



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116096253 A

(43) 申请公布日 2023.05.09

(21) 申请号 202180057059.2

(22) 申请日 2021.08.31

(30) 优先权数据

20194434.5 2020.09.03 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.02.07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2021/057952 2021.08.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/049487 EN 2022.03.10

(71) 申请人 菲利普莫里斯生产公司

地址 瑞士纳沙泰尔

(72) 发明人 F·斯巴达罗 G·聚贝

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 刘强

(51) Int.Cl.

A24B 15/00 (2006.01)

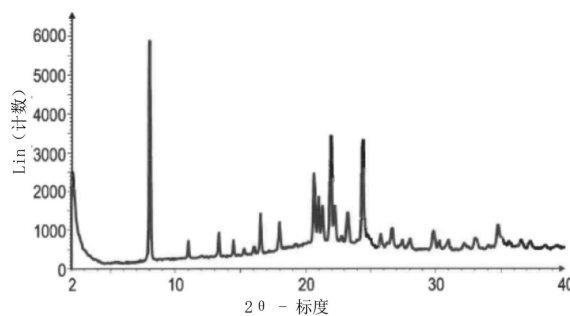
权利要求书2页 说明书19页 附图5页

(54) 发明名称

低吸湿性活性粉末组合物

(57) 摘要

一种可吸入粉末包含结晶的干燥粉末颗粒。所述结晶的干燥粉末颗粒包含生物碱的固体盐和糖醇。所述盐在25℃下为固体。所述糖醇可以包括甘露糖醇、赤藓糖醇、肌醇、核糖醇、木糖醇或其组合。所述可吸入粉末可以是粉末体系的一部分，该粉末体系还包括粒度大于结晶的干燥粉末颗粒的第二颗粒群体。



1. 一种可吸入粉末,所述可吸入粉末包含:
结晶的干燥粉末颗粒,所述结晶的干燥粉末颗粒包含:
生物碱的固体盐,其中所述生物碱的盐在25℃下为固体;和
糖醇,所述糖醇包括甘露糖醇、赤藓糖醇、肌醇、核糖醇、木糖醇或其组合。
2. 根据权利要求1所述的可吸入粉末,其中所述生物碱的固体盐包括尼古丁酒石酸氢盐、尼古丁天冬氨酸盐、尼古丁苹果酸盐或尼古丁戊二酸盐。
3. 根据权利要求1或2所述的可吸入粉末,其中所述生物碱的固体盐包括新烟草碱戊二酸盐。
4. 根据任一前述权利要求所述的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒还包含氨基酸。
5. 根据任一前述权利要求所述的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒含糖醇、氨基酸和生物碱的固体盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自含糖醇基质并且所述生物碱的固体盐分散在所述糖醇基质内。
6. 根据任一前述权利要求所述的可吸入粉末,其中所述糖醇为甘露糖醇、赤藓糖醇或肌醇。
7. 根据任一前述权利要求所述的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含约60重量%或更高的糖醇、和10%或更高的氨基酸以及约1重量%至约10重量%的生物碱的固体盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自含糖醇基质并且所述生物碱的固体盐分散在所述糖醇基质内。
8. 根据任一前述权利要求所述的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含甘露糖醇、赤藓糖醇或肌醇以及亮氨酸和尼古丁酒石酸氢盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含甘露糖醇、赤藓糖醇或肌醇基质并且所述尼古丁酒石酸氢盐分散在所述甘露糖醇、赤藓糖醇或肌醇基质内。
9. 根据任一前述权利要求所述的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含甘露糖醇、赤藓糖醇或肌醇以及亮氨酸和尼古丁天冬氨酸盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含甘露糖醇、赤藓糖醇或肌醇基质并且所述尼古丁天冬氨酸盐分散在所述甘露糖醇、赤藓糖醇或肌醇基质内。
10. 根据任一前述权利要求所述的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含甘露糖醇、赤藓糖醇或肌醇以及亮氨酸和尼古丁戊二酸盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含甘露糖醇、赤藓糖醇或肌醇基质并且所述尼古丁戊二酸盐分散在所述甘露糖醇、赤藓糖醇或肌醇基质内。
11. 根据任一前述权利要求所述的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含甘露糖醇、赤藓糖醇或肌醇以及亮氨酸和尼古丁苹果酸盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含甘露糖醇、赤藓糖醇或肌醇基质并且所述尼古丁苹果酸盐分散在所述甘露糖醇、赤藓糖醇或肌醇基质内。
12. 根据任一前述权利要求所述的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含70重量%至80重量%的赤藓糖醇、和15重量%至25重量%的亮氨酸以及约1重量%至约10重量%的尼古丁酒石酸氢盐、尼古丁天冬氨酸盐、尼古丁苹果酸盐或尼古丁戊二酸盐。
13. 一种可吸入粉末体系,所述可吸入粉末体系包含根据权利要求1-12中任一项所述

的粉末的结晶的干燥粉末颗粒的第一群体和粒度大于第一颗粒群体的第二颗粒群体。

14. 根据权利要求13所述的可吸入粉末体系,其中所述结晶的干燥粉末颗粒的第一群体具有约1微米至约5微米的粒度并且所述第二颗粒群体具有20微米至200微米的粒度。

低吸湿性活性粉末组合物

[0001] 本公开涉及表现出低吸湿性的活性粉末组合物。糖或糖醇和活性剂形成结晶的干燥颗粒。

[0002] 已经描述了具有无定形结构的活性粉末组合物。无定形结构缺乏结晶形式的长程有序特征。这些无定形粉末组合物通常表现出比结晶对应物粉末组合物更高的水溶性并且可能由于环境水分吸收而表现出缩短的货架寿命或递送。

[0003] 在暴露于潮湿条件时,例如等于或高于约40%的相对湿度和等于或高于约25°C的温度时,无定形粉末组合物往往是吸湿的并且会附聚、变粘或甚至液化。热带条件,例如等于或高于约60%的相对湿度和等于或高于约30°C的温度,可能加剧这些问题。这些无定形粉末组合物的运输和储存可能需要密封的包装以保持无定形粉末组合物的稳定性。一旦密封性受损(例如,包装被消费者打开),内容物就可能迅速吸收湿气。另外,无定形粉末组合物向消费者的肺的递送可能需要将湿气与吸入气流分开,从而导致相关吸入器装置或制品的复杂性和成本的增加。

[0004] 期望提供表现出降低的吸湿性的活性粉末组合物。期望提供在暴露于潮湿或热带条件时将抵抗水或湿气吸收的活性粉末组合物。期望提供在暴露于潮湿或热带条件时将表现出减少的附聚的活性粉末组合物。期望提供稳定且具有长的货架寿命的活性粉末组合物。

[0005] 根据本发明的一个方面,提供了一种包含结晶的干燥粉末颗粒的可吸入粉末组合物。结晶的干燥粉末颗粒包含糖或糖醇和活性剂。优选地,结晶的干燥粉末颗粒为包含糖醇和生物碱的固体盐的干燥粉末颗粒。

[0006] 有利地,可吸入粉末表现出低的或降低的吸湿性。在暴露于潮湿或热带条件时,可吸入粉末不容易吸收水或水分。在暴露于潮湿或热带条件时,可吸入粉末不容易附聚。此外有利地,可吸入粉末稳定且具有长的货架寿命。

[0007] 表述“喷雾干燥温度”是指离开喷雾干燥器的喷嘴的液体混合物的温度。喷雾干燥温度可以优选小于约80摄氏度,或小于70摄氏度,或小于65摄氏度,或小于60摄氏度,或小于55摄氏度。

[0008] 术语“结晶的”是指在微观晶格中表现出长程有序的化合物的固体形式。技术人员可通过检查该材料的X-射线衍射(XRD)图谱如粉末X-射线衍射(pXRD)迹线来识别结晶材料。例如,本文图1和图4-8中示意了结晶的XRD图谱。结晶的材料可能表现出一定的无定形结构。

[0009] 表述“结晶的干燥粉末颗粒”是指具有结晶材料的自由流动的颗粒组合物。

[0010] 术语“活性剂”是指生物碱或其他药学活性成分。“活性剂”始终仅指化合物的活性剂组分。优选地,活性剂可以是活性剂的盐。

[0011] 术语“低吸湿性”是指吸水的测量吸湿性值为5重量%或更小、或4%或更小、或3%或更小、或2.5%或更小、或2%或更小。吸湿性可以通过测量样品在暴露于热带条件(75%的相对湿度和30摄氏度的大气)达20分钟的持续时间时的吸水或水吸收(重量%增加)来测定。在暴露于热带条件之前,将样品在0%的相对湿度和25摄氏度的大气下平衡24小时以从

样品减少或去除非结合水。吸湿性值可以采用ProUmid GmbH&Co.KG制造的“Vapor Sorption Analyzer SPSx-1u High Load”测量,如下文实施例中所述。

[0012] 形成结晶的干燥粉末颗粒的方法可包括将活性剂与糖或糖醇和液体载体混合,其中活性剂以固体形式添加。在一些实施方案中,活性剂为碱并与酸混合以形成盐。例如,活性剂可以包括以游离碱提供并与酸合并以形成药学上可接受的盐的生物碱如尼古丁、新烟草碱或毒藜碱。

[0013] 可以使用任何药学上可接受的盐来形成活性剂的盐。在一个优选的实施方案中,生物碱的盐可以在室温下为固体(例如,在25°C下为固体)。合适的盐包括例如天冬氨酸的盐(“天冬氨酸盐”)、龙胆酸的盐(“龙胆酸盐”)、苯甲酸的盐(“苯甲酸盐”)、乳酸的盐(“乳酸盐”)、苹果酸的盐(“苹果酸盐”)、富马酸的盐(“富马酸盐”)、马来酸的盐(“马来酸盐”)、粘康酸的盐(“粘康酸盐”)、盐酸的盐(“盐酸盐”)、 α -二羟基苯甲酸的盐(“ α -二羟基苯甲酸盐”)、 β -二羟基苯甲酸的盐(“ β -二羟基苯甲酸盐”)、草酸的盐(“草酸盐”)、对-茴香酸的盐(“茴香酸盐”)、酒石酸的盐(“酒石酸氢盐”)或戊二酸的盐(“戊二酸盐”)。优选地,所述盐包括天冬氨酸盐、酒石酸氢盐、苹果酸盐或戊二酸盐。

[0014] 优选的生物碱为尼古丁。尼古丁可以优选地为尼古丁盐。尼古丁盐包括例如尼古丁天冬氨酸盐、尼古丁酒石酸氢盐、尼古丁戊二酸盐、尼古丁乳酸盐、尼古丁龙胆酸盐、尼古丁苯甲酸盐、尼古丁富马酸盐、尼古丁盐酸盐、尼古丁 α -二羟基苯甲酸盐、尼古丁 β -二羟基苯甲酸盐、尼古丁草酸盐、尼古丁苹果酸盐和尼古丁茴香酸盐。优选的尼古丁盐选自尼古丁酒石酸氢盐、尼古丁天冬氨酸盐、尼古丁苹果酸盐和尼古丁戊二酸盐中的一种或多种。

[0015] 另一种优选的生物碱为新烟草碱。新烟草碱可以优选地为新烟草碱盐。一种优选的新烟草碱盐为新烟草碱戊二酸盐。新烟草碱戊二酸盐见述于例如W02020/127225A1中。

[0016] 新烟草碱是一种生物碱,存在于烟草中,并以较低的浓度存在于各种食物,包括青番茄、青土豆、成熟红胡椒、黏果酸浆和番茄干中。如US9,387,201和W0 2013/032558中所公开,它是提供抗炎支持的市售膳食补充剂Anatabloc的主要活性组分。例如,W0 2011/119722中描述了新烟草碱的分离形式的制备。

[0017] 新烟草碱也称为3-(1,2,3,6-四氢吡啶-2-基)吡啶。新烟草碱的S-和R-对映异构体的对映选择性合成见述于例如Ayers, J.T.; Xu, R.; Dwoskin, L.P.; Crooks, P.A. A general procedure for the enantioselective synthesis of the minor Tobacco alkaloids nornicotine, anabasine, and anatabine. The AAPS Journal 2005; 7(3) Article 75中。

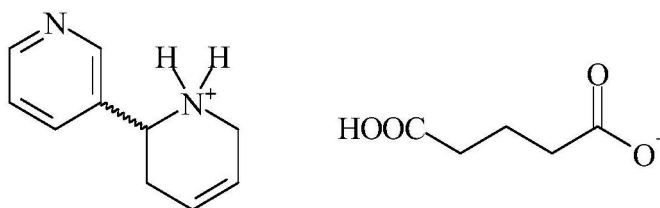
[0018] 如这里所使用,术语“新烟草碱”可指(1)新烟草碱(R,S)的外消旋混合物;(2)S-(-)-新烟草碱的纯化形式;或(3)R-(+)-新烟草碱的纯化形式。优选的新烟草碱化合物为新烟草碱盐如新烟草碱戊二酸盐或3-(1,2,3,6-四氢吡啶-2-基)吡啶戊二酸盐。优选地,所述3-(1,2,3,6-四氢吡啶-2-基)吡啶戊二酸盐具有1:1的3-(1,2,3,6-四氢吡啶-2-基)吡啶与戊二酸盐的摩尔比。

[0019] 新烟草碱的药学上可接受的盐见述于美国专利8,207,346和美国专利8,557,999中。特别地,美国专利8,207,346的实施例6和美国专利8,557,999的实施例6描述了通过向新烟草碱在丙酮中的溶液中添加酒石酸或柠檬酸来制备新烟草碱酒石酸盐和新烟草碱柠檬酸盐。

[0020] 应理解,本文对“3-(1,2,3,6-四氢吡啶-2-基)吡啶戊二酸盐”或“新烟草碱戊二酸盐”的任何提及应理解为也指其任何药学上可接受的溶剂化物。

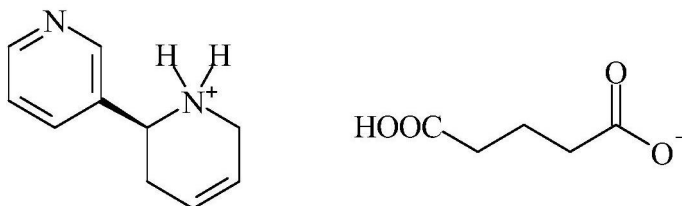
[0021] 3-(1,2,3,6-四氢吡啶-2-基)吡啶戊二酸盐具有由下式(I)表示的化学结构:

[0022]



[0023] 在一个优选的实施方案中,3-[1,2,3,6-四氢吡啶-2-基]吡啶戊二酸盐可因此具有下式(Ia):

[0024]



[0025] 优选地,新烟草碱戊二酸盐为3-(1,2,3,6-四氢吡啶-2-基)吡啶戊二酸盐的特定多晶型物(本文中也称多晶型形式),特别是3-(1,2,3,6-四氢吡啶-2-基)吡啶戊二酸盐的晶体的特定多晶型物。多晶型物优选具有大体上如图1中所示的X-射线粉末衍射图谱(CuK α)。多晶型物优选具有包括一个或多个选自 $8.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $11.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $13.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $20.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $21.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $23.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $24.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰的X-射线粉末衍射图谱(CuK α)。更优选地,多晶型物优选具有包括一个或多个选自 $8.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $13.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $21.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $24.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰的X-射线粉末衍射图谱(CuK α)。

[0026] 还更优选地,多晶型物优选具有包括一个或多个选自 $8.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $11.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $16.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $18.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.7 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $23.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $24.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的峰的X-射线粉末衍射图谱(CuK α)。甚至更优选地,多晶型物优选具有包括一个或多个选自 $8.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.3 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $16.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.4 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.0 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $24.5 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的峰的X-射线粉末衍射图谱(CuK α)。

[0027] 甚至更特别地,多晶型物优选具有包括一个或多个选自 $7.960 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $10.907 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $13.291 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $14.413 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.239 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.479 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $17.933 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $20.610 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $20.977 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $21.318 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $21.927 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.203 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.792 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $23.246 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.426 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 和 $24.769 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 的峰的X-射线粉末衍射图谱(CuK α)。还更特别地,多晶型物优选具有包括一个或多个选自 $7.960 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $10.907 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $13.291 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $14.413 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $15.239 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $16.479 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $17.933 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.610 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $20.977 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.318 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $21.927 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.203 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $22.792 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $23.246 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 、 $24.426 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 和 $24.769 \pm 0.1^\circ 2\theta$ 的峰的X-射线粉末衍射图谱(CuK α)。新烟草碱戊二酸盐的上述形式可以使用包括以下步骤的

方法制备：

[0028] a) 制备包含3-[1,2,3,6-四氢吡啶-2-基]吡啶、戊二酸和溶剂的溶液，

[0029] b) 使得形成3-[1,2,3,6-四氢吡啶-2-基]吡啶与戊二酸的盐，和

[0030] c) 回收3-[1,2,3,6-四氢吡啶-2-基]吡啶戊二酸盐。

[0031] 在3-[1,2,3,6-四氢吡啶-2-基]吡啶、戊二酸和溶剂的溶液的制备中使用的溶剂优选包含2-甲基四氢呋喃、乙腈和/或乙酸乙酯。更优选地，溶剂包括2-甲基四氢呋喃。

[0032] 所述方法可还包括步骤d) 使3-[1,2,3,6-四氢吡啶-2-基]吡啶戊二酸盐重结晶。用于该重结晶的合适溶剂包括乙腈。

[0033] 在步骤a) 中，可通过合并新烟草碱游离碱、溶剂和戊二酸以产生反应混合物来制备新烟草碱戊二酸盐。新烟草碱戊二酸盐通常在这样的反应混合物中通过新烟草碱游离碱与戊二酸的接触而形成。优选地，将新烟草碱游离碱以1至5质量%的乙腈溶液与戊二酸合并。

[0034] 优选地，合并新烟草碱游离碱的溶液或悬浮液、溶剂和戊二酸以形成反应混合物，然后从该混合物沉淀并回收新烟草碱戊二酸盐。戊二酸可或以固体或以在溶剂中的溶液或悬浮液添加。

[0035] 溶剂优选选自含1至8个碳原子的烷醇、含3至8个碳原子的脂族酯、含3至8个碳原子的脂族线型或环状醚、含3至8个碳原子的脂族酮、C₆₋₁₂芳族烃(如苯和萘)、乙腈、水及其任何混合物。优选地，溶剂选自含3至8个碳原子的脂族酯、含3至8个碳原子的脂族环状醚、乙腈及其混合物。更优选地，溶剂选自乙酸乙酯、乙腈、2-甲基四氢呋喃及其任何混合物。甚至更优选地，溶剂含乙腈。还更优选地，溶剂为乙腈。

[0036] 优选在约室温下(即，优选15°C至25°C的范围内)将新烟草碱游离碱、戊二酸和所述至少一种溶剂合并以形成反应混合物。这样的反应混合物中存在的戊二酸的浓度优选为接近饱和点的浓度(例如，最大可实现浓度的至少80%、优选90%、更优选95%)。新烟草碱戊二酸盐通常会从混合物中沉淀出来。沉淀可自行发生或例如通过引入晶种而引起。可在沉淀之前、沉淀过程中或沉淀之后搅拌反应混合物。

[0037] 可将反应混合物加热并且然后冷却以促进新烟草碱戊二酸盐的沉淀。加热可在从室温到溶剂的沸腾温度的范围内的任何温度(例如，约50°C至约80°C)下进行。其后，通常进行冷却至低于40°C、优选约30°C至约20°C、更优选室温(即，优选15°C至25°C的范围)以促进沉淀。

[0038] 所得沉淀物可通过各种技术如过滤来回收。沉淀物可在环境压力或减压和/或升高的温度下干燥。

[0039] 新烟草碱戊二酸盐和特别地上述多晶型形式具有有利的性质如高结晶度、形态、对多晶型转化和/或脱水的热和力学稳定性、储存稳定性、低的残余溶剂含量、较低的吸湿性程度、可流动性以及有利的加工和操作特性。此外，当通过合适的措施如真空下干燥来除去水分时，新烟草碱戊二酸盐即使在暴露于水分之后也会重结晶为结晶盐。

[0040] 新烟草碱(例如，新烟草碱戊二酸盐)可被施用于个体以治疗包含炎性成分的病症，包括慢性、低水平炎症。新烟草碱可被施用于个体以减轻包含NFκB-介导炎性成分的病症的症状和/或降低患上这样的病症的风险。NFκB-介导炎性成分可能与例如在甲状腺炎、癌症、关节炎、阿尔茨海默氏病和多发性硬化症中发生的慢性炎症相关联。包含新烟草碱的

可吸入粉末可以具有单胺氧化酶 (MAO) 抑制效应。另外地或替代地, 包含新烟草碱的可吸入粉末可以具有STAT3磷酸化抑制效应。

[0041] 在一些实施方案中, 新烟草碱被配制成药。可以使用任何药学上可接受的盐。优选地, 新烟草碱盐在室温下为固体 (例如, 在25°C下为固体)。合适的盐包括例如天冬氨酸的盐 (“天冬氨酸盐”)、龙胆酸的盐 (“龙胆酸盐”)、苯甲酸的盐 (“苯甲酸盐”)、富马酸的盐 (“富马酸盐”)、盐酸的盐 (“盐酸盐”)、 α -二羟基苯甲酸的盐 (“ α -二羟基苯甲酸盐”)、 β -二羟基苯甲酸的盐 (“ β -二羟基苯甲酸盐”)、草酸的盐 (“草酸盐”)、对-茴香酸的盐 (“茴香酸盐”) 或戊二酸的盐 (“戊二酸盐”)。优选地, 所述盐包括戊二酸盐, 如新烟草碱戊二酸盐。优选地, 新烟草碱盐为新烟草碱戊二酸盐。优选地, 新烟草碱戊二酸盐为上述多晶型形式。

[0042] 另一种优选的生物碱为毒藜碱。毒藜碱可以优选为毒藜碱盐。毒藜碱为在树烟草植物中发现的吡啶和哌啶生物碱。

[0043] 其他药学活性成分包括例如: 抗病毒化合物, 如阿昔洛韦; 抗炎化合物, 如水杨酸、醋氯芬酸或酮洛芬; 抗糖尿病化合物, 如二甲双胍或格列吡嗪; 抗高血压化合物, 如氧烯洛尔; 止吐化合物, 如异丙嗪; 抗抑郁化合物, 如赛罗西汀; 抗凝血化合物, 如吡考他胺; 支气管扩张剂, 如克伦特罗; 或抗癌化合物, 如 β -拉帕醌。

[0044] 有益的结晶度和降低的吸湿性可以通过选择组合物的一个或多个参数和制备可吸入粉末的方法来实现。例如, 活性剂可以选择为使得其在室温下为固体 (例如, 在25°C下为固体)。活性剂可以在30°C或以下或在25°C下为固体。糖或糖醇可以选择为具有合适的玻璃化转变温度 (T_g) 使得可经由喷雾干燥实现所需的结晶度。

[0045] 糖或糖醇可以选择为具有100°C或更小、75°C或更小、或50°C或更小、或25°C或更小、或0°C或更小的玻璃化转变温度。糖或糖醇可以选择为在水中具有合适的溶解度, 如25°C下在100g水中75g或更少、60g或更少、50g或更少、或30g或更少的溶解度。

[0046] 本文所述的结晶的干燥粉末颗粒可以通过喷雾干燥或冷冻干燥形成。在任一方法中, 可以通过合并活性剂 (如生物碱)、糖或糖醇和任选地氨基酸来形成液体混合物。然后对该液体混合物进行干燥或脱水并任选地研磨以形成本文所述的结晶的干燥粉末颗粒。结晶的干燥粉末颗粒可以各自包含结晶的糖或结晶的糖醇基质和分散在结晶的糖或结晶的糖醇基质内的活性剂 (如生物碱)。

[0047] 可以至少部分地基于糖或糖醇的选择来选择喷雾干燥温度, 使得喷雾干燥温度高于糖或糖醇的玻璃化转变温度, 但也尽可能地低以防止或减轻喷雾干燥过程期间活性剂的降解或迁移。糖或糖醇的玻璃化转变温度低于颗粒在喷雾干燥过程期间遇到的温度, 以确保糖或糖醇分子的必要分子迁移性, 从而能够结晶。例如, 喷雾干燥温度可以小于80°C、或小于70°C、或小于65°C、或小于60°C、或小于55°C、或为约50°C或更小。

[0048] 喷雾干燥或冷冻干燥方法形成复合颗粒, 每个复合颗粒含有活性剂和糖或糖醇。活性剂可以分散在糖或糖醇基质内。优选地, 活性剂在25°C下为固体稳定盐。优选地, 活性剂在25°C下为固体稳定盐并且在形成颗粒或复合颗粒的糖或糖醇结晶基质内。

[0049] 优选地, 所述糖或糖醇为糖醇。糖醇包括例如以下化合物及其立体异构体、赤藓糖醇、核糖醇、木糖醇、阿拉伯糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇等。优选地, 糖醇选自赤藓糖醇 ($T_g = -44^\circ\text{C}$)、甘露糖醇 ($T_g = 13^\circ\text{C}$)、肌醇 ($T_g = 50^\circ\text{C}$)、其立体异构体及其组合。优选地, 糖醇为赤藓糖醇、甘露糖醇或肌醇。

[0050] 通过喷雾干燥或冷冻干燥形成的结晶的干燥粉末颗粒可以被研磨或微细化以获得所需的最终粒度(例如,从约50微米的粒度减至约2微米)。可吸入粉末或结晶的干燥粉末颗粒的最终粒度可以在约1微米至约5微米、或约1微米至约3微米、或约1.5微米至约2.5微米的范围内。

[0051] 可吸入粉末还可以包含氨基酸。可以在喷雾干燥或冷冻干燥步骤之前将氨基酸添加到活性剂和糖或糖醇中。可以在喷雾干燥或冷冻干燥步骤之后将氨基酸添加到结晶的干燥粉末颗粒中。例如,通过喷雾干燥或冷冻干燥形成的结晶的干燥粉末颗粒可以与氨基酸颗粒共研磨(例如,喷射研磨)。共研磨可以使得氨基酸至少部分地包覆结晶的干燥粉末颗粒。结晶的干燥粉末颗粒可以被氨基酸包覆。共研磨还可以获得所需的最终粒度(例如,从约50微米的粒度减至约2微米)。

[0052] 合并步骤可以包括将糖或糖醇与活性剂、氨基酸和液体载体合并以形成液体混合物,并在一定的温度下喷雾干燥或冷冻干燥该液体混合物以形成结晶的干燥粉末颗粒。喷雾干燥温度大于糖或糖醇的玻璃化转变温度。至少选定的干燥粉末颗粒各自包含包覆结晶的干燥粉末颗粒的氨基酸,所述结晶的干燥粉末颗粒包含分散在结晶的糖基质或结晶的糖醇基质内的固体活性剂。

[0053] 氨基酸可以包括组氨酸、丙氨酸、异亮氨酸、精氨酸、亮氨酸、天冬酰胺、赖氨酸、天冬氨酸、蛋氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、谷氨酸、苏氨酸、谷氨酰胺、色氨酸、甘氨酸、缬氨酸、吡咯赖氨酸、脯氨酸、硒代半胱氨酸、丝氨酸、酪氨酸或其组合。优选地,氨基酸包括亮氨酸,如L-亮氨酸。

[0054] 按结晶的干燥粉末颗粒的重量计算,结晶的干燥粉末颗粒可以包含5重量%或更多或10重量%或更多的氨基酸并且包含30重量%或更少或25重量%或更少的氨基酸。按结晶的干燥粉末颗粒的重量计算,结晶的干燥粉末颗粒可以包含5重量%至30重量%、10重量%至30重量%、15重量%至25重量%的氨基酸。

[0055] 优选地,按结晶的干燥粉末颗粒的重量计算,结晶的干燥粉末颗粒可以包含5重量%或更多或10重量%或更多的亮氨酸并且包含30重量%或更少或25重量%或更少的亮氨酸。按结晶的干燥粉末颗粒的重量计算,结晶的干燥粉末颗粒可以包含5重量%至30重量%、10重量%至30重量%、15重量%至25重量%的亮氨酸。

[0056] 向结晶的干燥粉末颗粒提供氨基酸如L-亮氨酸可以减小结晶的干燥粉末颗粒的粘附力并且可以减小颗粒之间的吸引并因此进一步减少颗粒的附聚。

[0057] 结晶的干燥粉末颗粒或结晶的干燥粉末颗粒可以优选地形成均匀的颗粒群体,其中每个颗粒包含活性剂、糖或糖醇和任选的氨基酸。结晶的干燥粉末颗粒可以各自包含约1%至约10%的活性剂、99%至约50%的糖或糖醇和任选地1%至约40%的氨基酸。优选地,结晶的干燥粉末颗粒可以各自包含约1%至约10%的活性剂、80%至约70%的糖醇和15%至约25%的氨基酸。

[0058] 结晶的干燥粉末颗粒可以包含约60重量%或更高的糖醇、和10%或更高的氨基酸以及约1重量%至约10重量%的生物碱的固体盐。至少选定的颗粒各自包含糖醇基质并且生物碱的固体盐分散在糖醇基质内。

[0059] 结晶的干燥粉末颗粒可以各自包含约1%至约10%的活性剂、99%至约60%的糖或糖醇和任选地10%至约30%的氨基酸。优选地,结晶的干燥粉末颗粒可以各自包含约1%

至约10%的活性剂、85%至约65%的糖醇和10%至约30%的氨基酸。

[0060] 结晶的干燥粉末颗粒可以各自包含约1%至约10%的尼古丁、99%至约60%的糖或糖醇和任选地10%至约30%的氨基酸。优选地,结晶的干燥粉末颗粒可以各自包含约1%至约10%的尼古丁、85%至约65%的糖醇和10%至约30%的氨基酸。

[0061] 根据本发明的一个方面,结晶的干燥粉末颗粒包含约60重量%或更高的糖醇、和10重量%或更高的氨基酸以及约1重量%至约10重量%的固体生物碱盐。

[0062] 根据本发明的一个方面,结晶的干燥粉末颗粒可以包含生物碱的固体盐,以及糖醇,所述糖醇包括甘露糖醇、赤藓糖醇、肌醇、核糖醇、木糖醇或其组合。

[0063] 根据本发明的一个方面,结晶的干燥粉末颗粒可以包含生物碱的固体盐,以及糖醇,所述糖醇包括甘露糖醇、赤藓糖醇、肌醇或其组合。

[0064] 根据本发明的一个方面,结晶的干燥粉末颗粒可以包含生物碱的固体盐;糖醇,所述糖醇包括甘露糖醇、赤藓糖醇、肌醇或其组合;以及亮氨酸。

[0065] 根据本发明的一个方面,结晶的干燥粉末颗粒可以包含尼古丁天冬氨酸盐;糖醇,所述糖醇包括甘露糖醇、赤藓糖醇、肌醇或其组合;以及亮氨酸。

[0066] 根据本发明的一个方面,结晶的干燥粉末颗粒可以包含尼古丁酒石酸氢盐;糖醇,所述糖醇包括甘露糖醇、赤藓糖醇、肌醇或其组合;以及亮氨酸。

[0067] 根据本发明的一个方面,结晶的干燥粉末颗粒可以包含尼古丁戊二酸盐;糖醇,所述糖醇包括甘露糖醇、赤藓糖醇、肌醇或其组合;以及亮氨酸。

[0068] 根据本发明的一个方面,结晶的干燥粉末颗粒可以包含尼古丁苹果酸盐;糖醇,所述糖醇包括甘露糖醇、赤藓糖醇、肌醇或其组合;以及亮氨酸。

[0069] 根据本发明的一个方面,结晶的干燥粉末颗粒可以包含新烟草碱戊二酸盐;糖醇,所述糖醇包括甘露糖醇、赤藓糖醇、肌醇或其组合;以及亮氨酸。

[0070] 喷雾干燥或冷冻干燥方法产生含有活性剂并且适合于吸入的结晶的干燥粉末颗粒。有利地,所述结晶的干燥粉末颗粒表现出低的或降低的吸湿性。所述结晶的干燥粉末颗粒在暴露于潮湿或热带条件时不容易吸收水或水分。所述结晶的干燥粉末颗粒在暴露于潮湿或热带条件时不容易附聚。还有利地,所述结晶的干燥粉末颗粒稳定且具有长的货架寿命。

[0071] 本公开描述了具有各种活性剂的可吸入粉末。优选地,例如,活性剂包括生物碱如尼古丁或新烟草碱或毒藜碱。优选地,活性剂包括生物碱的固体盐。

[0072] 盐可以在该方法期间(在合并步骤期间)形成或者可以在合并步骤之前形成。例如,可以将游离碱活性剂与天冬氨酸、龙胆酸、苯甲酸、富马酸、酒石酸、乳酸、马来酸、粘康酸、盐酸、 α -二羟基苯甲酸、 β -二羟基苯甲酸、草酸、对-茴香酸、戊二酸或其组合、优选地天冬氨酸、酒石酸或戊二酸混合。酸可以根据所需的盐形式和反应速率以任何合适的比率与游离碱活性剂混合。例如,单质子酸如苯甲酸可以以约1:1的摩尔比与尼古丁合并以提供单质子化的尼古丁盐。

[0073] 活性剂的量可以基于可吸入粉末的所需或预期用途来选择。例如,活性剂的量可以在结晶的干燥粉末颗粒的总重量的0.5重量%至10重量%之间。在一些实施方案中,结晶的干燥粉末颗粒包含0.5重量%或更多、1重量%或更多、2重量%或更多、或3重量%或更多的活性剂,并且包含12重量%或更少、10重量%或更少、9重量%或更少、8重量%或更少、或

7重量%或更少的活性剂,或者包含0.5重量%至10重量%、1重量%至8重量%、1.5重量%至6重量%、或2重量%至5重量%的活性剂。

[0074] 在一些实施方案中,结晶的干燥粉末颗粒包含0.5重量%或更多、1重量%或更多、2重量%或更多、或3重量%或更多的尼古丁,并且包含12重量%或更少、10重量%或更少、9重量%或更少、8重量%或更少、或7重量%或更少的尼古丁,或者包含0.5重量%至10重量%、1重量%至8重量%、1.5重量%至6重量%、或2重量%至5重量%的尼古丁。

[0075] 活性剂的量也可以基于每剂来选择。可吸入粉末可以以单剂量形式或以多剂量形式包装。例如,可吸入粉末每剂可以包含0.5mg或更多、1mg或更多、2mg或更多、或5mg或更多的活性剂。可吸入粉末每剂可以包含500mg或更少、200mg或更少、100mg或更少、50mg或更少、20mg或更少、或10mg或更少的活性剂。在一些实施方案中,可吸入粉末每剂包含0.01至10mg新烟草碱或尼古丁或毒藜碱,每剂包含0.05至5mg新烟草碱或尼古丁或毒藜碱,或每剂包含0.1至1mg新烟草碱或尼古丁或毒藜碱。

[0076] 可吸入粉末组合物可以通过包括以下的方法制备:将糖或糖醇与活性剂和液体载体合并以形成液体混合物。该液体混合物可以被喷雾干燥或冷冻干燥以形成结晶的干燥粉末颗粒。优选地,液体载体是水性的。优选地,液体载体为水。优选地,液体载体为至少约95%的水,或至少99%的水,或100%的水(基于液体载体的总重量)。

[0077] 液体载体还可以包含有机溶剂,如含有1至8个碳原子的烷醇、含有3至8个碳原子的脂族酯、含有3至8个碳原子的脂族直链或环状醚、含有3至8个碳原子的脂族酮、甲醇、乙醇、丙酮或乙腈。

[0078] 液体混合物可以在大于糖或糖醇的玻璃化转变温度的喷雾干燥温度下喷雾干燥。喷雾干燥温度可以为80°C或更小、70°C或更小、60°C或更小、或50°C或更小。在一些实施方案中,也基于活性剂来选择喷雾干燥温度。可以使用这样的喷雾干燥温度来制备尼古丁粉末并使干燥期间尼古丁的损失或降解最小化。喷雾干燥温度为喷雾干燥器的喷雾喷嘴的出口温度。喷雾干燥温度可以是在喷雾干燥过程期间任何给定液滴所经历的最大温度。

[0079] 作为从活性剂和糖或糖醇的液体混合物喷雾干燥或冷冻干燥的结果,结晶的干燥粉末颗粒含有在整个颗粒中分散在糖或糖醇基质中的活性剂。结晶糖或结晶糖醇的基质可以帮助保护活性剂免受环境因素如高温和湿度的影响。结晶糖或结晶糖醇的基质还有助于使附聚最小化并保持结晶的干燥粉末颗粒的良好流动性和空气动力学性质。然而,一旦结晶的干燥粉末颗粒到达使用者的肺,结晶的干燥粉末颗粒就迅速溶解,这有助于提供活性剂的快速摄取。

[0080] 结晶的干燥粉末颗粒可以具有20 μm 或更小、10 μm 或更小、或5 μm 或更小、或者0.1 μm 或更大、0.2 μm 或更大、或0.5 μm 或更大、或者在0.5 μm 至10 μm 、或0.75 μm 至5 μm 、或1 μm 至5 μm 、或1 μm 至3 μm 、或1.5 μm 至2.5 μm 的范围内的粒度。所需粒度范围可以通过喷雾干燥、研磨、过筛或其组合来实现。

[0081] 结晶的干燥粉末颗粒可以具有在推荐供人类消耗的范围内的pH(在溶液中)。在一些实施方案中,当溶解在水中时,结晶的干燥粉末颗粒具有6或更小、7或更小、或8或更小、或在3至8之间、或在3至6之间、或在6至8之间的pH。结晶的干燥粉末颗粒的pH可以通过以1mg/ml的浓度在去离子水中复溶粉末并测量所得溶液在标准温度和压力下的pH来测量。结晶的干燥粉末颗粒可以在不使用另外的缓冲剂的情况下配制。另外的缓冲剂可以被认为是

除了用于与活性剂形成盐的酸或包含在结晶的干燥粉末颗粒中的氨基酸之外能够缓冲的化合物(例如,盐、酸、碱及其组合)。结晶的干燥粉末颗粒可以不含表面活性剂。

[0082] 结晶的干燥粉末颗粒可以进一步与第二颗粒群体混合以形成粉末体系。优选地,第二颗粒群体具有与结晶的干燥粉末颗粒不同的粒度或更大的粒度。例如,第二颗粒群体可以具有约20 μm 或更大、或约50 μm 或更大、200 μm 或更小、150 μm 或更小、或者在50 μm 至200 μm 、或50 μm 至150 μm 的范围内的粒度。第二颗粒群体可以具有适于选择性地吸入递送到使用者的口腔或颊腔中的任何有用的尺寸分布。较大的第二调味剂颗粒群体可以有助于将结晶的干燥粉末颗粒递送到使用者的吸入气流。

[0083] 结晶的干燥粉末颗粒和第二颗粒群体可以以任何有用的相对量组合,使得当与结晶的干燥粉末颗粒一起被消耗时第二颗粒群体被使用者检测到。优选地,结晶的干燥粉末颗粒和第二颗粒群体形成粉末体系的总重量的至少约90重量%或至少约95重量%或至少约99重量%或100重量%。

[0084] 结晶的干燥粉末颗粒可以进一步与第二调味剂颗粒群体混合以形成粉末体系。优选地,第二调味剂颗粒群体具有与结晶的干燥粉末颗粒不同的粒度或更大的粒度。例如,风味颗粒可以具有约20 μm 或更大、或约50 μm 或更大、200 μm 或更小、150 μm 或更小、或者在50 μm 至200 μm 、或50 μm 至150 μm 的范围内的粒度。第二调味剂颗粒群体可以具有适于选择性地吸入递送到使用者的口腔或颊腔中的任何有用的尺寸分布。较大的第二调味剂颗粒群体可以有助于将结晶的干燥粉末颗粒递送到使用者的吸入气流。

[0085] 结晶的干燥粉末颗粒和第二调味剂颗粒群体可以以任何有用的相对量组合,使得当与结晶的干燥粉末颗粒一起被消耗时第二调味剂颗粒群体被使用者检测到。优选地,结晶的干燥粉末颗粒和第二调味剂颗粒群体形成粉末体系的总重量的至少约90重量%或至少约95重量%或至少约99重量%或100重量%。

[0086] 结晶的干燥粉末颗粒或粉末体系可以以合适的剂型提供。例如,结晶的干燥粉末颗粒或粉末体系可以以胶囊提供。剂型(例如,胶囊)可以配置成在合适的吸入器中使用。例如,胶囊可以用在具有胶囊腔的吸入器装置中。通过吸入器装置的胶囊腔的气流管理可以使得容纳在其中的胶囊在吸入和消耗期间旋转。胶囊可以含有结晶的干燥粉末颗粒或粉末体系。

[0087] 根据一个实施方案,结晶的干燥粉末颗粒或粉末体系被配制成在水或水分接触结晶的干燥粉末颗粒时具有降低的吸湿性和降低的附聚或结块在一起的趋势。被刺穿的胶囊的旋转可以将被刺穿的胶囊释放的结晶的干燥粉末颗粒或粉末体系悬浮并雾化到移动通过吸入器装置的吸入空气中。任选的风味颗粒可以大于结晶的干燥粉末颗粒,并且可以有助于将结晶的干燥粉末颗粒输送到使用者,同时风味颗粒优先沉积在使用者的口腔或颊腔中。结晶的干燥粉末颗粒和任选的风味颗粒可以用吸入器装置以在常规吸烟方式吸入速率或气流速率内的吸入速率或气流速率递送。

[0088] 结晶的干燥粉末颗粒可以包含治疗有效剂量的活性剂,如新烟草碱戊二酸盐。新烟草碱(例如,新烟草碱戊二酸盐)可被施用于个体以减轻包含NF κ B-介导炎性成分的症状或病症和/或降低患上这样的病症的风险。NF κ B-介导炎性成分可能与例如在甲状腺炎、癌症、关节炎、阿尔茨海默氏病和多发性硬化症中发生的慢性炎症相关联。包含新烟草碱的结晶的干燥粉末颗粒可以具有单胺氧化酶(MAO)抑制效应。另外地或替代地,包含新烟草碱的

结晶的干燥粉末颗粒可以具有STAT3磷酸化抑制效应。

[0089] 糖醇可以选自赤藓糖醇、肌醇、核糖醇、木糖醇、甘露糖醇、其立体异构体或其组合。糖或糖醇可以是非还原糖或糖醇，优选糖醇或糖醇的组合。优选地，糖醇选自赤藓糖醇、肌醇、核糖醇、甘露糖醇和木糖醇。优选地，糖醇选自赤藓糖醇、肌醇和甘露糖醇。优选地，糖醇为赤藓糖醇或肌醇。

[0090] 糖或糖醇可以具有100°C或更小、75°C或更小、或50°C或更小的玻璃化转变温度。在25°C下，糖或糖醇在100g水中可以具有75g或更少、60g或更少、50g或更少、或30g或更少的溶解度。糖醇可以具有100°C或更小、75°C或更小、或50°C或更小的玻璃化转变温度。在25°C下，糖醇在100g水中可以具有75g或更少、60g或更少、50g或更少、或30g或更少的溶解度。

[0091] 结晶的干燥粉末颗粒可以表现出约5%或更小的吸湿性。结晶的干燥粉末颗粒可以表现出约4%或更小的吸湿性。结晶的干燥粉末颗粒可以表现出约3%或更小的吸湿性。结晶的干燥粉末颗粒可以表现出约2.5%或更小的吸湿性。结晶的干燥粉末颗粒可以表现出约2%或更小的吸湿性。结晶的干燥粉末颗粒可以表现出约1.5%或更小的吸湿性。结晶的干燥粉末颗粒可以表现出约1%或更小的吸湿性。结晶的干燥粉末颗粒可以表现出在0%至约5%、或0%至约4%、或0%至约3%、或0%至约2%的范围内的吸湿性。

[0092] 吸湿性可以通过测量样品在热带条件(75%的相对湿度和30摄氏度的大气)下20分钟持续时间内的吸水或水吸收(重量%增加)来测量。在暴露于热带条件之前，将样品在0%的相对湿度和25摄氏度的大气下平衡24小时以从样品减少或去除非结合水。吸湿性值采用ProUmid GmbH&Co.KG制造的“Vapor Sorption Analyzer SPSx-1u High Load”测量，如下文实施例中所述。

[0093] 结晶的干燥粉末颗粒可以通过将活性剂与酸或碱、糖或糖醇、以及液体载体混合成可流动液体混合物并喷雾干燥该可流动混合物来制备。结晶的干燥粉末颗粒可以通过将活性剂与酸或碱、糖醇、以及液体载体混合成可流动液体混合物并喷雾干燥该可流动混合物来制备。酸或碱的使用可以导致在室温下为固体的活性剂的盐的形成。这可能是有利的，因为其允许掺入在室温下不是固体的活性剂或者可以提供具有优选的物理性质的固体。方法还可以包括向结晶的干燥粉末颗粒或可流动液体混合物添加氨基酸。方法还可以包括将氨基酸与糖、活性剂和酸合并以形成混合物。方法还可以包括向液体混合物和颗粒两者添加氨基酸。

[0094] 结晶的干燥粉末颗粒可以通过将活性剂与酸、糖或糖醇、以及液体载体混合成可流动液体混合物并喷雾干燥该可流动混合物来制备。结晶的干燥粉末颗粒可以通过将活性剂与酸、糖醇和液体载体混合成可流动液体混合物并喷雾干燥该可流动混合物来制备。酸的使用可以导致在室温下为固体的活性剂的盐的形成。这可能是有利的，因为其允许掺入在室温下不是固体的活性剂或者可以提供具有优选的物理性质的固体。当活性剂是生物碱时，尤其是当活性剂是尼古丁或新烟草碱或毒藜碱时，这已发现特别有用。可以选择酸以减少在喷雾干燥过程期间活性物的任何损失。已发现苹果酸盐在减少喷雾干燥期间生物碱特别是尼古丁的此类损失方面特别有效。方法还可以包括向结晶的干燥粉末颗粒添加氨基酸。方法还可以包括将氨基酸与糖、活性剂和酸合并以形成混合物。方法还可以包括向液体混合物和结晶的干燥粉末颗粒两者添加氨基酸。

[0095] 优选地，至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含分散在结晶的甘露糖醇基质、

结晶的赤藓糖醇基质或结晶的肌醇基质内的固体生物碱盐。

[0096] 优选地,至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含分散在结晶的甘露糖醇基质、结晶的赤藓糖醇基质或结晶的肌醇基质内的固体尼古丁盐。

[0097] 优选地,至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含分散在结晶的甘露糖醇基质、结晶的赤藓糖醇基质或结晶的肌醇基质内的固体新烟草碱盐。

[0098] 结晶的干燥粉末颗粒可以包含尼古丁天冬氨酸盐;甘露糖醇、肌醇或赤藓糖醇;和亮氨酸。结晶的干燥粉末颗粒可以包含1重量%至10重量%的尼古丁天冬氨酸盐、70重量%至99重量%的甘露糖醇、肌醇或赤藓糖醇和0重量%至29重量%的亮氨酸。结晶的干燥粉末颗粒可以包含1重量%至10重量%的尼古丁天冬氨酸盐、70重量%至80重量%的甘露糖醇、肌醇或赤藓糖醇和15重量%至25重量%的亮氨酸。

[0099] 结晶的干燥粉末颗粒可以包含尼古丁酒石酸氢盐;甘露糖醇、肌醇或赤藓糖醇;和亮氨酸。结晶的干燥粉末颗粒可以包含1重量%至10重量%的尼古丁酒石酸氢盐、70重量%至80重量%的甘露糖醇、肌醇或赤藓糖醇和15重量%至25重量%的亮氨酸。

[0100] 结晶的干燥粉末颗粒可以包含尼古丁戊二酸盐;甘露糖醇、肌醇或赤藓糖醇;和亮氨酸。结晶的干燥粉末颗粒可以包含1重量%至10重量%的尼古丁戊二酸盐、70重量%至80重量%的甘露糖醇、肌醇或赤藓糖醇和15重量%至25重量%的亮氨酸。

[0101] 结晶的干燥粉末颗粒可以包含尼古丁苹果酸盐;甘露糖醇、肌醇或赤藓糖醇;和亮氨酸。结晶的干燥粉末颗粒可以包含1重量%至10重量%的尼古丁戊二酸盐、70重量%至80重量%的甘露糖醇、肌醇或赤藓糖醇和15重量%至25重量%的亮氨酸。

[0102] 结晶的干燥粉末颗粒可以包含新烟草碱戊二酸盐;甘露糖醇、肌醇或赤藓糖醇;和亮氨酸。结晶的干燥粉末颗粒可以包含1重量%至10重量%的新烟草碱戊二酸盐、70重量%至80重量%的甘露糖醇、肌醇或赤藓糖醇和15重量%至25重量%的亮氨酸。

[0103] 结晶的干燥粉末颗粒可以包含尼古丁天冬氨酸盐;赤藓糖醇;和亮氨酸。结晶的干燥粉末颗粒可以包含1重量%至10重量%的尼古丁天冬氨酸盐、70重量%至99重量%的赤藓糖醇和0重量%至29重量%的亮氨酸。结晶的干燥粉末颗粒可以包含1重量%至10重量%的尼古丁天冬氨酸盐、70重量%至80重量%的赤藓糖醇和15重量%至25重量%的亮氨酸。

[0104] 结晶的干燥粉末颗粒可以包含尼古丁酒石酸氢盐;赤藓糖醇;和亮氨酸。结晶的干燥粉末颗粒可以包含1重量%至10重量%的尼古丁酒石酸氢盐、70重量%至80重量%的赤藓糖醇和15重量%至25重量%的亮氨酸。

[0105] 结晶的干燥粉末颗粒可以包含尼古丁戊二酸盐;赤藓糖醇;和亮氨酸。结晶的干燥粉末颗粒可以包含1重量%至10重量%的尼古丁戊二酸盐、70重量%至80重量%的赤藓糖醇和15重量%至25重量%的亮氨酸。

[0106] 结晶的干燥粉末颗粒可以包含尼古丁苹果酸盐;赤藓糖醇;和亮氨酸。结晶的干燥粉末颗粒可以包含1重量%至10重量%的尼古丁戊二酸盐、70重量%至80重量%的赤藓糖醇和15重量%至25重量%的亮氨酸。

[0107] 结晶的干燥粉末颗粒可以包含新烟草碱戊二酸盐;赤藓糖醇;和亮氨酸。结晶的干燥粉末颗粒可以包含1重量%至10重量%的新烟草碱戊二酸盐、70重量%至80重量%的赤藓糖醇和15重量%至25重量%的亮氨酸。

[0108] 在一些实施方案中,当活性剂为天冬氨酸盐时,结晶的干燥粉末颗粒可以不含甘

露糖醇。

[0109] 本公开的结晶的干燥粉末颗粒产生结晶糖或结晶糖醇的基质,其有助于保护活性剂免受环境因素如高温和湿度的影响。结晶糖或结晶糖醇的基质还有助于使附聚最小化并保持可吸入粉末的良好流动性和空气动力学性质。然而,一旦可吸入粉末到达使用者的肺,颗粒就迅速溶解,这有助于提供活性剂的快速摄取。

[0110] 结晶的干燥粉末颗粒的较低吸湿性可以有助于使由于附聚、粘着或液化而导致的组合物损失最小化。这可以提供对结晶的干燥粉末颗粒的粒度、剂量大小和递送至消费者的结晶的干燥粉末颗粒的化学组成的改进的控制。除了具有较低的吸湿性和因此增加的货架寿命之外,结晶的干燥粉末颗粒可以有利地具有改善的空气动力学性质。例如,消费者可能能够消耗超过一半的包含在筒或胶囊中的结晶的干燥粉末颗粒。由于结晶的干燥粉末颗粒不易吸收水,故消费者可能能够从单个筒或胶囊获得更多的使用时长或抽吸次数。由于结晶的干燥粉末颗粒的质量不会在打开包装后很快受损,故结晶的干燥粉末颗粒也可以以较大的剂型如筒或胶囊提供。

[0111] 除非另外说明,否则术语“粒度”在本文中用于指颗粒或颗粒集合的质量中值空气动力学直径(MMAD)。此类值是基于被定义为空气动力学行为与正被表征的粒子相同的具有 $1\text{gm}/\text{cm}^3$ 的密度的球体的直径的空气动力学粒子直径的分布。

[0112] 特别地,对于粉末系统,通常参考质量中值空气动力学直径(MMAD),这是作为空气动力学粒度分布的单个数字描述词最广泛采用的一个度量。MMAD是颗粒样品的统计衍生图:举例来说,5微米的MMAD意指总样品质量的50%将存在于具有小于5微米的空气动力学直径的颗粒中,并且总样品质量的其余50%将存在于具有大于5微米的空气动力学直径的颗粒中。在本发明的上下文中,当描述粉末系统时,术语“粒度”优选地是指粉末系统的MMAD。

[0113] 粉末系统的MMAD优选地用级联冲击器测量。级联冲击器是已经广泛用于对空中颗粒进行取样和分离以确定气溶胶颗粒的空气动力学尺寸分类的仪器。实际上,级联冲击器基于颗粒惯性将进入的样品分离成离散的部分,所述颗粒惯性随粒度、密度和速度而变化。级联冲击器通常包括一系列级,每个级包括具有特定喷嘴布置和收集表面的板。当喷嘴尺寸和总喷嘴面积随着级数的增加而减小时,载有样品的空气的速度随着其前进通过仪器而增加。在每个级,具有足够惯性的颗粒从主要气流中脱离以冲击收集表面。因此,在任何给定流速下,每个级与截止直径相关,数字限定所收集的颗粒的尺寸。随着级数增加,速度增加,因此级截止直径减小。因此,与给定级相关的截止直径是用于测试的气流速率的函数。为了反映在用性能,以 $15\text{L}/\text{min}$ 常规地测试喷雾器,并且可以至多 $100\text{L}/\text{min}$ 的流速测试干粉吸入器。

[0114] 优选地,在本发明的上下文中,用下一代冲击器(NGI) 170(购自Copley Scientific AG)测量粉末系统的MMAD。NGI是具有七级加上微孔收集器(MOC)的高性能、精确的颗粒分类级联冲击器。NGI的特征和操作原理例如在Marple等人,Journal of Aerosol Medicine-第16卷,第3号(2003)中描述。更优选地,测量在 20 ± 3 摄氏度以及 $35\pm 5\%$ 的相对湿度下进行。

[0115] 干粉制剂通常含有小于或等于约15重量%的水分,优选小于或等于约10%的水分,甚至更优选小于或等于约6重量%的水分。最优选地,干粉制剂含有小于或等于约5重

量%的水分,或甚至小于或等于约3重量%的水分,或甚至小于或等于约1重量%的水分。

[0116] 以百分比报告的所有值都假定为基于总重量的重量百分比。

[0117] 本文中用到的所有科学和技术术语均具有本领域中常用的含义,另有指出除外。本文提供的定义是为了便于理解本文频繁使用的某些术语。

[0118] 如本文中所使用,除非内容另外明确指示,否则单数形式“一个/种”和“该/所述”涵盖具有复数指代物的实施方案。

[0119] 如本文中所使用,除非内容另外明确指示,否则“或”一般以其包含“和/或”的意义采用。术语“和/或”意指所列出元件的一种或全部或者所列出元件中的任何两种或更多种的组合。

[0120] 如本文中所使用,“具有”、“包含”、“包括”等等以其开放的意义使用,并且一般意味着“包含(但不限于)”。应理解,“基本由……组成”、“由……组成”等归入“包括”等中。

[0121] 词语“优选的”和“优选地”指在某些环境下可提供某些益处的本发明的实施方案。然而,其他实施方案在相同或其他情况下也可能是优选的。此外,一个或多个优选实施方案的叙述不意味着其他实施方案是无用的,并且不旨在从包括权利要求在内的本公开的范围内排除其他实施方案。

[0122] 如本文所用,术语“基本上”与“显著地”具有相同含义,并且可理解为以至少约90%、至少约95%或至少约98%修饰相关术语。如本文所用,术语“基本上不”与“显著地不”具有相同含义,并且可理解为具有与“基本上”相反的含义,即,以不超过10%、不超过5%或不超过2%修饰相关术语。

[0123] 本发明在权利要求书中限定。然而,下文提供了非限制性实例的非详尽列表。这些实例的任何一个或多个特征可与本文描述的另一个实例、实施方案或方面的任何一个或多个特征组合。

[0124] 实例Ex1.一种可吸入粉末包含结晶的干燥粉末颗粒。所述结晶的干燥粉末颗粒包含生物碱的固体盐和糖醇。

[0125] 实例Ex2.Ex1的可吸入粉末,其中所述糖醇为甘露糖醇、赤藓糖醇、肌醇、核糖醇、木糖醇或其组合。

[0126] 实例Ex3.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述糖醇为甘露糖醇、赤藓糖醇、肌醇或其组合。

[0127] 实例Ex4.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述糖醇为甘露糖醇。

[0128] 实例Ex5.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述糖醇为赤藓糖醇。

[0129] 实例Ex6.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述糖醇为肌醇。

[0130] 实例Ex7.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述生物碱的固体盐为尼古丁盐。

[0131] 实例Ex8.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述生物碱的固体盐包括尼古丁酒石酸氢盐、尼古丁天冬氨酸盐、尼古丁苹果酸盐或尼古丁戊二酸盐。

[0132] 实例Ex9.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述生物碱的固体盐为尼古丁酒石酸氢盐。

[0133] 实例Ex10.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述生物碱的固体盐为尼古丁天冬氨酸盐。

[0134] 实例Ex11.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述生物碱的固体盐为尼古丁戊二

酸盐。

[0135] 实例Ex12.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述生物碱的固体盐为尼古丁苹果酸盐。

[0136] 实例Ex13.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述生物碱的固体盐包括新烟草碱盐。

[0137] 实例Ex14.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述生物碱的固体盐为新烟草碱戊二酸盐。

[0138] 实例Ex15.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述生物碱的固体盐为毒藜碱。

[0139] 实例Ex16.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含生物碱的固体盐、糖醇和氨基酸。

[0140] 实例Ex17.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含生物碱的固体盐、糖醇和亮氨酸。

[0141] 实例Ex18.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁酒石酸氢盐、尼古丁天冬氨酸盐、尼古丁苹果酸盐或尼古丁戊二酸盐以及糖醇和亮氨酸。

[0142] 实例Ex19.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁酒石酸氢盐、尼古丁天冬氨酸盐、尼古丁苹果酸盐或尼古丁戊二酸盐以及甘露糖醇和亮氨酸。

[0143] 实例Ex20.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁酒石酸氢盐、尼古丁天冬氨酸盐、尼古丁苹果酸盐或尼古丁戊二酸盐以及赤藓糖醇和亮氨酸。

[0144] 实例Ex21.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁酒石酸氢盐、尼古丁天冬氨酸盐、尼古丁苹果酸盐或尼古丁戊二酸盐以及肌醇和亮氨酸。

[0145] 实例Ex22.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁酒石酸氢盐、甘露糖醇和亮氨酸,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含甘露糖醇基质并且尼古丁酒石酸氢盐分散在甘露糖醇基质内。

[0146] 实例Ex23.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁酒石酸氢盐、赤藓糖醇和亮氨酸,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含赤藓糖醇基质并且尼古丁酒石酸氢盐分散在赤藓糖醇基质内。

[0147] 实例Ex24.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁酒石酸氢盐、肌醇和亮氨酸,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含肌醇基质并且尼古丁酒石酸氢盐分散在肌醇基质内。

[0148] 实例Ex25.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁天冬氨酸盐、甘露糖醇和亮氨酸,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含甘露糖醇基质并且尼古丁天冬氨酸盐分散在甘露糖醇基质内。

[0149] 实例Ex26.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁天冬氨酸盐、赤藓糖醇和亮氨酸,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含赤藓糖醇基质并且尼古丁天冬氨酸盐分散在赤藓糖醇基质内。

[0150] 实例Ex27.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁天冬氨酸盐、肌醇和亮氨酸,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含肌醇基质并

且尼古丁天冬氨酸盐分散在肌醇基质内。

[0151] 实例Ex28.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁戊二酸盐、甘露糖醇和亮氨酸,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含甘露糖醇基质并且尼古丁戊二酸盐分散在甘露糖醇基质内。

[0152] 实例Ex29.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁戊二酸盐、赤藓糖醇和亮氨酸,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含赤藓糖醇基质并且尼古丁戊二酸盐分散在赤藓糖醇基质内。

[0153] 实例Ex30.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁戊二酸盐、肌醇和亮氨酸,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含肌醇基质并且尼古丁戊二酸盐分散在肌醇基质内。

[0154] 实例Ex31.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁苹果酸盐、甘露糖醇和亮氨酸,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含甘露糖醇基质并且尼古丁苹果酸盐分散在甘露糖醇基质内。

[0155] 实例Ex32.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁苹果酸盐、赤藓糖醇和亮氨酸,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含赤藓糖醇基质并且尼古丁苹果酸盐分散在赤藓糖醇基质内。

[0156] 实例Ex33.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含尼古丁苹果酸盐、肌醇和亮氨酸,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含肌醇基质并且尼古丁苹果酸盐分散在肌醇基质内。

[0157] 实例Ex34.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含约60重量%或更高的糖醇、和10%或更高的氨基酸以及约1重量%至约10重量%的固体生物碱盐。

[0158] 实例Ex35.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含约60重量%或更高的糖醇、和10%或更高的氨基酸以及约1重量%至约10重量%的固体生物碱盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含糖醇基质并且生物碱的固体盐分散在糖醇基质内。

[0159] 实例Ex36.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含70%至80%的赤藓糖醇、15%至25%的亮氨酸和1%至10%的尼古丁酒石酸氢盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含赤藓糖醇基质并且尼古丁酒石酸氢盐分散在赤藓糖醇基质内。

[0160] 实例Ex37.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含70%至80%的赤藓糖醇、15%至25%的亮氨酸和1%至10%的尼古丁天冬氨酸盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含赤藓糖醇基质并且尼古丁天冬氨酸盐分散在赤藓糖醇基质内。

[0161] 实例Ex38.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含70%至80%的赤藓糖醇、15%至25%的亮氨酸和1%至10%的尼古丁戊二酸盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含赤藓糖醇基质并且尼古丁戊二酸盐分散在赤藓糖醇基质内。

[0162] 实例Ex39.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含70%至80%的赤藓糖醇、15%至25%的亮氨酸和1%至10%的尼古丁苹果酸盐,并且至少选定的

结晶的干燥粉末颗粒各自包含赤藓糖醇基质并且尼古丁苹果酸盐分散在赤藓糖醇基质内。

[0163] 实例Ex40.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含70%至80%的肌醇、15%至25%的亮氨酸和1%至10%的尼古丁酒石酸氢盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含肌醇基质并且尼古丁酒石酸氢盐分散在肌醇基质内。

[0164] 实例Ex41.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含70%至80%的肌醇、15%至25%的亮氨酸和1%至10%的尼古丁天冬氨酸盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含肌醇基质并且尼古丁天冬氨酸盐分散在肌醇基质内。

[0165] 实例Ex42.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含70%至80%的肌醇、15%至25%的亮氨酸和1%至10%的尼古丁戊二酸盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含肌醇基质并且尼古丁戊二酸盐分散在肌醇基质内。

[0166] 实例Ex43.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含70%至80%的肌醇、15%至25%的亮氨酸和1%至10%的尼古丁苹果酸盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含肌醇基质并且尼古丁苹果酸盐分散在肌醇基质内。

[0167] 实例Ex44.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含70%至80%的甘露糖醇、15%至25%的亮氨酸和1%至10%的尼古丁酒石酸氢盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含甘露糖醇基质并且尼古丁酒石酸氢盐分散在甘露糖醇基质内。

[0168] 实例Ex45.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含70%至80%的甘露糖醇、15%至25%的亮氨酸和1%至10%的尼古丁天冬氨酸盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含甘露糖醇基质并且尼古丁天冬氨酸盐分散在甘露糖醇基质内。

[0169] 实例Ex46.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含70%至80%的甘露糖醇、15%至25%的亮氨酸和1%至10%的尼古丁戊二酸盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含甘露糖醇基质并且尼古丁戊二酸盐分散在甘露糖醇基质内。

[0170] 实例Ex46.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒包含70%至80%的甘露糖醇、15%至25%的亮氨酸和1%至10%的尼古丁苹果酸盐,并且至少选定的结晶的干燥粉末颗粒各自包含甘露糖醇基质并且尼古丁苹果酸盐分散在甘露糖醇基质内。

[0171] 实例Ex.47.任一前述实例的可吸入粉末,其中所述结晶的干燥粉末颗粒具有5%或更小、或4%或更小、或3%或更小、或2%或更小的吸湿性。

[0172] 实例Ex.48.一种可吸入粉末体系,其包含任何一项或多项前述实例的粉末的结晶的干燥粉末颗粒的第一群体和粒度大于该第一颗粒群体的第二颗粒群体。

[0173] 实例Ex.49.Ex48的可吸入粉末体系,其中所述结晶的干燥粉末颗粒的第一群体具有约1微米至约5微米的粒度并且所述第二颗粒群体具有20微米至200微米的粒度。

[0174] 现在将参考附图进一步描述实施例,在附图中:

[0175] 图1为新烟草碱戊二酸盐的优选多晶型物的X-射线粉末衍射图谱(CuK α)。

[0176] 图2为示意性吸入器制品的示意图。

[0177] 图3为下文描述的Comp Ex无定形海藻糖粉末制剂的粉末X-射线衍射图谱。

[0178] 图4为下文描述的样品B结晶肌醇粉末制剂的粉末X-射线衍射图谱。

[0179] 图5为下文描述的样品C结晶赤藓糖醇粉末制剂的粉末X-射线衍射图谱。

- [0180] 图6为下文描述的样品D结晶核糖醇粉末制剂的粉末X-射线衍射图谱。
- [0181] 图7为下文描述的样品A结晶甘露糖醇粉末制剂的粉末X-射线衍射图谱。
- [0182] 图8为下文描述的样品E结晶木糖醇粉末制剂的粉末X-射线衍射图谱。
- [0183] 图9为下面实施例中描述的吸湿性测试数据的曲线图。
- [0184] 图2的示意性吸入器制品10包括从烟嘴端11延伸至远端12的细长圆柱形主体。胶囊腔20限定在细长圆柱形主体内。胶囊30容纳在胶囊腔20内。本文所述的结晶的干燥粉末颗粒可以包含在胶囊30内。胶囊30可以被刺穿以形成穿过胶囊30的主体的孔口并且吸入空气可以流动通过吸入器制品10以从被刺穿的胶囊30释放结晶的干燥粉末颗粒、进入到吸入气流中且从烟嘴端11出来。
- [0185] 示意图不一定按比例描绘并出于说明性而非限制性目的呈现。附图描绘了本公开中所描述的一个或多个方面。然而,应当理解附图中未描绘的其他方面落入本公开内容的范围和精神内。

实施例

- [0186] 通过在水中合并2.5%的游离碱尼古丁、20%的亮氨酸、73.4%的甘露糖醇、4.1%的天冬氨酸来形成第一液体混合物。将第一液体混合物进给到以第一条件组(1.0巴、50°C和2.5g/min进给速率)和第二条件组(3.0巴、50°C和2.5g/min进给速率)运行的喷雾干燥器(Buchi B-290)以形成结晶的干燥粉末颗粒。
- [0187] 由第一条件组产生的结晶的干燥粉末颗粒产生细的自由流动的白色粉末。该粉末具有以下粒度分布: $X_{10}=1.78$ 微米, $X_{50}=7.13$ 微米, $X_{90}=14.56$ 微米,并且VMD=7.82微米。然后以比率85:15(结晶的干燥粉末颗粒:亮氨酸)将这些结晶的干燥粉末颗粒与亮氨酸共微细化(流能磨)。该共微细化的粉末具有以下粒度分布: $X_{10}=0.64$ 微米, $X_{50}=1.29$ 微米, $X_{90}=2.81$ 微米,并且VMD=1.54微米。
- [0188] 由第二条件组产生的结晶的干燥粉末颗粒产生细的自由流动的白色粉末。该粉末具有以下粒度分布: $X_{10}=1.10$ 微米, $X_{50}=2.88$ 微米, $X_{90}=6.13$ 微米,并且VMD=3.37微米。
- [0189] 采用上述喷雾干燥第二条件组形成另外的结晶的干燥粉末颗粒(采用下表1中列出的制剂)。所有样品和比较用实施例具有约以下的粒度分布: $X_{50}=2-4$ 微米, $X_{90}=5-6$ 微米。

[0190] 表1

	样品	尼古丁%	天冬氨酸%	亮氨酸%	糖或糖醇%
[0191]	A	2.5	4.1	20	73.4 – 甘露糖醇 Tg=13°C
	B	2.5	4.1	20	73.4 – 肌醇 Tg=<50°C
[0192]	C	2.5	4.1	20	73.4 – 赤藓糖醇 Tg=-44°C
	D	2.5	4.1	20	73.4 – 核糖醇 Tg=-21°C
	E	2.5	4.1	20	73.4 – 木糖醇 Tg=-29°C

- [0193] 采用无定形糖海藻糖(Tg=106°C并且25°C下溶解度为69g/100ml水),采用通过在水中合并2.5%的游离碱尼古丁、10%的亮氨酸、86.25%的海藻糖、1.25%的乳酸所形成的比较用液体混合物来产生比较用样品“Comp Ex”。将比较用液体混合物进给到以第一条件

组 (5.5巴、70°C和3g/min进给速率) 运行的喷雾干燥器 (Buchi B-290) 以形成无定形的干燥粉末颗粒。

[0194] 使用配备有CuK α 辐射源 ($\lambda=1.5432\text{nm}$, 40kV, 40mA) 的PANalytical X'Pert Pro衍射仪用Bragg-Brentano几何使用标准样品架进行粉末x-射线衍射测量。对每个样品进行六次30分钟的扫描。图3-8为这些粉末x-射线衍射测量的所得图谱或图形。

[0195] 图3为Comp Ex海藻糖粉末制剂的粉末X-射线衍射图谱。该图谱表明Comp Ex在很大程度上是无定形的。

[0196] 图4为样品B结晶肌醇粉末制剂的粉末X-射线衍射图谱。该图谱表明样品B是结晶的。

[0197] 图5为样品C结晶赤藓糖醇粉末制剂的粉末X-射线衍射图谱。该图谱表明样品C是结晶的。

[0198] 图6为样品D结晶核糖醇粉末制剂的粉末X-射线衍射图谱。该图谱表明样品D是结晶的。

[0199] 图7为样品A结晶甘露糖醇粉末制剂的粉末X-射线衍射图谱。该图谱表明样品A是结晶的。

[0200] 图8为样品E结晶木糖醇粉末制剂的粉末X-射线衍射图谱。该图谱表明样品E是结晶的。

[0201] 如图9中所示意, 将各100毫克样品 (样品A-E和Comp Ex) 置于ProUmid蒸气吸着仪器的测量室中并在0%的相对湿度和25摄氏度下平衡24小时1450分钟)。然后将仪器温度升至30摄氏度和75%的相对湿度。约每6分钟进行一次测量。

[0202] 基于海藻糖的样品 (Comp Ex) 表现出最大的质量 (吸湿) 增加率, 在20分钟时超过7%, 在30分钟时超过10%。

[0203] 基于甘露糖醇的样品 (样品A)、基于肌醇的样品 (样品B)、基于赤藓糖醇的样品 (样品C)、基于核糖醇的样品 (样品D) 和基于木糖醇的样品 (样品E) 在20分钟时表现出为2%或更小的增加并在30分钟时表现出为3%或更小的增加。下表2示意了从1450分钟到1500分钟 (50分钟持续时间) 的吸湿性。

[0204] 表2-质量%随时间的增加

时间 (分钟)	Comp Ex 海藻糖	样品 A 甘露糖 醇	样品 B 肌醇	样品 C 赤藓糖 醇	样品 D 核糖醇	样品 E 木糖醇
0	0	0	0	0	0	0
10	2.3	0.8	0.9	1.0	1.2	0.6
20	7	1.6	1.9	1.6	2.0	1.5
30	10	1.9	2.3	1.9	2.9	2.3
40	10	2.1	2.7	2.2	3.6	3.0
50	9.5	2.5	3.5	3.0	5.4	4.8

[0206] 接下来在热带条件下使用气溶胶生成试验测试所有样品。将约50克的每种样品粉末加载到胶囊中并且将胶囊置于吸入器装置中并刺穿。吸入空气 (75%的相对湿度和30摄

氏度)以每两秒80ml的抽吸速率通过吸入器,总共20次抽吸。在气溶胶生成试验之前和之后对整个吸入器装置称重以确定从胶囊释放的每种样品的量。确立至少25克的优选目标释放量。

[0207] 样品A(基于甘露糖醇)释放了30克。样品B(基于肌醇)释放了34克。样品C(基于赤藓糖醇)释放了30克。这些样品均通过了目标释放量目标。

[0208] 样品D(基于核糖醇)释放了9克。样品E(基于木糖醇)释放了14克。这些样品未通过目标释放量目标。

[0209] 比较用样品“Comp Ex”(基于海藻糖)实际上增加了0.1克的重量,表明吸收的水多于释放的样品。

[0210] 虽然核糖醇和木糖醇粉末未达到目标释放值,但它们仍然呈现出相对于无定形海藻糖粉末的显著改善。

[0211] 出于本说明书和所附权利要求书的目的,除非别处另有说明,否则表示量、数量、百分比等的所有数字应理解为在所有情况下受术语“约”修饰。此外,所有范围包括公开的最大值和最小值点,并且包括可能在本文中具体列举或可能未列举的其中的任何中间范围。因此,在此上下文中,数字A理解为 $A \pm 2\%A$ 。在此上下文内,数字A可视为包括对于数字A修饰的属性的测量来说在一般标准误差内的数值。在所附权利要求中使用的某些情况下,数字A可偏离上文列举的百分比,条件是A偏离的量不会实质上影响所声称的发明的基本特征和新颖特征。此外,所有范围包括公开的最大值和最小值点,并且包括可能在本文中具体列举或可能未列举的其中的任何中间范围。

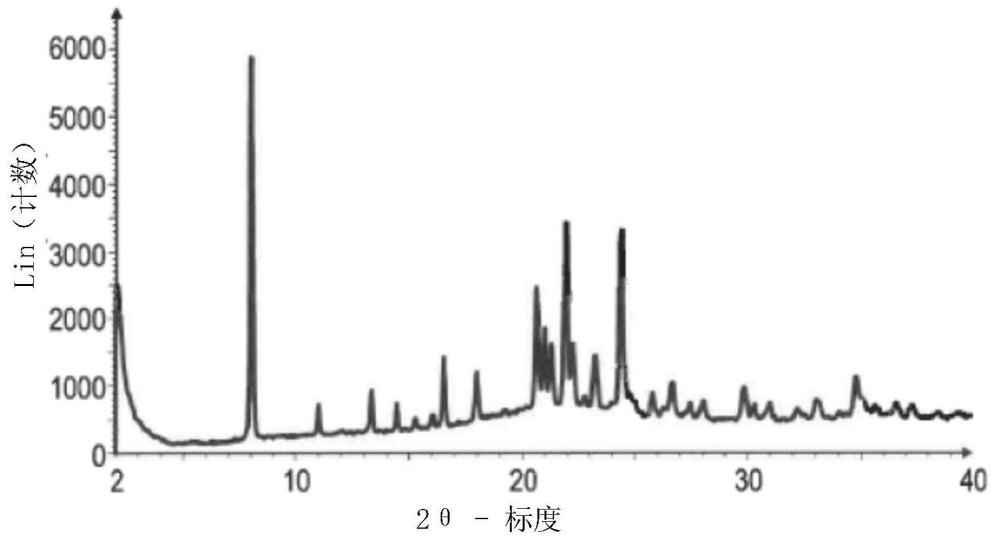


图1

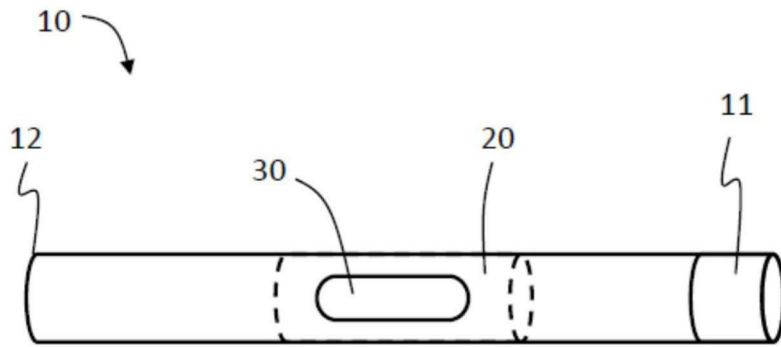


图2

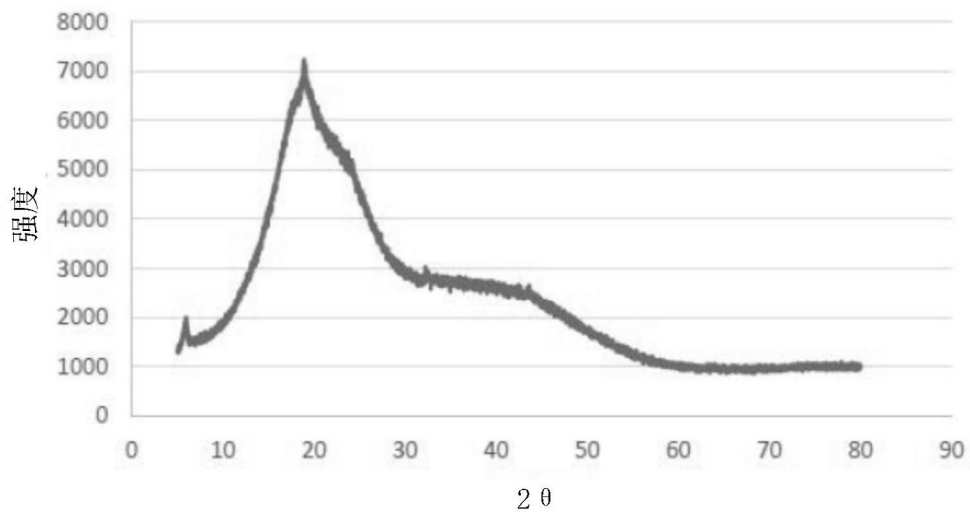


图3

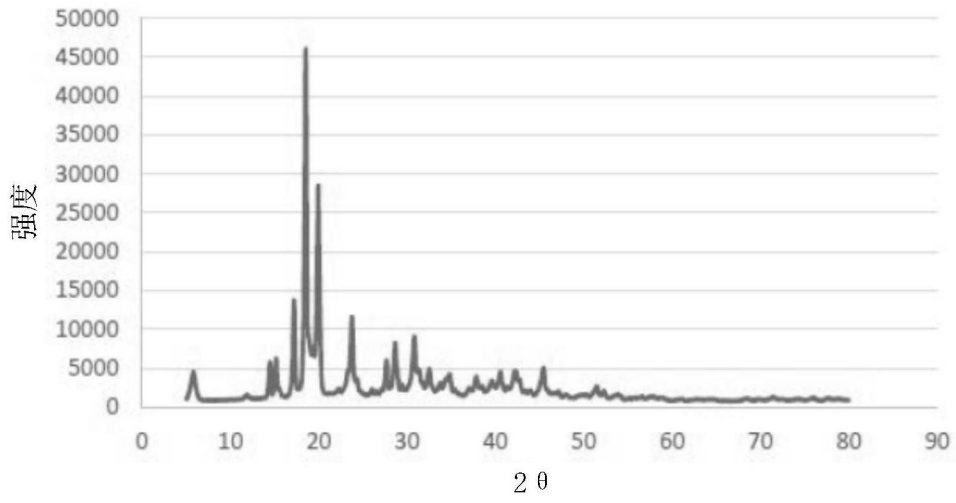


图4

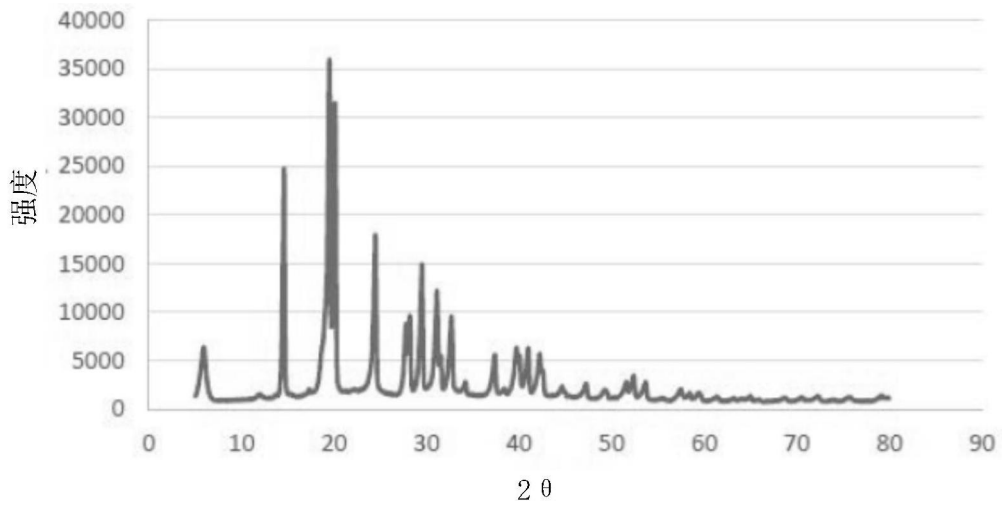


图5

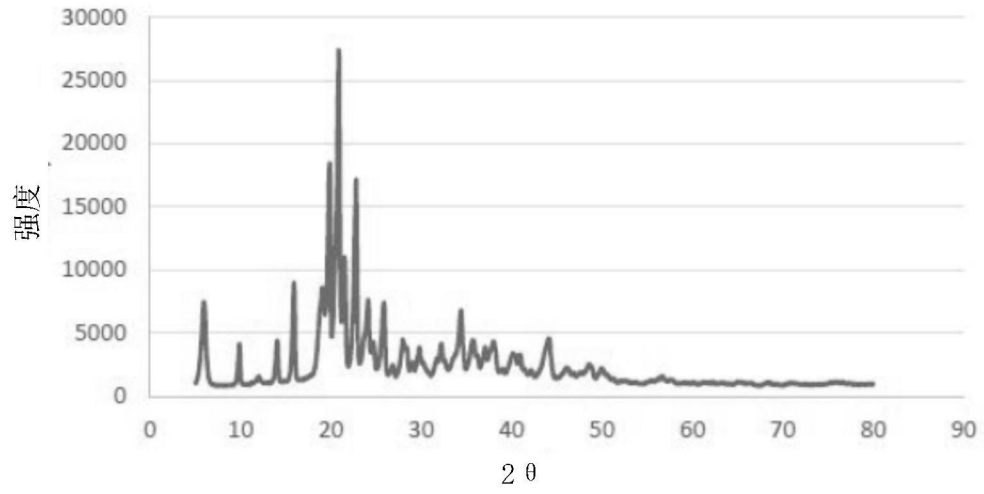


图6

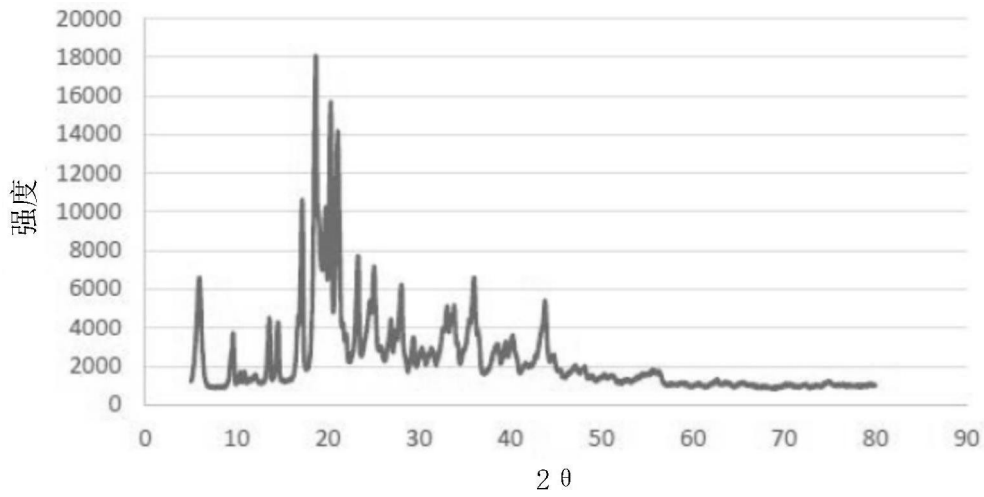


图7

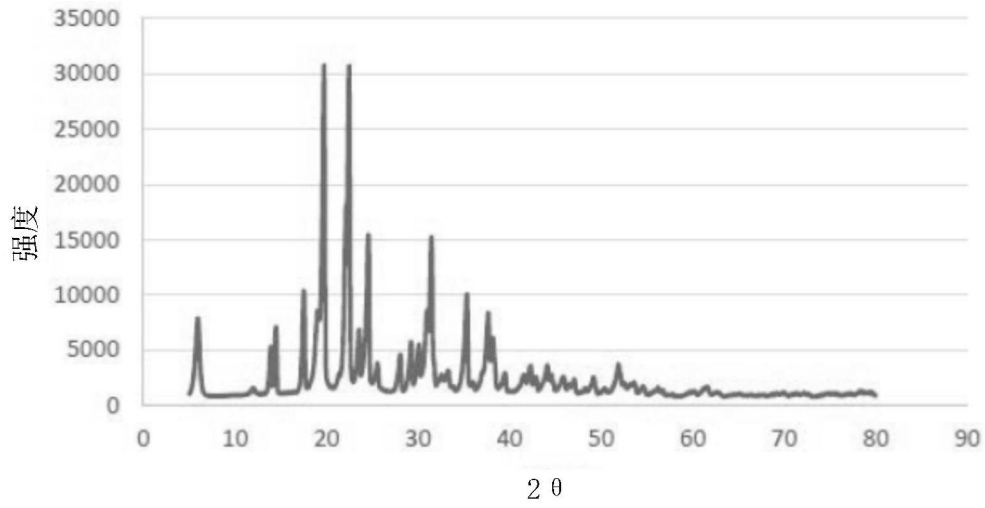


图8

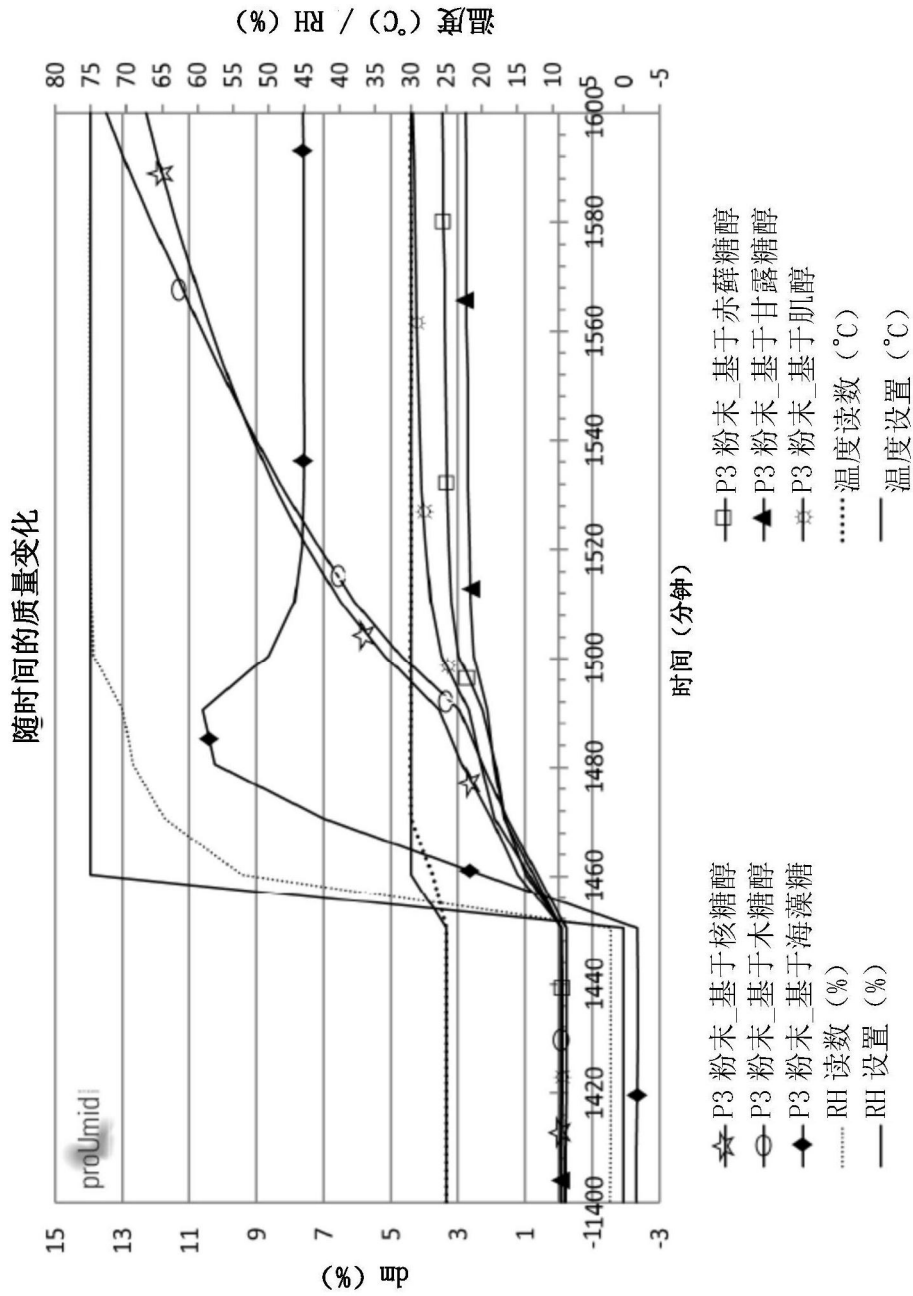


图9