.5

[0268] 烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐固体通过各种技术进一步分析，包括^{1}H NMR(指示盐具有1:1化学计量)；PLM(指示不规则板高达约150μm)；TGA(指示150℃下2-阶段质量损失)；DSC(指示在157℃处的熔融起点)；和GVS(指示在0至90%RH下0.12%的水吸收)。

[0269] 实例8.烟碱与1-羟基-2-萘甲酸的盐

[0270] 首先进行筛选实验以通过从纯烟碱中结晶来评估具有2,3-二羟基苯甲酸的烟碱盐的形成。1-羟基-2-萘甲酸(～25mg)与(S)-烟碱(100μL)组合并且将混合物在室温下振荡过夜。对所得固体材料进行取样并且通过XPRD表征(示出新的形式)。在100mg规模上重复所述研究，其中所产生的固体通过过滤分离，用庚烷洗涤(2×1mL)并且通过XPRD和^{1}H NMR(其指示1:1化学计量)表征。

[0271] 进行实验以经由从THF中结晶来评估1-羟基-2-萘甲酸盐的制备。将1-羟基-2-萘

甲酸(～40mg)分配到小瓶中，并且以等分试样添加THF，在每次添加之后短暂涡旋。当已经添加10体积时停止添加，因为获得了澄清溶液。然后将(S)-烟碱(1摩尔当量)添加到小瓶中并且将小瓶在室温下振荡过夜。所得混合物为澄清溶液并且在蒸发之后获得固体盐(提供与如通过在纯烟碱中制备所获得的相同的XPRD图)。

[0272] 进行实验以经由从水中结晶来评估1-羟基-2-萘甲酸盐的制备。将1-羟基-2-萘甲酸(～50mg)分配到小瓶中，并且以等分试样添加水，在每次添加之后在80℃下搅拌10分钟。未曾获得酸在水中的溶液(在添加20体积水之后)。添加(S)-烟碱(1摩尔当量)并且将浆料在80℃下搅拌过夜。相比于酸，未观察到XRPD图的变化，指示没有形成盐。

[0273] 进行实验以经由从乙醇中结晶来评估1-羟基-2-萘甲酸盐的制备。将1-羟基-2-萘甲酸(～50mg)分配到小瓶中，并且以等分试样添加乙醇，在每次添加之后在70℃下搅拌10分钟。当已经添加10体积时停止添加，因为获得了澄清溶液。然后将(S)-烟碱(1摩尔当量，52.6mg)添加到小瓶中并且使小瓶在室温下静置过夜。在室温下在小瓶中观察到固体；然而，通过XPRD表征固体的尝试失败，因为固体变成胶。通过在小瓶中混合50mg 1-羟基-2-萘甲酸、10体积的乙醇和1当量烟碱来重复这种由乙醇制备以探究熟化作为诱导结晶的方法。所得混合物以8小时时间间隔在室温与50℃之间循环2周的时段。仅获得澄清溶液。

[0274] 进行实验以经由从丙酮中结晶来评估1-羟基-2-萘甲酸盐的制备。将1-羟基-2-萘甲酸(～50mg)分配到小瓶中，并且以等分试样添加丙酮，在每次添加之后在50℃下搅拌10分钟。当已经添加10体积时停止添加，因为获得了澄清溶液。然后将(S)-烟碱(1摩尔当量，52.6mg)添加到小瓶中并且使小瓶在室温下静置过夜。未观察到固体并且使溶剂蒸发；然而，甚至在蒸发之后仍没有固体分离。

[0275] 为较大规模地制备烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐，在室温下将1-羟基-2-萘甲酸(5.02g)溶解于THF(10.0mL)中。添加(S)-烟碱(4.3mL)，接着接种期望的盐形式(～1mg)，使得结晶固体瞬间沉淀。将浆料在室温下搅拌30分钟并且然后将呈现的固体通过过滤分离，用庚烷洗涤(2×2mL)并在室温下在真空下干燥约16小时以得到浅黄色固体(6.49g，69％产率)。

[0276] 固体通过XRPD分析，所述XRPD图示出在图17中。对于烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的XPRD的代表性峰列表提供在表13中。

[0277] 表13.烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐的XRPD峰列表

[0278]

角度(2-θ°)	强度(计数值)	强度(％)
9.0	604	11.0
11.2	1708	31.3
14.4	1937	35.3
15.6	5486	100.0
16.1	2911	53.1
17.0	1309	23.9
18.0	262	4.8
18.5	842	15.3
19.2	1469	26.8

20.5	6843	124.7
22.2	1125	20.5
22.5	5337	97.3
22.9	339	6.2
23.8	211	3.8
25.4	1251	22.8
25.7	1637	29.8
26.3	606	11.0
27.1	3128	57.0
27.8	433	7.9
28.4	274	5.0
28.9	495	9.0
29.9	633	11.5
30.2	375	6.8
30.6	435	7.9
31.0	98	1.8
31.3	218	4.0
32.3	185	3.4
32.6	407	7.4
32.7	297	5.4
33.0	165	3.0
34.0	416	7.6
34.9	493	9.0
36.2	547	10.0
36.5	300	5.5
37.1	90	1.6
37.4	307	5.6
37.8	215	3.9
38.5	693	12.6
38.8	437	8.0

[0279] 烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐固体通过各种技术进一步分析，包括^{1}H NMR(指示盐具有1:1化学计量)；PLM(指示不规则粒子高达约100μm)；TGA(指示在130℃下2-阶段质量损失)；DSC(指示在111℃处的熔融起点)；和GVS(指示在0至90％RH下0.16％的水吸收)。

[0280] 实例9.热解研究

[0281] 数种烟碱的数种盐(包括烟碱粘酸盐、烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐、烟碱龙胆酸盐、烟碱3-羟基苯甲酸盐、烟碱L-苹果酸盐、烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐、烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐和烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐)在氦气中在650℃下热解以评估在加热时每种盐产生的热解产物。在所有样品中，产生了高产率的烟碱，这指示在这一高温下从盐中释放烟碱。

[0282] 在实验中使用的仪器为符合GC/MS仪器的长丝热解器。在热解过程期间，通常释放

的化合物(除烟碱以外)为对应于分析酸的脱羧分子、游离二氧化碳和水。对于大多数盐,未观察到烟碱的分解。

[0283] 实例10.含盐的口含片

[0284] 数种烟碱的数种盐(包括烟碱粘酸盐、烟碱水杨酸盐、烟碱4-乙酰氨基苯甲酸盐、烟碱龙胆酸盐、烟碱3-羟基苯甲酸盐、烟碱L-苹果酸盐、烟碱3,5-二羟基苯甲酸盐、烟碱2,3-二羟基苯甲酸盐和烟碱1-羟基-2-萘甲酸盐)呈口含片形式结合到无烟烟草产品中。口含片可大体上包含Holton,Jr.的美国专利申请公布第2013/0078307号中所公开的组分,所述专利以引用的方式并入本文中。举例来说,代表性口含片可包含异麦芽糖、麦芽糖醇糖浆、(一或多种)调味剂、水和烟碱化合物(具有在替换参考文献中所公开的烟碱化合物中使用的本文公开的烟碱盐、共晶体或盐共晶体中的一种或多种)。每种口含片中包括的烟碱盐、共晶体或盐共晶体的量为足以提供2mg烟碱的量(基于具体共形成物的重量调节)。在一些实施例中,口含片的感觉(例如,味道和口感)特性和/或稳定性可受烟碱盐、共晶体或盐共晶体的选择影响。

[0285] 应注意,在一些实施例中,在含烟碱的口含片中通常引入一种或多种组分以排除其中烟碱的挥发(例如,包括(但不限于)柠檬酸)。在一些实施例中,本文公开的烟碱盐、共晶体和盐共晶体可结合到没有此种组分的口含片中,由于提供这种形式的烟碱可本身防止烟碱的挥发。

[0286] 本发明所属领域的技术人员将想到本发明的许多变体和其它实施例,其具有前述说明中所呈现的教导内容的益处。因此,应理解,本发明不限于所公开的特定实施例并且希望其变体和其它实施例包括于所附权利要求书的范围内。尽管本文中采用了特定术语,但所述术语仅在通用和描述性意义上使用,而不用于限制目的。

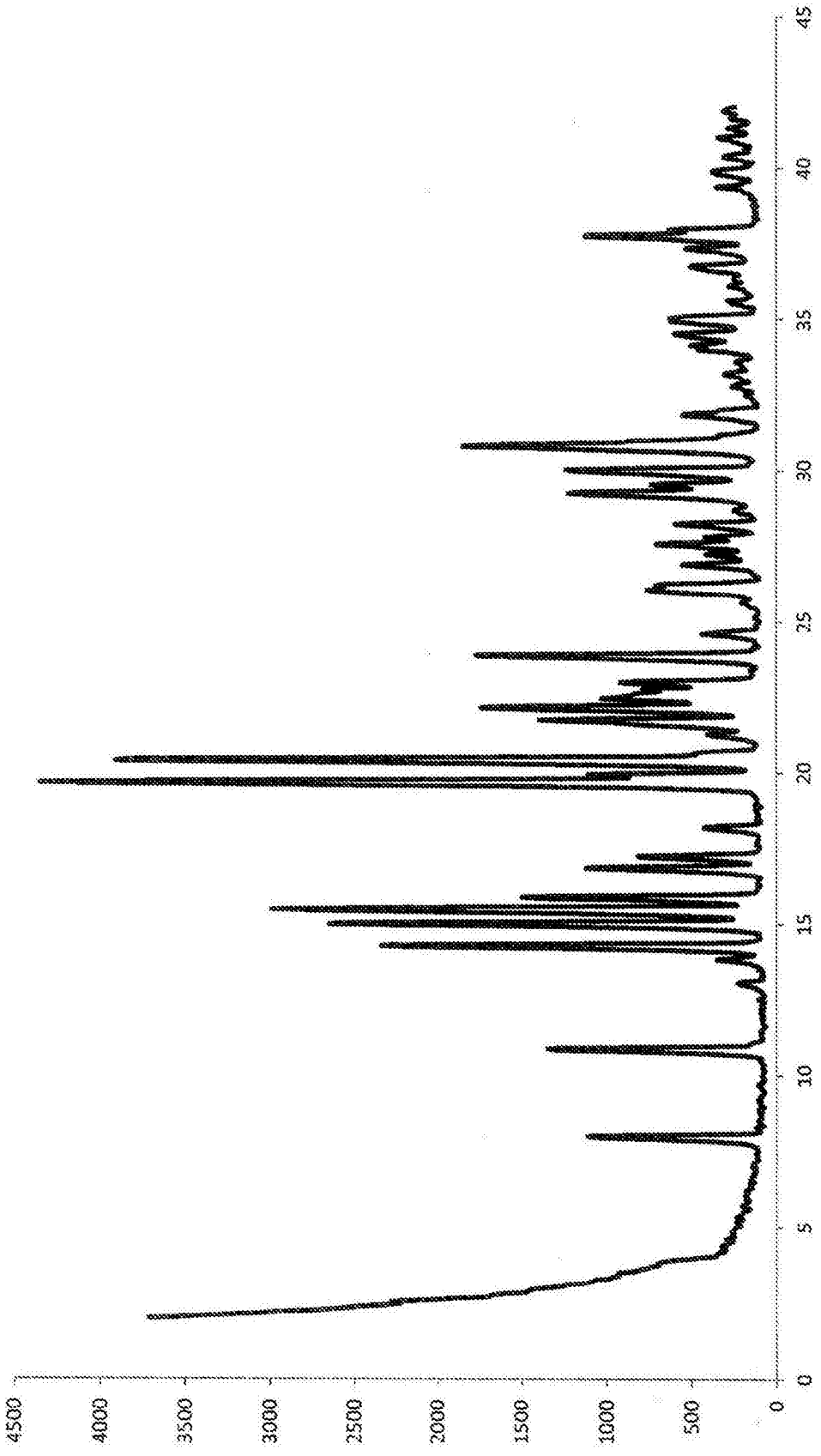

4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图1

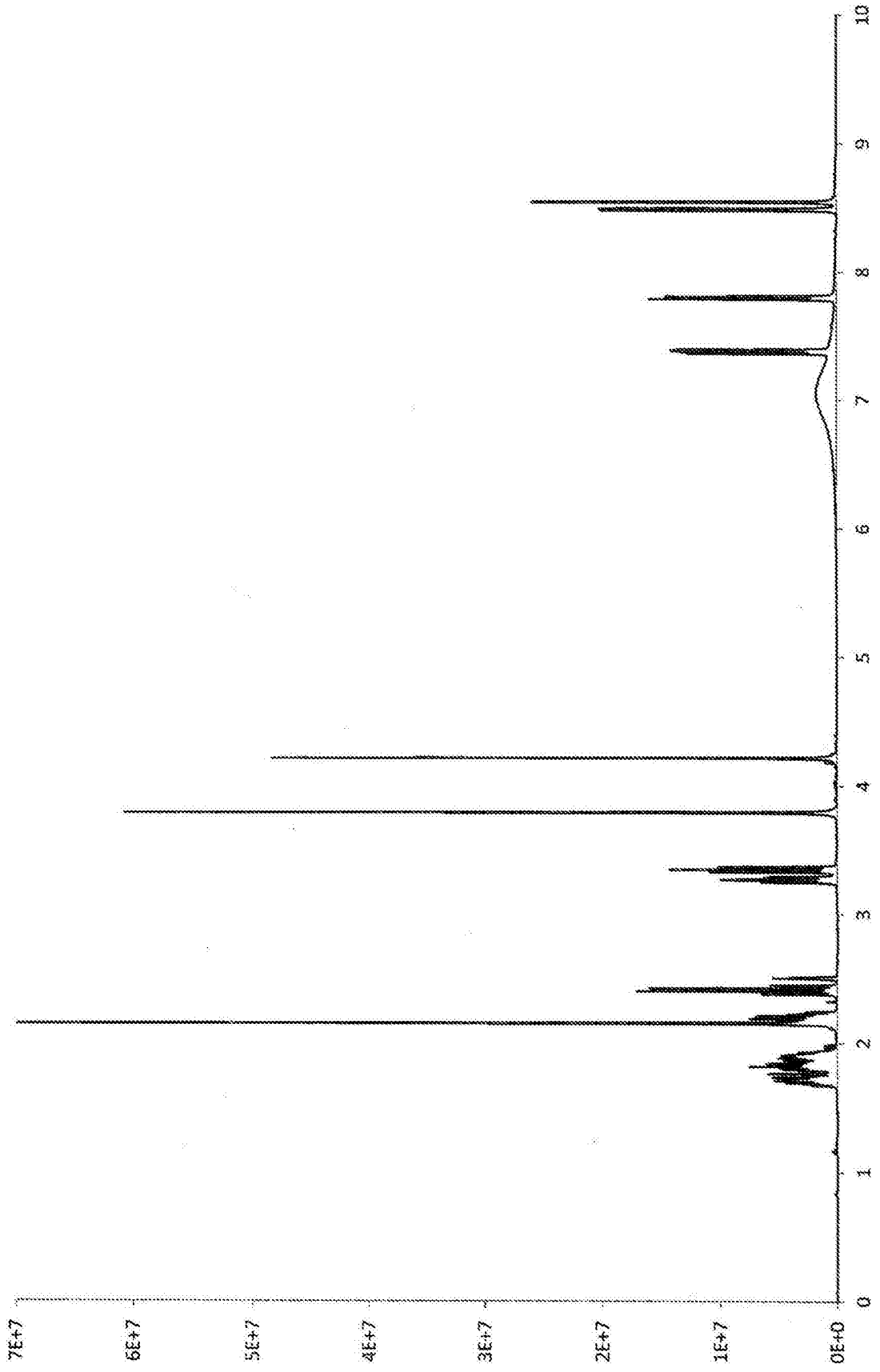


图2

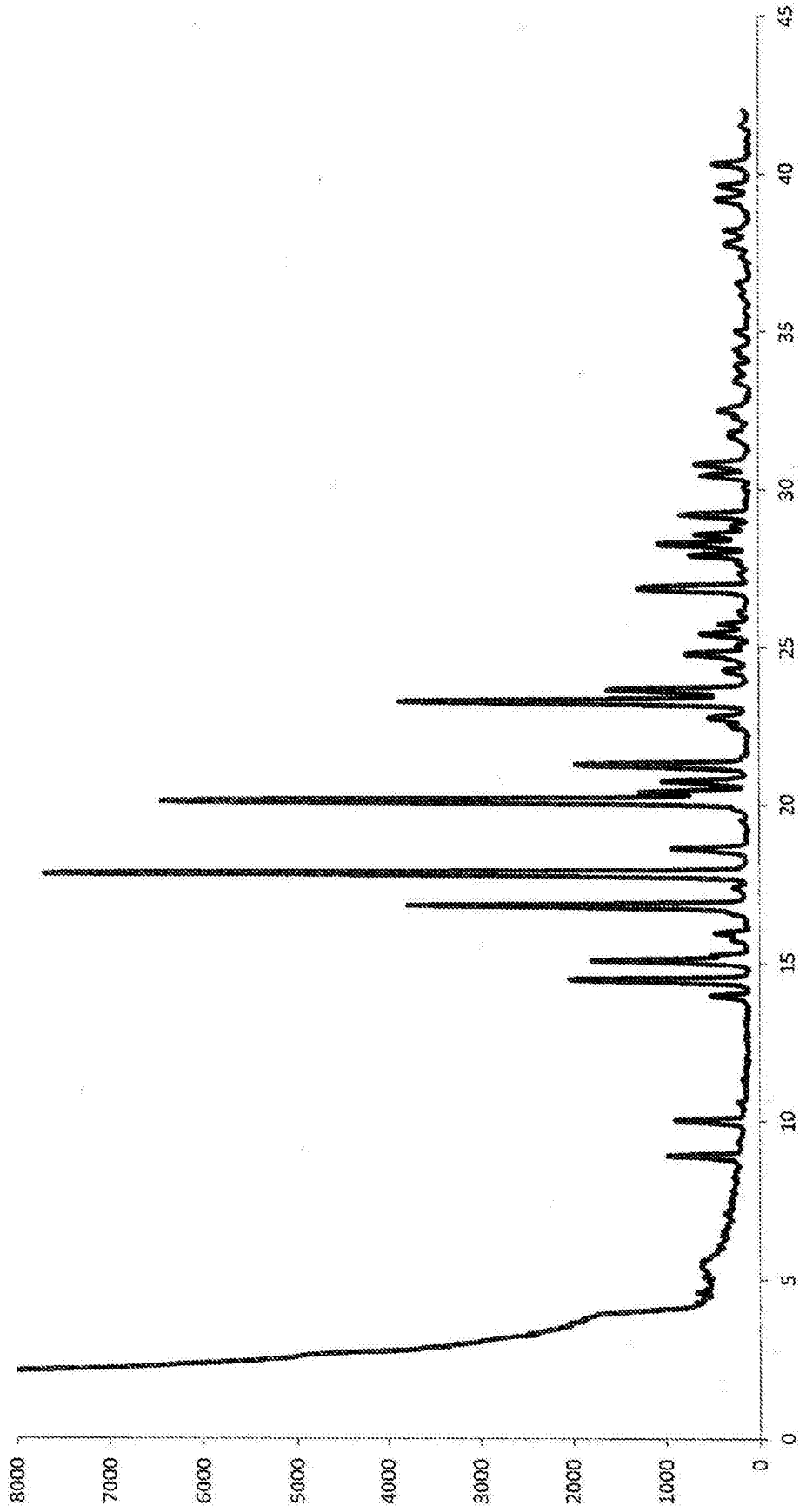

8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图3

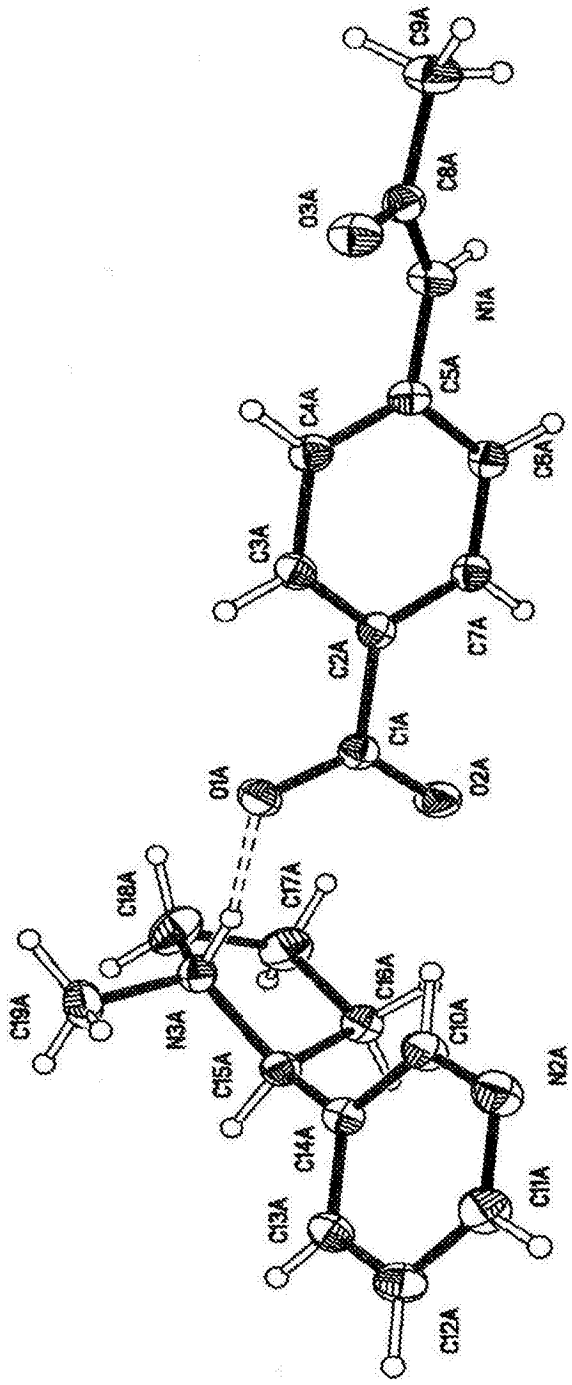

C9A
C8A
O3A
N1A
C5A
C4A
C6A
C3A
C7A
C2A
C1A
O1A
O2A
C18A
C17A
C19A
N3A
C16A
C15A
C10A
N2A
C14A
C11A
C13A
C12A

图4A

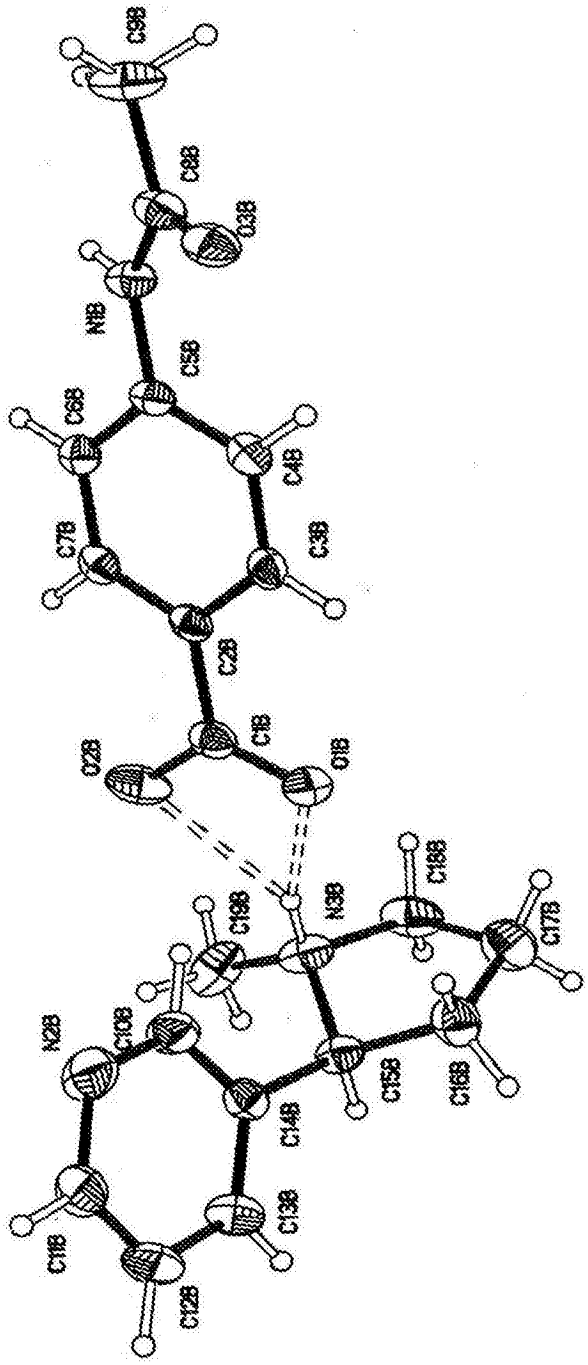

C9B
C8B
O3B
N1B
C5B
C6B
C4B
C7B
C3B
C2B
C1B
O2B
O1B
C18B
N3B
C19B
C17B
N2B
C10B
C15B
C16B
C14B
C11B
C13B
C12B

图4B

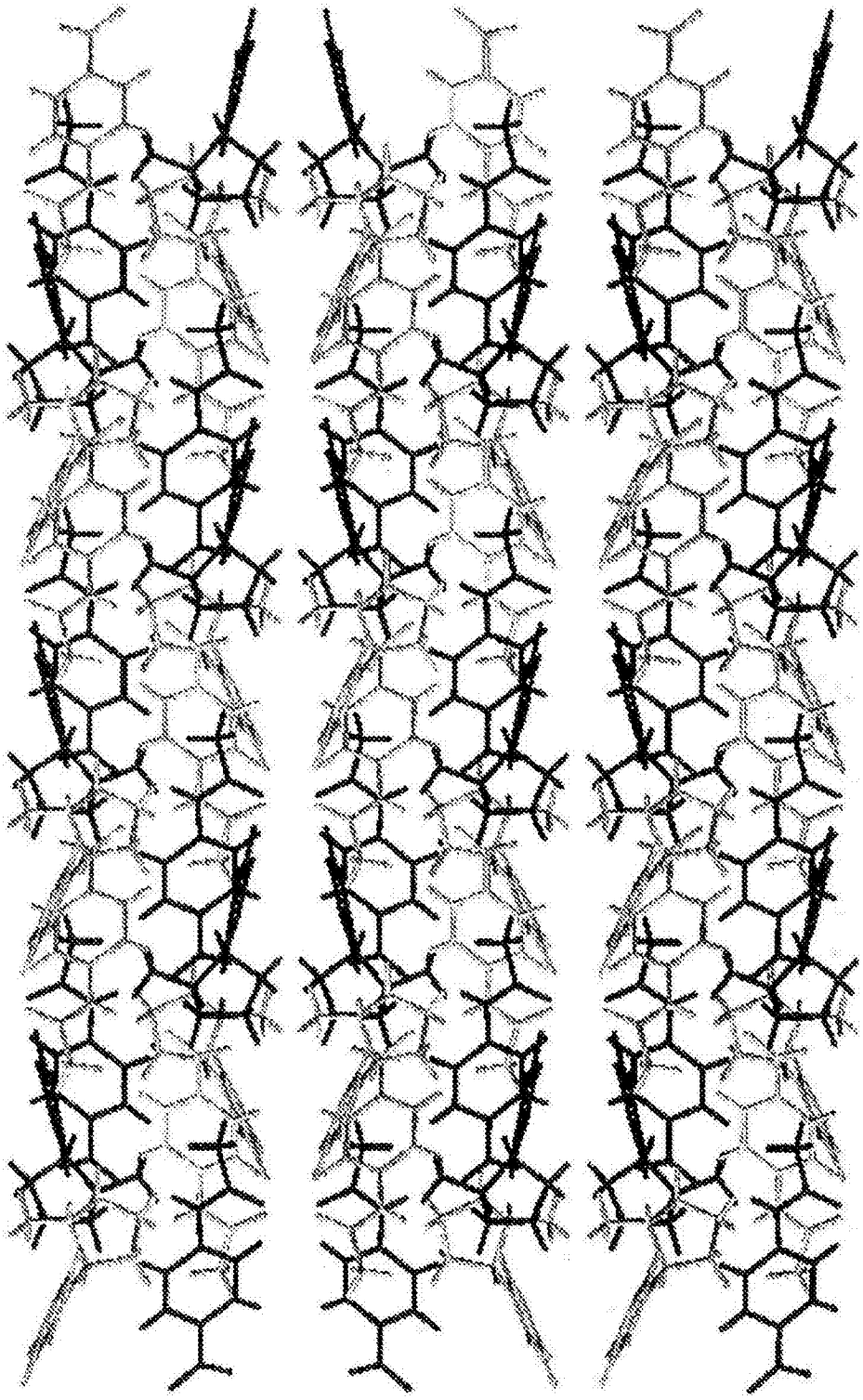


图4C

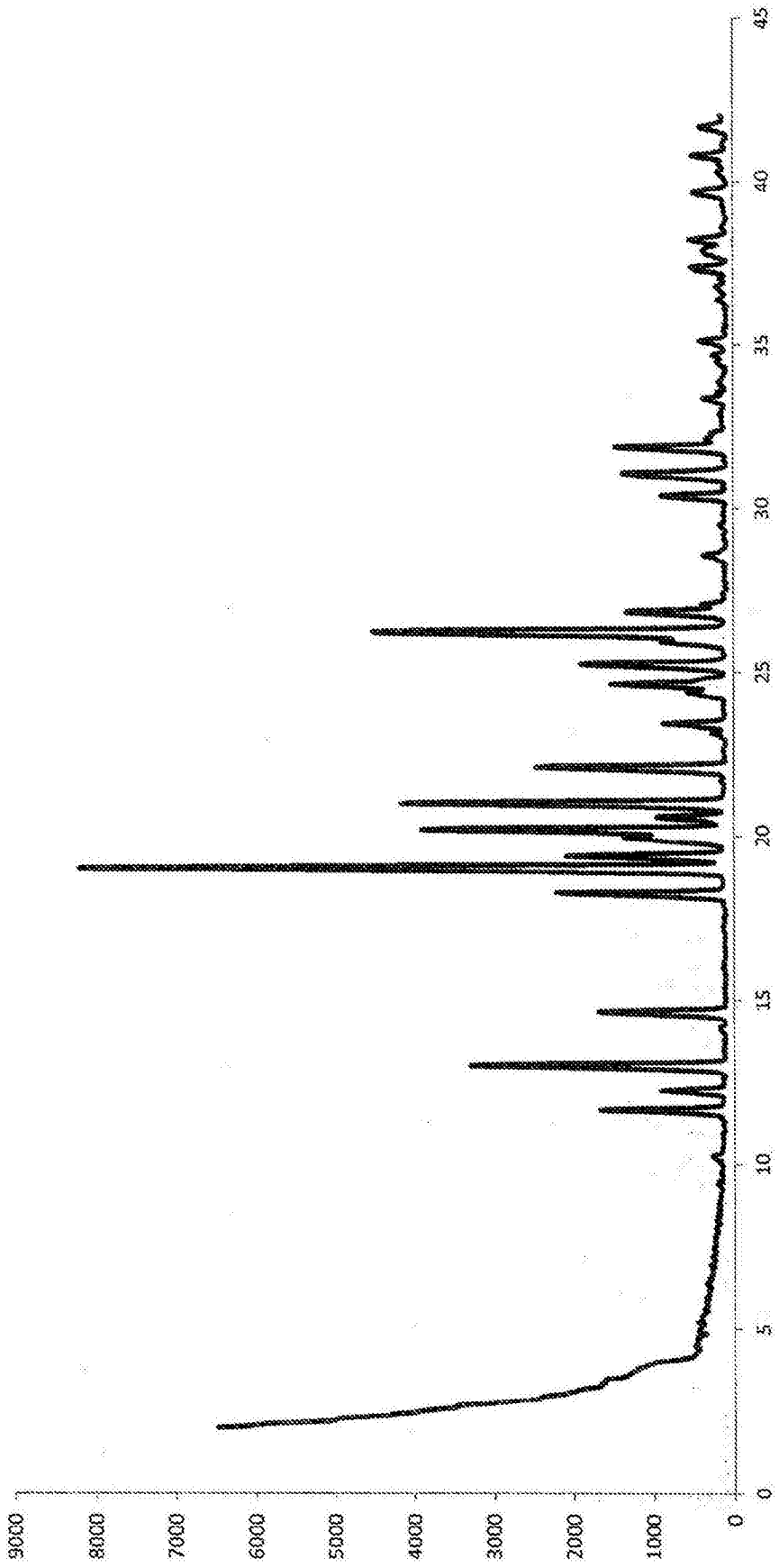

9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图5

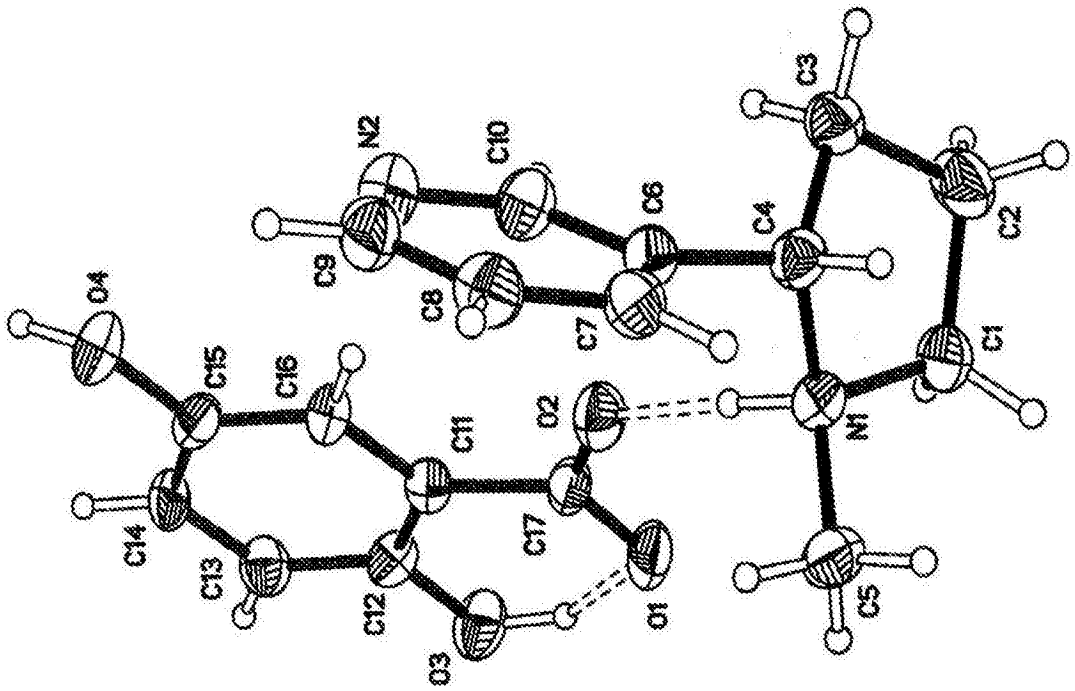

C3
N2
C10
C8
C4
C2
C9
C6
C7
C1
C4
C15
C16
C11
S2
N1
C14
C17
C13
C12
O1
O3
C5

图6A

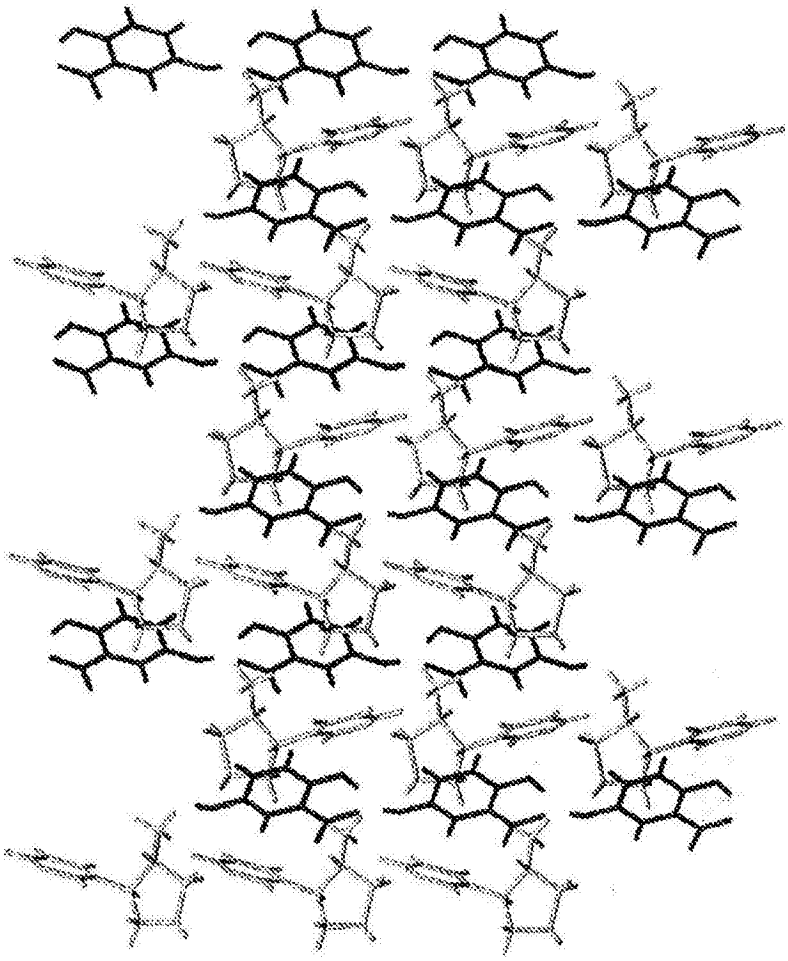


图6B

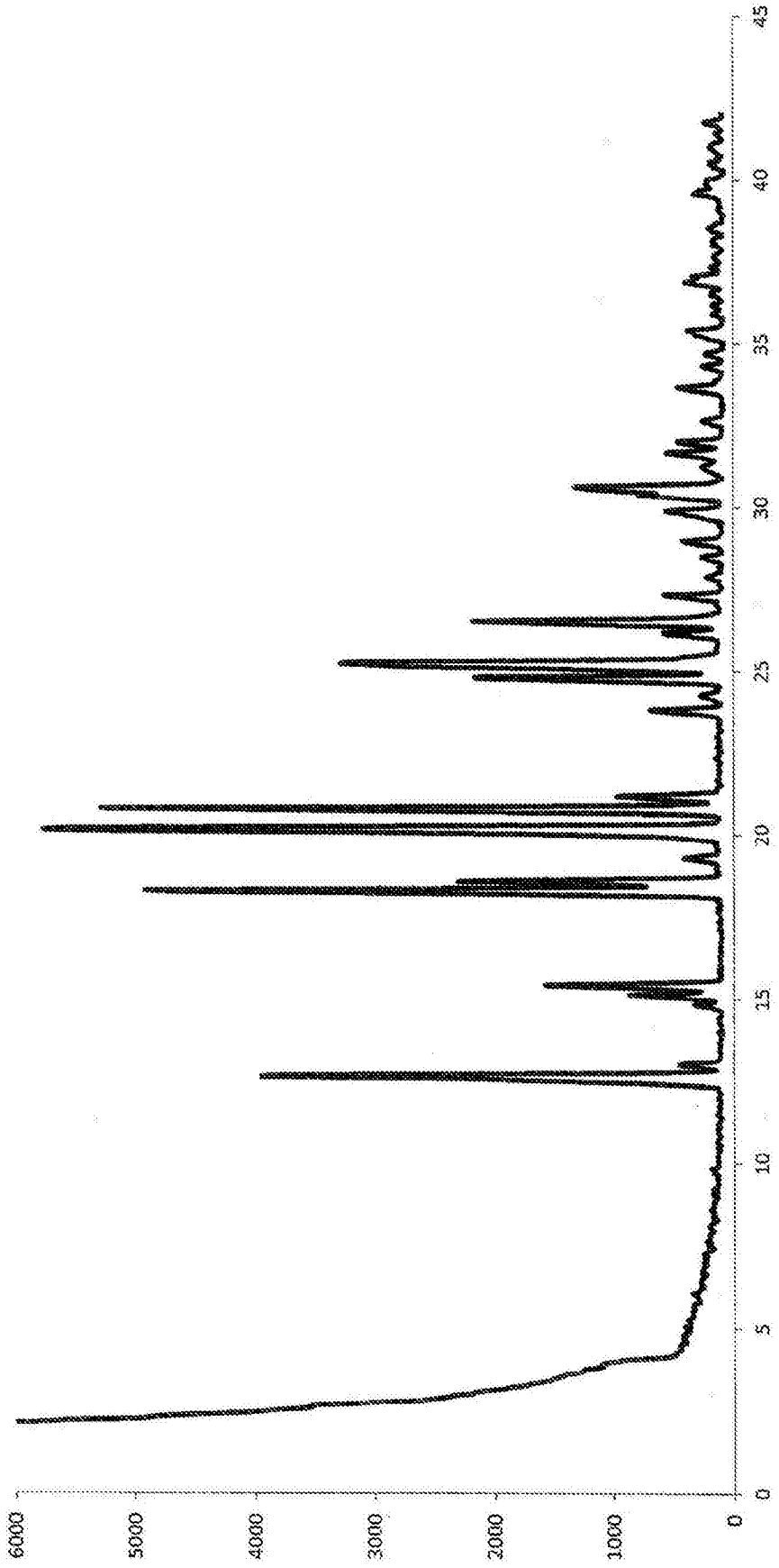


图7

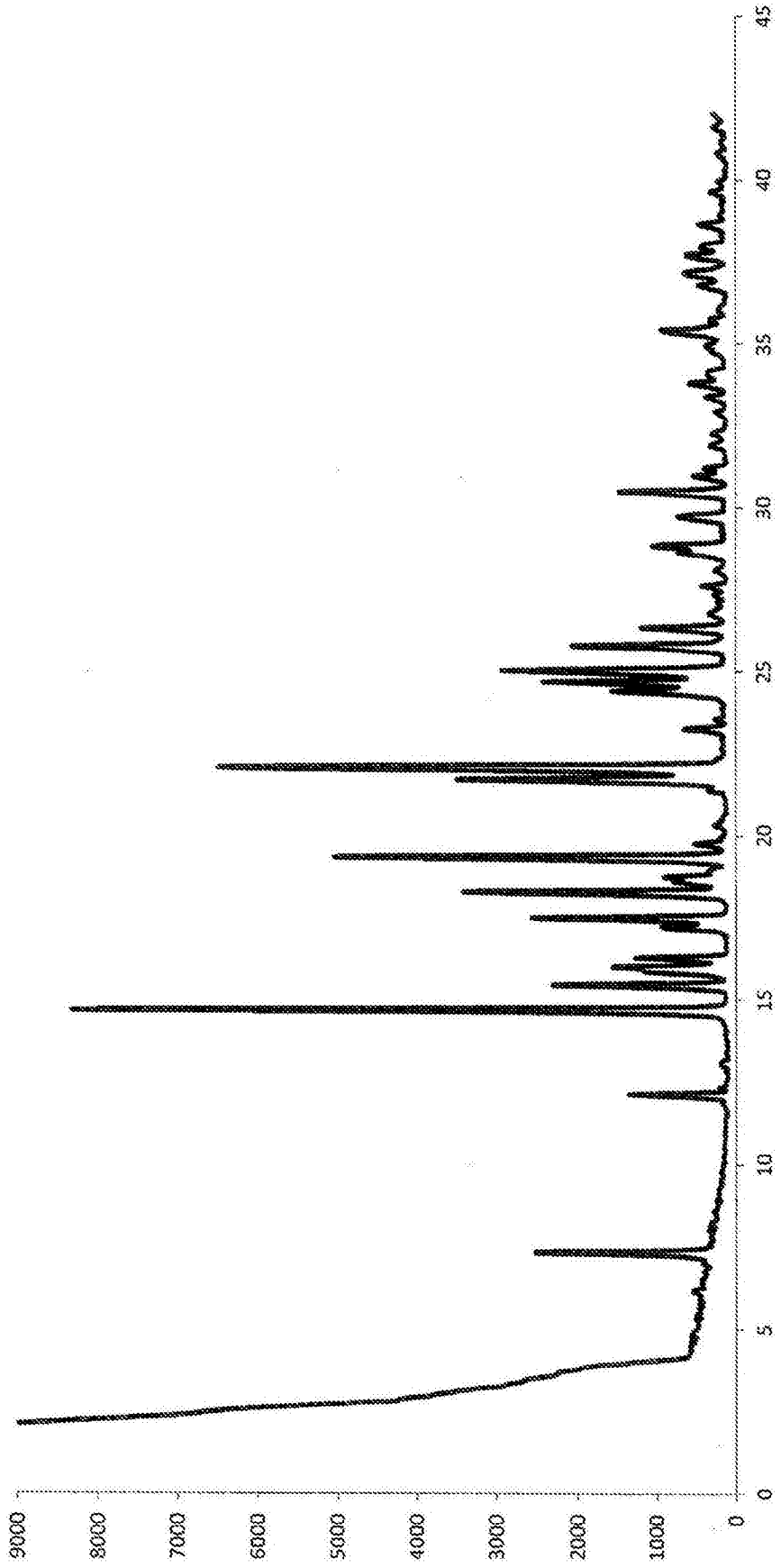

9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图8

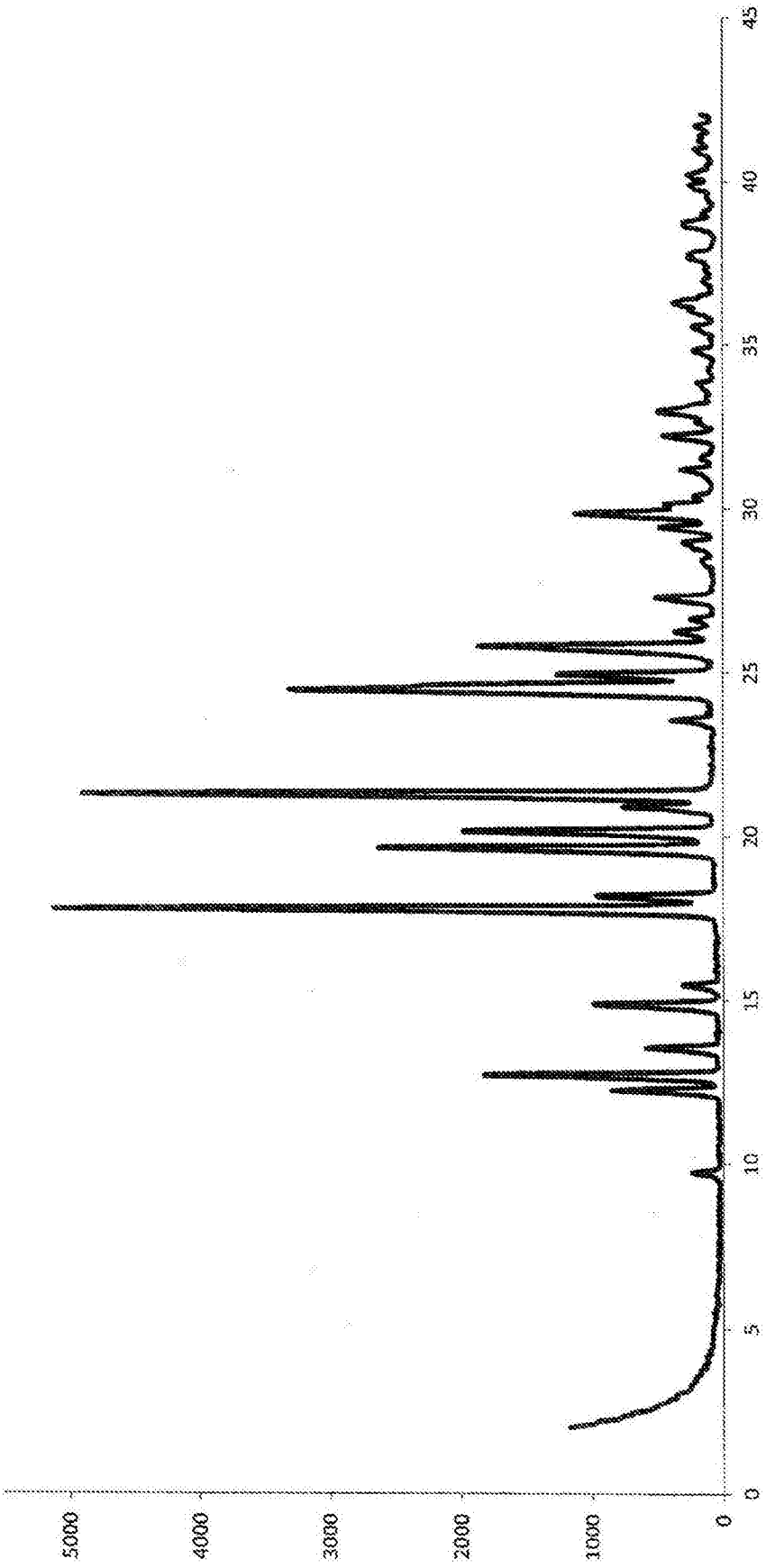


图9

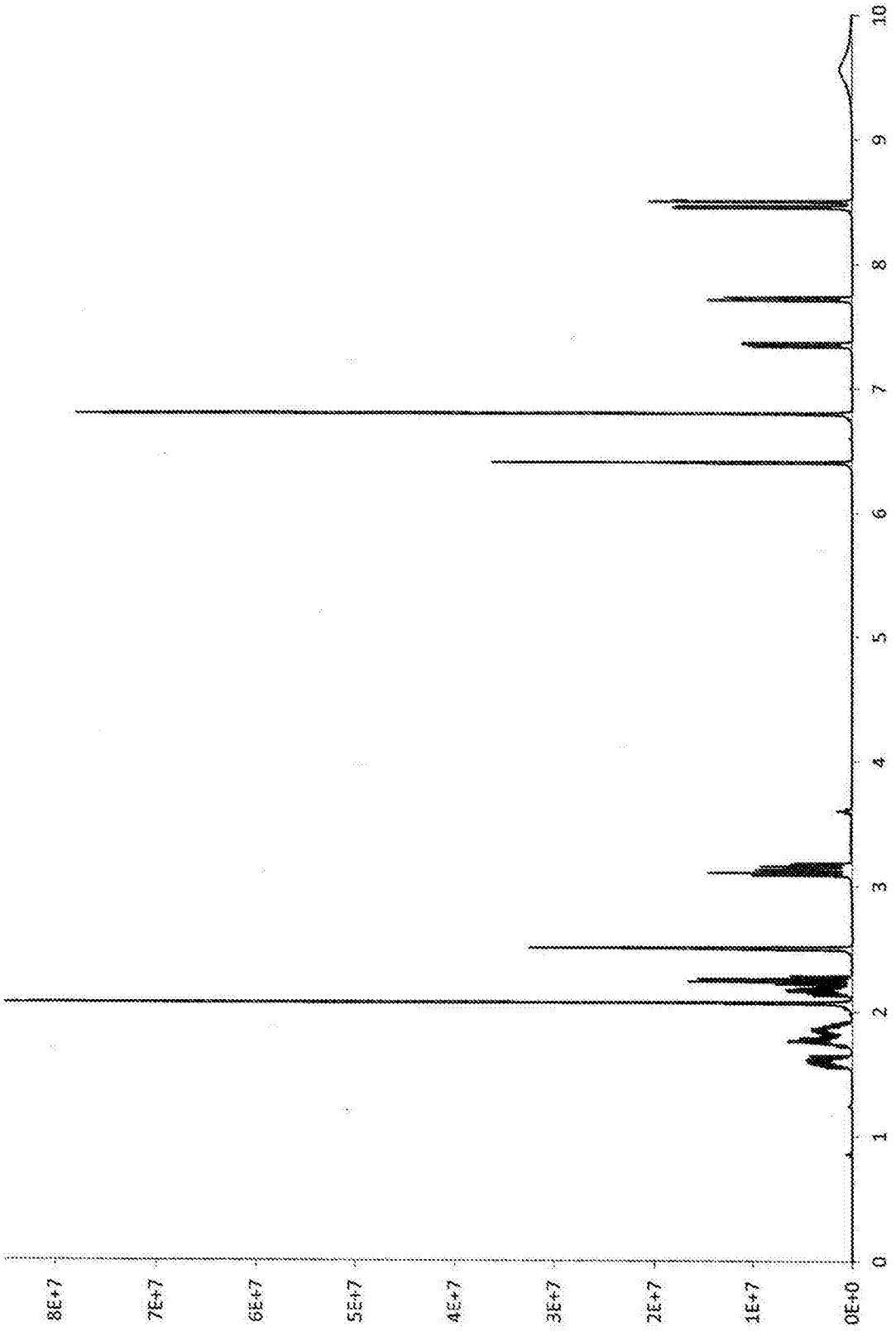


图10

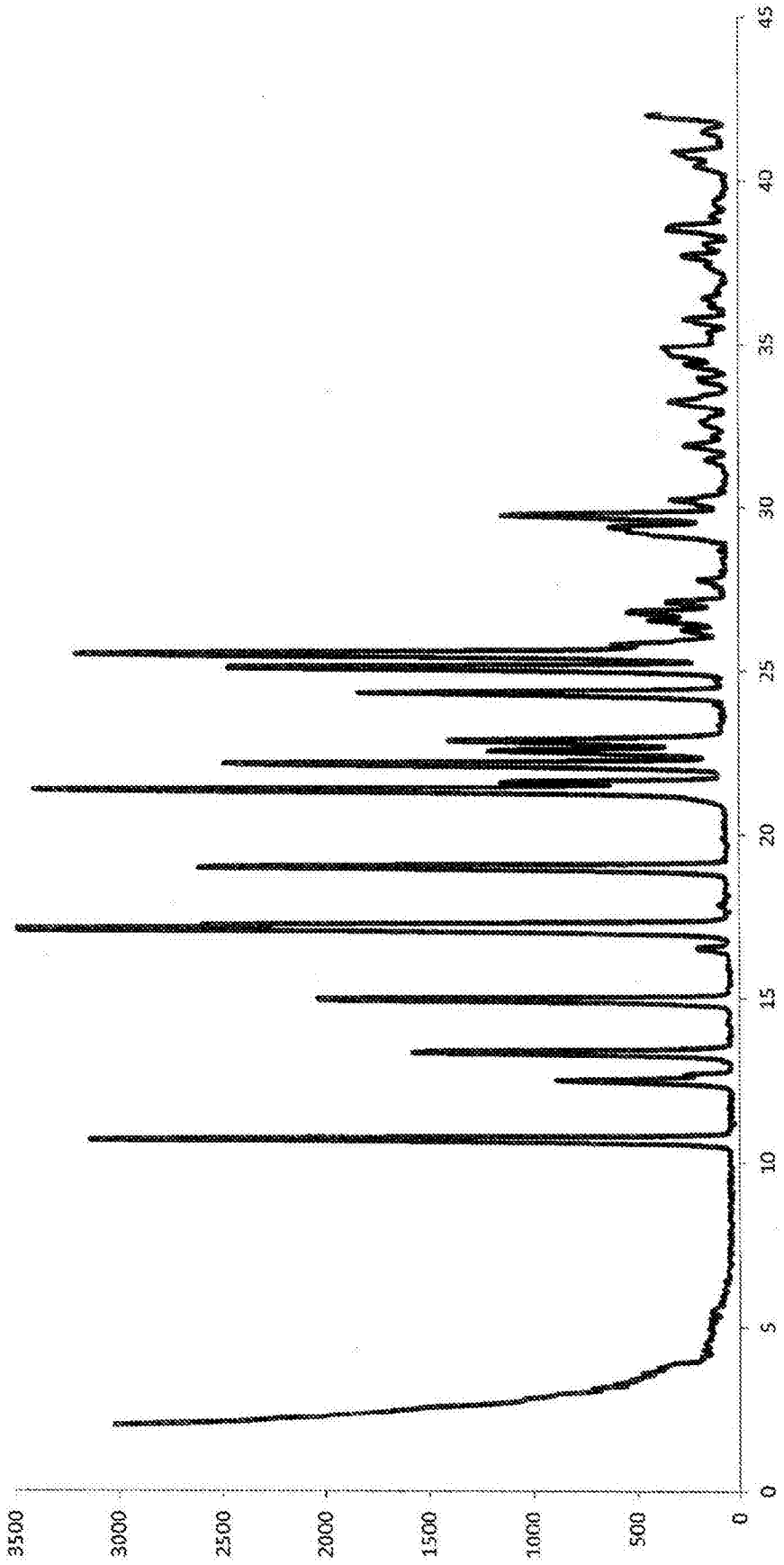


图11

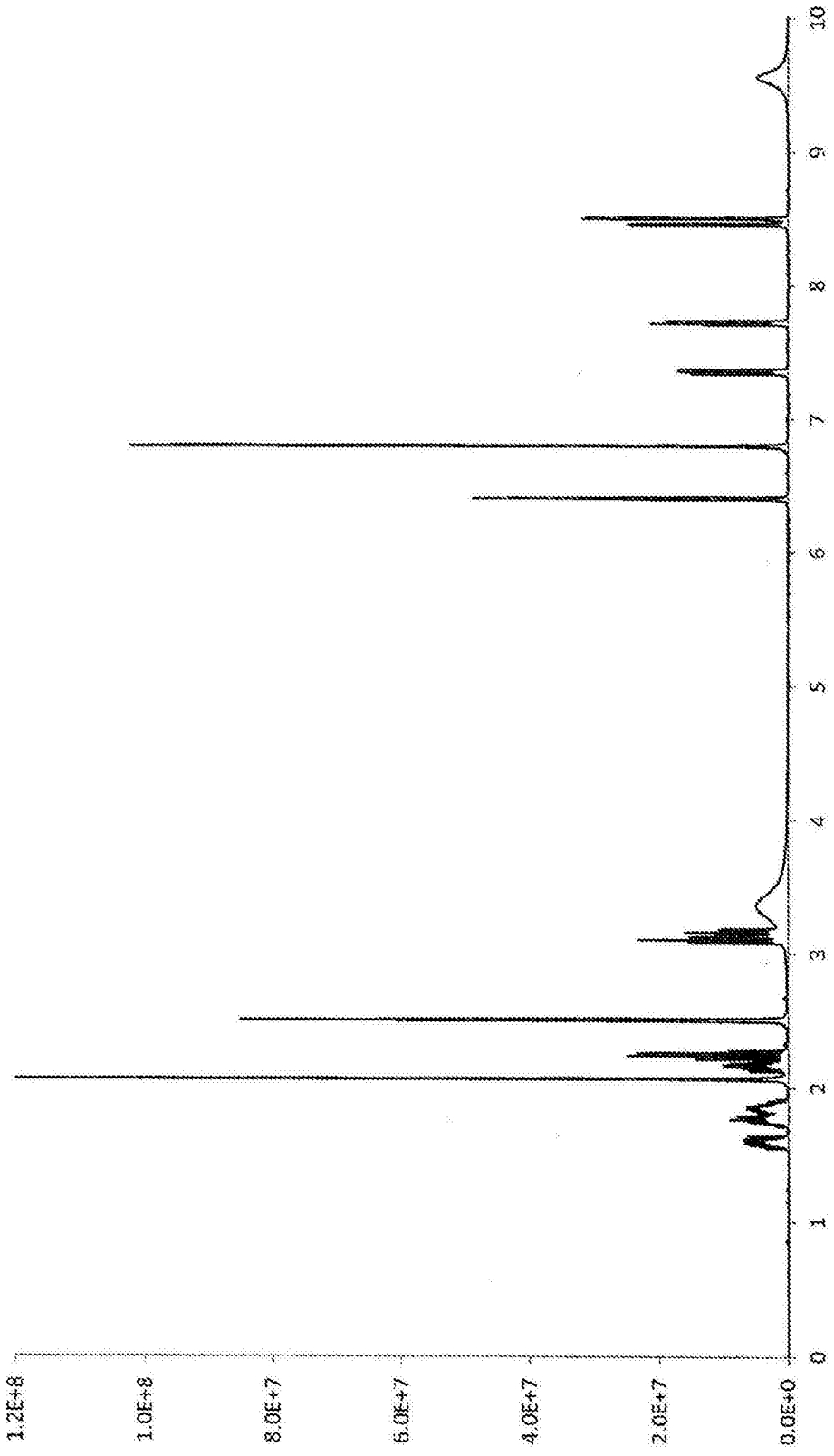


图12

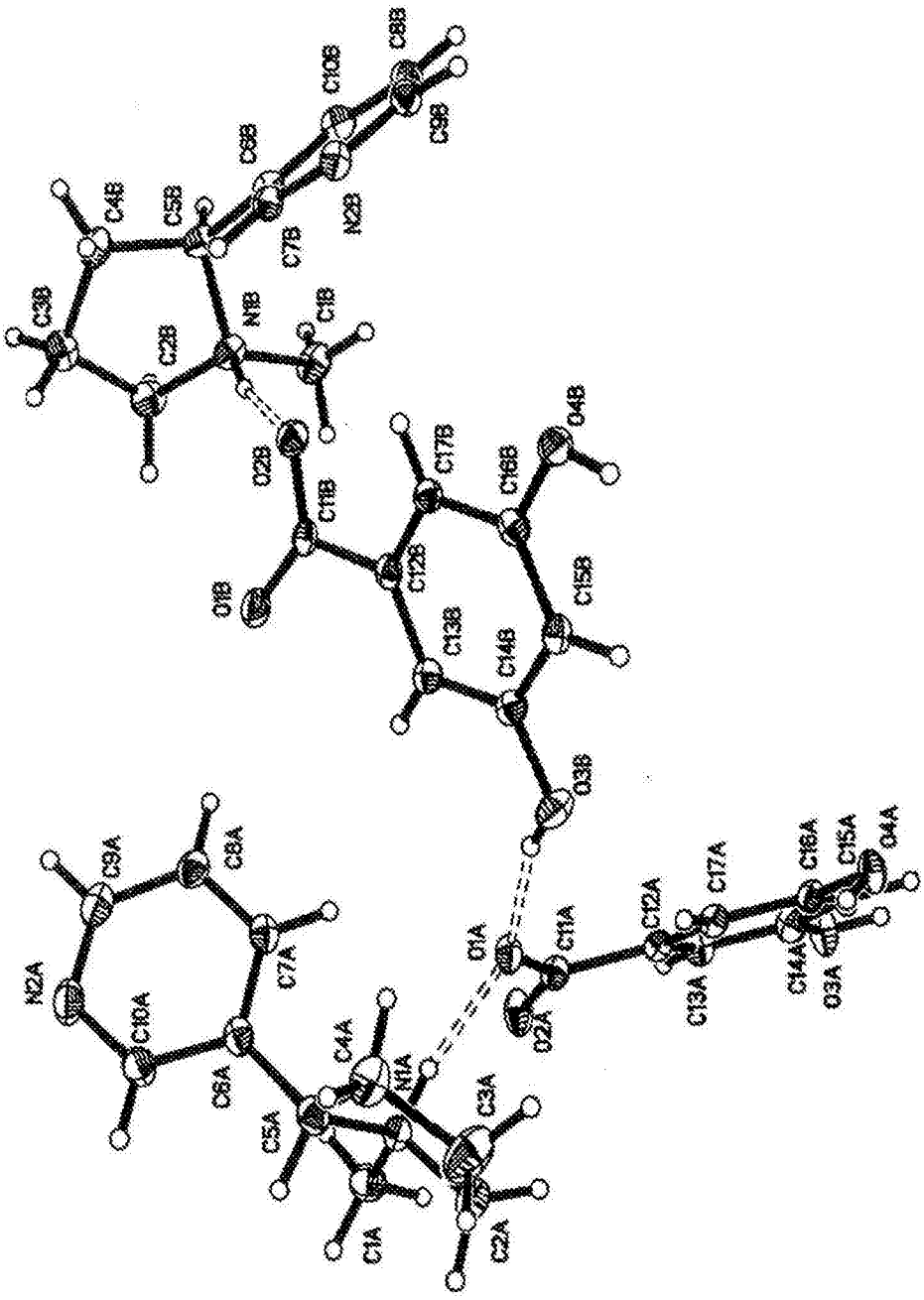

C8B
C10B
C9B
C6B
C5B
C4B
N2B
C7B
C3B
C2B
N1B
C1B
O2B
C11B
O1B
C12B
C16B
O4B
C17B
C15B
C13B
C14B
O3B
O1A
C11A
C12A
C17A
C16A
C15A
O4A
C14A
O3A
C13A
O2A
N2A
C10A
C9A
C8A
C7A
C4A
N1A
C3A
C5A
C1A
C2A

图13

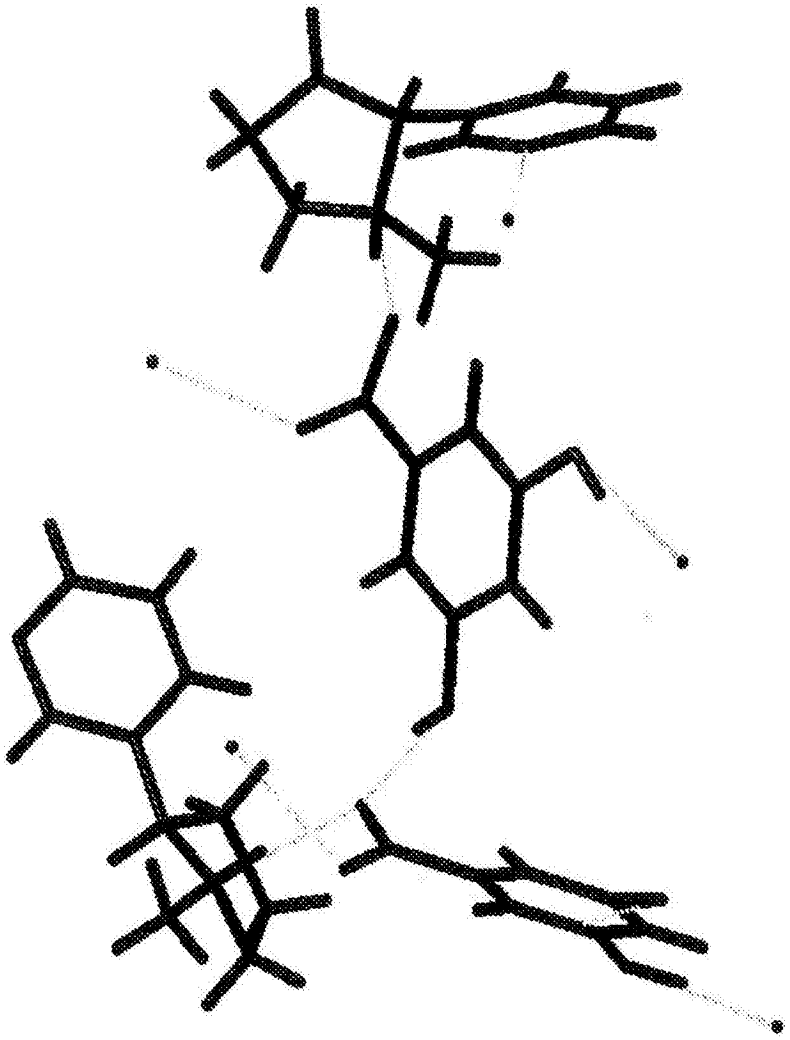


图14A

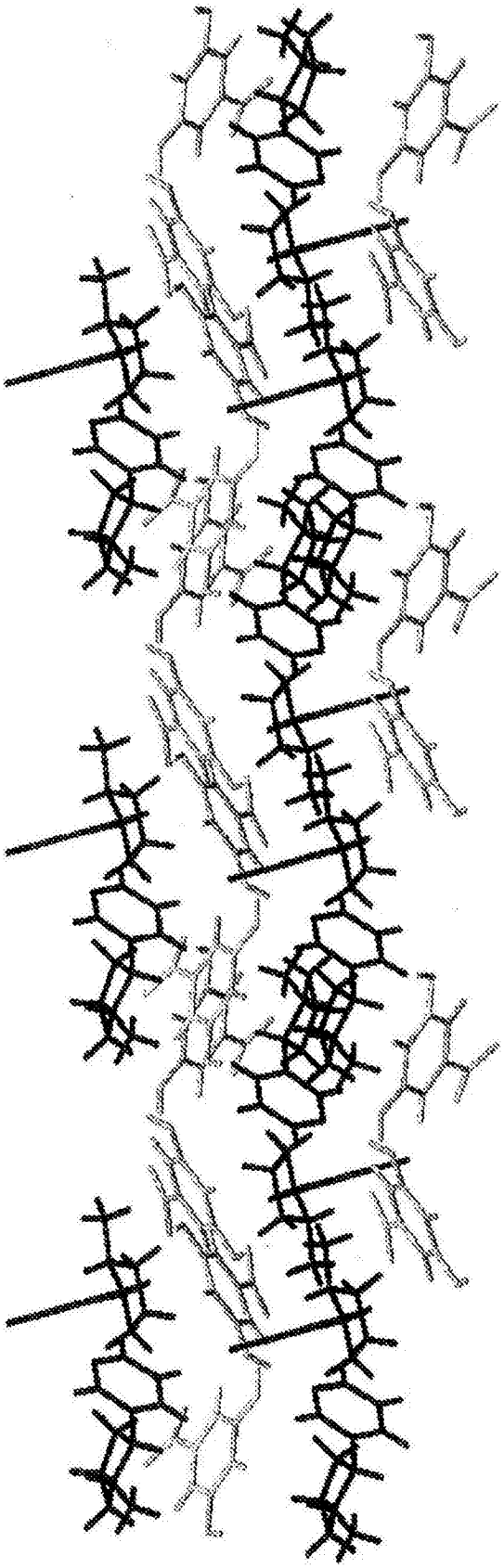


图14B

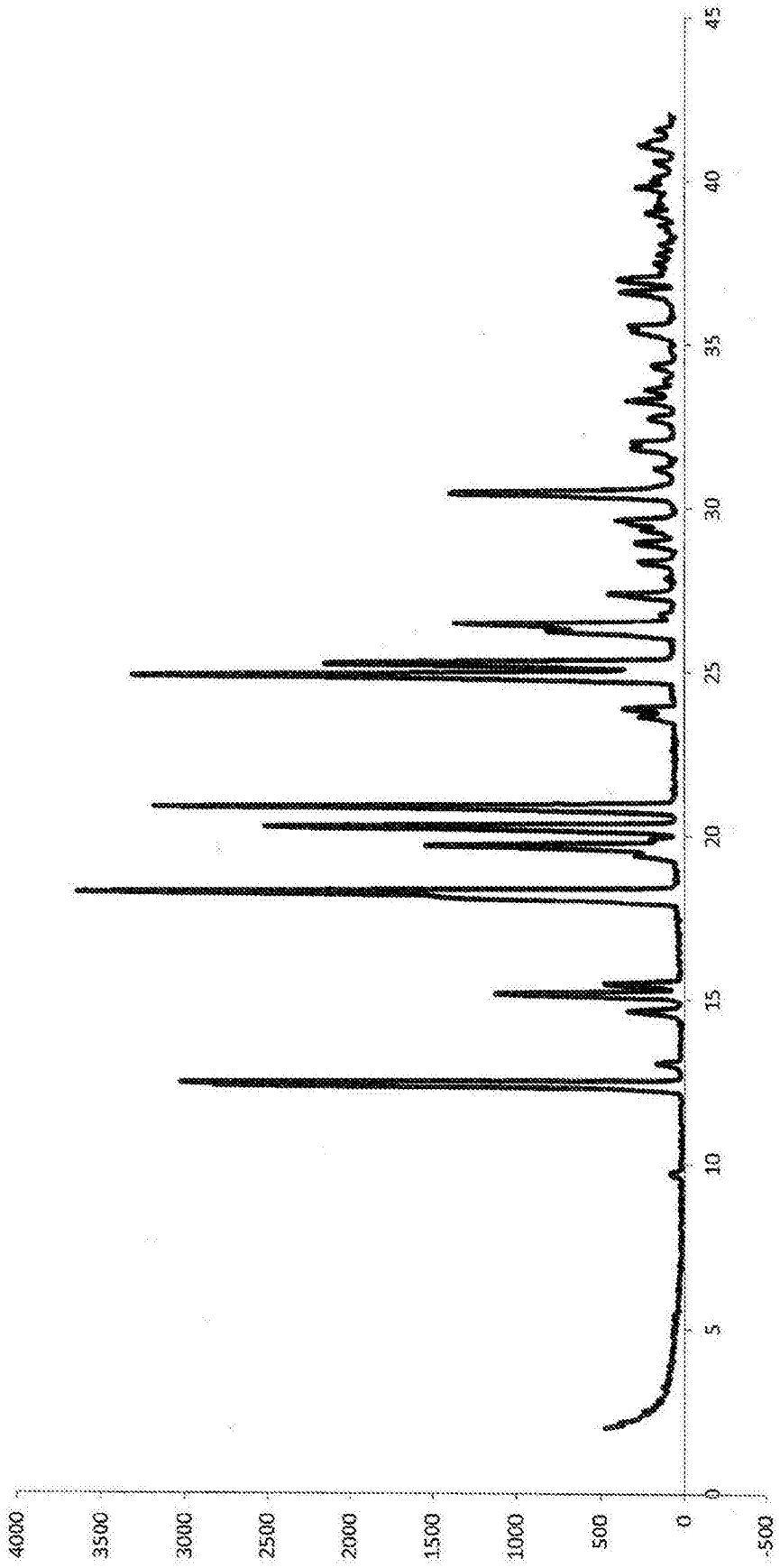

4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
-500
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45

图15

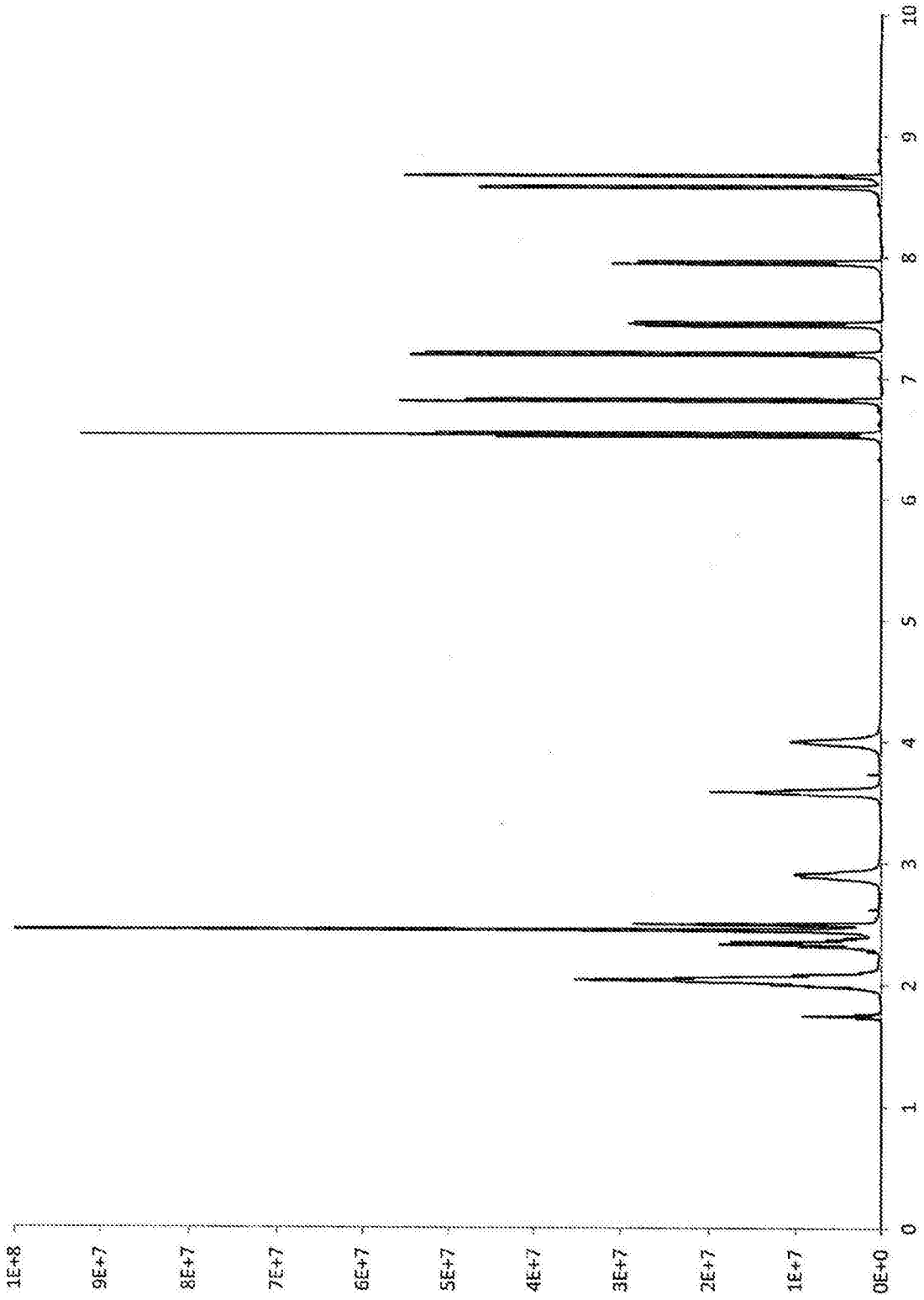


图16

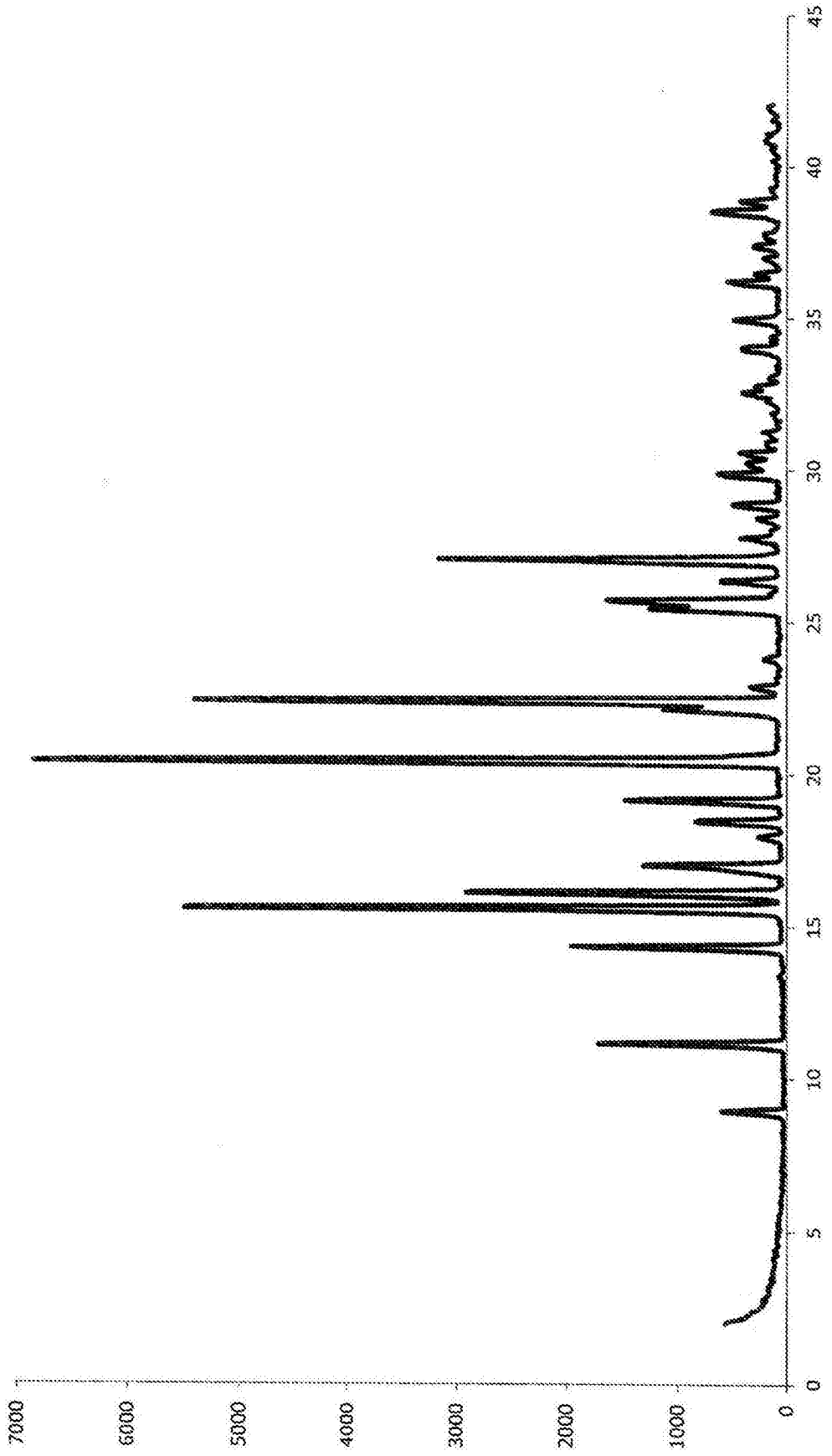


图17

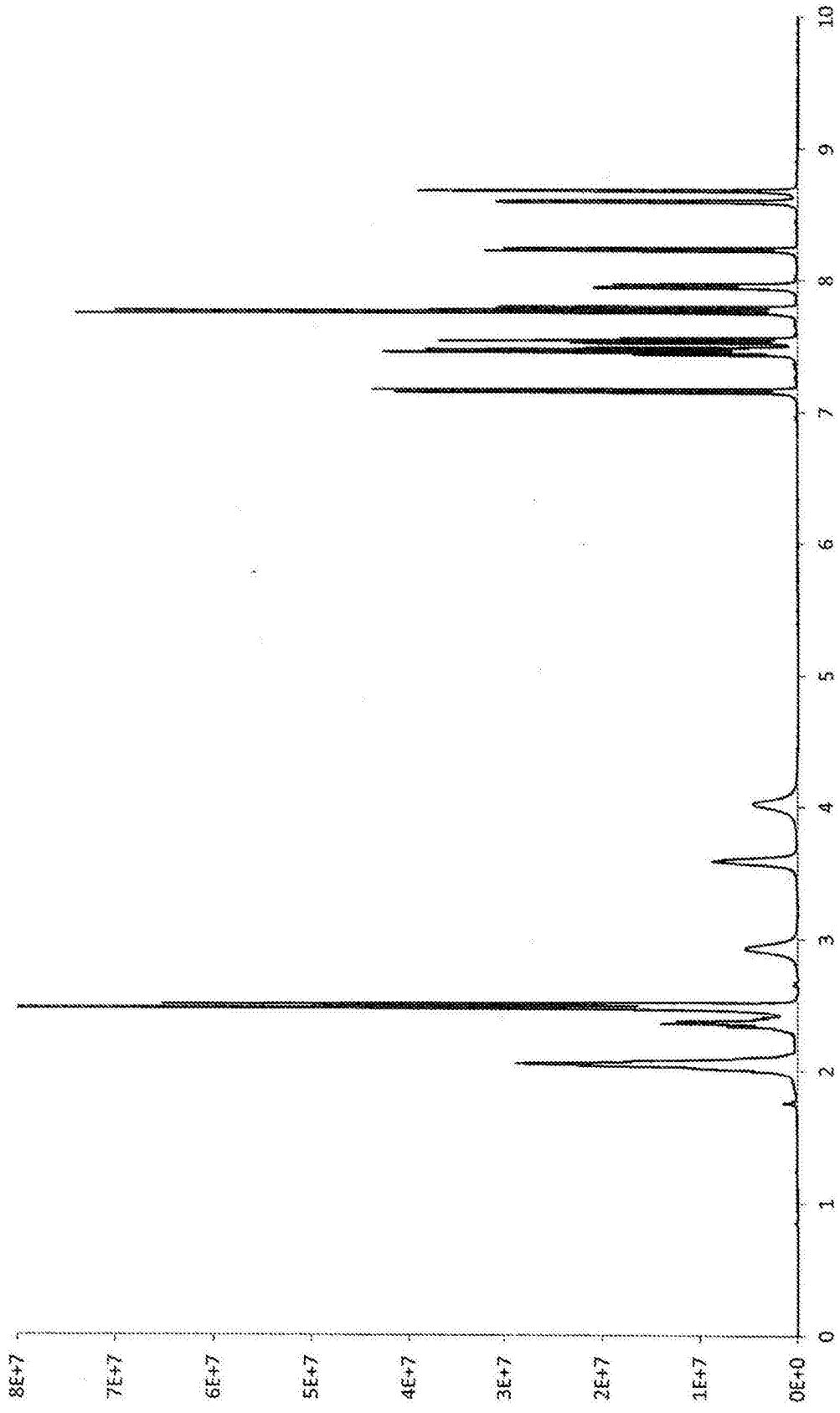


图18

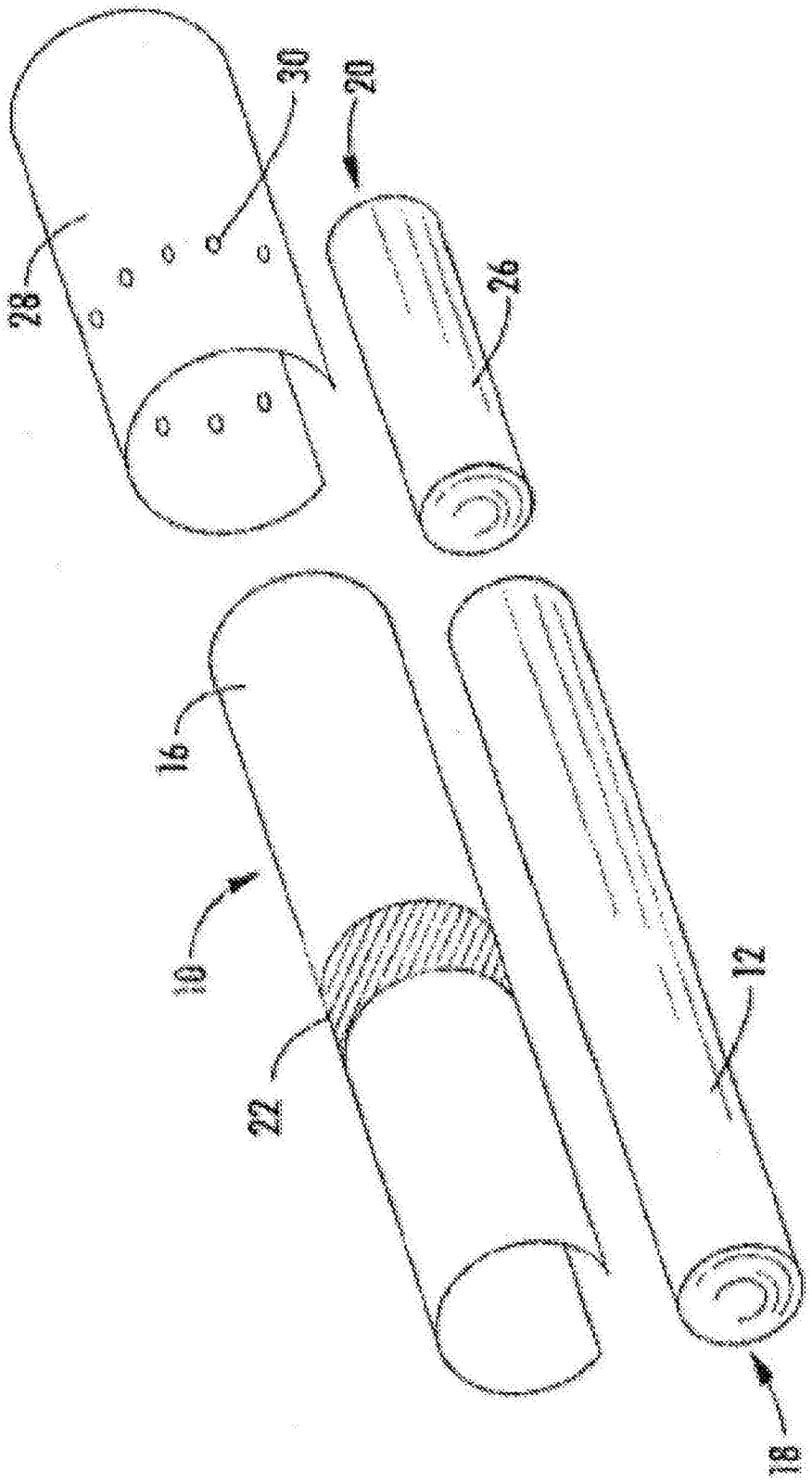


图19

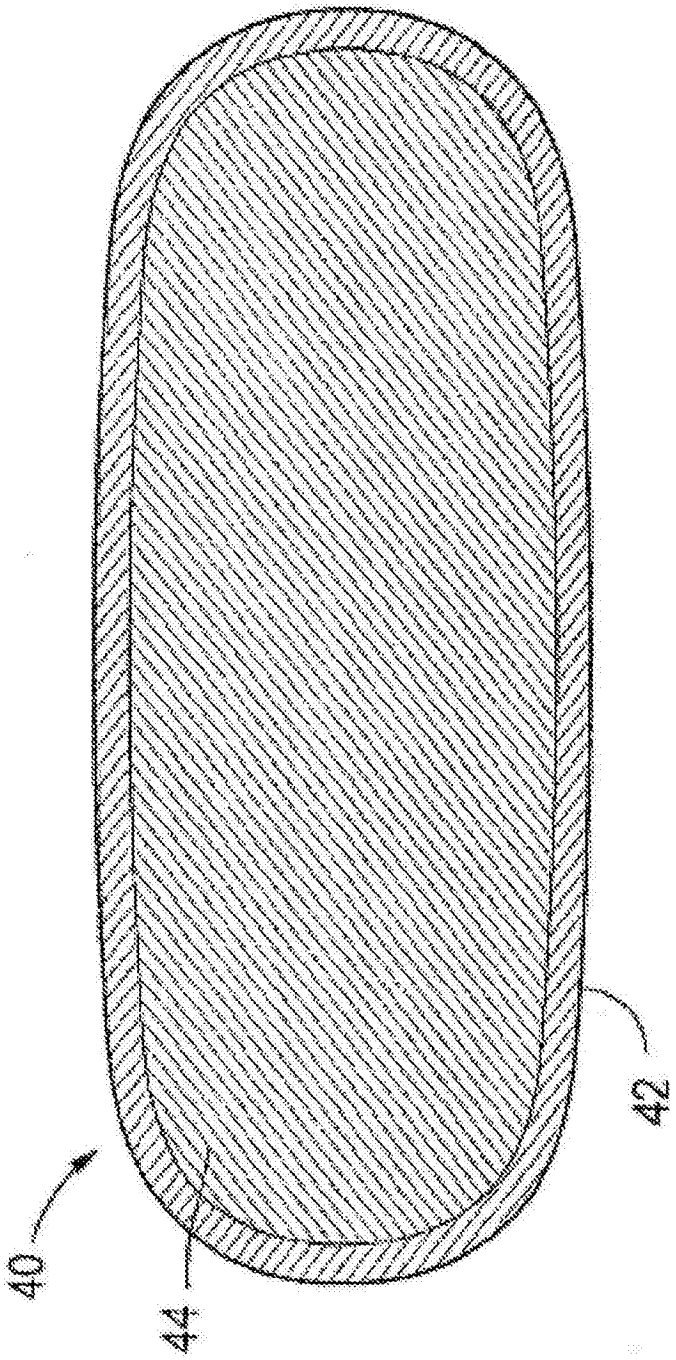

40
44
42

图20

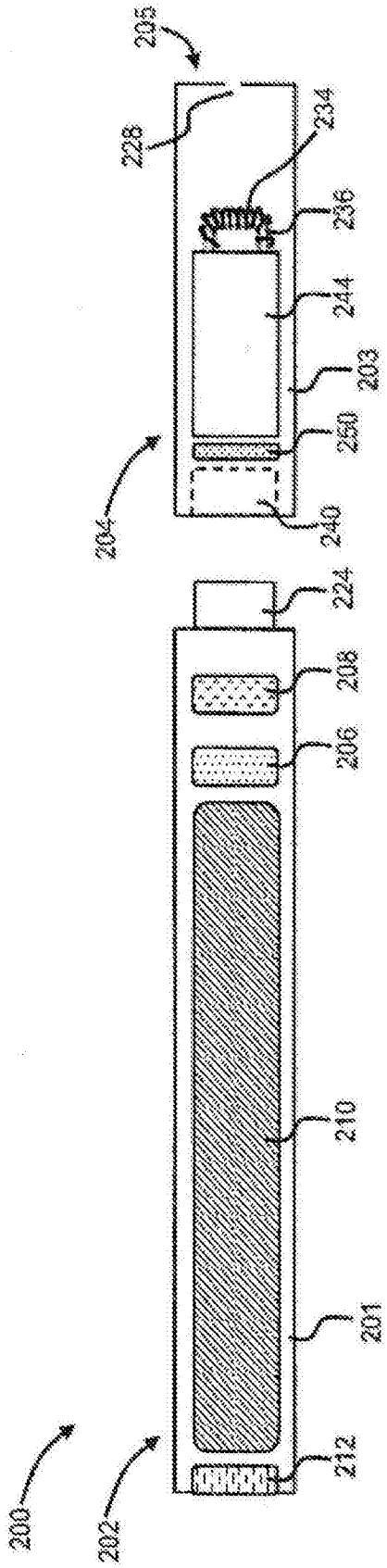

205
228
234
236
244
203
250
204
240
224
208
206
210
201
212
200
202

图21