



(51) МПК

A61K 9/08 (2006.01)*A61K 9/12* (2006.01)*A61K 31/465* (2006.01)*A61P 25/34* (2006.01)*A61P 25/28* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004119434/15, 18.12.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.12.2002(30) Конвенционный приоритет:
27.12.2001 SE 0104388-4

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2005

(45) Опубликовано: 20.07.2006 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 5721257A, 24.02.1994. US 5955089A,
21.09.1999. Технология лекарственных форм,
под ред. Т.С.Кондратьевой, М.: "Медицина",
1991, т.1, стр.191.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
25.06.2004(86) Заявка РСТ:
SE 02/02358 (18.12.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 03/055486 (10.07.2003)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой

(72) Автор(ы):

ЛИНДЕЛЛЬ Катарина (SE),
БОССОН Бенгт (SE),
БЕРГЕНГРЕН Гуннар (SE),
ШЛЮТЕР Анетте (SE)

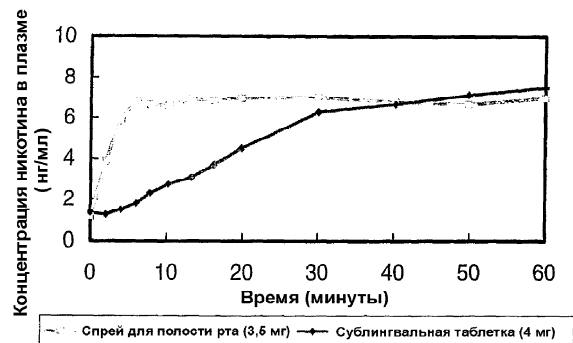
(73) Патентообладатель(и):

ФАРМАЦИЯ АБ (SE)

(54) ЖИДКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ НИКОТИН, ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ В ПОЛОСТЬ РТА

(57) Реферат:

Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая никотин в любой форме для введения в полость рта, подщелоченная путем буферизации и/или регулирования pH. Введение предпочтительно проводят путем распыления и наиболее предпочтительно путем распыления под язык. Способ получения указанной композиции. Применение указанной композиции в терапии, такой как терапия для лечения пристрастия к табаку. 10 н. и 41 з.п. ф-лы, 4 ил., 2 табл.



Фиг. 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01)*A61K 9/12* (2006.01)*A61K 31/465* (2006.01)*A61P 25/34* (2006.01)*A61P 25/28* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004119434/15, 18.12.2002**(24) Effective date for property rights: **18.12.2002**(30) Priority:
27.12.2001 SE 0104388-4(43) Application published: **20.04.2005**(45) Date of publication: **20.07.2006 Bull. 20**(85) Commencement of national phase: **25.06.2004**(86) PCT application:
SE 02/02358 (18.12.2002)(87) PCT publication:
WO 03/055486 (10.07.2003)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. G.B. Egorovoj**(72) Inventor(s):
**LINDELL' Katarina (SE),
BOSSON Bengt (SE),
BERGENGREN Gunnar (SE),
ShLJuTER Anette (SE)**(73) Proprietor(s):
FARMATsIJa AB (SE)(54) **LIQUID PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING NICOTINE FOR ADMINISTRATION INTO MOUTH CAVITY**

(57) Abstract:

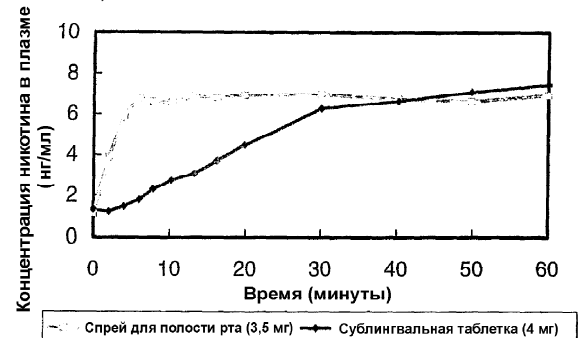
FIELD: pharmacy.

SUBSTANCE: invention proposes a liquid pharmaceutical composition containing nicotine in any form for administration into the mouth cavity and alkalized with a buffer and/or by regulation of pH value. Administration is carried out preferably by spraying and the most preferably by sublingual spraying. Also, invention relates to a method for preparing the indicated composition. Use of indicated composition in therapy, such as therapy for treatment of addiction to tobacco.

EFFECT: valuable pharmaceutical properties of

composition.

51 cl, 11 ex



Фиг. 1

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции для доставки никотина субъекту. Также настоящее изобретение относится к способу и системе доставки никотина, так же как к получению и применению указанной жидкой фармацевтической композиции.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Табакозависимость и ее уменьшение

В последние годы с осознанием вредного влияния курения табака был проведен ряд кампаний и программ правительственных органов и различных групп здоровья и других заинтересованных организаций для того, чтобы распространить информацию о вредном воздействии на здоровье, возникающем в результате курения табака. Более того, в результате осознания вредного влияния курения, было осуществлено множество программ, направленных на то, чтобы попытаться уменьшить частоту курения.

Никотин представляет собой органическое соединение и является основным алкалоидом табака. Никотин является основным активным ингредиентом табака, применяемого в сигаретах, сигарах, нюхательном табаке и подобной продукции. Однако никотин также является наркотическим средством, вызывающим привыкание, и поэтому у курильщиков, как правило, в течение некоторого времени проявляется сильная тенденция к рецидивам после успешного прекращения курения. Никотин является вторым в мире наиболее применяемым наркотическим средством после кофеина в кофе и чае.

Главной проблемой в курении табака является его огромное влияние на здоровье. По сегодняшним оценкам что заболевания, связанные с курением, вызывают 3-4 миллиона смертей в год. В докладе US Surgeon General's в 1988 «Последствия курения на здоровье» (The Health Consequences of Smoking) было оценено, что только в США около 300000 смертей каждый год вызваны заболеваниями, связанными с курением сигарет. Фактически, в настоящее время чрезмерное курение расценивают как одну из главных проблем здравоохранения во всем мире. Такие грозные последствия курения табака побудили многие медицинские ассоциации и органы здравоохранения к принятию очень серьезных мер в отношении применения табака.

Даже, несмотря на то, что в настоящее время курение табака снижается во многих развитых странах, сложно представить, как общество сможет избавиться от второго в мире наиболее применяемого наркотического средства.

Наиболее полезной вещью, которую может сделать заядлый курильщик, является уменьшение или предпочтительно даже полное прекращение курения. Опыт показывает, однако, что большинство курильщиков находят это чрезвычайно сложным, так как обычно курение табака приводит к зависимости или тяге. У ВОЗ в его Международной Классификации Болезней есть диагноз, называемый Табакозависимость. Другие организации, например, Американская Психиатрическая Ассоциация, называют такое привыкание Никотиновой Зависимостью. Обычно считают, что такие трудности, связанные с прекращением курения, возникают в результате того, что заядлые курильщики являются зависимыми от никотина. Наиболее важными факторами риска являются, однако, вещества, которые образуются во время горения табака, такие как канцерогенные смолистые продукты, монооксид углерода, альдегиды и синильная кислота.

Эффекты никотина

Введение никотина может давать удовлетворение, и обычным способом является курение, как курение, например, сигареты, сигары или трубки, или нюханье или жевание табака. Однако курение опасно для здоровья и, следовательно, желательно создать альтернативный доставляющий удовольствие способ введения никотина, который может применяться для облегчения прекращения курения и/или применяться в качестве замены курения.

При курении сигареты, никотин быстро всасывается в кровь курильщика и достигает головного мозга в течение десяти секунд после вдыхания. Быстрое поглощение никотина дает потребителю быстрое удовлетворение или пик. Затем удовлетворение продолжается

в течение времени курения сигареты и в течение некоторого периода времени после. Ядовитая, токсическая, канцерогенная и вызывающая привычку природа курения обуславливает попытки поиска способов, композиций и устройств, которые помогают избавиться от привычки курения.

- 5 Никотин является вызывающим привыкание ядовитым алкалоидом $C_5H_4NC_4H_7NCH_3$, полученным из растения табак. Никотин также применяют в качестве инсектицида. Приблизительно сорок миллиграмм никотина могут убить взрослого человека (Merck Index).

Продукты, заменяющие никотин

- 10 Одной возможностью уменьшения курения является поставка никотина в форме или способом, иным, чем курение, и разработаны некоторые продукты для выполнения этой цели. Композиции, содержащие никотин, в настоящее время являются основным способом лечения табакозависимости.

- 15 При использовании известных к настоящему времени продуктов успех в достижении снижения частоты курения был относительно небольшим. Состояние области техники включает как поведенческие подходы, так и фармакологические подходы. Более чем 80% курильщиков табака, которые сначала прекращают курение после применения некоторых поведенческих или фармакологических подходов к снижению частоты курения самостоятельно, обычно снова начинают и возвращаются к привычке курения на их предыдущем уровне курения в течение примерно одного года.

- 20 В качестве помощи тем, кто желает прекратить курение, имеются несколько путей и форм продуктов, заменяющих никотин, доступных на рынке, такие как никотиновые жевательные резинки согласно US 3845217. Были описаны несколько способов и средств для уменьшения желания субъекта использовать табак, которые включают стадию введения субъекту никотина или его производных, как описано, например, в US 5939100 (25 никотин-содержащие микросферы) и в US 4967773 (никотин-содержащие лепешки).

Действие pH на всасывание никотина обсуждают, например, в Eur J Clin Pharmacol, vol.56, 2001, pages 813-818, L. Molander et al, "Pharmacokinetic investigation of a nicotine sublingual tablet". Хотя действие pH на жидкие композиции никотина для введения в полость рта не описано.

- 30 Сообщают о применении кожных пластырей для трансдермального введения никотина (Rose, in Pharmacological Treatment of Tobacco Dependence, (1986) pp. 158-166, Harvard Univ. Press). Никотин-содержащие кожные пластыри, которые широко применяют в настоящее время, могут вызывать местное раздражение, и всасывание никотина является медленным и подвержено влиянию кожного кровотока.

- 35 Сообщают о никотин-содержащих каплях в нос (Russell et al., British Medical Journal, vol. 286, p. 683 (1983); Jarvis et al., British Journal of Addiction, vol. 82, p. 983 (1987)). Капли в нос, однако, являются сложными для введения и не пригодны для применения на работе или в других публичных местах. Способы введения никотина путем доставки непосредственно в носовую полость путем распыления известны из US (40 4579858, DE 3241437 и WO/9312764. Однако может быть местное раздражение носа при применении назальных композиций никотина. Трудность введения также приводит к непредсказуемости дозы вводимого никотина.

- 45 Также для поглощения паров никотина известны устройства для ингаляции, похожие на сигареты, как предложено в US 5167242. Аэрозоль для доставки никотина в легкие описан в DE 3241437.

- 50 Спреи для полости рта, содержащие никотин, являются известными в области техники, например, согласно US 6024097, где описан способ помощи курильщику в отказе от привычки курения, в соответствии с которым применяют множество аэрозольных дозаторов, содержащих постепенно уменьшающиеся концентрации никотина. Аэрозоль предназначен для введения в полость рта. Жидкость в дозаторах главным образом состоит из никотина и спирта.

Похожий спрей для полости рта описан в US 5810018, где, кроме того, аэрозоль содержит постепенно возрастающие концентрации, по меньшей мере, одного выбранного

стимулятора.

В WO 98/24420 описывают аэрозольное устройство с активным компонентом и газом-вытеснителем. Устройство может применяться, например, для сублингвального введения. Никотин упомянут в качестве активного компонента в широком «длинном списке»

5 лекарственных средств. Однако нет примеров композиций никотина.

US 5721257 описывает способ лечения состояния, поддающегося терапии никотином, включающий первое лечение никотином, вводимым трансдермально, и второе лечение никотином, вводимым через слизистую оболочку. Установлено, что введение через слизистую оболочку может выполняться при помощи аэрозоля на оболочку полости носа.

10 Не описано введение в полость рта.

WO 97/38663 описывает буккальный аэрозольный спрей с применением неполярного растворителя. Никотин упоминают в качестве единственного полезного активного компонента в таком спрее.

15 Подобным образом US 5955098 описывает буккальный неполярный спрей, где никотин может быть активным ингредиентом.

Ни один из известных спреев для полости рта не содержит буферных и/или средств регулирования pH.

Предшествующая уровень техники и проблемы в нем

20 Упомянутые средства и способы не удовлетворяют требованиям, которые предъявляют определенные потребители табака. В частности, такие средства и способы обычно не обеспечивают достаточно быстрого поглощения никотина без побочных эффектов.

Это означает, что ни одно из известных к настоящему времени средств и способов не удовлетворяет следующим хорошо известным NRT требованиям Russel et al.:

25 I: Быстрая доставка или «пик» никотина, достаточно быстрый для получения положительных субъективных эффектов никотина, в отличие от современных никотиновых жевательных резинок и пластырей, ведет к более быстрому освобождению от тяги, и

II: Более быстрое освобождение от тяги обеспечивает лучший контроль тяги, и

30 III: Лучший контроль тяги должен приводить к более высокому проценту полного прекращения (см. Russel, M.A.H., Stapleton, J.A. and Feyerabend C. Nicotine boost per cigarette as the controlling factor of intake regulation of smokers; In: Clark et al. (Eds.) Effects of Nicotine on Biological Systems II, Advances in Pharmacological Sciences, Birkhauser Verlag, Basel, (1995) 233-238).

В свете вышеупомянутых проблем существует острая необходимость и интерес к разработке средств и способов введения никотина для получения быстрого 35 удовлетворения у человека, страдающего от тяги к никотину, или для обеспечения ощущения удовлетворения от курения без курения, таким образом, также можно избежать проблем, связанных со средствами и способами предшествующего уровня техники. Настоящее изобретение отвечает указанной необходимости и интересу.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

40 В свете вышеупомянутых недостатков, известных в области техники, при попытке доставки никотина субъекту для получения быстрого поглощения через слизистую в полости рта субъекта, настоящее изобретение обеспечивает новый и улучшенный продукт, системы и способы получения быстрого поглощения никотина через слизистую оболочку в полости рта субъекта.

45 Задачами настоящего изобретения является обеспечение действенного и эффективного продукта, также как и способов и систем для быстрого всасывания никотина у субъекта для избежания недостатков ранее известных продуктов и способов. Настоящее изобретение также в достаточной степени удовлетворяет вышеуказанным требованиям Russel et al.

50 Следовательно, настоящее изобретение относится к способу доставки никотина в любой форме субъекту, включающему введение субъекту жидкой фармацевтической композиции, содержащей никотин в любой форме, в полость рта субъекта и предоставление возможности никотину в любой форме быть абсорбированным в кровообращение большого

круга (системное кровообращение) субъекта, главным образом путем быстрого буккального всасывания никотина, а также к способу получения указанной жидкой фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение также относится к способу получения уменьшения
5 необходимости курить или использовать вещество, содержащее табак, и/или обеспечения быстрого ощущения удовлетворения от курения без курения, включающему стадии замены, по меньшей мере, частично вещества, содержащего табак, указанной жидкой
фармацевтической композицией, введения субъекту жидкой фармацевтической
10 композиции, содержащей никотин в любой форме в полость рта субъекта и предоставление возможности никотину быть системно абсорбированным у субъекта главным образом путем буккального всасывания никотина.

Кроме того, настоящее изобретение относится к системе доставки никотина в любой
форме субъекту, включающей указанную жидкую фармацевтическую композицию и, по
15 меньшей мере, одно другое средство для обеспечения уменьшения необходимости курить или использовать табак, а также к системе для обеспечения уменьшения необходимости курить или использовать табак другим способом, и/или для обеспечения ощущения
удовлетворения от курения без курения, содержащей жидкую фармацевтическую
композицию, как указано выше и, по меньшей мере, один другой способ получения
уменьшения необходимости курить или употреблять табак другим способом. Указанная
20 система может быть системой, где, по меньшей мере, один другой способ выбирают из группы, состоящей из введения посредством жевательных резинок, назальных спреев, трансдермальных пластырей, ингаляционных устройств, лепешек, таблеток и парентеральных методов, подкожных методов, внутривенных методов, ректальных методов, вагинальных методов и методов введения через слизистую оболочку; или другого
25 применения табака.

Настоящее изобретение предусматривает гибкое, удобное и дискретное применение в
сравнении с другими средствами для доставки никотина через слизистую оболочку,
например, жевательными резинками, лепешками и таблетками. Не является необходимым
жевать или сосать. Кроме того, и в отличие от других дозированных форм для введения
30 через слизистую оболочку, настоящая жидкая фармацевтическая композиция поставляет никотин в форме, способной абсорбироваться непосредственно за щекой субъекта. Известные композиции для назальной доставки никотина являются неудобными - побочные эффекты включают насморк, раздражение носа и раздражение глаз. Никотин в жевательных резинках, лепешках и таблетках нуждается в прохождении фазы
35 трансформации, включающей, например мастикацию, дезинтеграцию (распад), таяние и/или растворение, перед тем как предстать в непосредственно абсорбируемой форме. Никотиновый пластырь предусматривает отдельное введение, но не обеспечивает быстрого всасывания никотина.

Продукт по настоящему изобретению является подщелоченным путем буферизации
40 и/или регулирования pH таким образом, чтобы при введении жидкой фармацевтической композиции pH жидкости в ротовой полости повышался на 0,3-4 единиц pH, или предпочтительно повышался на 0,5-2,5 единиц pH.

Применение указанного продукта по настоящему изобретению позволяет быстро
доставить никотин в любой форме субъекту, а также предусматривает получение быстрого
45 и/или продолжительного, и/или полного уменьшения позыва к курению или использованию табака и/или обеспечение ощущения удовлетворения от курения без курения, сходного с ощущением удовлетворения от курения, получаемого после регулярного курения или использования табака.

ПЕРЕЧЕНЬ ФИГУР

50 Фиг. 1 представляет собой диаграмму, показывающую уровень концентрации в плазме венозной крови никотина после двух различных путей введения никотина. Для обоих путей введения одну единичную дозу вводили в нулевой момент времени. Дальнейших доз не вводили. В данном исследовании принимали участие 50 человек, все являющиеся

потребителями никотина. «Спрей» представляет собой 200 мкл жидкой фармацевтической композиции по указанному ниже примеру 4, распыленной под язык. Данная единичная доза содержит 3,5 мг никотина, измеряемого в виде свободного основания. «Микротаб» представляет собой одну таблетку Nicorette[®] Microtab, содержащую 4 мг никотина, измеренного в виде свободного основания. Nicorette[®] Microtab является фармакологически эквивалентной жевательной резинке Nicorette[®]. «Спрей» содержит буфер. «Микротаб» не содержит буфер. В случае «спрея», жидкую фармацевтическую композицию удерживают во рту в течение одной минуты перед глотанием. В случае «микротаб», таблетку удерживают под языком до растворения. Каждый символ соответствующего графика представляет собой одно измерение никотина в плазме венозной крови.

На фиг. 2 показаны средние концентрации в плазме после сублингвального введения трех жидких фармацевтических композиций с рН 6, 7 и 8,5, соответственно. Для каждой композиции 200 мкл распыляли под язык в нулевой момент времени. Для всех трех указанных композиций концентрация никотина составляла 10 мг/мл, т.е. каждая распыляемая доза 200 мкл, как описано выше, содержит 2 мг никотина, рассчитанного в виде свободного основания. Композиция с рН 8,5 представляет собой композицию по указанному ниже примеру 1. Композиции с рН 7 и рН 6 представляют собой композиции по указанным ниже примеру 2 и примеру 3, соответственно.

На фиг. 3 сопоставлены профиль никотина в плазме венозной крови относительно времени однократной дозы общеупотребительной жевательной резинки Nicorette[®], высокой силы (4 мг), с соответствующим профилем в плазме при курении «легких» сигарет (с низким содержанием никотина). Одной задачей настоящего изобретения является получить композицию никотина для буккального применения, обеспечивающую профиль рК, наиболее близкий к профилю рК для сигарет, чем тот, который обеспечивается при применении известных к настоящему времени композиций никотина для буккального применения.

На фиг. 4 показаны средние значения уровня «позыва к курению» (тяги) у 52 курящих добровольцев в рандомизированном открытом исследовании, которые измеряли и записывали на визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в виде функции времени, когда применяли такие же композиции, как и на фиг. 1. Уровни тяги записывали непосредственно после курения одной сигареты и во время воздержания в течение 7 часов перед введением никотиновых продуктов. Затем уровни записывали более часто в течение 1 часа после введения. В данном исследовании также наблюдали сердечный ритм. Данная фиг. 4 ясно показывает, что настоящее изобретение обеспечивает более быстрое уменьшение уровня позыва к курению, чем демонстрируют имеющиеся в настоящее время буккальные композиции никотина. Например, примерно за 2 минуты после введения композиции по настоящему изобретению уровень тяги снижался на 50%. При Nicorette[®] Microtab 50% снижение уровня тяги достигали только спустя более 10 минут после введения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Термины «табак», «вещество, содержащее табак» и им подобные термины в настоящем описании обозначают вещества для любого типа применения табака, включая курение, вдыхание или жевание, для чего применяют, в частности, сигареты, сигары, трубочный табак, нюхательный табак и жевательный табак.

Термин «быстрое снижение позыва к курению или использованию табака» в данном описании обозначает исходную установку субъекта таким образом, чтобы достичь уменьшения позыва к курению или использованию табака.

Термин «кратковременный» имеет отношение к непостоянному изменению биологического и/или физиологического состояния, при котором после определенного периода времени указанное состояние возвращается к своему состоянию или образу действий до указанного изменения.

Термин «буккальный» или «буккально» в данном описании имеет отношение ко всей или

любой части мягкой ткани полости рта.

Термин «жидкость полости рта» в данном описании обозначает слюну и/или слюну, смешанную с некоторым количеством жидкой фармацевтической композиции.

Термин «частота введения» в данном описании обозначает введение одной или более
5 однократных доз жидкой фармацевтической композиции в пределах одинакового временного интервала, указанный временной интервал зависит от потребностей субъекта, получающего введение, указанный временной интервал составляет от нескольких секунд до примерно десяти минут.

Буферный агент и средства регулирования pH

10 Всасывание (адсорбция) никотина из полости рта в системное кровообращение зависит от pH слюны и pKa никотина, который составляет примерно 7,8. При предполагаемом pH слюны 6,8 только примерно 10% никотина в слюне находится в форме свободного основания. Следовательно, с целью ускорения всасывания никотина в форме свободного
15 основания, которая является формой, преимущественно всасываемой через слизистую оболочку, pH слюны должен быть увеличен. При pH 8,8 примерно 90% никотина в слюне находится в форме свободного основания.

Следовательно, и в соответствии с изобретением, жидкая фармацевтическая композиция подщелочена буферизацией (буферированием) и/или регулированием pH. Это может быть достигнуто путем включения физиологически приемлемых буферных веществ
20 или агентов, или другими средствами. Под другими средствами подразумевают буферизацию любым компонентом в продукте, который в норме не может действовать как буферный агент, таким как самобуферизирующая добавка и/или формы никотина, регулирующие pH.

При буферизации и/или регулировании pH таким образом, чтобы увеличить pH слюны,
25 всасывание никотина меняется, например, повышается по сравнению с всасыванием никотина, когда слюна не подщелочена путем буферизации и/или регулирования pH. Также, так как всасывание никотина через слизистую оболочку в полости рта в соответствии с настоящим изобретением является более быстрым, чем для никотина, не являющегося буферизированным и/или не имеющего отрегулированный pH в соответствии
30 с настоящим изобретением, меньшее количество никотина проглатывается и достигает желудочно-кишечного (ЖК) тракта. Никотин, который достигает ЖК тракта, подвергается метаболизму первого прохождения, который уменьшает общее количество дополнительно всасываемого интактного никотина, уменьшая степень всасывания никотина. Это означает, что кинетика всасывания никотина, который вводят не совместно с буфером в
35 соответствии с настоящим изобретением, обычно является более медленной и биодоступность обычно ниже, чем при введении вместе с буфером.

Для буферизации могут применяться один или более буферных агентов, выбираемых из группы, состоящей из карбонатов, включая бикарбонат или сесквикарбонат, глицинат, фосфат, глицерофосфат или цитрат щелочного металла, такого как калий или натрий, или
40 аммония, или их смеси.

В других вариантах воплощения изобретения может использоваться цитрат тринатрия или трикалия и их смеси.

Еще другие варианты воплощения изобретения могут содержать различные фосфатные системы, такие как фосфат тринатрия, кислый фосфат динатрия; и фосфат трикалия,
45 кислый фосфат дикалия и гидрохлорид кальция, глицинат натрия; и их смеси.

Предпочтительными буферными агентами являются карбонаты, глицинаты и фосфаты щелочных металлов.

Регулирование pH также может достигаться путем использования регулирующих pH форм никотина, например, свободных оснований никотина.

50 Количество буферного агента или агентов в жидкой фармацевтической композиции в специфических вариантах воплощения является, предпочтительно, достаточным для повышения pH слюны выше 7, как определено выше, и для поддержания pH слюны в полости рта выше 7, например, pH 7-11. Иными словами, представленная жидкая

фармацевтическая композиция должна быть подщелочена путем буферизации и/или регулирования pH таким образом, чтобы при введении субъекту pH жидкости в полости рта субъекта кратковременно повышался на примерно 0,3-4 единиц pH, предпочтительно на примерно 0,5-2,5 единиц pH. Количество буферного агента(ов), требуемое для достижения

5 такого повышения pH является легко рассчитываемым специалистом в данной области.

Никотин может быть представлен в различных формах, например в различных комплексах или солях или в виде свободного основания.

Активный ингредиент

10 В соответствии с изобретением, продукт жидкой фармацевтической композиции содержит никотин в любой форме для обеспечения быстрого всасывания никотина через слизистую оболочку в ротовой полости субъекта для получения снижения позыва к курению и/или использованию табака, и/или быстрого «пика никотина» и/или «стремительного действия никотина в голове». Таким образом, также может быть достигнуто системное поддержание уровня никотина.

15 Никотин должен присутствовать в форме, растворимой в слюне, для облегчения последующего всасывания никотина из слюны в полости рта в кровообращение большого круга (системное кровообращение) субъекта.

В предпочтительных вариантах воплощения изобретения, никотин в любой форме главным образом выбирают из группы, состоящей из формы свободного основания

20 никотина, соли никотина, производного никотина, соединения включения никотина или никотина в любой нековалентной форме связывания; и их смесей.

Кроме того, соединением включения может быть циклодекстрин, такой как β -циклодекстрин.

Еще точнее, солью никотина может быть тартрат, кислый тартрат, цитрат или малат.

25 В соответствии с изобретением, всасывание никотина через любую ткань или слизистую оболочку полости рта является улучшенным по сравнению с всасыванием, полученным при помощи жидкой никотин-содержащей фармацевтической композиции, свободной от подщелачивающих буферных агентов или свободной от подщелачивающих pH регулирующих средств.

30 Никотин может действовать как стимулятор для, например, получения быстрого уменьшения позыва к курению или использованию табака.

В отношении никотина, имеют ввиду никотин, 3-(1-метил-2-пирролидинил)пиридин, в его основной форме, включая синтетический никотин, также как и экстракты никотина из растений табака или их частей, таких как род *Nicotiana*, отдельно или в комбинации;

35 или фармацевтически приемлемые соли.

Наиболее предпочтительный вариант воплощения изобретения включает никотин в форме свободного основания или водорастворимой фармацевтически приемлемой соли, или в виде соединения включения, такого как комплекс циклодекстрина,

40 например, β -циклодекстрин. Любые другие подходящие фармацевтически приемлемые формы также могут быть использованы.

Известны и могут быть использованы многочисленные соли никотина, например, соли, представленные в Таблице 1, такие как, предпочтительно, тартрат, кислый тартрат, цитрат, малат и/или гидрохлорид.

45

Таблица 1.	
Возможные кислоты, применяемые для образования солей никотина	
Кислота	Молярное соотношение* кислота:никотин
Муравьиная	2:1
Уксусная	3:1
Пропионовая	3:1
Масляная	3:1
2-Метилмасляная	3:1
3-Метилмасляная	3:1
Валериановая	3:1
Лауриновая	3:1
Пальмитиновая	3:1

50

Винная	2:1
Лимонная	2:1
Яблочная	2:1
Щавелевая	2:1
Бензойная	1:1
Гентизиновая	1:1
Галловая	1:1
Фенилуксусная	3:1
Салициловая	1:1
Фталевая	1:1
Пикриновая	2:1
Сульфосалициловая	1:1
Дубильная	1:5
Пектиновая	1:3
Альгиновая	1:2
Соляная	2:1
Платинохлористоводородная	1:1
Кремневольфрамовая	1:1
Пировиноградная	2:1
Глутаминовая	1:1
Аспарагиновая	1:1
* рекомендованное при производстве	

Количество никотина в жидкой фармацевтической композиции

Никотин в любой форме в соответствии с изобретением составлен в композицию с целью получения субъектом дозы, необходимой для достижения эффекта. Эффектом может быть обеспечение ощущения удовлетворения от курения без курения. Другим эффектом от вводимого никотина в любой форме может быть уменьшение позыва к курению или использованию табака.

Эффектом также может быть комбинация уменьшения указанного позыва и обеспечения ощущения удовлетворения от курения без курения. Количество никотина должно быть достаточным для обеспечения такого эффекта у субъекта. Данное количество может, конечно, варьироваться от субъекта к субъекту.

В соответствии с изобретением, варианты воплощения жидкой фармацевтической композиции содержат никотин в таких концентрациях, что количество никотина, доставляемое при каждом введении, составляет примерно 0,05-10 мг в расчете на никотин в форме свободного основания, предпочтительно примерно 0,25-6 мг, и наиболее предпочтительно примерно 0,5-4 мг.

Высвобождение и всасывание никотина

Существующие в настоящее время фармацевтические формы для перорального введения никотина обычно обеспечивают медленное высвобождение и медленное всасывание никотина по сравнению с курением. Медленное всасывание никотина обеспечивает t_{max} , т.е. момент времени, когда содержание никотина имеет максимальный уровень, измеряемый в плазме венозной крови после однократной дозы через примерно 30-45 минут после введения.

Момент времени для достижения ощущения удовлетворения или уменьшения позыва к курению или использованию табака после введения является индивидуальным, но обычно в существующих фармацевтических формах для введения никотина он может быть достигнут через приблизительно 30 минут, когда рассматривается как совпадающий с t_{max} . В соответствии с настоящим изобретением, такое ощущение удовлетворения может быть достигнуто через более короткий период времени из-за быстрого всасывания через слизистую оболочку в полости рта благодаря буферизации и/или регулирования pH и отсутствию стадий, ограничивающих скорость, таких как таяние таблетки или лепешки, дезинтеграция (распад) и растворение таблетки или пастилки и мастикация жевательной резинки с последующим растворением лекарственного средства.

Жидкая фаза

Жидкая фаза настоящей жидкой фармацевтической композиции может содержать воду.

Жидкая фаза также может содержать спирт, такой как этанол, глицерин, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль или их смеси. Также она может включать один или более липидов. Кроме того, она может включать смеси вышеуказанных ингредиентов.

Другие добавки к жидкой фармацевтической композиции

5 Другие добавки могут быть необязательно добавлены к жидкой фармацевтической композиции.

Необязательные добавки включают одну или более стабилизирующих добавок, таких как добавки, выбираемые из группы, состоящей из антиоксидантов, включая витамин Е, т.е. токоферолы, витамин С, т.е. аскорбиновую кислоту и ее соли, пиросульфит натрия, 10 бутилгидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол; и консервантов, включая парабены, хлорид бензалкония, хлорбутанол, бензиловый спирт, бета-фенилэтиловый спирт, хлорид цетилпиридиния; и хелатирующих агентов, таких как ЭДТА; и галатов, таких как пропилгалат.

15 Дополнительные необязательные добавки включают одну или более добавок, выбираемых из группы, состоящей из:

- усиливающих агентов, таких как азон;
- витаминов, таких как витамины С и Е;
- минералов, таких как фториды, особенно фторид натрия, монофторфосфат натрия и фторид олова;

20 - агентов против запаха, таких как цинк и циклодекстрины;

- газов-вытеснителей, таких как 1,1,2,2-тетрафторэтан (HFC-134a), необязательно сжиженный, и 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFC-227), необязательно сжиженный;

- подсластителей, включая один или более синтетических подслащивающих агентов и/или природных сахаров, таких как подсластители, выбираемые из групп, состоящих из 25 искусственных подсластителей, например, сахарина и его натриевой и калиевой солей, аспартама, ацесульфама и его калиевой соли, тауматина и глицирризина;

- многоатомных спиртов, таких как сорбит, ксилит, маннит и глицерин;
- моносахаридов, включая глюкозу (также называемую декстрозой), фруктозу (также называемую левулозой) и галактозу);

30 - дисахаридов, включая сахарозу, лактозу (также называемую молочным сахаром) и мальтозу (также называемую солодовым сахаром);

- смесей сахаров, включая жидкий сироп глюкозы, например, гидролизаты крахмала, содержащие смесь главным образом декстрозы, мальтозы, декстринов и воды, сироп инвертного сахара, например, сахарозы, инвертированный инвертазой, содержащий смесь 35 декстрозы, левулозы и воды; сиропы с высоким содержанием сахара, такие как экстракты патоки, меда и солода; и их смеси;

- вкусовых и/или ароматизирующих агентов, таких как агентов, выбираемых из группы, состоящей из эфирных масел, полученных путем дистилляции, экстракции растворителями или холодным отжимом свежих или высушенных цветов, бутонов, листьев, стеблей, плодов, 40 семян, кожуры, коры или корня, например, мяты перечной, мяты курчавой, эвкалипта, зимолубки, найоли, гвоздики, кардамона, корицы, горького миндаля, кориандра, тмина, имбиря, можжевельника, апельсина, померанца, лимона, грейпфрута, мандарина, бергамота, тимьяна, фенхеля и розмарина;

- натуральных вкусовых и ароматизирующих агентов, включая разведенные растворы 45 эфирных масел или концентраты вкусовых компонентов натурального происхождения из, например, фруктов, ягод, орехов, специй, мяты, табака, какао, кофе, чая, ванили, лакрицы, карамели, ириски, меда, вина, спиртных напитков и безалкогольных напитков,

- синтетических вкусовых и ароматических агентов, состоящих из смесей химических веществ, включая углеводороды, спирты, альдегиды, сложные эфиры, кетоны, простые 50 эфиры и оксиды, смешанные до сравнимых с натуральным вкусом, например, фруктов, ягод, орехов, специй, мяты, табака, какао, кофе, чая, ванили, лакрицы, карамели, ириски, меда, вина, спиртных напитков и безалкогольных напитков;

- и их смесей.

Поверхностно-активные вещества

Одно или более соединений жидкой фармацевтической композиции могут быть растворены в одном или более поверхностно-активных агентах и/или эмульгирующих веществах, таких как неионные, катионные, анионные или цвиттер-ионные поверхностно-активные вещества, включая амфифильные блок-сополимеры, или их смеси.

Конкретно, одно или более соединений жидкой фармацевтической композиции могут быть растворены в одном или более поверхностно-активных веществах, выбираемых из неионных поверхностно-активных веществ, включая полоксамеры, например:

- поли(оксипропилен)-поли(оксиэтилен) блок-сополимеры, алкиловые простые эфиры полиоксиэтилена, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, сложные эфиры жирной кислоты и сорбитана полиоксиэтилена, моно- и диглицериды и их сложные эфиры, стеараты полиоксиэтилена, полиглицериновые сложные эфиры жирных кислот (включая полиглицеринполирицинолеиновую кислоту (ПГПР)) и сложные эфиры сорбита и жирной кислоты,

- катионные поверхностно-активные вещества, включая вторичные, четвертичные и третичные соединения аммония и катионные фосфолипиды,

- анионные поверхностно-активные вещества, включая соли жирных кислот, лактилаты, особенно стеароиллактат натрия и/или кальция, сульфаты алкилов, сульфонаты алкилов, латанол и анионные фосфолипиды, такие как фосфатидилсерин,

- цвиттер-ионные поверхностно-активные вещества, включая цвиттер-ионные фосфолипиды, такие как фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин,

- или их смеси,

- предпочтительно, поверхностно-активные вещества или их смеси являются неионными.

Способ доставки никотина в любой форме субъекту

В соответствии с изобретением, способ доставки никотина в любой форме субъекту включает стадии:

а) введение субъекту продукта жидкой фармацевтической композиции, содержащей никотин в любой форме в соответствии с изобретением, в полость рта субъекта, и

б) предоставление возможности никотину в любой форме в жидкой фармацевтической композиции смешиваться со слюной в полости рта и всасываться (абсорбироваться) в плазму крови субъекта, главным образом путем буккального всасывания.

Один вариант воплощения изобретения приводит к t_{max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-30 минут.

Еще один вариант воплощения изобретения приводит к t_{max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-20 минут.

В еще одном варианте воплощения изобретения указанный никотин в любой форме всасывается, приводя к t_{max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-15 минут.

Способ получения снижения позыва к курению или использованию табака

Способ получения снижения позыва к курению или использованию табак-содержащего вещества и/или обеспечения ощущения удовлетворения от курения без курения в соответствии с изобретением включает стадии:

а) замены, по меньшей мере частично, табак-содержащего вещества жидкой фармацевтической композицией по любому из пунктов формулы изобретения 1-22,

б) введение субъекту жидкой фармацевтической композиции, содержащей никотин в любой форме в соответствии с любым из пунктов формулы изобретения 1-22, в полость рта субъекта, и

с) предоставление возможности никотину в любой форме в жидкой фармацевтической композиции всасываться (абсорбироваться) субъектом, главным образом путем буккального всасывания.

Введение в полость рта осуществляют путем распыления, путем закапывания или закапывания с использованием пипетки, предпочтительно путем распыления, наиболее

предпочтительно путем распыления под язык. Введение предназначено в полость рта, а не, например, в легкие или верхние дыхательные пути.

В одном варианте воплощения изобретения указанный никотин в любой форме приводит к t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-30 минут.

5 Еще один вариант воплощения изобретения приводит к t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-20 минут.

В еще одном варианте воплощения изобретения указанный никотин в любой форме приводит к t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-15 минут.

10 В следующих вариантах воплощения изобретения способ доставки никотина субъекту может включать стадии сочетания, по меньшей мере, с еще одним другим способом получения снижения позыва к курению или использованию табака.

Жидкая фармацевтическая композиция может быть использована для получения быстрого и/или длительного, и/или полного снижения позыва к курению или использованию табака и/или для получения ощущения удовлетворения от курения без курения, как будет
15 описано ниже.

Быстрое облегчение обеспечивает субъекту ощущение быстрого удовлетворения от курения без курения.

Один вариант воплощения изобретения уменьшает позыв к курению или использованию табака путем достижения t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-30
20 минут путем применения жидкой фармацевтической композиции по изобретению.

Один следующий вариант воплощения изобретения уменьшает позыв к курению или использованию табака путем достижения t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-20 минут путем применения жидкой фармацевтической композиции по изобретению. Еще один вариант воплощения изобретения уменьшает позыв к курению или
25 использованию табака путем достижения t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-15 минут путем применения жидкой фармацевтической композиции по изобретению.

Прекращение (отмена) позыва к курению или использованию табака

Для некоторых потребителей целью может являться полное прекращение употребления
30 никотина по различным причинам, например, здоровье, экономические, социальные или поведенческие. Она может быть достигнута путем дальнейшего снижения доставляемого количества никотина в любой форме постепенно с течением времени. В специфических вариантах воплощения изобретения, способ, описанный выше для получения облегчения тяги, может, кроме того, включать стадии уменьшения количества никотина в жидкой
35 фармацевтической композиции постепенно с течением времени, и/или стадии уменьшения частоты введения жидкой фармацевтической композиции постепенно с течением времени, и/или стадии уменьшения размера дозы жидкой фармацевтической композиции постепенно с течением времени, таким образом, чтобы достичь облегчения тяги к табаку и/или для достижения ощущения удовлетворения от курения. Такой способ приводит к процессу
40 отучения постепенно с течением времени.

Различные типы курильщиков достигают ощущения снижения тяги при различном уровне никотина в плазме. Это может, конечно, влиять на индивидуальные типы программ введения жидкой фармацевтической композиции по изобретению. Различные типы курильщиков включают, например, искателей пика или курильщиков, которые нуждаются в
45 уровне никотина в плазме, постоянно превышающем уровень, ниже которого появляются симптомы отмены.

Одной из стратегий может быть уменьшение частоты введения жидкой фармацевтической композиции. Другие варианты воплощения изобретения включают варьирование дозы никотина в указанной жидкой фармацевтической композиции, так же как
50 и комбинацию этих двух вариантов воплощения.

Системы для доставки никотина и для получения облегчения тяги

В соответствии с изобретением, предлагается система для доставки никотина в любой форме субъекту. Такая система включает жидкую фармацевтическую композицию в

соответствии с изобретением и, по меньшей мере, одно другое средство для получения уменьшения позыва к курению.

Другой системой по изобретению может быть система для получения уменьшения позыва к курению или использованию табака и/или для обеспечения ощущения удовлетворения от курения без курения. Такая система включает жидкую фармацевтическую композицию по изобретению и, по меньшей мере, один способ для обеспечения уменьшения позыва к курению или использованию табака. Другие способы могут быть сопутствующим или конкурирующим способом, выбираемым из группы, состоящей из введения посредством жевательных резинок, назальных спреев, трансдермальных пластырей, ингаляторов, лепешек, таблеток или парентеральных способов, подкожных способов, внутривенных способов, ректальных способов, вагинальных способов и способов введения через слизистую оболочку; или использования табака.

В специфическом варианте воплощения изобретения, по меньшей мере, один способ включает введение никотина.

Применение жидкой фармацевтической композиции

Применяют жидкую фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим изобретением для получения быстрого и/или полного уменьшения позыва к курению и использованию табака или для обеспечения ощущения курения без курения, как описано выше.

Дозу никотина выбирают так, чтобы дать субъекту индивидуальное чувственное восприятие и удовлетворение действием никотина в любой форме. Применение жидкой фармацевтической композиции также может быть единственным применением в соответствии с изобретением или комбинацией с другими средствами или способами, известными в области злоупотребления лекарственными средствами. В частности, настоящее изобретение может применяться в комбинации с другими средствами, как описано выше в способах в разделах выше.

Такое применение может давать быстрое уменьшение позыва к курению или использованию табака, посредством достижения t_{\max} никотина в венозной крови через примерно 3-20 минут.

В специфическом варианте воплощения изобретения применение жидкой фармацевтической композиции в соответствии с изобретением уменьшает позыв к курению или использованию табака путем достижения t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-15 минут.

В соответствии с изобретением, жидкая фармацевтическая композиция по изобретению применяется для доставки никотина в любой форме субъекту.

В одном варианте воплощения изобретения, доставка никотина в любой форме приводит к t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-30 минут.

В другом варианте воплощения изобретения, доставка никотина в любой форме приводит к t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-20 минут.

В еще одном варианте воплощения изобретения, доставка никотина в любой форме приводит к t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-15 минут.

Как ясно показано, и можно заключить из фигур, например, фиг. 4, чем короче t_{\max} , тем быстрее облегчение тяги, т.е. позыва к курению.

ПРИМЕРЫ ВАРИАНТОВ ВОПЛОЩЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ И ПОЛУЧЕНИЯ ЖИДКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ

Нижеуказанные примеры не являются ограничивающими и предназначены для иллюстрации настоящего изобретения. Специалистом в данной области могут применяться альтернативы и вариации нижеуказанных примеров в рамках настоящего изобретения согласно нижеуказанной формуле изобретения. Ингредиенты согласно нижеуказанным примерам могут быть заменены на эквивалентные ингредиенты, предпочтительно согласно вышеуказанному. Композиции по примерам 2 и 3 созданы для сравнительных целей, как видно из фиг. 2.

ПРИМЕР 1

Получение 1000 мл композиции с 10 мг никотина/мл и рН примерно 8,5.

Смесь 1

В химический стакан, содержащий 800 мл воды с температурой 90°C, добавляли 0,7 г метилпарагидроксибензоата, действующего как консервант, и 0,3 г пропилпарагидроксибензоата, действующего как консервант. Добавки растворяли при перемешивании в течение примерно 10 минут. Затем к раствору добавляли 10,45 г дигидрофосфата натрия, действующего как буферный агент, и 0,5 г ЭДТА, действующего как хелатирующий агент, и перемешивали в течение примерно 5 минут. Затем раствор охлаждали до 30°C при перемешивании.

Смесь 2

В химический стакан, содержащий 15,9 г этанола комнатной температуры, действующего как растворитель, добавляли 0,045 г масла мяты перечной, действующей как вкусовая добавка. Жидкость перемешивали в течение 2 минут.

Окончательная смесь

Смесь 2 добавляли при перемешивании в химический стакан, содержащий 150 мл воды. Осторожно добавляли 10 г никотина (основания) в химический стакан. Затем в химический стакан добавляли смесь 1 и перемешивали в течение 5 минут. рН окончательной смеси проверяли и доводили до примерно рН 8,5 при помощи гидроксида натрия (20%) и до объема водой.

ПРИМЕР 2

Получение 1000 мл композиции с 10 мг никотина/мл и рН примерно 7,0.

Данный пример 2 отличается от примера 1 только значением рН. Композиция по примеру 2 содержит не подщелачивающий буферный агент. Такая композиция была нужна в качестве сравнения на фиг. 2.

Смесь 1

В химический стакан, содержащий 800 мл воды с температурой 90°C, добавляли 0,7 г метилпарагидроксибензоата, действующего как консервант, и 0,3 г пропилпарагидроксибензоата, действующего как консервант. Добавки растворяли при перемешивании в течение примерно 10 минут. Затем к раствору добавляли 10,45 г дигидрофосфата натрия, действующего как буферный агент, и 0,5 г ЭДТА, действующего как хелатирующий агент, и перемешивали в течение примерно 5 минут. Затем раствор охлаждали до 30°C при перемешивании.

Смесь 2

В химический стакан, содержащий 15,9 г этанола комнатной температуры, действующего как растворитель, добавляли 0,045 г масла мяты перечной, действующей как вкусовая добавка. Жидкость перемешивали в течение 2 минут.

Окончательная смесь

Смесь 2 добавляли при перемешивании в химический стакан, содержащий 150 мл воды. Осторожно добавляли 10 г никотина (основания) в химический стакан. Затем в химический стакан добавляли смесь 1 и перемешивали в течение 5 минут. рН окончательной смеси проверяли и доводили до примерно рН 7,0 при помощи соляной кислоты и до объема водой.

ПРИМЕР 3

Получение 1000 мл композиции с 10 мг никотина/мл и рН примерно 6,0.

Данный пример 3 отличается от примера 1 только значению рН. Композиция по примеру 3 содержит не подщелачивающий буферный агент. Такая композиция была нужна в качестве сравнения на фиг. 2.

Смесь 1

В химический стакан, содержащий 800 мл воды с температурой 90°C, добавляли 0,7 г метилпарагидроксибензоата, действующего как консервант, и 0,3 г пропилпарагидроксибензоата, действующего как консервант. Добавки растворяли при перемешивании в течение примерно 10 минут. Затем к раствору добавляли 10,45 г

дигидрофосфата натрия, действующего как буферный агент, и 0,5 г ЭДТА, действующего как хелатирующий агент, и перемешивали в течение примерно 5 минут. Затем раствор охлаждали до 30°C при перемешивании.

Смесь 2

5 В химический стакан, содержащий 15,9 г этанола комнатной температуры, действующего как растворитель, добавляли 0,045 г масла мяты перечной, действующей как вкусовая добавка. Жидкость перемешивали в течение 2 минут.

Окончательная смесь

Смесь 2 добавляли при перемешивании в химический стакан, содержащий 150 мл воды.
10 Осторожно добавляли 10 г никотина (основания) в химический стакан. Затем в химический стакан добавляли смесь 1 и перемешивали в течение 5 минут. pH окончательной смеси проверяли и доводили до примерно pH 6,0 при помощи соляной кислоты и до объема водой.

ПРИМЕР 4

15 Получение 1000 мл композиции с 17,5 мг никотина/мл и pH примерно 9,0.

Смесь 1

В химический стакан, содержащий 600 мл воды комнатной температуры, добавляли 12,0 г Synperonic® PE/F27, являющегося полочкаммером, действующим как неионное
поверхностно-активное вещество. Добавку растворяли при перемешивании в течение
20 примерно 20 минут. Затем к жидкости добавляли 0,5 г ЭДТА, действующего как
хелатирующий агент, и 0,4 г сахарина натрия, действующего как подсластитель, и
перемешивали до тех пор, пока все ингредиенты не растворятся. Затем добавляли 16,8 г
гидрокарбоната натрия, действующего как буферный агент, и раствор перемешивали до
получения прозрачного раствора.

25 Смесь 2

В химический стакан, содержащий 250,0 г этанола комнатной температуры,
действующего как растворитель, добавляли 0,7 г метилпарагидроксибензоата,
действующего как консервант и 0,3 г пропилпарагидроксибензоата, действующего как
консервант. Жидкость перемешивали, пока не растворятся ингредиенты. Затем добавляли
30 5,0 г масла мяты перечной, действующей как вкусовая добавка и 1,5 г ароматизирующего
вещества. Жидкость перемешивали до получения прозрачного раствора.

Окончательная смесь

Смесь 2 осторожно добавляли к смеси 1 при перемешивании в течение примерно 1
минуты. Затем добавляли 17,5 г никотина (основания) и жидкость перемешивали в течение
35 2 минут. pH окончательной смеси проверяли и доводили до примерно pH 9,0 при помощи
соляной кислоты. Окончательную смесь переносили в мерную колбу на 1000 мл и доводили
до объема 1000 мл водой. В заключение проверяли pH раствора, чтобы он оставался
примерно pH 9,0.

ПРИМЕР 5

40 Получение 1000 мл композиции с 14,3 мг никотина/мл и значением pH примерно 9,0.

Смесь 1

В химический стакан, содержащий 600 мл воды комнатной температуры, добавляли 20,0
г Synperonic® PE/F27, являющегося полочкаммером, действующим как неионное
поверхностно-активное вещество. Добавку растворяли при перемешивании в течение
45 примерно 20 минут. Затем к жидкости добавляли 2,0 г ацесульфама К, действующего как
подсластитель, и перемешивали до тех пор, пока все ингредиенты не растворятся. Затем
добавляли 20,0 г гидрокарбоната натрия, действующего как буферный агент, и жидкость
перемешивали до получения прозрачного раствора.

Смесь 2

50 В химический стакан, содержащий 95,0 г этанола комнатной температуры, действующего
как растворитель, добавляли 3,5 г масла мяты перечной, действующей как вкусовая
добавка и 1,0 г ароматизирующего вещества. Жидкость перемешивали до получения
прозрачного раствора.

Окончательная смесь

Смесь 2 осторожно добавляли к смеси 1 при перемешивании в течение примерно 1 минуты. Затем добавляли 14,3 г никотина (основания) и жидкость перемешивали в течение 2 минут. pH окончательной смеси проверяли и доводили до примерно pH 9,0 при помощи соляной кислоты. Окончательную смесь переносили в мерную колбу на 1000 мл и доводили до объема 1000 мл водой. В заключение проверяли pH раствора, чтобы он оставался примерно pH 9,0.

Композиция по примеру 5 является предпочтительной композицией.

ПРИМЕР 6

Получение 1000 мл композиции с 14,3 мг никотина/мл и pH примерно 9,0.

Смесь 1

В химический стакан, содержащий 600 мл воды комнатной температуры, добавляли 20,0 г Synperonic® PE/F27, являющегося полочксамером, действующим как неионное поверхностно-активное вещество. Добавку растворяли при перемешивании в течение примерно 20 минут. Затем к жидкости добавляли 0,2 г хлорида бензалкония, действующего как консервант, и 2,0 г ацесульфам К, действующего как подсластитель, и перемешивали до тех пор, пока все ингредиенты не растворятся. Затем добавляли 20,0 г гидрокарбоната натрия, действующего как буферный агент, и жидкость перемешивали до получения прозрачного раствора.

Смесь 2

В химический стакан, содержащий 95,0 г этанола комнатной температуры, действующего как растворитель, добавляли 3,5 г масла мяты перечной, действующей как вкусовая добавка и 1,0 г ароматизирующего вещества. Жидкость перемешивали до получения прозрачного раствора.

Окончательная смесь

Смесь 2 осторожно добавляли к смеси 1 при перемешивании в течение примерно 1 минуты. Затем добавляли 14,3 г никотина (основания) и жидкость перемешивали в течение 2 минут. pH окончательной смеси проверяли и доводили до примерно pH 9,0 при помощи соляной кислоты. Окончательную смесь переносили в мерную колбу на 1000 мл и доводили до объема 1000 мл водой. В заключение проверяли pH раствора, чтобы он оставался примерно pH 9,0.

Композиция по примеру 6 является другой предпочтительной композицией.

ПРИМЕР 7

Получение 1000 мл композиции с 14,3 мг никотина/мл и pH примерно 9,0.

Смесь 1

В химический стакан, содержащий 600 мл воды комнатной температуры, добавляли 20,0 г Synperonic® PE/F27, являющегося полочксамером, действующим как неионное поверхностно-активное вещество. Добавку растворяли при перемешивании в течение примерно 20 минут. Затем к жидкости добавляли 0,5 г ЭДТА, действующего как хелатирующий агент, и 2,0 г ацесульфам К, действующего как подсластитель, и перемешивали до тех пор, пока все ингредиенты не растворятся. Затем добавляли 20,0 г гидрокарбоната натрия, действующего как буферный агент, и жидкость перемешивали до получения прозрачного раствора.

Смесь 2

В химический стакан, содержащий 95,0 г этанола комнатной температуры, действующего как растворитель, добавляли 0,7 г метилпарагидроксибензоата, действующего как консервант и 0,3 г пропилпарагидроксибензоата, действующего как консервант. Жидкость перемешивали, пока не растворятся ингредиенты. Затем добавляли 3,5 г масла мяты перечной, действующей как вкусовая добавка и 1,0 г ароматизирующего вещества. Жидкость перемешивали до получения прозрачного раствора.

Окончательная смесь

Смесь 2 осторожно добавляли к смеси 1 при перемешивании в течение примерно 1 минуты. Затем добавляли примерно 2 мл гидроксида натрия (50%) и 4 г битартрата

никотина. рН окончательной смеси не позволяли опускаться ниже рН 8 при добавлении битартрата никотина. Предшествующую процедуру добавления гидроксида натрия и битартрата никотина повторяли до тех пор, пока не добавили все 40,7 г битартрата никотина. рН окончательной смеси доводили до примерно рН 9,0. Окончательную смесь переносили в мерную колбу на 1000 мл и доводили до объема 1000 мл водой. В заключение проверяли рН раствора, чтобы он оставался примерно рН 9,0.

ПРИМЕР 8

Получение 1000 мл композиции с 17,5 мг никотина/мл и рН 10,94.

В химический стакан, содержащий 950 мл воды комнатной температуры, добавляли 17,5 г никотина (основания) при перемешивании в течение примерно 5 минут. Объем доводили до объема 1000 мл путем добавления воды. В заключение проверяли уровень рН.

ПРИМЕР 9

Получение 1000 мл композиции с 17,5 мг никотина/мл и рН 11,55.

В химический стакан, содержащий 950 мл воды комнатной температуры, добавляли 35 г безводного карбоната натрия при перемешивании до полного растворения. Затем добавляли 17,5 г никотина (основания) при перемешивании в течение примерно 5 минут. Объем доводили до объема 1000 мл путем добавления воды. В заключение проверяли уровень рН.

ПРИМЕР 10

Получение 1000 мл композиции с 15,65 мг никотина/мл и рН 11,79.

В химический стакан, содержащий 950 мл воды комнатной температуры, добавляли 158 г натриевой соли глицина при перемешивании до полного растворения. Затем добавляли 15,65 г никотина (основания) при перемешивании в течение примерно 5 минут. Объем доводили до объема 1000 мл путем добавления воды. В заключение проверяли уровень рН.

ПРИМЕР 11

Определение буферной емкости

Способ: 10,0 мл соответствующих нижеуказанных растворов титровали 0,1 М НСl до рН 7,0. Определяли количество 0,1 М НСl, необходимое для понижения рН от 9,0 до 8,0.

Определения: (1) Гидрокарбонат натрия (NaHCO_3). Мв: 84,0

(2) Додекагидрат фосфата динатрия ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$). Мв: 358,1.

Ингредиент/доза	DKN0293	DKN0294	DKN0295	DKN0296	DKN0290	DKN0291
Никотин (мг/мл)			10,0		10,0	10,0
NaHCO_3 (мг/мл)	16,8		16,8	8,4		
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (мг/мл)		71,6		35,8	71,6	
Очищенная вода до	1 мл	1 мл	1 мл	1 мл	1 мл	1 мл
Буферная емкость рН 9,0-8,0 (мэкв/л)	26,5	9,5	50	15,8	40	29

Все растворы доводили до рН 9,0, когда необходимо. Более высокий уровень рН может вызывать раздражение и разъедание, которое может быть вредным для тканей полости рта.

16,8 мг/мл NaHCO_3 соответствует 0,2 М.

71,6 мг/мл $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ соответствует 0,2 М.

8,4 мг/мл NaHCO_3 соответствует 0,1 М.

35,8 мг/мл $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ соответствует 0,1 М.

Основание никотина обладает подщелачивающим эффектом, но имеет слишком слабую собственную буферную емкость. Буферная емкость композиции достоверно и достаточно повышается, когда добавляют буферный агент.

Вышеуказанные данные ясно показывают, что настоящая композиция обладает хорошей буферной емкостью, обеспечивающей желаемое быстрое всасывание никотина через слизистую оболочку.

Жидкая фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может вводиться с применением подходящих устройств, доступных на рынке, например, распылительных устройств.

Анализ никотина

Анализ всасывания никотина и эффекта изобретения может проводиться в соответствии со стандартными методиками, известными в данной области, например, используя биоанализ для определения никотина в плазме субъекта.

5 Эффекты изобретения

Сравнительные тесты проводят, как описано выше при описании фигур.

На фиг. 1 показано, что при использовании жидкой фармацевтической композиции по настоящему изобретению уровень никотина в плазме венозной крови возрастает достоверно более быстро, чем при использовании Nicorette Microtab[®]. Nicorette

10 Microtab[®] имеет такой же фармакокинетический профиль, т.е. является фармакологически эквивалентным, как и Nicorette Gum[®] и все другие жевательные резинки, имеющиеся в настоящее время на рынке. Жевательные резинки с никотином в настоящее время представляют собой около половины мировых продаж лекарственных никотин-содержащих

15 продуктов для прекращения курения и подобных показаний. На фиг. 2 показано, что чем выше рН жидкой фармацевтической композиции по настоящему изобретению, тем быстрее кинетика всасывания и выше концентрации никотина в плазме.

На фиг. 3 и 4 далее показано, что композиция по настоящему изобретению обеспечивает быстрое облегчение тяги, проявляющееся посредством достоверно более быстрого

20 уменьшения позыва к курению по сравнению с известными пероральными композициями никотина.

Использование для терапии, лечения и производства

Продукт жидкой фармацевтической композиции по изобретению может использоваться в терапии. Указанная терапия может быть лечением заболевания или медицинского

25 показателя, выбираемых из группы, состоящей из уменьшения использования табака, прекращения использования табака, других способов использования табака, временной абстиненции при отказе от использования табака, болезни Альцгеймера, болезни Крона, болезни Паркинсона, синдрома Туретта и язвенного колита; и регулирования веса.

Никотин в любой форме может применяться для получения жидкой фармацевтической

30 композиции по изобретению для лечения заболевания или медицинского показателя, выбираемого из группы, состоящей из уменьшения использования табака, прекращения использования табака, других способов использования табака, временной абстиненции при отказе от использования табака, болезни Альцгеймера, болезни Крона, болезни Паркинсона, синдрома Туретта и язвенного колита; и регулирования веса.

35

Формула изобретения

1. Жидкая фармацевтическая композиция, содержащая никотин в любой форме, отличающаяся тем, что она предназначена для введения в полость рта эффективного

40 количества никотина путем распыления, закапывания или закапывания с использованием пипетки, предпочтительно путем распыления, наиболее предпочтительно путем распыления под язык, и тем, что она подщелочена путем буферизации и/или регулирования рН таким образом, чтобы при введении субъекту рН жидкости в полости рта субъекта кратковременно повышался примерно от 0,3 до примерно 4 единиц рН.

2. Жидкая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что она

45 подщелочена путем буферизации и/или регулирования рН таким образом, чтобы при введении субъекту рН жидкости в полости рта субъекта кратковременно повышался на от примерно 0,5 до примерно 2,5 единиц рН.

3. Жидкая фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что она

50 подщелочена путем буферизации и/или регулирования рН с использованием одного или более буферных агентов, выбираемых из группы, состоящей из карбоната, такого, как монокарбонат, бикарбонат или сексвикарбонат; глицината, фосфата, глицерофосфата, ацетата, глюконата или цитрата щелочного металла, такого, как калий или натрий, или аммония и их смесей; и/или при помощи применения агентов регулирования рН, таких, как

агенты, выбираемые из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида кальция и оксида кальция; и/или при помощи применения форм никотина, по меньшей мере, частично регулирующих pH.

5 4. Жидкая фармацевтическая композиция по п.1, где никотин в любой форме выбирают из группы, состоящей из никотина в форме свободного основания, соли никотина или производного никотина и их смесей.

5 5. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где никотин в любой форме выбирают из группы, состоящей из соединения включения никотина или никотина в любой нековалентной форме связывания и их смесей.

10 6. Жидкая фармацевтическая композиция по п.5, где соединение включения никотина представляет собой комплекс циклодекстрина, такой, как комплекс β -циклодекстрина.

7. Жидкая фармацевтическая композиция по п.4, где соль никотина представляет собой соль, образованную в виде тартрата, кислого тартрата, цитрата или малата.

15 8. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, 6 и 7, где количество никотина в любой форме, доставляемое при каждом введении, составляет примерно 0,05-10 мг в расчете на никотин в форме свободного основания.

9. Жидкая фармацевтическая композиция по п.8, где количество никотина в любой форме, доставляемое при каждом введении, составляет примерно 0,25-6 мг в расчете на никотин в форме свободного основания.

20 10. Жидкая фармацевтическая композиция по п.9, где количество никотина в любой форме, доставляемое при каждом введении, составляет примерно 0,5-4 мг в расчете на никотин в форме свободного основания.

11. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, 6, 7, 9 и 10, где жидкая фаза содержит воду.

25 12. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, 6, 7, 9 и 10, где жидкая фаза содержит спирт, такой, как этанол, глицерин, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль, или их смеси.

13. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, 6, 7, 9 и 10, где жидкая фаза содержит один или более липидов.

30 14. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, 6, 7, 9 и 10, где жидкая фаза содержит воду и/или спирт, такой, как этанол, глицерин, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль, и/или один или более липидов, или их смеси.

35 15. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, 6, 7, 9 и 10, отличающаяся тем, что она, кроме того, включает одно или более вкусовых и/или ароматизирующих средств, таких, как средства, выбираемые из группы, состоящей из эфирных масел, полученных путем дистилляции, экстракции растворителем или холодным отжимом свежих или высушенных цветов, бутонов, листьев, стеблей, плодов, семян, кожуры, коры или корней, например масло мяты перечной, мяты курчавой, эвкалипта, зимолюбки, найоли, гвоздики, кардамона, корицы, горького миндаля, кориандра, тмина, имбиря, можжевельника, апельсина, померанца, лимона, грейпфрута, мандарина, бергамота, тимьяна, фенхеля и розмарина;

45 натуральных вкусовых или ароматизирующих средств, включающих разведенные растворы эфирных масел или концентраты вкусовых компонентов природного происхождения из, например, фруктов, ягод, орехов, специй, мяты, табака, какао, кофе, чая, ванили, лакрицы, карамели, ириски, меда, вина, спиртных напитков и безалкогольных напитков;

50 синтетических вкусовых и ароматизирующих средств, состоящих из смесей химических веществ, включающих углеводороды, спирты, альдегиды, сложные эфиры, кетоны, простые эфиры и оксиды, смешанные для получения натурального вкуса, например, фруктов, ягод, орехов, специй, мяты, табака, какао, кофе, чая, ванили, лакрицы, карамели, ириски, меда, вина, спиртных напитков и безалкогольных напитков и их смесей;

16. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, 6, 7, 9 и 10, отличающаяся тем, что она, кроме того, включает одну или более стабилизирующих

добавок, таких, как добавки, выбираемые из группы, состоящей из антиоксидантов, включая витамин Е, т.е. токоферолы, витамин С, т.е. аскорбиновая кислота и ее соли, пиросульфит натрия, бутилгидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол; и консервантов, включая парабены, хлорид бензалкония, хлорбутанол, бензиловый спирт, бетафенилэтиловый спирт, хлорид цетилпиридиния; и хелатирующих агентов, таких, как ЭДТА; и галатов, таких, как пропилгалат.

17. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, 6, 7, 9 и 10, отличающаяся тем, что она, кроме того, включает одну или более добавок, выбираемых из группы, состоящей из: загустителей, таких, как натуральные, полусинтетические или синтетические полимеры, например крахмал и производные крахмала, целлюлоза и производные целлюлозы, полиэтиленгликоли и их производные, полиакрилаты и поливиниловые сложные и простые эфиры; усилителей, таких, как азон; витаминов, таких, как витамины С и Е; минералов, таких, как фториды, особенно фторид натрия, монофторфосфат натрия и фторид олова; веществ против запаха, таких, как цинк и циклодекстрины; газов-вытеснителей, таких, как 1,1,2,2-тетрафторэтан (HFC-134a), необязательно сжиженный, и 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFC-227), необязательно сжиженный; подсластителей, включая один или более синтетических подслащивающих средств и/или природных сахаров, таких, как подсластители, выбираемые из групп, состоящих из искусственных подсластителей, например сахарина и его натриевой и кальциевой солей, аспартама, ацесульфама и его калиевой соли, тауматина и глицирризина; многоатомных спиртов, таких, как сорбит, ксилит, маннит и глицерин; моносахаридов, включая глюкозу (также называемую декстрозой), фруктозу (также называемую левулозой) и галактозу; дисахаридов, включая сахарозу, лактозу (также называемую молочным сахаром) и мальтозу (также называемую солодовым сахаром); смесей сахаров, включая жидкий сироп глюкозы, например гидролизаты крахмала, содержащие смесь главным образом декстрозы, мальтозы, декстринов и воды, сироп инвертного сахара, например сахароза, инвертированный инвертазой, содержащий смесь декстрозы, левулозы и воды; сиропы с высоким содержанием сахара, такие, как экстракты патоки, меда и солода; и их смесей.

18. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, 6, 7, 9 и 10, отличающаяся тем, что одно или более соединений жидкой фармацевтической композиции являются растворенными в одном или более поверхностно-активных веществах и/или эмульгаторах, таких, как неионные, катионные, анионные или цвиттер-ионные поверхностно-активные вещества, включая амфифильные блок-сополимеры, или их смеси.

19. Жидкая фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что одно или более соединений жидкой фармацевтической композиции являются растворенными в одном или более поверхностно-активных веществах, выбираемых из неионных поверхностно-активных веществ, включая полксамеры, например поли(оксипропилен)-поли(оксиэтилен) блок-сополимеры, алкиловые простые эфиры полиоксиэтилена, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, сложные эфиры жирных кислот и сорбитана полиоксиэтилена, моно- и диглицериды и их сложные эфиры, стеараты полиоксиэтилена, полиглицериновые сложные эфиры жирных кислот (включая полиглицеринполирицинолеиновую кислоту (ПГПР)) и сложные эфиры сорбита и жирной кислоты, катионные поверхностно-активные вещества, включая вторичные, третичные и четвертичные соединения аммония и катионные фосфолипиды, анионные поверхностно-активные вещества, включая соли жирных кислот, лактилаты, особенно стеариоллактат натрия и/или кальция, алкилсульфаты, алкилсульфонаты, латанол и анионные фосфолипиды, такие, как фосфатидилсерин, цвиттер-ионные поверхностно-активные вещества, включая цвиттер-ионные фосфолипиды, такие, как фосфатидилхолин и

фосфатидилэтаноламин, или их смеси, причем предпочтительно поверхностно-активные вещества или их смеси являются неионными.

20. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, 6, 7, 9, 10 и 19, отличающаяся тем, что она содержит основание никотина, кислый карбонат натрия в качестве буферного агента, воду, действующую как растворитель, этанол, действующий как со-растворитель, полоксамер, действующий как поверхностно-активное вещество, ЭДТА, действующий как хелатирующий агент, ацесульфам К, действующий как подсластитель, необязательно один или более консервантов и, необязательно, один или более вкусовых или ароматизирующих агентов.

21. Способ доставки никотина в любой форме субъекту, включающий стадии

а) введения субъекту жидкой фармацевтической композиции по любому из пп.1-20 в полость рта субъекта и

б) предоставления возможности никотину в любой форме в жидкой фармацевтической композиции всасываться в системное кровообращение субъекта главным образом путем буккального всасывания никотина.

22. Способ по п.21, где всасывание указанного никотина в любой форме приводит к t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-30 мин.

23. Способ по п.22, где всасывание указанного никотина в любой форме приводит к t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-20 мин.

24. Способ по п.22, где всасывание указанного никотина в любой форме приводит к t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-15 мин.

25. Способ получения уменьшения позыва к курению или другому использованию веществ, содержащих табак, и/или обеспечения ощущения удовлетворения от курения без курения, включающий стадии

а) замены, по меньшей мере, частично вещества, содержащего табак, жидкой фармацевтической композицией по любому из пп.1-20,

б) введения субъекту жидкой фармацевтической композиции по любому из пп.1-20 в полость рта субъекта и

в) предоставления возможности никотину в любой форме в жидкой фармацевтической композиции всасываться в системное кровообращение субъекта главным образом путем буккального всасывания никотина.

26. Способ по п.25, где абсорбция указанного никотина в любой форме приводит к t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-30 мин.

27. Способ по п.26, где абсорбция указанного никотина в любой форме приводит к t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-20 мин.

28. Способ по п.26, где абсорбция указанного никотина в любой форме приводит к t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-15 мин.

29. Способ по любому из пп.25-28, где введение субъекту жидкой фармацевтической композиции осуществляют путем распыления, закапывания или закапывания с использованием пипетки, предпочтительно путем распыления, наиболее предпочтительно путем распыления под язык.

30. Способ получения уменьшения позыва к курению или другому использованию вещества, содержащего табак, и/или обеспечения ощущения удовлетворения от курения без курения, где способ по пп.25-29 применяют в комбинации с одним или более другими способами получения уменьшения позыва к курению или другому использованию вещества, содержащего табак, и/или обеспечения ощущения удовлетворения от курения без курения.

31. Способ по п.30, где один или более других способов выбирают из группы, состоящей из введения посредством жевательных резинок, назальных спреев, трансдермальных пластырей, ингаляторов, лепешек, таблеток и парентеральных средств или способов, подкожных средств или способов, внутривенных средств или способов, ректальных средств или способов, вагинальных средств или способов и средств или способов введения через слизистую оболочку; или использования табака.

32. Способ по п.31, где один или более других способов включает введение никотина.

33. Система для доставки никотина в любой форме субъекту, включающая жидкую фармацевтическую композицию по любому из пп.1-20 и, по меньшей мере, одно другое средство для доставки никотина в любой форме субъекту.

5 34. Система для получения уменьшения позыва к курению или использованию табака и/или для обеспечения ощущения удовлетворения от курения без курения, включающая жидкую фармацевтическую композицию по любому из пп.1-20 и, по меньшей мере, одно другое средство для получения уменьшения позыва к курению или использованию табака.

10 35. Система по любому из пп.33 и 34, где, по меньшей мере, одно другое средство выбирают из группы, состоящей из введения посредством жевательных резинок, назальных спреев, трансдермальных пластырей, ингаляторов, лепешек, таблеток и парентеральных средств или способов, подкожных средств или способов, внутривенных средств или способов, ректальных средств или способов, вагинальных средств или способов и средств или способов введения через слизистую оболочку; или использования

15 табака.
36. Система по п.35, где, по меньшей мере, другое средство включает введение никотина.

20 37. Применение жидкой фармацевтической композиции по любому из пп.1-20 для получения быстрого и/или полного уменьшения позыва к курению или использованию табака и/или для обеспечения ощущения удовлетворения от курения без курения.

38. Применение по п.37, где уменьшение позыва к курению или использованию табака осуществляется путем достижения t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-30 мин.

25 39. Применение по п.38, где уменьшение позыва к курению или использованию табака осуществляется путем достижения t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-20 мин.

40 40. Применение по п.38, где уменьшение позыва к курению или использованию табака осуществляется путем достижения t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-15 мин.

30 41. Применение по любому из пп.37-40, где доставка никотина в любой форме приводит к t_{\max} никотина в венозной крови субъекта через примерно 3-30 мин, предпочтительно через примерно 3-20 мин и наиболее предпочтительно через примерно 3-15 мин.

42. Способ получения жидкой фармацевтической композиции по любому из пп.1-22, включающий стадии:

- 35 а) получения первой смеси, содержащей первый растворитель, по меньшей мере, один буферный агент и/или другие средства регулирования pH и никотин в любой форме,
б) добавления первых компонентов к указанной первой смеси, причем указанные первые компоненты необязательно являются первоначально растворенными,
с) получения одной или более второй(ых) смеси(ей), содержащих один или более вторых
- 40 растворителей и вторых компонентов, которые могут содержать никотин в любой форме,
д) смешивания первой смеси и одной или более второй(ых) смеси(ей) до окончательной смеси при необязательном добавлении одного или более дополнительного(ых) растворителя(ей) и при добавлении никотина в любой форме,
е) регулирования pH окончательной смеси.

45 43. Способ по п.42, где смешивание проводят при температуре от примерно комнатной температуры до примерно 95°C.

44. Способ по любому из пп.42 и 43, где никотин в любой форме выбирают из группы, состоящей из никотина в форме свободного основания, соли никотина, производного никотина, такого, как соединение включения никотина или никотина в любой

50 нековалентной форме связывания; и их смесей.

45. Способ по любому из пп.42 и 43, где буферизацию и/или регулирование pH осуществляют путем использования одного или более буферных агентов, выбираемых из группы, состоящей из карбоната, такого, как монокарбонат, бикарбонат или

сексвикарбонат; глицината, фосфата, глицерофосфата, ацетата, глюконата или цитрата щелочного металла, такого, как калий или натрий, или аммония и их смесей; и/или путем применения агентов регулирования pH, таких, как агенты, выбираемые из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида кальция и оксида кальция;

5 и/или путем применения форм никотина, по меньшей мере, частично регулирующих pH.

46. Способ по любому из пп.42 и 43, где первый растворитель и необязательные один или более второй(ые) растворитель(и) выбирают из воды и/или спирта, такого, как этанол, глицерин, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль, и/или одного или более липидов и их смесей.

10 47. Способ по любому из пп.42 и 43, где первые и вторые компоненты выбирают из одного или более вкусовых и/или ароматизирующих средств, таких, как средства, выбираемые из группы, состоящей из эфирных масел, полученных путем дистилляции, экстракции растворителем или холодным отжимом свежих или высушенных цветов,

15 мяты перечной, мяты курчавой, эвкалипта, зимилюбки, найоли, гвоздики, кардамона, корицы, горького миндаля, кориандра, тмина, имбиря, можжевельника, апельсина, померанца, лимона, грейпфрута, мандарина, бергамота, тимьяна, фенхеля и розмарина;

натуральных вкусовых и ароматизирующих средств, включая разведенные растворы эфирных масел или концентраты вкусовых компонентов природного происхождения из, например, фруктов, ягод, орехов, специй, мяты, табака, какао, кофе, чая, ванили, лакрицы, карамели, ириски, меда, вина, спиртных напитков и безалкогольных напитков;

20 синтетических вкусовых и ароматизирующих средств, состоящих из смесей химических веществ, включающих углеводороды, спирты, альдегиды, сложные эфиры, кетоны, простые эфиры и оксиды, смешанные для получения натурального вкуса, например, фруктов, ягод, орехов, специй, мяты, табака, какао, кофе, чая, ванили, лакрицы, карамели, ириски, меда, вина, спиртных напитков и безалкогольных напитков; и их смесей;

одной или более стабилизирующих добавок, таких, как добавки, выбираемые из группы, состоящей из антиоксидантов, включая витамин E, т.е. токоферолы, витамин C, т.е. аскорбиновая кислота и ее соли, пиросульфит натрия, бутилгидрокситолуол,

30 бутилированный гидроксианизол; и консервантов, включая парабены, хлорид бензалкония, хлорбутанол, бензиловый спирт, бета-фенилэтиловый спирт, хлорид цетилпиридиния; и хелатирующих агентов, таких, как ЭДТА; и галатов, таких, как пропилгалат;

одной или более добавок, выбранных из группы, состоящей из:

35 загустителей, таких, как натуральные, полусинтетические или синтетические полимеры, например крахмал и производные крахмала, целлюлоза и производные целлюлозы, полиэтиленгликоли и их производные, полиакрилаты и поливиниловые сложные и простые эфиры;

усилителей, таких, как азон;

витаминов, таких, как витамины C и E;

40 минералов, таких, как фториды, особенно фторид натрия, монофторфосфат натрия и фторид олова;

веществ против запаха, таких, как цинк и циклодекстрины; газов-вытеснителей, таких, как 1,1,2,2-тетрафторэтан (HFC-134a), необязательно сжиженный, и 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFC-227), необязательно сжиженный; подсластителей, включая один или более синтетических подслащивающих средств и/или природных сахаров, таких, как подсластители, выбираемые из групп, состоящих из:

искусственных подсластителей, например сахарина и его натриевой и кальциевой солей, аспартама, ацесульфама и его калиевой соли, тауматина и глицирризина;

50 многоатомных спиртов, таких, как сорбит, ксилит, маннит и глицерин; моносахаридов, включая глюкозу (также называемую декстрозой), фруктозу (также называемую левулозой) и галактозу;

дисахаридов, включая сахарозу, лактозу (также называемую молочным сахаром) и мальтозу (также называемую солодовым сахаром);

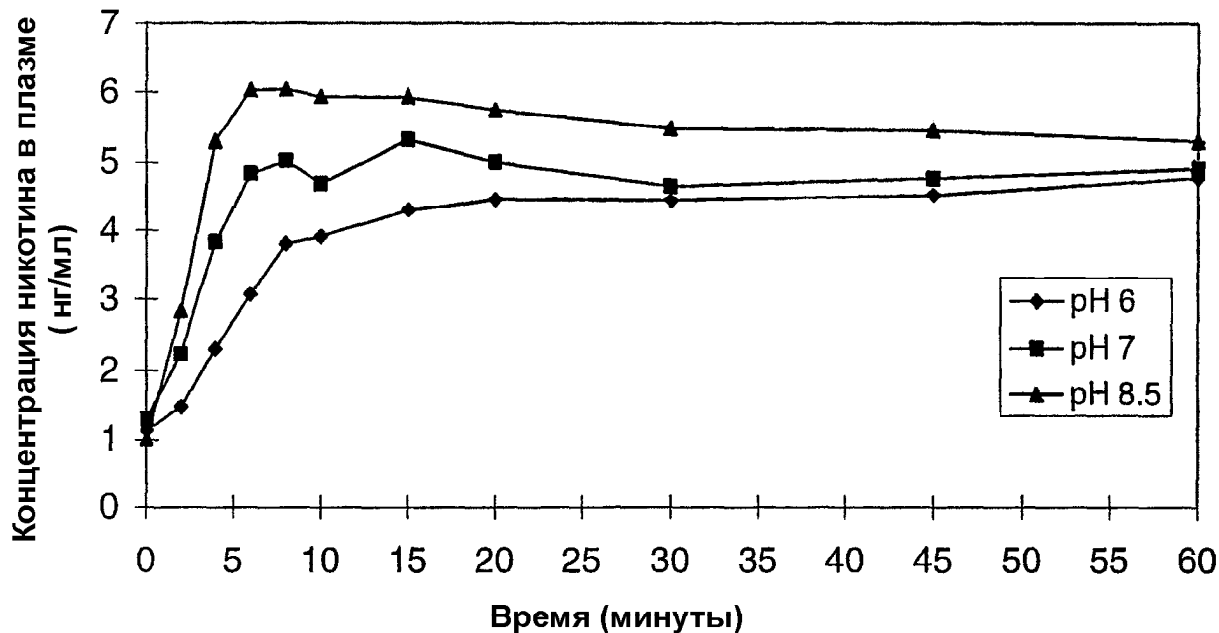
смесей сахаров, включая жидкий сироп глюкозы, например, гидролизаты крахмала, содержащие смесь главным образом декстрозы, мальтозы, декстринов и воды, сироп инвертного сахара, например сахароза, инвертированный инвертазой, содержащий смесь декстрозы, левулозы и воды; сиропы с высоким содержанием сахара, такие, как экстракты патоки, меда и солода; и их смесей.

48. Способ по любому из пп.42 и 43, где первые и/или вторые компоненты являются растворенными в одном или более поверхностно-активных веществах и/или эмульгаторах, таких, как неионные, катионные, анионные или цвиттер-ионные поверхностно-активные вещества, включая амфифильные блок-сополимеры или их смеси, где предпочтительно одно или более поверхностно-активное вещество выбирают из неионных поверхностно-активных веществ, включая полочксамеры, например поли(оксипропилен)-поли(оксиэтилен) блок-сополимеры, алкиловые простые эфиры полиоксиэтилена, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, сложные эфиры жирных кислот и сорбитана полиоксиэтилена, моно- и диглицериды и их сложные эфиры, стеараты полиоксиэтилена, полиглицериновые сложные эфиры жирных кислот (включая полиглицеринполирицинолеиновую кислоту (ПГПР)) и сложные эфиры сорбита и жирной кислоты, катионных поверхностно-активных веществ, включая вторичные, третичные и четвертичные соединения аммония и катионные фосфолипиды, анионных поверхностно-активных веществ, включая соли жирных кислот, лактилаты, особенно стеароиллактат натрия и/или кальция, алкилсульфаты, алкилсульфонаты, латанол и анионные фосфолипиды, такие, как фосфатидилсерин, цвиттер-ионных поверхностно-активных веществ, включая цвиттер-ионные фосфолипиды, такие, как фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин, или их смесей, причем наиболее предпочтительно поверхностно-активные вещества или их смеси являются неионными.

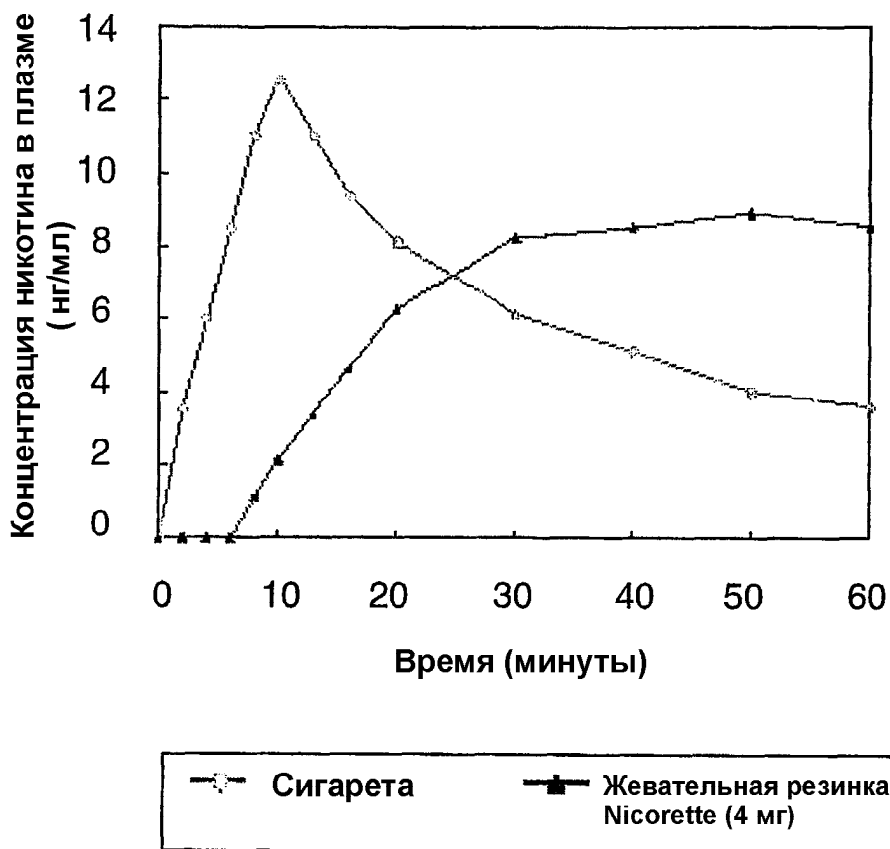
49. Жидкая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-20 для использования в терапии.

50. Жидкая фармацевтическая композиция по п.49, где терапия представляет собой лечение заболевания, выбираемого из группы, состоящей из пристрастия к табаку или никотину, болезни Альцгеймера, болезни Крона, болезни Паркинсона, синдрома Туретта, язвенного колита; и регулирования веса.

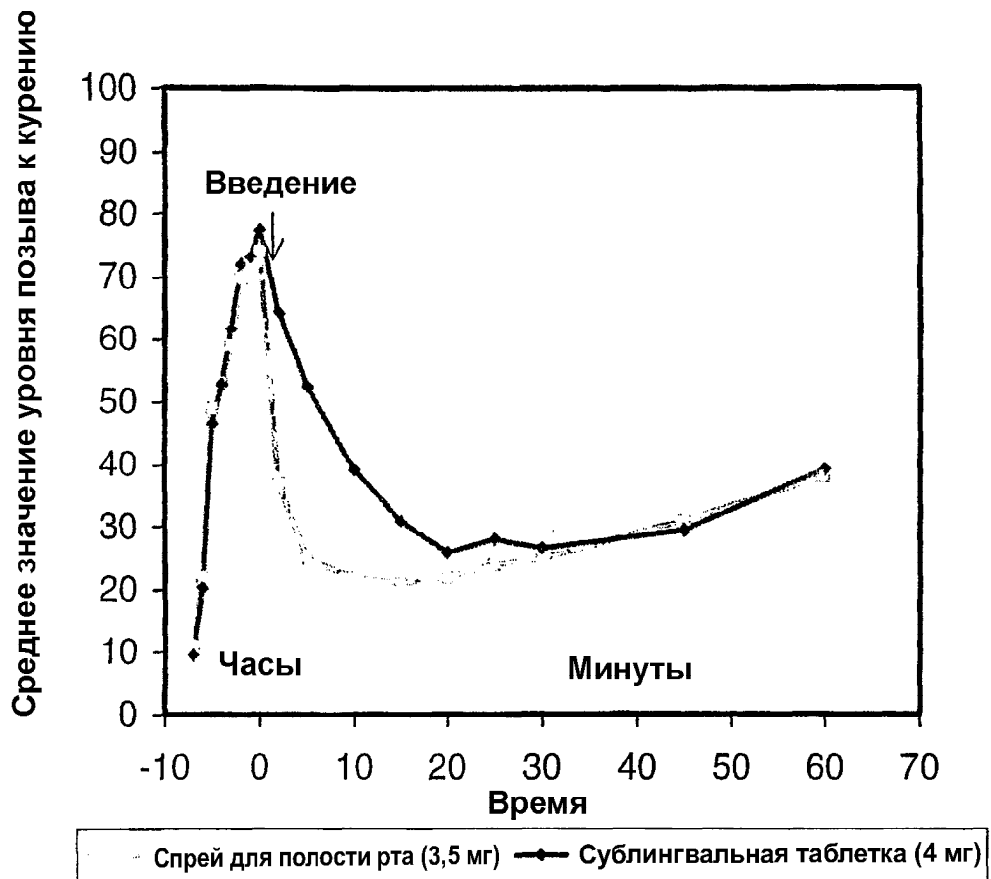
51. Применение никотина в любой форме для получения жидкой фармацевтической композиции по любому из пп.1-20 для лечения заболевания, выбираемого из группы, состоящей из пристрастия к табаку или никотину, болезни Альцгеймера, болезни Крона, болезни Паркинсона, синдрома Туретта, язвенного колита; и регулирования веса.



ФИГ. 2



ФИГ. 3



Фиг. 4