



(10) 授权公告号 CN 111447921 B

(45) 授权公告日 2023.10.13

(21) 申请号 201880078877.9

(22) 申请日 2018.12.07

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111447921 A

(43) 申请公布日 2020.07.24

(30) 优先权数据
PA201770925 2017.12.08 DK

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.06.05

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/DK2018/050335 2018.12.07

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/110072 EN 2019.06.13

(73) 专利权人 费尔廷制药公司
地址 丹麦瓦埃勒

(72) 发明人 布鲁诺·普罗夫斯特高·涅尔森
肯特·阿尔宾·涅尔森

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 郑斌 张福誉

(51) Int.Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 101472591 A, 2009.07.01
CN 101484188 A, 2009.07.15
CN 101795710 A, 2010.08.04
CN 102186461 A, 2011.09.14
US 2008131508 A1, 2008.06.05
US 2008286341 A1, 2008.11.20
WO 2009134947 A1, 2009.11.05
WO 2010044736 A1, 2010.04.22

审查员 王碧燕

权利要求书2页 说明书23页

(54) 发明名称

烟碱片剂

(57) 摘要

本发明涉及用于烟碱渴求缓解的口腔崩解烟碱片剂,其包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱和pH调节剂。

1. 用于烟碱渴求缓解的口腔崩解烟碱片剂,其包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含烟碱、pH调节剂、至少一种多元醇和崩解剂,其中所述多元醇占所述片剂的大于40重量%,

其中所述至少一种多元醇选自山梨糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、甘露糖醇、乳糖醇和异麦芽酮糖醇,

其中所述片剂含量为所述片剂的1至10重量%的崩解剂,其中所述崩解剂选自交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠及其组合,并且

其中所述pH调节剂为碱性缓冲剂。

2. 根据权利要求1所述的片剂,其中所述片剂被设计成在经口施用后少于45秒的时间内崩解。

3. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述片剂被设计成在经口施用后少于30秒的时间内崩解。

4. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解在唾液中。

5. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于60秒的时间内使烟碱内容物溶解在唾液中。

6. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于45秒的时间内使烟碱内容物溶解在唾液中。

7. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述片剂含量为至少0.5mg的烟碱。

8. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述片剂含量为0.5mg至4mg的烟碱。

9. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述烟碱以烟碱盐提供。

10. 根据权利要求9所述的片剂,其中烟碱盐是水溶性烟碱盐。

11. 根据权利要求10所述的片剂,其中所述烟碱盐选自烟碱抗坏血酸盐、烟碱天冬氨酸盐、烟碱苯甲酸盐、烟碱单酒石酸盐、烟碱酒石酸氢盐、烟碱氯化物、烟碱柠檬酸盐、烟碱富马酸盐、烟碱龙胆酸盐、烟碱乳酸盐、烟碱黏液酸盐、烟碱月桂酸盐、烟碱乙酰丙酸盐、烟碱苹果酸盐、烟碱高氯酸盐、烟碱丙酮酸盐、烟碱水杨酸盐、烟碱山梨酸盐、烟碱琥珀酸盐、烟碱氯化锌、烟碱硫酸盐、烟碱甲苯磺酸盐和烟碱盐水合物。

12. 根据权利要求10所述的片剂,其中所述烟碱盐是烟碱酒石酸氢盐。

13. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述烟碱以烟碱与离子交换树脂之间的复合物提供。

14. 根据权利要求13所述的片剂,其中所述烟碱与离子交换树脂之间的复合物是烟碱离子交换树脂。

15. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述烟碱与脂肪酸缔合提供。

16. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述烟碱以与至少一种粘膜粘附性水溶性阴离子聚合物的离子复合物提供。

17. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述烟碱以合成烟碱提供。

18. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述片剂是舌下片剂。

19. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述片剂在2至20kN的压力下压制。

20. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述制剂在经口施用后的前120秒期间提供大

于0.3mg/mL的烟碱峰值唾液浓度和大于8的峰值唾液pH。

21. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述制剂在经口施用后的前120秒期间提供大于0.5mg/mL的烟碱峰值唾液浓度和大于8的峰值唾液pH。

22. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述制剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解在口腔唾液中,并且其中至少40重量%的烟碱通过口腔粘膜吸收。

23. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述制剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解在口腔唾液中,并且其中至少50重量%的烟碱通过口腔粘膜吸收。

24. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中至少50重量%的所述交联聚乙烯吡咯烷酮具有小于50微米的粒度。

25. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中至少25重量%的所述交联聚乙烯吡咯烷酮具有小于15微米的粒度。

26. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述片剂包含硬脂富马酸钠作为润滑剂。

27. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述片剂含量为所述片剂的至少2.7重量百分比的pH调节剂。

28. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述片剂的重量为25至200mg。

29. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述片剂还含量为所述片剂的1至10重量%的作为填充剂的微晶纤维素。

30. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述片剂包含甘露醇作为增量甜味剂。

31. 根据权利要求1或2所述的片剂,其包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含烟碱盐和pH调节剂,并且其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解在唾液中。

32. 根据权利要求1或2所述的片剂,其包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含烟碱盐和pH调节剂,并且其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解,并且其中所述烟碱盐是水溶性的。

33. 根据权利要求1至32中任一项所述的口腔崩解烟碱片剂在制备用于减轻烟碱渴求的药物中的用途。

烟碱片剂

技术领域

[0001] 本发明涉及快速崩解片剂领域。特别地,本发明涉及用于从通过舌下或含服途径(buccal route)经口施用的快速崩解片剂中更有效地使用烟碱(nicotine)的制剂和方法。

背景技术

[0002] 施用来用于在一定时期内在使用者的口腔中提供烟碱释放的烟碱释放片剂是公知的。在现有技术中,已经进行了很多努力来模拟在使用者吸烟时香烟的烟碱释放和口感,这意味着在现有技术中已经对烟碱片剂的释放谱进行了彻底的研究。

[0003] 但是,已经确定的事实是,还未实现通过香烟以外的其他手段来实现一对一的吸烟模拟。

发明内容

[0004] 本发明涉及用于烟碱渴求缓解(nicotine craving relief)的口腔崩解烟碱片剂,其包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱和pH调节剂。

[0005] 本发明的一个优点可以是获得了有效的烟碱渴求缓解,同时使喉咙中的烧灼(burning)最小化。经口施用烟碱的一个大挑战是其经常导致喉咙中非常不舒服的烧灼感。当烟碱释放速率提高时,这种烧灼感通常会恶化。因此,获得有效的烟碱渴求缓解并且同时还使喉咙中的烧灼最小化是非常出人意料的。

[0006] 本发明的一个优点可以是,通过在经口施用后少于60秒的时间内获得片剂的非常快速的崩解,并且从而促进烟碱和pH调节剂一起快速释放,在口腔中实现了高浓度的烟碱和优化的pH的组合。

[0007] 此外,通过确保如上所述片剂的非常快速的崩解,片剂有利于使用者遵守说明书,例如在经口施用后的给定时间内不吞咽或吐出。当将烟碱缓慢地递送至口腔时,使用者最终将由于唾液的产生而不得不吐出或吞咽,并且因此可能吞咽或吐出未被吸收的烟碱,从而造成浪费。通过使崩解时间非常短并且在经口施用后少于60秒,可以在使用者吞咽或吐出之前的相对长的时间内获得非常高的烟碱浓度和优化的pH。

[0008] 本发明的另一个优点可以是上述促进高烟碱浓度和优化的pH可以在口腔中(例如舌下)局部浓缩,可以甚至进一步促进烟碱吸收到血流中。

[0009] 与预期相反,实验表明,当烟碱浓度增加时,烟碱穿过颊粘膜的通透性降低相对较少。例如,实验表明,烟碱浓度从100微克/mL增加到14,000微克/mL的增加导致降低约二分之一。这是非常出人意料的,并且目的是要使口腔中烟碱的浓度比以前所见或期望的浓度高得多。因此,本发明的递送载剂有益于并且旨在口腔中非常高的烟碱含量,从而提高烟碱的摄取。此外,已经认识到,烟碱浓度的作用因此与口腔中pH调节的作用至少相当。这是与任何期望相反的。

[0010] 被设计成在经口施用后崩解的含义是,由于片剂与已经存在于口腔中的唾液和作

为对插入的片剂的响应而产生的唾液反应,因此当插入口腔中时,其将作为片剂崩解。这样的片剂在本领域中可以例如称为口腔崩解片剂(ODT:orally disintegrating tablet)。在这里,崩解的含义是经口剂型破碎或崩解成更小的聚集体的过程,并且如欧洲药典2.9.1“片剂和胶囊的崩解”所定义。可以通过使用本领域已知的材料(例如多元醇或粘合剂)来设计获得期望崩解的时间段,这里为少于60秒。片剂崩解时间还应考虑片剂制造过程,如例如压力可影响在结束时可崩解片剂可最终成为怎样。对于特定的片剂,要考虑许多参数,下文的组合物和各个成分的含量,下文的烟碱的量和形式,所使用的崩解压力的量和形式,经口施用烟碱片剂的类型,口腔崩解烟碱片剂的预期用途,等。本申请示例性地向技术人员给出了方向。

[0011] 在本发明的一个实施方案中,片剂被设计成在经口施用后2至60秒,例如经口施用后5至60秒,例如经口施用后10至60秒的时间内崩解。

[0012] 在本发明的一个实施方案中,片剂被设计成在经口施用后少于45秒的时间内崩解。

[0013] 在本发明的一个实施方案中,片剂被设计成在经口施用后2至45秒,例如经口施用后5至45秒,例如经口施用后10至45秒的时间内崩解。

[0014] 在本发明的一个实施方案中,片剂被设计成在经口施用后少于30秒的时间内崩解。

[0015] 在本发明的一个实施方案中,片剂被设计成在经口施用后2至30秒,例如经口施用后5至30秒,例如经口施用后10至30秒的时间内崩解。

[0016] 在本发明的一个实施方案中,片剂被设计成在经口施用后少于20秒,例如经口施用后2至20秒,例如经口施用后5至20秒,例如经口施用后10至20秒的时间内崩解。

[0017] 在本发明的一个实施方案中,片剂被设计成在经口施用后少于15秒,例如经口施用后2至15秒,例如经口施用后5至15秒,例如经口施用后10至15秒的时间内崩解。

[0018] 在本发明的一个实施方案中,片剂被设计成在经口施用后10至25秒的时间内崩解。

[0019] 在本发明的一个实施方案中,片剂被设计成在经口施用后20至40秒的时间内崩解。

[0020] 在本发明的一个实施方案中,片剂被设计成在经口施用后20至60秒的时间内崩解。

[0021] 在本发明的一个实施方案中,片剂被设计成在经口施用后30至60秒的时间内崩解。

[0022] 在本发明的一个实施方案中,片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解在唾液中。

[0023] 在本文中,烟碱的溶解的含义是指,在片剂崩解后,烟碱溶解并且从而可用于通过粘膜运输到血流中。

[0024] 应该注意的是,经口施用后烟碱的溶解为90秒的时间反映了与片剂崩解相比,烟碱可更慢地溶解。首先,应该注意的是,片剂的崩解可仍涉及片剂较小部分的存在,并且至少一些粉末颗粒尚未溶解。

[0025] 当使用烟碱盐作为烟碱来源时,还应注意,烟碱盐未必可溶于水并且因此可溶于

唾液。因此,在本发明的范围内,优选使用水溶性烟碱盐。

[0026] 在本发明的一个实施方案中,片剂被设计用于在经口施用后少于60秒的时间内使烟碱内容物溶解在唾液中。

[0027] 在本发明的一个实施方案中,片剂被设计用于在经口施用后少于45秒的时间内使烟碱内容物溶解在唾液中。

[0028] 在本发明的一个实施方案中,片剂含量为至少0.5mg的烟碱。

[0029] 在本发明的一个实施方案中,片剂含量为0.5mg至4mg的烟碱。

[0030] 在本发明的一个实施方案中,烟碱以烟碱盐提供。

[0031] 当在片剂中应用烟碱盐时,获得例如1mg烟碱所需的烟碱盐的所得量将更高,这取决于特定盐,这就是为什么片剂会加载与有效烟碱之期望量相对应的量的烟碱盐。例如,当使用烟碱酒石酸氢盐(非水合形式)时,获得1mg烟碱所需的烟碱酒石酸氢盐(非水合形式)的量为约2.8mg。

[0032] 在本发明的一个实施方案中,烟碱盐是水溶性烟碱盐。

[0033] 在本文中烟碱盐的使用是为了在烟碱可崩解片剂中获得烟碱的存在,其适合作为片剂中的相对稳定的化合物,但也被优化用于在口腔中快速溶解。

[0034] 在本文中,术语“水溶性盐”应理解为在标准实验室条件(包括25摄氏度的温度、大气压和pH 7)下在水中的溶解度为每100mL水至少10g盐的盐。

[0035] 在本发明的一个实施方案中,烟碱盐选自烟碱抗坏血酸盐、烟碱天冬氨酸盐、烟碱苯甲酸盐、烟碱单酒石酸盐、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)、烟碱柠檬酸盐、烟碱富马酸盐、烟碱龙胆酸盐(nicotine gensitate)、烟碱乳酸盐、烟碱黏液酸盐、烟碱月桂酸盐、烟碱乙酰丙酸盐、烟碱苹果酸盐、烟碱高氯酸盐、烟碱丙酮酸盐、烟碱水杨酸盐、烟碱山梨酸盐、烟碱琥珀酸盐、烟碱氯化锌、烟碱硫酸盐、烟碱甲苯磺酸盐和烟碱盐合物(例如,烟碱氯化锌一水合物)。

[0036] 在本发明的一个实施方案中,烟碱盐是烟碱酒石酸氢盐。

[0037] 在本文中,烟碱酒石酸氢盐包括其水合物。

[0038] 适用于本发明范围的一种特别合适的烟碱盐是烟碱酒石酸氢盐。如果使用烟碱酒石酸氢盐(未水合),则优选的量为约1.4至11.6mg,因为这将导致唾液中不大于0.5至4mg烟碱的有效量。

[0039] 在本发明的一个实施方案中,烟碱选自烟碱盐、烟碱的游离碱形式、烟碱衍生物(例如烟碱阳离子交换剂,例如烟碱离子交换树脂)、烟碱包合物或任何非共价结合的烟碱;与沸石结合的烟碱;与纤维素(例如微晶)或淀粉微球结合的烟碱,及其混合物。

[0040] 在本发明的一个实施方案中,所述烟碱以合成烟碱提供。

[0041] 上述实施方案的一个优点可以是,通过避免从烟草获得的烟碱中可能包含的不良味道,可以获得更理想的味道谱。

[0042] 在本发明的一个实施方案中,所述烟碱以烟碱与离子交换树脂之间的复合物提供。

[0043] 在本发明的一个实施方案中,所述烟碱与离子交换树脂之间的复合物是烟碱离子交换树脂(nicotine polacrilex resin,NPR)。

[0044] 在本发明的一个实施方案中,烟碱与脂肪酸缔合提供。

[0045] 在本发明的一个实施方案中,脂肪酸是油酸。

[0046] 在本发明的一个实施方案中,烟碱以与至少一种粘膜粘附性水溶性阴离子聚合物的离子复合物提供。

[0047] 在本发明的一个实施方案中,片剂是舌下片剂。

[0048] 当片剂是舌下片剂以及当片剂用作舌下片剂时,烟碱在粘膜中的转移在技术上是极其有利的,因为即使通过使用可崩解片剂获得的释放速率也会导致烟碱的非常高的转移,同时与预期或者与任何现有技术烟碱递送片剂中经历的相比,其为使用者带来少得多的烧灼。该效果被认为是由于以下事实:与将烟碱集中舌下转移相比,喉咙中的烧灼会更强烈地影响使用者并在更长的时间内保持其效果。考虑到可以通过舌下获得非常高的烟碱浓度而喉咙中仅具有最小的烧灼的事实,这甚至更加有利。因此,非常高的舌下摄取保持了最小的烧灼,同时提高了烟碱摄取。

[0049] 当以0.5mg至50mg量的烟碱盐形式在片剂中应用烟碱时,可以例如控制或甚至降低这种烧灼感。烟碱盐的量应对应于0.5至4mg的烟碱量。因此,烟碱盐的量取决于所应用的特定烟碱盐。

[0050] 在本发明的一个实施方案中,压制粉末包含至少一种多元醇,并且其中所述多元醇占片剂的大于40重量%。

[0051] 在本发明的一个实施方案中,将片剂在2至20kN的压力下压制。

[0052] 根据本发明的一个实施方案,将片剂在4至20kN的压力下压制。

[0053] 在本发明的一个实施方案中,制剂在经口施用后的前120秒期间提供大于0.3mg/mL的烟碱峰值唾液浓度和大于8的峰值唾液pH。

[0054] 在本发明的一个实施方案中,制剂在经口施用后的前120秒期间提供大于0.4mg/mL的烟碱峰值唾液浓度和大于8的峰值唾液pH。

[0055] 在本发明的一个实施方案中,制剂在经口施用后的前120秒期间提供大于0.5mg/mL的烟碱峰值唾液浓度和大于8的峰值唾液pH。

[0056] 在其中制剂在经口施用后的前120秒期间提供大于0.3mg/mL的烟碱峰值唾液浓度的实施方案中,应将片剂中烟碱的量调节到至少为对于获得此的必要的量。取决于具体的制剂,在一些实施方案中,片剂中烟碱的量可高于0.5mg,例如至少1mg或至少2mg。

[0057] 在其中制剂在经口施用后的前120秒期间提供大于0.5mg/mL的烟碱峰值唾液浓度的实施方案中,应将片剂中烟碱的量调节到至少为对于获得此的必要的量。取决于具体的制剂,在一些实施方案中,片剂中烟碱的量可高于0.5mg,例如至少1mg或至少2mg。

[0058] 在本发明的一个实施方案中,制剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解在口腔唾液中,并且其中至少40重量%的烟碱通过口腔粘膜吸收。

[0059] 在本发明的一个实施方案中,制剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解在口腔唾液中,并且其中至少50重量%的烟碱通过口腔粘膜吸收。

[0060] 在本发明的一个实施方案中,片剂还包含崩解剂。

[0061] 上述实施方案的一个优点可以是,所述崩解剂促进了片剂的崩解和溶解,从而实现了烟碱和pH控制剂的释放。

[0062] 在本发明的一个实施方案中,崩解剂选自淀粉、预胶凝淀粉、改性淀粉(包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、淀粉1500、羟基乙酸淀粉钠(sodium starch glycolate)和淀粉衍生

物)、纤维素、微晶纤维素、藻酸盐、离子交换树脂,以及超级崩解剂(superdisintegrants),例如交联纤维素(例如羧甲基纤维素钠)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、交联淀粉、交联藻酸、天然超级崩解剂和硅酸钙,及其组合。

[0063] 在本发明的一个实施方案中,崩解剂包含交联聚乙烯吡咯烷酮。

[0064] 在本发明的一个实施方案中,崩解剂是交联聚乙烯吡咯烷酮。

[0065] 使用交联聚乙烯吡咯烷酮(也称为交联维酮)作为崩解剂的一个优点可以是,其降低了崩解时间对压缩力的依赖性,同时允许相当短的崩解时间。这尤其对于快速崩解的片剂可以是非常优选的。另外,通过更独立于压缩力,有利于使压缩力变化导致的片剂之间的变化较小。

[0066] 在本发明的一个实施方案中,至少50重量%的交联聚乙烯吡咯烷酮具有小于50微米的粒度。

[0067] 这对应于商业级CL-F和CL-SF。

[0068] 在本发明的一个实施方案中,至少25重量%的交联聚乙烯吡咯烷酮具有小于15微米的粒度。

[0069] 这对应于商业级CL-SF。

[0070] 使用具有较小粒度的交联聚乙烯吡咯烷酮的上述实施方案的一个优点是,例如由于崩解颗粒较大的相对表面,有利于较短的崩解时间。

[0071] 在本发明的一个实施方案中,片剂含量为片剂的1至10重量%的崩解剂。

[0072] 根据本发明的一个实施方案,片剂含量为片剂的2至8重量%,例如片剂的4至6重量%,例如片剂的约5重量%的崩解剂。

[0073] 有利地,崩解剂的水平足够高以获得快速崩解,但不是太高,因为高的量可不必要地增加生产成本。

[0074] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含硬脂富马酸钠(SSF)作为润滑剂。

[0075] 上述实施方案的一个优点可以是,其有利于片剂的较短崩解时间。

[0076] 在本发明的一个实施方案中,片剂含量为所述片剂的至少2.7重量百分比的pH调节剂。

[0077] 根据本发明的一个实施方案,片剂含量为所述片剂的2.7至5.7重量%的所述pH调节剂。

[0078] 在本发明的一个实施方案中,片剂的重量为25至200mg,例如50至150mg,例如70至120mg,例如约75mg或约100mg。

[0079] 上述实施方案的一个优点可以是,其提供期望的低崩解时间,同时允许在片剂中包含足够高的烟碱量。

[0080] 在本发明的一个实施方案中,片剂含量为片剂的1至10重量%的微晶纤维素。

[0081] 上述实施方案的一个优点是,可以获得较低的脆碎度而不损害口感。包含过多量的微晶纤维素可导致尘土口感(dusty mouthfeel)。

[0082] 根据本发明的一个实施方案,片剂含量为片剂的2至8重量%,例如片剂的4至6重量%,例如片剂的约5重量%的微晶纤维素。

[0083] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含甘露醇作为增量甜味剂(bulk sweetener)。

[0084] 与例如山梨糖醇、异麦芽酮糖醇(isomalt)和木糖醇相比,使用甘露醇由于较低的压实性而是有利的,即,对于给定的压缩力,与山梨糖醇、异麦芽酮糖醇或木糖醇相比,通过使用甘露醇获得较低的片剂硬度。

[0085] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱盐和pH调节剂,并且其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解在唾液中。

[0086] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱盐和pH调节剂,并且其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解,并且其中所述烟碱盐是水溶性的。

[0087] 本发明还涉及用于减轻烟碱渴求的口腔崩解烟碱片剂,其包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱和pH调节剂。

[0088] 在本文中,应当理解,减轻烟碱渴求的所述用途涉及经口施用所述口腔崩解烟碱片剂。

[0089] 在本发明的一个实施方案中,口腔崩解烟碱片剂包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱盐和pH调节剂,其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解。

[0090] 在本发明的一个实施方案中,烟碱不是与粘膜粘附性水溶性阴离子聚合物的离子复合物。

[0091] 在本发明的一个实施方案中,烟碱不包含烟碱复合物。

[0092] 根据本发明的一个实施方案,用于烟碱渴求缓解的口腔崩解烟碱片剂包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱和pH调节剂,并且其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解在唾液中。

[0093] 根据本发明的一个实施方案,用于烟碱渴求缓解的口腔崩解烟碱片剂包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱和pH调节剂,其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解在唾液中,并且其中所述烟碱以烟碱盐提供。该盐应优选为水溶性盐。

[0094] 在本发明的一个实施方案中,口腔崩解烟碱片剂包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱盐和pH调节剂,其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解,并且其中所述片剂含量为0.5mg至4mg的烟碱。

[0095] 在本发明的一个实施方案中,口腔崩解烟碱片剂包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱盐和pH调节剂,其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解,其中所述片剂包含施用量为0.5mg至4mg的烟碱,并且其中所述烟碱以烟碱盐提供。该盐应优选为水溶性盐。

[0096] 根据本发明的一个实施方案,用于烟碱渴求缓解的口腔崩解烟碱舌下片剂包含压

制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱和pH调节剂,并且其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解在唾液中。

[0097] 根据本发明的一个实施方案,用于烟碱渴求缓解的口腔崩解烟碱舌下片剂包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱和pH调节剂,其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解在唾液中,并且其中所述烟碱以烟碱盐提供。该盐应优选为水溶性盐。

[0098] 在本发明的一个实施方案中,口腔崩解舌下烟碱片剂包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱盐和pH调节剂,其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解,并且其中所述片剂含量为0.5mg至4mg的烟碱。

[0099] 在本发明的一个实施方案中,口腔崩解舌下烟碱片剂包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱盐和pH调节剂,其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解,其中所述片剂包含施用量为0.5mg至4mg的烟碱,并且其中所述烟碱以烟碱盐提供。该盐应优选为水溶性盐。

[0100] 根据本发明的一个实施方案,用于烟碱渴求缓解的口腔崩解烟碱片剂包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱和pH调节剂,并且其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解在唾液中,并且其中所述压制粉末包含至少一种多元醇,并且其中所述多元醇占所述片剂的大于40重量%。

[0101] 根据本发明的一个实施方案,用于烟碱渴求缓解的口腔崩解烟碱片剂包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱和pH调节剂,其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解在唾液中,其中所述压制粉末包含至少一种多元醇并且其中所述多元醇占所述片剂的大于40重量%,并且其中所述烟碱以烟碱盐提供。该盐应优选为水溶性盐。

[0102] 在本发明的一个实施方案中,口腔崩解烟碱片剂包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱盐和pH调节剂,其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解,其中所述压制粉末包含至少一种多元醇并且其中所述多元醇占所述片剂的大于40重量%,并且其中所述片剂含量为0.5mg至4mg的烟碱。

[0103] 在本发明的一个实施方案中,口腔崩解烟碱片剂包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱盐和pH调节剂,其中所述片剂被设计用于在经口施用后少于90秒的时间内使烟碱内容物溶解,其中所述压制粉末包含至少一种多元醇并且其中所述多元醇占所述片剂的大于40重量%,并且其中所述片剂包含施用量为0.5mg至4mg的烟碱,并且其中所述烟碱以烟碱盐提供。该盐应优选为水溶性盐。

[0104] 此外,本发明涉及通过施用有效量的根据本发明或其任何实施方案的所述口腔崩解烟碱片剂来减轻烟碱渴求的方法。

[0105] 发明详述

[0106] 本文中使用的术语“口腔崩解片剂”是指用于经口施用的片剂,其从施用开始相对快地在口腔中崩解,例如从经口施用开始约三分钟内。口腔崩解片剂可旨在作用于置于舌下的舌下片剂,用作含服片剂,用作用于在舌上融化或用于其他经口施用类型的片剂。

[0107] 口腔崩解片剂也可称为“口腔溶解片剂”,并且这两个术语在本文中可互换使用。通常,这些术语也以其缩写ODT来指代。类似地,术语“快速溶解片剂”和“快速崩解片剂”以及缩写FDT在本文中是指口腔崩解片剂。

[0108] 本文中使用的术语“崩解”是指将所述物体还原成组分、片段或颗粒。崩解时间在体外测量。所述体外测量是根据欧洲药典9.0第2.9.1节“片剂和胶囊剂的崩解”进行的。

[0109] 本文中使用的术语“溶解”是其中固体物质进入溶剂(口腔唾液)以产生溶液的过程。除非另有说明,否则溶解表示所讨论化合物的完全溶解。

[0110] 本文中使用的术语“崩解剂”是指当口腔崩解片剂与唾液接触时促进口腔崩解片剂崩解的成分。在本发明范围内可用的崩解剂可包括:淀粉、预胶凝淀粉、改性淀粉(包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、淀粉1500、羟基乙酸淀粉钠和淀粉衍生物)、纤维素、微晶纤维素、藻酸盐、离子交换树脂,以及超级崩解剂,例如交联纤维素(例如羧甲基纤维素钠)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、交联淀粉、交联藻酸、天然超级崩解剂,和硅酸钙。崩解剂通常被认为是促进施用之后将剂型分解成较小片段以允许药物溶解开始和最终吸收的措施。

[0111] 本文中使用的术语“烟碱”是指任何形式的烟碱,包括游离碱烟碱,烟碱盐,与离子交换树脂结合的烟碱例如烟碱离子交换树脂,与沸石结合的烟碱;与纤维素(例如微晶纤维素(例如微生物来源的))或淀粉微球结合的烟碱,与CaCO₃结合的烟碱,及其混合物。因此,当提及烟碱的量时,该量是指纯烟碱的量。因此,当测量作为烟碱盐添加的烟碱的浓度时,其是当量的纯烟碱的质量,而不是相关盐的质量。烟碱还涵盖了不是从烟草中获得的烟碱,其通常被称为合成烟碱。

[0112] 本文中使用的术语“烟碱盐”是指与反离子静电结合的离子化形式的烟碱。

[0113] 本文中使用的术语“NBT”是指烟碱酒石酸氢盐及其水合物。

[0114] 除非另外说明,否则本文中使用的术语“%”和“百分比”是指重量百分比。

[0115] 本文中使用的术语“烟碱的释放”是指被制备成生物可利用的,即可用于在口腔中的黏膜上吸收的烟碱。虽然一些形式的烟碱需要溶解以成为生物可利用的,但另一些形式可容易地被吸收到体内而无需溶解。例如,为了使烟碱成为生物可利用的,应将固体制剂的基质崩解。一些形式的烟碱需要烟碱进一步从例如载体释放,例如来自烟碱离子交换树脂(例如烟碱离子交换树脂)的烟碱。另一些烟碱形式,例如烟碱盐,下文中的烟碱酒石酸氢盐,在固体制剂的基质崩解之后可容易地溶解。尽管如此,一些烟碱形式可不需要溶解。这适用于例如烟碱游离碱,其在固体制剂基质的崩解之后释放。

[0116] 本文中使用的术语“烟碱峰值唾液浓度”是指口腔唾液中烟碱浓度的峰值,其中唾液包含溶解在其中的烟碱的递送载体。还应理解,只要满足标准,就认为达到了峰值唾液浓度。例如,如果烟碱峰值唾液浓度为至少0.5mg/mL,则只要烟碱的浓度超过0.5mg/mL,就达到了该峰值唾液浓度。峰值唾液烟碱浓度的测量如下进行:

[0117] 向至少六个个体舌下施用片剂的一个剂量。在指定的时间间隔,收集唾液。重复实验。因此,每个烟碱浓度值是12次测量的算术平均值,即对来自六个个体的唾液样品进行2

次。在提取到相关缓冲液中之后,在HPLC上分析唾液的烟碱浓度。

[0118] 本文中使用的术语“峰值唾液pH”是指口腔唾液中pH的峰值,其中唾液包含pH调节剂的任何递送载体。还应理解,只要满足标准,就认为达到了峰值唾液pH。例如,如果峰值唾液pH为至少7.5,则只要pH超过7.5,就达到了该峰值唾液pH。在体内测量峰值唾液pH,并如下测量:

[0119] 至少6个个体咀嚼无缓冲剂的胶基质1分钟,在此之后,用合适的pH电极系统(例如不锈钢电极PHW77-SS)测量来自每个个体的唾液的样品中的初始pH。仅选择在咀嚼无缓冲剂的胶基质一分钟之后,唾液中的初始pH在6.7至7.3范围内的个体。这些个体因此有资格成为平均个体。

[0120] 向至少六个个体舌下施用片剂的一个剂量。此后,以指定的时间间隔测量六个个体中的每一个的唾液pH。因此,每个pH值是对来自六个个体的唾液样品进行的六次测量的算术平均值。

[0121] 本文中使用的术语“pH调节剂”是指这样的试剂:主动调整和调节已经添加或待添加该试剂的溶液的pH值。因此,pH调节剂可以是酸和碱,包括酸性缓冲剂和碱性缓冲剂。在另一方面,pH调节剂不包含只能通过稀释影响pH的物质和组合物。此外,pH调节剂不包含例如矫味剂、填充剂等。

[0122] 本文中使用的术语“缓冲剂(buffering agent)”与“缓冲剂(buffer)”可互换使用,并且是指用于获得缓冲溶液的试剂。缓冲剂包含酸性缓冲剂,即用于获得具有酸性pH的缓冲溶液,和碱性缓冲剂,即用于获得具有碱性pH的缓冲溶液。

[0123] 本文中使用的术语“快速开始的烟碱渴求缓解”是指烟碱渴求的缓解,其开始相对较快,即仅在经口施用之后相对短的时间段。在本发明的一些实施方案中,快速开始是指在经口施用之后直至渴求缓解所经历的时间不超过180秒,例如不超过120秒,例如不超过60秒。

实施例

[0124] 以下非限制性实施例举例说明了本发明的不同变化。

[0125] 实施例1

[0126] 快速崩解片剂的制备

[0127] 在本实施例中,具有1mg烟碱的六种快速崩解片剂(FDT)被制备成表1中列出的制剂。用NBT(烟碱酒石酸氢盐二水合物)制备快速崩解片剂。使用的冲头(punch):7.00mm,圆形,浅凹,D型冲具(D tooling)。片剂重量:100.0mg。

[0128] 表1-快速崩解片剂组合物。量以mg给出。FDT=快速崩解片剂。

[0129]

	FDT (a)	FDT (b)	FDT (c)	FDT (d)	FDT (e)	FDT (f)
NBT	2.849	2.849	2.849	2.849	2.849	2.849
微晶纤维素	-	-	-	40.175	40.175	40.175
甘露糖醇	81.351	81.351	81.351	40.175	40.175	40.175
交聚维酮	5.0	-	-	5.0	-	-
交联羧甲基纤维素钠	-	5.0	-	-	5.0	-
羟基乙酸淀粉钠	-	-	5.0	-	-	5.0
薄荷	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
薄荷醇	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
三氯蔗糖	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
碳酸钠	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
二氧化硅	-	-	-	1.0	1.0	1.0
硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
共计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0130] 将原料从袋或桶称重到单独的称量容器中。

[0131] 按照以下顺序,将所有赋形剂通过800微米的筛过筛到不锈钢或塑料仓中:

- [0132] • 一半的填充剂/增量甜味剂
- [0133] • API和所有其他赋形剂,硬脂酸镁除外
- [0134] • 剩余的一半的填充剂/增量甜味剂

[0135] 将它们Turbula混合器中以25RPM混合4至10分钟。然后将润滑剂(例如硬脂酸镁)通过800微米的筛过筛到混合仓中,并通过在25RPM下另外混合1至2分钟进行润滑。根据标准惯例,混合仓的填充水平保持在40%到70%。将经润滑的粉末混合物转移到压片机的料斗。

[0136] 在实验室规模的机器(例如RIVA Piccola双层压片机)上制造快速崩解片剂。通过调节填充深度和压缩力来调试压片机,以使得锭剂的重量和硬度符合验收标准。可包含预压缩力以避免压盖(capping)。

[0137] 表2:建议的启动参数。*冲头的设计不是固定的。由于曲率影响厚度,因此在开发的该时间,厚度不是固定的指标。

[0138]

参数	目标值
速度	10至20rpm
FDT的重量	100mg+/-5%
压缩力	2至8kN

厚度	N/A*
脆碎度(100rpm)	<1%

[0139] 应满足脆碎度的验收标准使得可包装所得的快速崩解片剂,但是在该实施方案中,增量甜味剂和/或填充剂应具有相对良好的可压性并且仍然具有快速崩解。

[0140] 根据本发明的快速崩解片剂可包含着色剂。根据本发明的一个实施方案,快速崩解片剂可包含着色剂和增白剂,例如FD&C型染料和色淀(lake),水果和蔬菜提取物,二氧化钛及其组合。

[0141] 实施例2

[0142] 使用即用型(ready to use)体系的快速崩解片剂的制备

[0143] 制备快速崩解片剂的另一种方式是使用即用型体系。适用于此目的的可以是但不限于:Pearlitol Flash(Roquette)、Pharmaburst 500(SPI Pharma)、Ludiflash(BASF)、ProSolv(JRS Pharma)、ProSolv EasyTab(JRS Pharma)、F-Melt(Fuji Chemical)、SmartEx50或SmartEx100(Shin Etsu/Harke Pharma)。这些即用型体系协同处理一种粉末混合物中并入了填充剂、崩解剂、助流剂或类似物的体系。这节省了数种赋形剂的处理,并确保赋形剂之间的均匀性。

[0144] 在本实施例中,用即用型体系以表3A中列出的制剂制备了五种不含烟碱的快速崩解片剂(FDT(g)至FDT(k))。快速崩解片剂在没有NBT(安慰剂)的情况下制备。预期向快速崩解片剂添加烟碱对崩解时间的影响仅很小。

[0145] 在该实施例中,适用以下条件。使用的冲头:7.00mm,圆形,浅凹,B型冲具(B tooling)。片剂重量:100.0mg。

[0146] 表3A-具有不同即用型体系的快速崩解片剂组合物。量以mg给出。FDT=快速崩解片剂。

[0147]

	FDT(g)	FDT(h)	FDT(i)	FDT(j)	FDT(k)
Ludiflash	81.7	-	-	-	-
Pearlitol Flash	-	81.7	-	-	-
SmartEx QD50	-	-	81.7	-	-
F-Melt	-	-	-	83.7	-
ProSolv ODT G2	-	-	-	-	83.7
薄荷	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
薄荷醇	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
三氯蔗糖	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
碳酸钠	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
交聚维酮	5.0	5.0	5.0	-	-
交联羧甲基纤维素钠	-	-	-	3.0	-
羟基乙酸淀粉钠	-	-	-	-	3.0
硬脂酸镁	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
共计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0148] 此外,用即用型体系以表3B中列出的制剂制备了五种含有烟碱的快速崩解片剂(FDT(1)至FDT(p))。

[0149] 在该实施例中,适用以下条件。使用的冲头:7.00mm,圆形,浅凹,B型冲具。片剂重量:100.0mg。

[0150] 表3B-快速崩解片剂组合物,其具有不同的即用型体系和烟碱例如烟碱酒石酸氢盐NBT或烟碱离子交换树脂NPR(15%的烟碱负荷)。量以mg给出。FDT=快速崩解片剂。

[0151]	FDT(1)	FDT(m)	FDT(n)	FDT(o)	FDT(p)
NBT	-	-	3.0	3.0	3.0
NPR	6.7	6.7	-	-	-
Ludiflash	75.0	-	-	-	-
Pearlitol Flash	-	75.0	-	-	-
SmartEx QD50	-	-	78.7	-	-
F-Melt	-	-	-	80.7	-
ProSolv ODT G2	-	-	-	-	80.7
薄荷	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
薄荷醇	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
三氯蔗糖	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
碳酸钠	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
交聚维酮	5.0	5.0	5.0	-	-
交联羧甲基纤维素钠	-	-	-	3.0	-
羟基乙酸淀粉钠	-	-	-	-	3.0
硬脂酸镁	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
共计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0152] 如表3C中所列出的,用不同量的MCC(微晶纤维素)作为填充剂,制备了另外的四种含有烟碱的快速崩解片剂(FDT(1)至FDT(4))。

[0153] 在该实施例中,适用以下条件。使用的冲头:7.00mm,圆形,浅凹,B型冲具。片剂重量:100.0mg。

[0154] 表3C-快速崩解片剂组合物,其具有不同量的MCC和吸附在碳酸钙上的烟碱(1mg/片剂)(以1:2的重量比吸附在碳酸钙上的合成的游离烟碱碱)。量以mg给出。FDT=快速崩解片剂。

[0155]	FDT(1)	FDT(2)	FDT(3)	FDT(4)
烟碱-碳酸钙	3.0	3.0	3.0	3.0
微晶纤维素	0.0	5.0	10.0	20.0
甘露糖醇	79.7	74.7	69.7	59.7
交聚维酮	5.0	5.0	5.0	5.0
薄荷	4.4	4.4	4.4	4.4
薄荷醇	1.5	1.5	1.5	1.5
三氯蔗糖	0.4	0.4	0.4	0.4
碳酸钠	5.0	5.0	5.0	5.0
硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0	1.0
共计	100.0	100.0	100.0	100.0

[0156] 如表3D中所列出的,用不同量的崩解剂制备了四种含有烟碱的快速崩解片剂FDT (5)至FDT(8)。

[0157] 在该实施例中,适用以下条件。使用的冲头:7.00mm,圆形,浅凹,B型冲具。片剂重量:100.0mg。

[0158] 表3D-具有不同量的崩解剂的快速崩解片剂组合物。量以mg给出。FDT=快速崩解片剂。

	FDT (5)	FDT (6)	FDT (7)	FDT (8)
NBT	3.0	3.0	3.0	3.0
甘露糖醇	41.7	39.2	41.7	31.7
微晶纤维素	43	43	43	43
交聚维酮	0.0	2.5	5.0-	10.0
薄荷	4.4	4.4	4.4	4.4
薄荷醇	1.5	1.5	1.5	1.5
三氯蔗糖	0.4	0.4	0.4	0.4
碳酸钠	5.0	5.0	5.0	5.0
硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0	1.0
共计	100.0	100.0	100.0	100.0

[0161] 如表3E中所列出的,用不同类型的润滑剂制备了三种含有烟碱的快速崩解片剂FDT(9)至FDT(11)。

[0162] 在该实施例中,适用以下条件。使用的冲头:7.00mm,圆形,浅凹,B型冲具。片剂重量:100.0mg。

[0163] 表3E-快速崩解片剂组合物。量以mg给出。FDT=快速崩解片剂。

	FDT (9)	FDT (10)	FDT (11)
NBT	3.0	3.0	3.0
微晶纤维素	5	5	5
甘露糖醇	78.6	77.6	77.6
交聚维酮	5.0	5.0	5.0
Eucamenthol矫味剂	2	2	2
三氯蔗糖	0.4	0.4	0.4
碳酸钠	5.0	5.0	5.0
硬脂酸镁	1.0	-	-
硬脂富马酸钠	-	2.0	-
Compritol HD5	-	-	2.0

共计	100.0	100.0	100.0
----	-------	-------	-------

[0165] 如表3F中所列出的,制备了三种含有烟碱的快速崩解片剂FDT(12)至FDT(14)。

[0166] 在该实施例中,适用以下条件。使用的冲头:7.00mm,圆形,浅凹,B型冲具。片剂重量:75.0mg。

[0167] 表3F-快速崩解片剂组合物。量以mg给出。FDT=快速崩解片剂。FDT(13)类似于FDT(12)制备,但不含缓冲剂。FDT(14)类似于FDT(12)制备,但不含崩解剂。

	FDT (12)	FDT (13)	FDT (14)
SmartEx QD 50	60.0	65.0	65.0
烟碱酒石酸氢盐 (NBT)	3.0	3.0	3.0
无水碳酸钠	5.0	0.0	5.0
[0168] 交聚维酮 (Kollidon CL-F, BASF)	5.0	5.0	0.0
薄荷粉	0.4	0.4	0.4
三氯蔗糖	0.4	0.4	0.4
Aerosil 200(二氧化硅)	0.2	0.2	0.2
硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0
共计	75.0	75.0	75.0

[0169] 将FDT(12)至FDT(13)压制为15至20N的硬度。将FDT(14)压制为25至35N的硬度。

[0170] 如下所述,片剂可由广泛不同的制剂制成。

[0171] 如表1中可见,微晶纤维素用作填充剂。也可使用较少量的填充剂,例如微晶纤维素。可用的填充剂的一些实例包括:碳酸镁和碳酸钙、硫酸钠、磨碎的石灰石、硅酸盐化合物(例如硅酸镁和硅酸铝、高岭土和黏土)、氧化铝、氧化硅、滑石、氧化钛、磷酸一钙、磷酸二钙和磷酸三钙、纤维素聚合物(例如木材)、淀粉聚合物、纤维及其组合。

[0172] 如表1中可见,甘露糖醇用作增量甜味剂。可用的增量甜味剂的一些实例包括糖甜味剂和/或无糖甜味剂。

[0173] 增量甜味剂通常可有助于制剂的风味谱。

[0174] 糖甜味剂通常包括但不限于单独或组合的含糖组分,例如蔗糖、右旋糖、麦芽糖、蔗糖、乳糖、山梨糖、糊精、海藻糖、D-塔格糖、干燥的转化糖、果糖、左旋糖、半乳糖、玉米糖浆固体、葡萄糖浆、氢化葡萄糖浆等。这些糖甜味剂也可作为保湿剂被包含在内。

[0175] 无糖甜味剂通常包括但不限于糖醇(有时也称为多元醇),例如山梨糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、甘露糖醇、乳糖醇和异麦芽酮糖醇。

[0176] 如表1和3A至3F中可见,交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠和羟基乙酸淀粉钠用作崩

解剂。可用的崩解剂的一些实例包括：淀粉、预胶凝淀粉、改性淀粉（包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、淀粉1500、羟基乙酸淀粉钠和淀粉衍生物）、纤维素、微晶纤维素、藻酸盐、离子交换树脂，以及超级崩解剂，例如交联纤维素（例如羧甲基纤维素钠）、交联聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、交联淀粉、交联藻酸、天然超级崩解剂，和硅酸钙，及其组合。

[0177] 如表1和3A至3F中可见，三氯蔗糖用作高强度甜味剂。可用的高强度甜味剂包括但不限于单独或组合的三氯蔗糖、阿司帕坦、乙酰磺胺酸(acesulfame)的盐（例如乙酰磺胺酸钾）、阿力甜(alitame)、糖精及其盐、环己烷氨基磺酸及其盐、甘草甜素、二氢查耳酮、奇异果甜蛋白、应乐果甜蛋白、甜菊苷等。

[0178] 如表1和3A至3F中可见，薄荷和薄荷醇用作矫味剂。可用的矫味剂包括：杏仁、杏仁酒(almond amaretto)、苹果、巴伐利亚奶油(Bavarian cream)、黑樱桃、黑芝麻籽、蓝莓、红糖、泡泡糖(bubblegum)、奶油糖果(butterscotch)、卡布奇诺(cappuccino)、焦糖、焦糖卡布奇诺、芝士蛋糕(全麦外壳)、红肉桂(cinnamon redhot)、棉花糖、circus棉花糖、丁香、椰子、咖啡、清咖啡、双重巧克力、能量牛(energy cow)、全麦饼干、葡萄汁、青苹果、夏威夷宾治(Hawaiian punch)、蜂蜜、牙买加朗姆酒(Jamaican rum)、肯塔基州波本威士忌(Kentucky bourbon)、猕猴桃、凉味剂(koolada)、柠檬、柠檬莱姆(lemon lime)、烟草、枫糖浆、马拉斯奇诺樱桃(maraschino cherry)、棉花软糖(marshmallow)、薄荷醇、乳巧克力、摩卡(mocha)、山露(Mountain Dew)、花生酱、长山核桃、薄荷、覆盆子、香蕉、成熟的香蕉、根汁啤酒(root beer)、RY4、留兰香、草莓、甜奶油、甜馅饼(sweet tart)、甜味剂、烤杏仁、烟草、烟草混合物、香草豆冰淇淋、香草纸杯蛋糕、香草圣代(swirl)、香草醛、华夫饼、比利时华夫饼、西瓜、损奶油(whipped cream)、白巧克力、冬青、杏仁酒(amaretto)、香蕉奶油、黑胡桃、黑莓、黄油、奶油朗姆酒(butter rum)、樱桃、巧克力榛子、肉桂卷、可乐、薄荷酒(creme de menthe)、蛋酒(eggnog)、英式太妃糖、番石榴、柠檬水、甘草、枫树(maple)、薄荷巧克力片、橙子奶油、桃、冰镇果汁朗姆酒(pina colada)、菠萝、李子(plum)、石榴、果仁糖奶油(pralines and cream)、红甘草、咸水太妃糖、草莓香蕉、草莓猕猴桃、热带鸡尾酒(tropical punch)、蜜饯百果(tutti frutti)、香草，或其任意组合。

[0179] 根据本发明的一个实施方案，矫味剂可用作烟碱的味道掩盖剂(taste masking)。

[0180] 在本发明的一些实施方案中，制剂包含pH调节剂。

[0181] 在本发明的一些实施方案中，制剂包含pH调节剂，其量为所述制剂的按重量计2.7%至5.7%。

[0182] 在本发明的一些实施方案中，pH调节剂包含缓冲剂。

[0183] 如表1和3A至3F中可见，碳酸钠用作缓冲剂。可用的缓冲剂包括碳酸盐，包括碱金属的一碳酸盐、二碳酸盐和倍半碳酸盐、甘油酸盐、磷酸盐、甘油磷酸盐、乙酸盐、葡糖酸盐或柠檬酸盐，铵，tris缓冲剂，氨基酸，及其混合物。也可使用包封缓冲剂例如Efferesoda。

[0184] 在一些实施方案中，制剂包含缓冲剂，其量为所述制剂的按重量计2.7%至5.7%。

[0185] 可将缓冲剂与水溶性快速崩解片剂成分一起添加到制剂。

[0186] 当将缓冲剂作为水溶性快速崩解片剂成分的一部分添加到快速崩解片剂时，可获得根据本发明实施方案的pH谱。

[0187] 片剂中的缓冲剂可用于获得片剂使用者唾液中期望的pH值。

[0188] 在一些实施方案中，缓冲剂包括碳酸钠和碳酸氢钠，例如重量比为5:1至2.5:1，优

选重量比为4.1:1至3.5:1。

[0189] 根据本发明的一些有利实施方案的高度合适的缓冲剂是碳酸钠-碳酸氢钠缓冲体系。

[0190] 如表1中可见,二氧化硅用作助流剂。可用于制剂的其他助流剂也可在本发明的范围内使用。

[0191] 如表1和3A至3F中可见,硬脂酸镁用作润滑剂。可用于制剂的其他润滑剂也可在本发明的范围内使用。

[0192] 如表3A至3F中可见,可使用即用型体系。通常,这样的即用型体系可以例如用单一粉末混合物代替填充剂、崩解剂、助流剂或类似物。用于此目的的合适的即用型体系包括但不限于:Pearlitol Flash(Roquette)、Pharmaburst 500(SPI Pharma)、Ludiflash(BASF)、ProSolv(JRS Pharma)、ProSolv EasyTab(JRS Pharma)、F-Melt(Fuji Chemical)、SmartEx50或SmartEx100(Shin Etsu/Harke Pharma)。

[0193] 为了获得被设计用于在经口施用后60秒的时间内崩解的片剂,可调节一系列参数。

[0194] 首先,通过改变组成,可改变崩解时间。使用具有高水溶性的成分可有利于减少的崩解时间。

[0195] 特别地,包含崩解剂可显著影响崩解时间,其取决于总组成。而且,通过改变崩解剂的量和类型,可进一步调节崩解时间。例如,如果期望具有较短崩解时间的片剂,则可提高崩解剂的百分比含量和/或可将崩解剂的类型至少部分地更换为更有效的崩解剂。

[0196] 另外,降低崩解剂的颗粒尺寸易于减少崩解时间,这可能是由于表面积与体积之比的提高。

[0197] 此外,在压制的片剂中使用的压缩力与所获得的硬度显著相关,因此高压缩力通常会提高所获得的片剂的硬度。通过调节片剂的硬度,也可影响崩解时间,以使得降低的硬度通常给出较短的崩解时间。在此已经观察到,对于许多组合物,通过施加恰当的压缩力,可实现经口施用后低于60秒的崩解时间,而太大的压缩力可导致超过60秒的较长崩解时间。在这方面,应注意,阈值压缩力可根据其他参数(例如整体组成,崩解剂的含量和类型等)而显著变化。当例如某种设置导致崩解太慢时,另一种调节方式可以用超级崩解剂(即,其以更有效的方式促进崩解)代替常规崩解剂。

[0198] 也可通过将具有低水溶性的成分更换为具有较高水溶性的成分来促进水溶性的提高。例如,使用糖醇作为填充剂可以是非常有利的,因为糖醇比替代的填充剂具有更高的水溶性。

[0199] 此外,使用具有较低压缩性的糖醇导致较短的崩解时间。太低的压缩性可损害片剂的机械强度,并导致不期望的高脆碎度和破裂风险等。

[0200] 可被调节以获得被设计成在经口施用后60秒的时间内崩解的片剂的参数的另一些实例包括片剂的尺寸和形状。片剂越大,崩解时间越长,并且因此烟碱和pH调节剂的释放时间越长。

[0201] 例如,提高盘状片剂的平整度(例如,通过直径与高度之比来量化)通常通过提高表面与体积之比来提高崩解时间。只要片剂具有令人满意的机械强度,就可提高平整度。

[0202] 另外,将截面轮廓从凸型片剂改变为凹形片剂减少了崩解时间。注意,这可在某种

程度上降低片剂的机械强度,但是,只要机械强度是令人满意的,则追求凹形截面可有助于提高崩解并因此减少崩解时间。

[0203] 另外,当使用黏合剂时,例如为了获得片剂的更高的黏着性和机械强度,可尽可能多地降低这样的黏合剂的量以获得较高的崩解速率,并且因此获得较短的崩解时间。

[0204] 此外,通过向片剂添加流涎剂,可促进片剂附近唾液的量增加,这再次帮助片剂的溶解和崩解以降低崩解时间。

[0205] 此外,可调节润滑剂(如果有的话)的类型和量以优化崩解时间。例如,与当使用硬脂酸镁MgSt时相比,使用硬脂富马酸钠(SSF)通常导致减少的崩解时间。

[0206] 因此,当设计被设计成在经口施用后60秒的时间内崩解的片剂时,可调节广泛的参数。

[0207] 通常,制剂包含选自以下的成分:增量甜味剂、填充剂、即用型体系、矫味剂、干燥黏合剂、崩解剂、下文的超级崩解剂、压片助剂、抗结块剂(anti-caking agent)、乳化剂、抗氧化剂、促进剂、吸收促进剂、缓冲剂、高强度甜味剂、着色剂(color)、助流剂、润滑剂,或其任意组合。吸收促进剂可包括例如pH调节剂,例如缓冲剂和黏膜黏附剂。

[0208] 在本发明的一个实施方案中,片剂核在有外包衣的情况下提供。

[0209] 在本发明的一个实施方案中,所述外包衣选自硬包衣、软包衣和可食用膜包衣或其任意组合。

[0210] 根据本发明的一个实施方案,烟碱的至少一部分黏附至干燥黏合剂颗粒。

[0211] 根据本发明的一个实施方案,使用一定量的干燥黏合剂将烟碱黏附至增量甜味剂。

[0212] 根据本发明的一个实施方案,所述快速崩解片剂包含一个或更多个包封递送系统。

[0213] 实施例3

[0214] 体内pH

[0215] 快速崩解片剂被设计成具有高于口腔中的静息唾液pH的体内pH。因此,如下体内测量pH:

[0216] 至少6个个体咀嚼无缓冲剂的胶基质1分钟,在此之后,用合适的pH电极系统(例如不锈钢电极PHW77-SS)测量来自每个个体的唾液的样品中的初始pH。仅选择在咀嚼无缓冲剂的胶基质一分钟之后,唾液中的初始pH在6.7至7.3范围内的个体。这些个体因此有资格成为平均个体。

[0217] 向至少六个个体舌下施用一个片剂。此后,以指定的时间间隔测量六个个体中的每一个的唾液pH。因此,每个pH值是对来自六个个体的唾液样品进行的六次测量的算术平均值。

[0218] 各个唾液样品的样品体积可有所不同,因为来自各个个体的所获得唾液的体积可能不同。样品体积的这种差异不显著影响pH测量。另外,通过适当的测试已经确定,样品收集之间时间的变化不显著改变结果。这意味着三分钟之后测得的pH值不受另一份唾液样品是否例如在两分钟之后从六个个体中采集的显著影响。此外,通过适当的测试已经确定,从采集样品的时间到测量的时间对于测量的值并不重要。但是,在本发明的测量中,在样品收集的最多15分钟内测量了样品中的pH值。

[0219] 结果示于表3G中。

[0220] 表3G. 体内pH。Nicorette Microtab (2mg)、Nicotinell薄荷锭剂(2mg)和Nicotinell薄荷口香糖(2mg)是可商购的产品。

	pH			DT (秒)
	10 秒	20 秒	90 秒	
FDT (12) (1 mg)	9.3	9.1	8.4	20
FDT (14) (1 mg)	7.4	7.2	7.6	210
FDT (13) (1 mg)	5.3	5.8	6.5	15
Nicorette Microtab (2 mg)	6.7	6.8	6.8	>600
Nicotinell 薄荷锭剂 (2 mg)	6.9	7.1	7.2	>600
Nicotinell 薄荷口香糖 (2 mg)	7.2	7.4	7.6	NA

[0222] 如从表3G可见,对于FDT 12和13,pH超过7.5。对于FDT 12,甚至在与口腔唾液接触10秒和20秒时也是如此。在没有任何缓冲剂的情况下制备的FDT(13)的pH不超过7.5。

[0223] 唾液pH需要提高至少0.5至1.0个pH单位。选择了常规烟碱口腔喷雾剂以及Nicorette Microtab、Nicotinell薄荷锭剂和Nicotinell薄荷口香糖进行比较。常规烟碱口腔喷雾剂还显示出快速的渴求缓解。根据内部测量,常规烟碱口腔喷雾剂可将唾液中的pH提高至最大8.5。Nicorette Microtab和Nicotinell薄荷锭剂均未导致pH高于7.2。Nicotinell薄荷口香糖未导致pH高于7.6。

[0224] 各个唾液样品的样品体积可有所不同,因为来自各个个体的所获得唾液的体积可能不同。样品体积的这种差异不显著影响pH测量。

[0225] 应指出的是,由于通常在唾液中连续产生酸性碳酸氢钠从而中和了缓冲剂的碱性作用的事实,体内pH将与体外pH不同。因此,体内获得的pH将低于通过例如将片剂溶解在烧杯中体外测量的pH。

[0226] 实施例4

[0227] 烟碱片剂的崩解

[0228] 实施例1和2的快速崩解片剂的体外崩解是根据欧洲药典9.0第2.9.1节“片剂和胶囊剂的崩解”进行的。如实施例所述,每个批次都已经以多种片剂子批次制备,其中压缩力已经改变,并且因此输出参数(如硬度和脆碎度)也将改变。这些输出参数也确实对体外崩解有影响。在表4中列出了实施例1的结果。给出了所测量的崩解的最小值和最大值,并且这或多或少是硬度的函数。

[0229] 表4- 体外崩解、硬度、脆碎度。时间以秒给出。

	平均体外崩解 (秒)		平均硬度 (N)		平均脆碎度 (%)	
	最小 (秒)	最大 (秒)	最小 (N)	最大 (N)	最小 (%)	最大 (%)
[0230] FDT (a)	21	24	14	63	0.0	0.3
FDT (b)	23	98	12	50	0.0	0.6
FDT (c)	29	177	14	55	0.0	0.5
FDT (d)	15	177	19	62	0.0	0.0
FDT (e)	13	175	15	45	0.0	0.2
FDT (f)	11	259	14	43	0.0	0.2

[0231] 上表应解释为以下实施例中所举例说明的。当考察例如FDT (a)时, 21秒的最小平均崩解时间对应于这样的片剂: 其被压制为足以获得最小平均硬度为14N且脆碎度为0.3%的黏性片剂的刚好的硬度。类似地, 24秒的最大平均崩解时间对应于另一片剂: 其被压制为最大平均硬度为63N的较硬硬度。以这种方式, 具有FDT (a) 0.0%平均脆碎度的片剂对应于具有63N的平均硬度的片剂。换句话说, 在表4中, FDT (a) 是指在两种不同压力下压制的两种不同片剂, 其联系在上面指出。即, 每行对应于两种不同的片剂, 一种用于崩解时间和硬度的最小值和脆碎度的最大值, 另一种用于崩解时间和硬度的最大值和脆碎度的最小值。

[0232] 实施例2的结果示于表5中。

[0233] 表5-体外崩解、硬度、脆碎度。时间以秒给出。

	平均体外崩解 (秒)		平均硬度 (N)		平均脆碎度 (%)	
	最小 (秒)	最大 (秒)	最小 (N)	最大 (N)	最小 (%)	最大 (%)
[0234] FDT (g)	120	210	17	22	N/A	0.5
FDT (h)	40	80	16	24	0.5	0.8
FDT (i)	10	46	17	22	0.3	0.3
FDT (j)	42	150	17	22	0.7	1.0
FDT (k)	45	201	17	22	0.6	0.9

[0235] 上表应解释为表4下的实施例中所举例说明的。

[0236] 可以看出, 在所公开的快速崩解片剂之间, 体外崩解可差异很大。因此, 可将期望的崩解谱与高体内pH一起使用(如实施例3中所述), 由此可更有效地使用烟碱。最优的

是,期望低于60秒的体外崩解谱,因为它将与相对高的体内pH组合,确保烟碱的高浓度。

[0237] 体外崩解是确定片剂性能的时间和机理的快速方法。更优选地或组合地,测量体内崩解。体内崩解时间是在舌下的舌下片剂的实际崩解的值。表6和7突出显示了体内崩解的结果。

[0238] 表6-体内崩解。时间以秒给出。

	平均体内崩解 (秒)	
	最小 (秒)	最大 (秒)
[0239] FDT (a)	34	52
FDT (b)	18	27
FDT (c)	37	N/A
FDT (d)	42	N/A
FDT (e)	46	N/A

[0240] 表7-体内崩解。时间以秒给出。

	平均体内崩解 (秒)	
	最小 (秒)	最大 (秒)
[0241] FDT (g)	19	40
FDT (h)	13	48
FDT (i)	32	80
FDT (j)	N/A	56
FDT (k)	N/A	81

[0242] 上表6至7应解释为表4下的实施例中所举例说明的。

[0243] 如以上体外崩解结果所认识到的,在所公开的批次之间,体内崩解的速度可不同。崩解时间应在从崩解开始的60秒内完成,或者优选更快。

[0244] 由于烟碱酒石酸氢盐的溶解是一个相对快速的过程,因此释放烟碱内容物所用的时间可视为基质(在此为片剂)的崩解时间。

[0245] 实施例5

[0246] 烟碱的释放和吸收

[0247] 烟碱浓度的测量如下进行：

[0248] 向至少六个个体舌下施用实施例1和2的片剂的一个剂量。在指定的时间间隔，收集唾液。重复实验。因此，每个烟碱浓度值是12次测量的算术平均值，即对来自六个个体的唾液样品进行2次。在提取到相关缓冲液之后，在HPLC上分析唾液的烟碱浓度。

[0249] 结果示于表8A至8C中。

[0250] 表8A. 唾液中的烟碱的量。N/A=不适用(未评估)

	从与口腔唾液初次接触开始的测量时间[秒]		
	10	20	90
	烟碱的浓度[mg/mL]		
2 mg Nicotinell 薄荷锭剂	0.06	0.05	0.10
[0251] 1 mg FDT (12)	0.52	0.59	0.52
1 mg FDT (13)	0.74	0.66	0.66
1 mg FDT (14)	0.36	0.39	0.33
Nicorette Microtab 2 mg	0.03	0.05	0.13
Nicotinell 薄荷口香糖 (2 mg)	0.02	0.04	0.18

[0252] 表8B. 剩余物中烟碱的量。N/A=不适用(未评估)

	从与口腔唾液初次接触开始的测量时间[秒]		
	10	20	90
	烟碱的浓度[mg/mL]		
2 mg Nicotinell 薄荷锭剂	1.90	1.91	1.85
[0253] 1 mg FDT (12)	无剩余物	无剩余物	无剩余物
1 mg FDT (13)	无剩余物	无剩余物	无剩余物
1 mg FDT (14)	N/A	N/A	无剩余物
Nicorette Microtab 2 mg	1.90	1.87	1.77
Nicotinell 薄荷口香糖(2 mg)	1.98	1.96	1.72

[0254] 表8C. 烟碱的吸收。N/A=不适用(未评估)

		从与口腔唾液初次接触开始的测量时间[秒]		
		10	20	90
		烟碱的吸收[%按重量计]		
[0255]	2 mg Nicotinell 薄荷锭剂	2	2	3
	1 mg FDT (12)	48	41	48
	1 mg FDT (13)	26	34	35
	1 mg FDT (14)	N/A	N/A	67
[0256]	Nicorette Microtab 2 mg	4	4	5
	Nicotinell 薄荷口香糖 (2 mg)	0	0	5

[0257] 如从表8A至8C中可见,本发明的制剂提供了非常高的吸收,高于40%或甚至高于50%。此外,由于FDT 1和FDT 2是可比的,不同之处仅在于FDT 2不包含缓冲剂,因此可观察到包含缓冲剂的效果。注意,FDT1的最终吸收显著高于FDT2,说明了包含缓冲剂是如何提高烟碱的吸收的。此外,观察到,在10秒、20秒和90秒的时间处,烟碱的吸收或多或少是恒定的,说明了崩解时间(对于FDT 1为约10秒)是如何成为限制因素的,并且说明了崩解之后烟碱释放的时间以及烟碱吸收的时间对于本发明组合物是可忽略不计的。

[0258] 实施例1和2的片剂非常适合于获得用于烟碱渴求缓解的口腔崩解烟碱片剂,其包含压制粉末制剂,所述片剂被设计成在经口施用后少于60秒的时间内崩解,所述粉末制剂包含一定量的烟碱和pH调节剂。

[0259] 实施例6

[0260] 快速崩解片剂的评价-烧灼

[0261] 通常,实验已经公开了根据本发明的烟碱快速崩解片剂导致对于快速崩解片剂使用者,烟碱进入血流的高吸收效率。通过这样的快速整合,高pH值与高烟碱浓度相结合,仅一小部分烟碱被使用者吞咽而不是进入血液系统,从而产生快速渴求缓解。

[0262] 当口腔中的pH高时,烟碱以非常有效的方式使用。然而,快速崩解片剂使用者的唾液中pH太高可能不是期望的,因为高碱性pH值导致舌下组织的刺激和烧灼问题。

[0263] 因此,本发明的快速崩解片剂确实是合适的,因为它们提供了烟碱的有效利用,并且同时使使用者感到愉悦,即具有明显减少的不期望的副作用,特别是下文中所谓的喉中烟碱烧灼。

[0264] 烧灼感的评价如下所述进行。

[0265] 由7名经训练评估员的测试小组评价烟碱烧灼。通过咀嚼两种具有“已知”烧灼强度的标准含烟碱的口香糖进行校准之后,每个评估员以1至15的等级评价喉中的烧灼感,其中15是最强烈的烧灼。每个评估员评价所有样品两次。在指定的时间段记录评估结果。计算平均值。

[0266] 表9.喉烧灼的感官评价。

	时间[秒]		
	145	295	505
	烧灼评分 (1 至 15)		
[0267] FDT (12)	3.5	1.8	0.8
FDT (14)	6.6	4.5	2.7
Nicotinell 薄荷口香糖 (2 mg)	4.6	4.6	3.4
Nicotinell 薄荷锭剂 (2 mg)	4.8	4.9	4.2
Nicorette Microtab (2 mg)	6.4	5.9	5.5

[0268] 实施例7-烟碱渴求的缓解

[0269] 使用三个使用者的小组对所有样品进行两次评价来测试烟碱渴求缓解。每个使用者记录从经口施用到渴求缓解(即感觉到烟碱到达头部的作用)的时间。FDT (12) 和FDT (14) 以及三种市售产品的平均时间示于表10中。

[0270] 表10. 缓解之前的时间。

缓解之前的 时间	FDT (12)	FDT (14)	Nicotinell 薄荷口香 糖 (2 mg)	Nicotinell 薄荷锭剂 (2 mg)	Nicorette Microtab (2 mg)
平均值	240	300	560	480	400

[0272] 如从表10可见,与市售产品相比获得了显著更快的缓解。