



(51) МПК

A61K 31/465 (2006.01)

A24F 47/00 (2006.01)

A61M 15/06 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/465 (2006.01); A24F 47/00 (2006.01); A61M 15/06 (2006.01); A61K 9/08 (2006.01); A61K 47/10 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015110686, 23.08.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.08.2013

Дата регистрации:
26.07.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.08.2012 GB 1215273.2

(43) Дата публикации заявки: 20.10.2016 Бюл. № 29

(45) Опубликовано: 26.07.2018 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 30.03.2015

(86) Заявка РСТ:
GB 2013/052231 (23.08.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/033437 (06.03.2014)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

ХЕРН Алекс (GB),
ЛОУ Стюарт Бхимсен (GB),
ГУПТА Ритика (GB),
МОЙЗЕС Крис (GB)

(73) Патентообладатель(и):

КАЙНД КОНСЬЮМЕР ЛИМИТЕД (GB)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2004/002520 A1, 01.01.2004. WO
2010/073018 A1, 01.07.2010. WO 2009/135729
A2, 12.11.2009. Bullen C, et al, Effect of an
electronic nicotine delivery device (e cigarette)
on desire to smoke and withdrawal, user
preferences and nicotine delivery: randomised
cross-over trial., Tob Control. 2010 Apr;19(2):98-
103. doi: 10.1136/tc.2009.031567. (см. прод.)

(54) НИКОТИНОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине. Описана ингалируемая композиция, включающая: никотин или его фармацевтически приемлемое производное или его соль; газ-вытеснитель; одноатомный спирт; и гликоль и/или гликольэфир, при этом отношение одноатомный спирт:гликоль или гликольэфир по массе находится в пределах от 3:1 до 1:1. Композиция,

которую вводят посредством пероральной ингаляции, способна имитировать фармакокинетический профиль обычной сигареты, поэтому является особенно эффективной для использования в никотинзаместительной терапии. 6 н. и 28 з.п. ф-лы, 4 ил., 7 табл.

(56) (продолжение):

[найдено 2017.11.27]. Найдено из Интернет: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378585>.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/465 (2006.01)
A24F 47/00 (2006.01)
A61M 15/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/465 (2006.01); *A24F 47/00* (2006.01); *A61M 15/06* (2006.01); *A61K 9/08* (2006.01); *A61K 47/10* (2006.01)

(21)(22) Application: **2015110686, 23.08.2013**

(24) Effective date for property rights:
23.08.2013

Registration date:
26.07.2018

Priority:

(30) Convention priority:
28.08.2012 GB 1215273.2

(43) Application published: **20.10.2016** Bull. № **29**(45) Date of publication: **26.07.2018** Bull. № **21**(85) Commencement of national phase: **30.03.2015**

(86) PCT application:
GB 2013/052231 (23.08.2013)

(87) PCT publication:
WO 2014/033437 (06.03.2014)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**KHERN Aleks (GB),
LOU Styuart Bkhimsen (GB),
GUPTA Ritika (GB),
MOJZES Kris (GB)**

(73) Proprietor(s):

KAJND KONSYUMER LIMITED (GB)

(54) NICOTINE COMPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: inhalable composition comprising:
nicotine or a pharmaceutically acceptable derivative
thereof or a salt thereof; propellant gas; monohydric
alcohol; and glycol and / or glycol ether, wherein the
ratio of monohydric alcohol: glycol or glycol ether by
weight is in the range of 3:1 to 1:1.

EFFECT: composition administered by oral
inhalation is capable of mimicking the pharmacokinetic
profile of a conventional cigarette, and is therefore
particularly effective for use in nicotine replacement
therapy.

34 cl, 4 dwg, 7 tbl

Изобретение относится к ингалируемой композиции, включающей никотин, способу ее производства и искусственным сигаретам, содержащим ингалируемую композицию.

Курение табака - это вызывающий привыкание процесс, связанный с чувством удовольствия, вызванным никотином, и усиленный привычками и ритуалами курильщика. Комбинация данных свойств затрудняет отказ от курения, несмотря на многочисленные неблагоприятные воздействия угарного газа, смолы и других продуктов сгорания табака на здоровье. Опасными для здоровья являются побочные продукты табачного дыма, а не сам никотин.

На настоящий момент на рынке существует значительное число средств, помогающих отказаться от курения, таких как никотиновые пластыри, никотиновые жевательные резинки, никотиновые картриджи и никотиновые ингаляторы. Данные средства пытаются повысить уровень никотина в крови, обусловленного табачным дымом, без связанных с ним опасных побочных продуктов, тем не менее, они мало направлены на преодоление привычки к курению сигарет. Более того, детальный анализ результативности вышеупомянутых средств по борьбе с курением выявил широкие различия в эффектах с точки зрения скорости доставки, концентрации, сохранения эффекта и биологической доступности (Hukkanen et al., Pharmacol. Rev., 2005, 57, 79). Соответственно, так как данные средства не обеспечивают фармакокинетического профиля, сходного с профилем обычной сигареты, их применение в качестве никотинзаместительной терапии (NRT) или в качестве альтернативы «развлекательному курению» обычных сигарет сильно ограничено.

WO 2011/095781 описывает прибор, имитирующий курение, включающий фильтрующую коробку, содержащую никотиновую композицию и многоразовый ингалятор в форме сигареты. GB 1528391 описывает композицию, включающую никотин или никотиновую соль, растворитель для их растворения, ароматизатор и газ-вытеснитель.

WO 2006/004646 описывает ингалируемую никотиновую композицию, включающую свободное никотиновое основание с органической кислотой, гидрофторалкан (HFA) и, если требуется, еще один растворитель. Тем не менее, ни одна из данных композиций не предоставляет пользователю фармакокинетического профиля, сходного с профилем обычной сигареты. US 2009/005423 описывает применение никотиновой композиции, направленной на имитацию концентрации никотина в плазме, образующейся при курении обычной сигареты, а именно быстрого, явно выраженного пика в концентрации после применения композиции к слизистой оболочке полости рта. Тем не менее, пик, обеспечиваемый данной композицией, появляется в более короткий срок, а также разлагается быстрее, чем пик, обычно наблюдаемый в результате традиционного курения сигареты.

Настоящее изобретение стремится решить, по меньшей мере, некоторые задачи, связанные с известным уровнем техники или, по меньшей мере, обеспечить коммерчески приемлемое альтернативное решение этой задачи.

В первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает ингалируемую композицию, включающую:

никотин или фармацевтически приемлемое производное или его соль;

газ-вытеснитель;

одноатомный спирт: и

гликоль и/или гликольэфир,

отличающуюся тем, что отношение одноатомного спирта к гликолю и/или гликольэфиру по массе равно 6:1 или 1:1.

Каждый аспект или вариант осуществления, как определено в данном документе, может быть совмещен с любым другим аспектом(ами) или вариантом(ами) осуществления, за исключением когда указано обратное. В частности, каждое свойство, отмеченное как предпочтительное или преимущественное, может быть совмещено с любым другим свойством или свойствами, отмеченными как предпочтительные или преимущественные. Понятие «диаметр», используемое в данном документе, относится к самому большому измерению капли. Диаметры капли, относящиеся к данному документу, могут быть измерены с использованием инструмента Malvern Spraytec.

Понятие «Dv 10», используемое в данном документе, относится к диаметру капли так, что не более 10% объема капель в композиции имеют более маленький диаметр. Понятие «Dv 50», используемое в данном документе, относится к диаметру капли так, что не более 50% объема капель в композиции имеют более маленький диаметр. Понятие «Dv 90», используемое в данном документе, относится к диаметру капли так, что не более 90% объема капель в композиции имеют более маленький диаметр. Значения Dv10, Dv50 и Dv90 могут быть определены с использованием инструмента Malvern Spraytec.

Понятие «свободное никотиновое основание», используемое в данном документе, относится к форме никотина, преобладающей при высоких значениях pH, например, при уровне pH выше 7.

Понятие «C_{max}», используемое в данном документе, относится к максимально измеренной концентрации соединения, в данном случае никотина, в кровотоке исследуемого объекта.

Понятие «t_{max}», используемое в данном документе, относится ко времени, требующемуся для достижения C_{max} при введении соединения.

При введении элементов раскрытия настоящего изобретения или его предпочтительного(ых) варианта(ов) осуществления, предполагается, что понятия «содержащий», «включающий» и «имеющий» являются собирающими и обозначают наличие дополнительных элементов, отличных от перечисленных элементов.

Композиция настоящего изобретения может быть доставлена к пользователю посредством пероральной ингаляции. Соответственно, она является эффективной при использовании в никотин никотинзаместительной терапии (NRT) или в качестве альтернативы «развлекательному курению» обычных сигарет, так как она имитирует некоторые привычки курильщика.

И в обычных, и в электронных сигаретах для того, чтобы никотин был доставлен пользователю посредством ингаляции, его нужно нагреть (что приводит к горению в случае обычной сигареты или парообразованию в случае электронной сигареты). Данное нагревание приводит к образованию опасных для здоровья побочных продуктов, таких как альдегиды, кетоны, нитрозамины и тяжелые металлы, которые затем также попадают к пользователю через ингаляцию. В отличие от описанных выше сигарет, композиция настоящего изобретения может быть доставлена пользователю посредством ингаляции без нагревания, что означает, что уровень опасных для здоровья частиц, попавших к пользователю, значительно снижен. Более того, отсутствие этапа нагревания является преимущественным, так как не возникает необходимости в источнике электроэнергии, такого как батарейки (в случае электронной сигареты) или средства зажигания, такого как спички (в случае обычной сигареты).

Гликоль и/или гликольэфир способствует растворению никотина или фармацевтически приемлемого производного или его соли в композиции. Это позволяет избежать

выпадения никотина в осадок (или других добавок, таких как сахарин, если имеется) в композиции, что может вызвать раздражение при попадании к пользователю. В дополнение, наличие гликоля и/или гликольэфир уменьшает разложение никотина, происходящее с течением времени, и тем самым увеличивает длительную стабильность или срок годности при хранении композиции. Например, хроматографический анализ композиции в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения после шести месяцев хранения при 40°C и 75% относительной влажности может обнаружить следующее относительное содержание фракций примесей: анабазин не более 0,3% площади; анатабин не более 0,3% площади; β -никотирин не более 0,3% площади; котинин не более 0,3% площади; миосмин не более 0,3% площади; никотин н-оксид не более 0,3% площади; норникотин не более 0,3% площади. Данные ограничения примесей находятся в пределах спецификаций Европейской Фармакопеи для исходного материала никотина, что указывает на удовлетворительные характеристики разложения композиции в течение срока действия композиции. Несмотря на это, Европейскую Фармакопею не следует считать каким-либо образом ограничивающей допускаемые пределы примесей, заявленных в данном изобретении.

Одноатомный спирт имеет более низкую вязкость, чем гликоль или гликольэфир. Соответственно, композиция может образовывать капли меньшего диаметра по сравнению с композициями, в которых отсутствует одноатомный спирт. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что отношение одноатомного спирта к гликолю или гликольэфир, указанное выше, приводит к образованию композиции с желаемой комбинацией длительной стабильности (например, композиция сохраняется в одной фазе, по меньшей мере, в течение недели при температуре 2-40°C) и маленького размера капель.

Преимущественно, когда никотиновая композиция, имеющая такое отношение однофункциональный спирт:гликоль или гликольэфир попадает к пользователю посредством обычного герметичного ингалятора с измерением дозы (pMDI), композиция доставляется в форме капель, некоторые из которых (такие как, например, по меньшей мере, 10% по объему) имеют диаметр менее 10 мкм, обычно менее 5 мкм. Обычно большинство (такие как, например, по меньшей мере, 50% по объему) капель имеют диаметр менее 5 мкм, обычно в основном все (такие как, например, по меньшей мере, 90% по объему или даже, по меньшей мере, 95% по объему) капли имеют диаметр менее 5 мкм. Преимущественно, при введении пользователю капли размером менее 10 мкм имеют тенденцию осаживаться скорее в легких, а не, например, в ротоглотке.

Соответственно, по меньшей мере, некоторое количество (такие как, например, по меньшей мере, 10% по массе), обычно в основном весь (такие как, например, по меньшей мере, 90% по массе) никотин попадает в поток крови через легочный путь. Это означает, что при вдыхании композиции через рот она легче имитирует фармакокинетический профиль обычной сигареты по сравнению с никотиновыми композициями из известного уровня техники. Так как композицию можно вводить только посредством пероральной ингаляции, и она способна имитировать фармакокинетический профиль обычной сигареты, композиция является особенно эффективной для использования в никотинзаместительной терапии (NRT) или в качестве альтернативы «развлекательному курению» обычных сигарет.

Обычно, по меньшей мере, некоторые (такие как, по меньшей мере, 10% по объему) капли имеют размер от 0,5 до 3 мкм. Такие капли могут осаживаться глубоко в легком, и, следовательно, они в особенности склонны к попаданию в кровоток через легочный путь. Обычно, по меньшей мере, некоторые (такие как, по меньшей мере, 10% по объему)

капли имеют диаметр от 0,4 до 0,5 мкм. Такие капли в особенности могут имитировать фармакокинетический профиль обычной сигареты, так как средний диаметр частиц в дыме обычной сигареты находится в пределах от 0,4 до 0,5 мкм.

В отличие от композиций известного уровня техники композиция в настоящем изобретении способна образовывать капли маленького диаметра без использования органических кислот. Соответственно, снижается уровень раздражения от композиций, ощущаемого пользователем.

Когда композиция из настоящего изобретения попадает к пользователю через одну из искусственных сигарет, описанных ниже, капли могут проявлять следующий профиль размера капель:

Dv 90 или менее 20 мкм, обычно менее 5 мкм, чаще всего менее 3 мкм, чаще всего даже менее 2,9 мкм, и/или

Dv 50 или менее 6 мкм, обычно менее 0,8 мкм, чаще всего менее 0,7 мкм, чаще всего даже менее 0,6 мкм, и/или

Dv 10 или менее 2 мкм, обычно менее 0,3 мкм, чаще всего менее 0,25 мкм, чаще всего даже менее 0,2 мкм.

Данный специфический профиль размера частиц похож на профиль размера частиц сигаретного дыма. Соответственно, фармакокинетический профиль доставленной композиции близко напоминает профиль обычной сигареты. В частности, доставка композиции пользователю приводит к образованию обширного пика с высокой концентрацией никотина и коротким $t_{\max}$, т.е. временем от первой ингаляции до максимального уровня никотина в плазме. В результате композиция является высокоэффективной для использования в никотинзаместительной терапии (NRT) или в качестве альтернативы «развлекательному курению» обычных сигарет.

Подводя итоги, композиция из первого аспекта настоящего изобретения является, в числе прочего, стабильной, вызывает незначительное раздражение у пользователя, способна имитировать фармакокинетический профиль обычной сигареты, может быть доставлена пользователю посредством пероральной ингаляции и без нагревания и в результате приводит к попаданию в пользователя менее опасных для здоровья частиц по сравнению с обычной сигаретой или электронной сигаретой.

Может быть использован любой подходящий источник никотина. Например, никотин может быть свободным никотиновым основанием, никотиновым производным и/или никотиновой солью. В том случае, когда используют свободное никотиновое основание, его можно использовать в жидкой форме. В том случае, когда используют никотиновую соль, ее можно использовать в форме раствора. Приемлемые никотиновые соли включают соли, образованные от следующих кислот: уксусной, пропионовой, 1,2-масляной, метилмасляной, валериановой, лауриновой, пальмитиновой, винной, лимонной, яблочной, щавелевой, бензойной, альгиновой, хлористоводородной, платинохлористоводородной, кремневольфрамовой, пировиноградной, глутаминовой и аспарагиновой. Также можно использовать другие никотиновые соли, такие как никотин битартрат дегидрат. Также можно использовать смеси двух или более никотиновых солей. Никотиновые соли могут быть инкапсулированы в липосомы. Такая инкапсуляция может привести к дальнейшему увеличению концентрации никотина в композиции без выпадения никотина в осадок.

Как отмечалось выше, массовое отношение одноатомный спирт:гликоль или гликольэфир приводит к комбинации стабильности и желаемого профиля размера частиц. Предпочтительно массовое отношение одноатомный спирт:гликоль или гликольэфир находится в пределах от 5:1 до 1,5:1, предпочтительно 4:1 до 2:1, более

предпочтительно 3:1 до 2,5:1, даже более предпочтительно 2,8:1.

Гликоль и/или гликольэфир можно выбрать из пропиленгликоля, полипропиленгликоля и полиэтиленгликоля (PEG) или комбинаций двух или более из них. Подходящие полиэтиленгликоли могут иметь молекулярную массу менее 20000 г/моль. Пример подходящего полиэтиленгликоля это PEG 400. Предпочтительно гликолем или гликольэфиром является пропиленгликоль. Пропиленгликоль обеспечивает композицию с особенно предпочтительным профилем размера частиц, а также обеспечивает улучшенную сольватацию вспомогательных веществ и уменьшает разложение вспомогательных веществ. Предпочтительно композиция содержит от 0,1 до 2% по массе пропиленгликоля, предпочтительно от 0,1 до 1% по массе, более предпочтительно от 0,2 до 0,5% по массе, даже более предпочтительно от 0,25 до 0,4% по массе, и даже еще более предпочтительно около 0,34% по массе на основе общей массы композиции.

Предпочтительно одноатомным спиртом является этанол. Этанол имеет особенно низкую вязкость по сравнению с гликолем или гликольэфиром и, следовательно, является особенно эффективным при обеспечении образования капель композиции маленького диаметра. В дополнение этанол является дешевым, относительно безвредным и легкодоступным растворителем. Предпочтительно композиция содержит от 0,5 до 1,5% по массе этанола, предпочтительно от 0,7 до 1,3% по массе, более предпочтительно от 0,9 до 1% по массе, даже более предпочтительно около 0,95% по массе на основе общей массы композиции.

Предпочтительно композиция далее содержит агонист рецептора горького вкуса человека TAS2R. Использование агониста рецептора горького вкуса человека TAS2R вызывает бронходилатацию, что приводит к уменьшению кашля, связанного с доставкой композиции. Соответственно, пользователь способен лучше переносить композицию, так как она вызывает очень незначительное раздражение.

Агонист рецептора горького вкуса человека TAS2R может быть природным соединением или синтетическим соединением. Примеры приемлемых природных соединений включают абсинтин, алоин, амарогентин, андрографолид, арборесцин, арглабин, артеморин, камфору, каскариллин, кнущин, криполид, этилпиразин, фалкариндиол, хелицин, изомеры хумуллона, лимонин, носкарпин папаверин, партенолид, квассин, синигрин и тиамин. Примеры приемлемых синтетических соединений включают ацесульфам калия, бензоин, карисопродол, хлорокин, хромолин, дапсон, денатониум бензоат, диметил тиоформамид, дифенгидрамин, дивинилсульфоксид, фамотидин, сахарин, бензоат натрия и цикламат натрия.

Предпочтительно агонистом рецептора горького вкуса человека TAS2R является сахарин. Сахарин является особенно эффективным в качестве агониста рецептора горького вкуса человека TAS2R, может быть легко растворен в композиции, легкодоступен и обеспечивает композицию с желаемым вкусовым профилем. Предпочтительно отношение никотина или фармацевтически приемлемого производного никотина или его соли к сахарину по массе находится в пределах от 12:1 до 5,5:1, предпочтительно от 11:1 до 6:1, более предпочтительно от 10:1 до 7:1, даже предпочтительно от 9,5:1 до 8:1, даже более предпочтительно около 8,75:1. Более низкие уровни сахараина приводят к композиции с неприемлемой переносимостью. Более высокие уровни сахараина приводят к приемлемой переносимости, но нежелательны, так как это может приводить к образованию осадка сахараина в композиции, что может вызывать раздражение, когда композицию вводят пользователю, или закупорку, когда композицию вводят в искусственную сигарету. Такие отношения также обеспечивают

композицию с оптимизированным вкусовым профилем.

Газ-вытеснитель может являться гидрофторуглеродом, предпочтительно гидрофторалканом, даже более предпочтительно 1,1,2,2-тетрафторэтаном (HFA-134a) или 1,1,1,2,3,3-гептафторпропаном (HFC-227). Данные соединения являются особенно эффективными в качестве газов-вытеснителей и не имеют побочных эффектов на организм. Композиция может содержать, по меньшей мере, 60% по массе газа-вытеснителя, предпочтительно от 90 до 99,5% по массе, предпочтительно от 96 до 99% по массе, более предпочтительно от 98 до 99% по массе на основе общей массы композиции. Газ-вытеснитель предпочтительно является сжиженным.

Композиция может далее содержать ароматическую добавку. Никотин имеет горький длительный вкус, который часто вызывает ощущение жжения. Использование ароматической добавки может маскировать данный вкус. Подходящие ароматические добавки включают в себя ароматические добавки, которые обычно добавляют к табачной продукции. Примеры включают каротеноидные соединения, алкенолы, альдегиды, сложные эфиры и дельта-лактоновые вкусовые составляющие. Приемлемые каротеноидные соединения включают бета ионон, альфа ионон, бета-дамаскон, бета-дамаскенон, оксо-эдулан I, оксо-эдулан II, теаспирон, 4-оксо-бета-ионон, 3-оксо-альфа-ионон, дигидроактинодиолид, 4-оксоизофорон, сафранал, бета-циклоцитрал.

Приемлемые алкенолы включают C4-C10 алкенолы, предпочтительно C5-C8 алкенолы.

Специфические примеры включают цис-2-пентен-1-ол, цис-2-гексен-1-ол, транс-2-гексен-1-ол, транс-2-гексен-1-ол, цис-3-гексен-1-ол, транс-3-гексен-1-ол, транс-2-гептен-1-ол, цис-3-гептен-1-ол, транс-3-гептен-1-ол, цис-4-гептен-1-ол, транс-2-октен-1-ол, цис-3-октен-1-ол, цис-5-октен-1-ол, 1-октен-3-ол и 3-октен-2-ол. Приемлемые альдегиды включают бензальдегид, глюкозу и коричный альдегид. Приемлемые сложные эфиры включают аллил гексаноат, бензил ацетат, борнил ацетат, бутил бутират, этил бутират, этил гексаноат, этил циннамат, этил формиат, этил гептаноат, этил изовалериат, этил лактат, этил нонаноат, этил валерат, геранил ацетат, геранил бутират, изобутил ацетат, изобутил формиат, изоамил ацетат, изопропил ацетат, линалил ацетат, линалил бутират, линалил формиат, метил ацетат, метил антранилат, метил бензоат, метил бензил ацетат, метил бутират, метил циннамат, метил пентаноат, метил фенил ацетат, метил салицила (масло винтергрена), нонил каприлат, октил ацетат, октил бутират, амилацетат (пентил ацетат), пентил гексаноат, пентил пентаноат, пропил этаноат, пропил изобутират, терпенил бутират, этил формиат, этил ацетат, этил пропионат, этил бутират, этил валерат, этил гексаноат, этил гептаноат, этил октаноат, этил деканоат, этил додеканоеат, этил мирилат, этил пальмитат. Приемлемые дельта-лактоновые вкусовые составляющие включают дельта-гексалактон, дельта-окталактон, дельта-ноналактон, дельта-декалактон, дельта-ундекалактон, дельта-додекалактон, лактон массои, лактон жасмина и 6-пентил-альфа-пирон. Вкусовые составляющие могут служить для маскировки неприятного вкуса никотина.

Вкусовая добавка предпочтительно является ментолом и/или ванилином. Наличие ментола вместе с сахаринем снижает раздражение, ощущаемое пользователем.

Предпочтительно композиция содержит до 0,1% по массе ментола, предпочтительно от 0,01% по массе до 0,08% по массе, более предпочтительно от 0,02% по массе до 0,06% по массе, даже более предпочтительно от 0,03% по массе до 0,05% по массе, даже еще более предпочтительно около 0,04% по массе на основе общей массы композиции.

Композиция может содержать от 0,001% по массе до 0,045% по массе никотина или его фармацевтически приемлемое производное или его соль, предпочтительно от 0,01% по массе до 0,045% по массе, более предпочтительно от 0,015% до 0,04% по массе, даже

более предпочтительно от 0,02% по массе до 0,035% по массе, даже еще более предпочтительно от 0,025% по массе до 0,03% по массе, самое предпочтительное около 0,028% по массе на основе общей массы композиции. Такая композиция обеспечивает эффекты сопоставимые со «слабой» никотиновой сигаретой.

- 5 Композиция может содержать от 0,04% по массе до 0,07% по массе никотина или его фармацевтически приемлемого производного или его соли, предпочтительно от 0,045% по массе до 0,065% по массе, более предпочтительно от 0,05% по массе до 0,06% по массе, даже более предпочтительно от 0,054% по массе до 0,058% по массе, даже еще более предпочтительно около 0,056% по массе на основе общей массы композиции.
- 10 Такая композиция обеспечивает эффекты сопоставимые с никотиновой сигаретой «средней силы».

- Композиция может содержать от 0,065% по массе до 0,1% по массе никотина или его фармацевтически приемлемого производного или его соли, предпочтительно от 0,07% по массе до 0,095% по массе, более предпочтительно от 0,075% по массе до 0,09% по массе, даже более предпочтительно от 0,08% по массе до 0,088% по массе, даже еще более предпочтительно около 0,084% по массе на основе общей массы композиции. Такая композиция обеспечивает эффекты сопоставимые с «крепкой» никотиновой сигаретой.
- 15

- Особенно предпочтительная композиция содержит на основе общей массы композиции:
- 20

от 0,03 до 0,05% по массе ментола, предпочтительно около 0,04% по массе, от 0,25 до 0,4% по массе пропиленгликоля, предпочтительно около 0,34% по массе, от 0,9 до 1% по массе этанола, предпочтительно около 0,95% по массе, сахарин и

- 25 либо:

- (i) от 0,025% по массе до 0,03% по массе никотина или его фармацевтически пригодного производного или его соли, предпочтительно около 0,028% по массе, или
- (ii) от 0,054% по массе до 0,058% по массе никотина или его фармацевтически пригодного производного или его соли, предпочтительно около 0,056% по массе, или
- 30 (iii) от 0,08% по массе до 0,088% по массе никотина или его фармацевтически пригодного производного или его соли, предпочтительно около 0,084% по массе, в оптимальном соотношении с HFA-134a, где отношение никотина к сахарину по массе находится в пределах от 9,5:1 до 8:1, предпочтительно около 8,75:1. Такая композиция проявляет особенно предпочтительную комбинацию описанных выше
- 35 преимуществ.

- Предпочтительно общее количество растворителя, т.е. общее количество однофункционального спирта и гликоля и/или гликольэфира, составляет менее 35% по массе, предпочтительно менее 6% по массе, более предпочтительно от 0,1% по массе до 2,5% по массе на основе общей массы композиции. Снижение общего количества
- 40 растворителя в композиции снижает ее вязкость, что означает, что она лучше образует капли желаемых размеров.

- Предпочтительно композиция содержит менее 0,1% по массе никотиновой кислоты, более предпочтительно менее 0,005% по массе, даже более предпочтительно менее 0,001% по массе никотиновой кислоты на основе общей массы композиции. Более
- 45 предпочтительно в основном композиция не содержит никотиновой кислоты. Наличие никотиновой кислоты может приводить к образованию осадка в композиции.

Композиции в первом аспекте могут «состоять из» компонентов, перечисленных выше. Композиции в первом аспекте могут «состоять из» компонентов, перечисленных

выше, вместе с любыми неизбежными примесями.

Во втором аспекте настоящее изобретение обеспечивает герметичный контейнер, содержащий композицию из первого аспекта.

Герметичный контейнер из второго аспекта настоящего изобретения можно использовать для проникновения газового потока никотиновой композиции из первого аспекта в пользователя. Например, герметичный контейнер может быть снабжен средством для доставки содержимого контейнера в легкие пользователя. Данное средство может иметь форму кнопки, защелки или клапана, активируемого дыханием. Герметичный контейнер можно использовать для доставки пользователю неограниченной дозы никотина. Это может быть преимущественным по сравнению со способами NRT из известного уровня техники, такими как стандартные ингаляторы, назальные спреи, леденцы и пластыри, находящиеся в настоящее время на рынке, потому что это может обеспечить независимость в регулировании замещения никотина, так как пользователь может регулировать количество композиционного никотина, которое он или она хочет вдохнуть. В дополнение герметичный контейнер можно использовать в качестве альтернативы «развлекательному курению» обычных сигарет.

Герметичный контейнер настоящего изобретения можно использовать для проникновения композиции в пользователя без потребности в отдельном источнике электроэнергии. Например, композиция может быть выпущена без использования нагревания субстратов, горения материала или электрического тока с питанием от батареи. Как было описано выше, это может приводить к снижению уровня опасных для здоровья побочных продуктов, попавших в пользователя.

Герметичный контейнер из настоящего изобретения может принимать форму герметичного баллона, например, герметичного алюминиевого баллона. Баллон может быть пригодным для вторичного или многократного использования. Баллон может быть повторно наполнен по требованию посредством торгового автомата или из большего контейнера, содержащего желаемую композицию под большим градиентом давления. В одном варианте осуществления баллон является AW5052 алюминиевым баллоном.

Герметичный контейнер может быть искусственной сигаретой.

Герметичный контейнер может распылять композицию в виде смеси капель в виде аэрозоля. Предпочтительно, смесь имеет распределение размеров частиц сходное с распределением в сигаретном дыме. Смесь может иметь вид пара или дыма.

Герметичный контейнер может быть герметизирован под давлением от 3×10^5 Па до $1,5 \times 10^7$ Па, предпочтительно от 5×10^5 Па до 2×10^6 Па, более предпочтительно от $5,5 \times 10^5$ Па до 1×10^6 Па, даже более предпочтительно около 6×10^5 Па.

Герметичный контейнер можно использовать для повторного заполнения искусственной сигареты, в частности, искусственной сигареты из третьего аспекта настоящего изобретения, описанного ниже.

Содержимое герметичного контейнера может включать от 16 до 18 мг никотина, предпочтительно около 17,18 мг никотина; от 7 до 9 мг ментола, предпочтительно около 8,176 мг ментола; от 1 до 3 мг сахараина, предпочтительно около 1,963 мг сахараина; от 68 до 72 пропиленгликоля, предпочтительно около 69,5 мг пропиленгликоля; от 190 до 200 мг этанола, предпочтительно около 194,2 мг этанола и от 18 до 22 мг HFA-134a, предпочтительно около 20,15 мг HFA-134a. В соответствии с другим вариантом содержимое герметичного контейнера может включать от 10 до 12 мг никотина, предпочтительно около 11,45 мг никотина; от 7 до 9 мг ментола, предпочтительно

около 8,176 мг ментола; от 1,1 до 1,4 мг сахараина, предпочтительно около 1,288 мг сахараина; от 68 до 72 мг пропиленгликоля, предпочтительно около 69,5 мг пропиленгликоля; от 190 до 200 мг этанола, предпочтительно около 194,2 мг этанола, от 18 до 22 мг HFA-134a, предпочтительно около 20,16 мг HFA-134a. В соответствии с другим вариантом содержимое герметичного контейнера может включать от 5 до 7 мг никотина, предпочтительно около 5,73 мг никотина; от 7 до 9 мг ментола, предпочтительно около 8,176 мг ментола; от 0,5 до 0,8 мг сахараина, предпочтительно около 0,654 мг сахараина; от 68 до 72 мг пропиленгликоля, предпочтительно около 69,5 мг пропиленгликоля; от 190 до 200 мг этанола, предпочтительно около 194,2 мг этанола, от 18 до 22 мг HFA-134a, предпочтительно около 20,16 мг HFA-134a. В соответствии с другим вариантом содержимое герметичного контейнера может включать от 7 до 9 мг ментола, предпочтительно около 8,176 мг ментола; от 0,1 до 0,3 мг сахараина, предпочтительно около 0,204 мг сахараина; от 68 до 72 мг пропиленгликоля, предпочтительно около 69,5 мг пропиленгликоля; от 190 до 200 мг этанола, предпочтительно около 194,2 мг этанола, от 18 до 22 мг HFA-134a, предпочтительно около 20,17 мг HFA-134a.

Герметичный контейнер можно использовать для повторного заполнения искусственной сигареты. Такой контейнер для перезарядки может содержать от 0,6 до 0,7 мг никотина, предпочтительно около 0,672 мг никотина; от 0,2 до 0,4 мг ментола, предпочтительно около 0,32 мг ментола; от 0,07 до 0,09 мг сахараина, предпочтительно около 0,077 мг сахараина; от 2,5 до 2,9 мг пропиленгликоля, предпочтительно около 2,72 мг пропиленгликоля; от 7 до 9 мг этанола, предпочтительно около 7,6 мг этанола, и от 760 до 800 мг HFA-134a, предпочтительно около 788,6 мг HFA-134a. В соответствии с другим вариантом осуществления такой контейнер может содержать от 0,4 до 0,5 мг никотина, предпочтительно около 0,448 мг никотина; от 0,2 до 0,4 мг ментола, предпочтительно около 0,32 мг ментола; от 0,04 до 0,06 мг сахараина, предпочтительно около 0,051 мг сахараина; от 2,5 до 2,9 мг пропиленгликоля, предпочтительно около 2,72 мг пропиленгликоля; от 7 до 9 мг этанола, предпочтительно около 7,6 мг этанола, и от 760 до 800 мг HFA-134a, предпочтительно около 788,9 мг HFA-134a. В соответствии с другим вариантом осуществления каждое новое заполнение может содержать от 0,1 до 0,3 мг никотина, предпочтительно около 0,224 мг никотина; от 0,2 до 0,4 мг ментола, предпочтительно около 0,32 мг ментола; от 0,01 до 0,03 мг сахараина, предпочтительно около 0,026 мг сахараина; от 2,5 до 2,9 мг пропиленгликоля, предпочтительно около 2,72 мг пропиленгликоля; от 7 до 9 мг этанола, предпочтительно около 7,6 мг этанола, и от 760 до 800 мг HFA-134a, предпочтительно около 789,1 мг HFA-134a. В соответствии с другим вариантом осуществления такой контейнер может содержать от 0,2 до 0,4 мг ментола, предпочтительно около 0,32 мг ментола; от 0,007 до 0,009 мг сахараина, предпочтительно около 0,008 мг сахараина; от 2,5 до 2,9 мг пропиленгликоля, предпочтительно около 2,72 мг пропиленгликоля; от 7 до 9 мг этанола, предпочтительно около 7,6 мг этанола, и от 760 до 800 мг HFA-134a, предпочтительно около 789,4 мг HFA-134a.

Никотин в вариантах содержимого герметичного контейнера, описанных выше, конечно, может быть замещен на фармацевтически приемлемое производное или его соль.

В третьем аспекте настоящее изобретение предоставляет прибор, симулирующий сигарету, включающий:

футляр;

герметичный резервуар с ингалируемой композицией внутри футляра;

выпускное отверстие ингалируемой композиции из резервуара и футляра, выпускное отверстие сконфигурировано так, чтобы выбрасывать ингалируемую композицию из резервуара и футляра в форме капель, по меньшей мере, некоторые из капель, имеющие диаметр 10 мкм или менее;

5 выпускной клапан для контроля потока ингалируемой композиции через выпускное отверстие,

где ингалируемая композиция находится в соответствии с первым аспектом.

Например, выпускное отверстие может быть сконфигурировано так, чтобы выбрасывать ингалируемую композицию в форме капель, по меньшей мере, 1% по
10 объему всех капель, имеющих диаметр 10 мкм или менее.

Предпочтительно большинство капель (таких как, например, по меньшей мере, 50% по объему) имеют диаметр 10 мкм или менее, более предпочтительно в основном все капли (такие как, например, по меньшей мере, 90% по объему) имеют диаметр 10 мкм или менее. Предпочтительно, по меньшей мере, некоторые капли (такие как, например,
15 по меньшей мере, 1% по объему) имеют диаметр 5 мкм или менее, предпочтительно большинство капель (таких как, например, по меньшей мере, 50% по объему) имеют диаметр 5 мкм или менее, более предпочтительно в основном все капли (такие как, например, по меньшей мере, 90% по объему) имеют диаметр 5 мкм или менее.

Предпочтительно выпускным клапаном является клапан, активируемый дыханием.

20 Предпочтительно искусственная сигарета также содержит капиллярную пробку, которая проходит от близлежащего к выпускному клапану пространства до резервуара и заполняет, по меньшей мере, 50% объема резервуара, и сконфигурирована так, чтобы привлекать ингалируемую композицию по направлению к выпускному отверстию.

Предпочтительно искусственная сигарета имеет клапан, активируемый дыханием,
25 и футляр имеет два конца - конец с выпускным отверстием и противоположный конец. Искусственная сигарета также содержит:

путь прохождения потока композиции для потока композиции из резервуара по пути прохождения потока и до конца футляра с выпускным отверстием;

30 подвижную диафрагму внутри футляра, определяющую путь прохождения потока воздуха из впускного отверстия для воздуха до выпускного отверстия для воздуха на конце футляра с выпускным отверстием;

перемещающийся клапан с диафрагмой, смещаемый силой смещения в положение, в котором он закрывает путь прохождения потока композиции;

35 где всасывание на конце с выпускным отверстием вызывает образование потока через путь прохождения потока воздуха и обеспечивает градиент давлений на клапане, тем самым поднимая клапан против силы смещения для открытия пути прохождения потока композиции; и

где сила смещения организована так, чтобы закрывать путь прохождения потока композиции, как только прекращается всасывание.

40 Предпочтительно искусственная сигарета имеет клапан, управляемый дыханием, и клапан, активируемый дыханием, являющийся недозирующим клапаном между выпускным отверстием и резервуаром, клапан, активируемый дыханием, включающий путь прохождения потока, проходящий от резервуара до конца с выпускным отверстием, по меньшей мере, некоторый участок пути прохождения потока, являющийся
45 деформирующейся трубкой, и зажимной элемент, который пережимает трубку, когда к прибору не применяют всасывающую силу, и выпускает трубку, чтобы открыть путь прохождения потока, когда к выпускному отверстию применяют всасывание для обеспечения непрерывного потока из резервуара до выпускного отверстия. Данная

искусственная сигарета именуется далее по тексту «искусственная сигарета с запорным клапаном».

Предпочтительно искусственная сигарета также содержит вторично заполняемый клапан в соединении с резервуаром, через который можно вторично заполнить резервуар. Искусственную сигарету можно повторно заполнить из контейнера в соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения.

Предпочтительно размер резервуара, давление внутри резервуара и размер выходного отверстия в самой узкой точке определены так, что когда выходной клапан полностью открыт, резервуар будет опорожнен менее чем через 30 секунд.

Предпочтительно искусственная сигарета сконфигурирована так, чтобы выбрасывать из нее капли композиции, из которых, по меньшей мере, 97% по объему капель имеют диаметр менее 10 мкм, предпочтительно, по меньшей мере, 98% по объему, более предпочтительно, по меньшей мере, 98,5% по объему, даже более предпочтительно, по меньшей мере, 99% по объему. Капли диаметра менее 10 мкм откладываются в легких, что означает, что обеспечивают фармакокинетический профиль, похожий на профиль обычной сигареты.

Предпочтительно искусственная сигарета сконфигурирована так, чтобы выбрасывать из нее капли композиции, имеющие следующий профиль размера:

Dv 90 или менее 20 мкм, предпочтительно менее 5 мкм, более предпочтительно менее 5 мкм, даже более предпочтительно менее 2,9 мкм, и/или

Dv 50 или менее 6 мкм, предпочтительно менее 0,8 мкм, более предпочтительно менее 0,7 мкм, даже более предпочтительно менее 0,6 мкм, и/или

Dv 10 или менее 2 мкм, предпочтительно менее 0,3 мкм, более предпочтительно менее 0,25 мкм, даже более предпочтительно менее 0,2 мкм.

Соответственно в одном варианте осуществления искусственная сигарета сконфигурирована так, чтобы выбрасывать капли со следующим профилем размера: Dv 90<20 мкм, Dv 50<6 мкм и Dv 10<2 мкм; предпочтительно со следующим профилем размера: Dv 90<5 мкм, Dv 50<0,8 мкм и Dv 10<0,3 мкм; более предпочтительно со следующим профилем размера: Dv 90<3 мкм, Dv 50<0,7 мкм и Dv 10<0,25 мкм; даже более предпочтительно со следующим профилем размера: Dv 90<2,9 мкм, Dv 50<0,6 мкм и Dv 10<0,2 мкм.

Такой профиль размера похож на профиль обычной сигареты, что означает, что обеспечиваемый фармакокинетический профиль полностью имитирует профиль обычной сигареты.

Искусственная сигарета может обеспечить пользователю артериальную концентрацию никотина $C_{\max}$ вплоть до 15 нг/мл, обычно от 2 до 10 нг/мл или даже 4 до 8 нг/мл.

Значения $C_{\max}$ выше около 2 нг/мл обеспечивают пользователю «головокружение», как то, которое он ощущает при курении обычной сигареты.

Искусственная сигарета может обеспечить данные значения $C_{\max}$ с $t_{\max}$ от 10 секунд до 20 минут, обычно от 5 минут до 15 минут, часто около 12 минут. По сравнению с искусственными сигаретными приборами из настоящего уровня техники, такие $t_{\max}$ значения ближе к значениям, показанным обычными сигаретами. Соответственно настоящее изобретение более близко имитирует фармакокинетический профиль обычной сигареты и, следовательно, является особенно эффективным для использования в NRT или в качестве альтернативы развлекательному курению обычных сигарет.

Предпочтительно искусственная сигарета сконфигурирована так, чтобы выбрасывать из нее композицию со скоростью от 0,5 до 3 литров в минуту. Данная скорость похожа

на скорость, с которой дым выбрасывается из обычной сигареты. Предпочтительно искусственная сигарета сконфигурирована так, чтобы обеспечивать устойчивость к ингаляции от 1 до 7 кПа, предпочтительно около 4 кПа. Данная устойчивость к ингаляции похожа на устойчивость, обеспечиваемую обычной сигаретой. Когда
 5 искусственная сигарета сконфигурирована так, чтобы иметь вышеописанную скорость выброса и/или устойчивость к ингаляции, предпочтительно искусственная сигарета сконфигурирована так, чтобы доставлять никотин к пользователю со скоростью от 0,01 до 0,06 мг/мл. Это меньше чем у обычной сигареты. Тем не менее, так как привычка к курению симитирована посредством вышеописанных скорости выброса и
 10 устойчивости к ингаляции, пользователь будет ощущать тот же самый уровень удовлетворения при более низком уровне вдыхаемого никотина по сравнению с обычными средствами, помогающими отказаться от курения.

В четвертом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ производства композиции из первого аспекта, способ, включающий:

15 изготовление начальной смеси, содержащей многоатомный спирт и гликоль и/или гликольэфир и, если требуется, агонист рецептора горького вкуса человека TAS2R и/или вкусовую добавку, в которой отношение многоатомный спирт:гликоль или гликольэфир по массе находится в пределах от 6:1 до 1:1;

20 добавление никотина или фармацевтически приемлемого производного или его соли к начальной смеси для получения никотинсодержащей смеси; и
 добавление газа-вытеснителя к никотинсодержащей смеси.

Если никотин добавляют до одноатомного спирта, и гликоль и гликольэфир смешаны, тогда происходит выпадение никотина в осадок. Аналогично если композиция содержит другие компоненты, такие как вкусовая добавка или агонист рецептора горького вкуса
 25 человека TAS2R, такие компоненты должны быть полностью смешаны в начальной смеси до добавления никотина для того, чтобы избежать выпадения никотина в осадок. В частности, было найдено, что когда композиция содержит ментол, его нужно полностью растворить в начальной смеси до добавления никотина для того, чтобы избежать выпадения никотина в осадок.

30 Когда композиция содержит агонист рецептора горького вкуса человека TAS2R и/или вкусовую добавку, предпочтительно одноатомный спирт и гликоль или гликольэфир смешивают до добавления агониста рецептора горького вкуса и/или вкусовой добавки. Это позволяет избежать выпадения вкусовой добавки или агониста рецептора горького вкуса в осадок.

35 В пятом аспекте настоящее изобретение обеспечивает композицию, включающую: никотин или его фармацевтически приемлемое производное или его соль; одноатомный спирт; и гликоль и/или гликольэфир, охарактеризованные так, что отношение одноатомный спирт:гликоль или
 40 гликольэфир по массе находится в пределах от 6:1 до 1:1.

Такая композиция может быть использована в качестве промежуточного вещества в производстве композиции из первого аспекта. Предпочтительные дополнительные компоненты, концентрации и отношения из первого аспекта также предпочтительны в третьем аспекте.

45 В шестом аспекте настоящее изобретение обеспечивает искусственную сигарету, сконфигурированную так, чтобы обеспечить пользователю венозную концентрацию никотина $C_{\max}$ до 15 нг/мл и/или с $t_{\max}$ от 10 секунд до 20 минут.

В седьмом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения состояния,

выбранного из никотиновой зависимости и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера или Паркинсона, с использованием первого аспекта настоящего изобретения.

Варианты осуществления из первого аспекта настоящего изобретения могут иметь следующие преимущества по сравнению с известным уровнем техники. Идентичность и относительные концентрации растворителей в композиции оптимизированы для обеспечения улучшенной длительной устойчивости (характеризуется, например, отсутствием осадков или разделения фаз, незначительным образованием побочных продуктов, низкой степенью примесей), а также идентичность и относительные концентрации летучих и нелетучих растворителей в композиции оптимизированы так, чтобы аэрозоль, полученный посредством подходящего способа доставки, осаждался в легких (характеризуется, например, оптимизированным распределением размеров капель/частиц) так, чтобы содержащийся в композиции никотин попадал в поток крови через легочный путь. Более того, концентрация ароматизаторов и агонистов рецептора горького вкуса TAS2R в композиции может быть оптимизирована для улучшения вкусовой привлекательности и переносимости (характеризуется, например, более низким числом случаев с побочными эффектами, такими как кашель и раздражение дыхательных путей/горла, которые могут замедлять эффективную доставку композиции в легкие) так, что пользователь будет склонен в многократному введению композиции в манере курильщика сигарет. При этом композиция также может быть доставлена пользователю посредством прибора, имитирующего сигарету, который эффективно имитирует «чувство» курения. Более того, способ производства и порядок добавления реагентов оптимизирован так, чтобы и никотин, и агонист горького вкуса TAS2R и/или ароматизаторы могли бы быть введены на желаемых уровнях, но с избеганием их выпадения в осадок. Даже более того, композицию можно вводить таким образом, чтобы можно было достигнуть клинических результатов (характеризуются, например, благоприятными значениями тяги к курению и t_{max} , схожими со значениями сигарет) при более низких доставленных дозах никотина по сравнению с дозами, возможными ранее, и режиме дозирования, знакомым курильщику, что таким образом улучшает опыт использования и делает композицию более эффективной в качестве альтернативы горючим табачным продуктам. Дальнейшее преимущество может быть реализовано при использовании композиции в качестве лечения заболеваний.

Настоящее изобретение описано посредством примеров применительно к следующим неограничивающим фигурам:

Фиг. 1 показывает график средних концентраций никотина в плазме артерий с течением времени для субъектов, которым вводили «крепкие», «средние» и «слабые» никотиновые композиции из первого аспекта настоящего изобретения.

Фиг. 2 показывает график среднего VOS значения тяги к курению с течением времени для субъектов, которым вводили «крепкие», «средние» и «слабые» никотиновые композиции из первого аспекта настоящего изобретения.

Фиг. 3 показывает график концентрации никотина в артериях и венах, измеренные с интервалами после ингаляции «крепкой» никотиновой композиции из первого аспекта настоящего изобретения.

Фиг. 4 показывает графики концентрации никотина в артериях и венах, измеренные с интервалами после ингаляции никотиновой композиции «средней силы» из первого аспекта настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Изобретение будет сейчас описано по отношению к следующим неограничивающим

примерам.

Способ производства

Использовали следующие исходные материалы:

Сахарин (Ph. Eur)

5 Пропиленгликоль (EP grade)

Ментол (Ph. Eur.)

Этанол (100% BP, Ph. Eur.)

Никотин (Ph. Eur)

HFA-134a (CPMP 1994)

10 Исходные материалы добавляли в смесительный сосуд в следующем порядке: (i) 5,14 г сахараина, (ii) 227,0 г пропиленгликоля, (iii) 32,5 г ментола и (iv) 774,0 г этанола. Затем смесь перемешивали при 600 оборотах в минуту в течение 15 минут до тех пор, пока ментоловые гранулы полностью не растворились, и не была получена прозрачная жидкость. Затем в смесь добавляли 45,6 г никотина, и перемешивание продолжали при 15 600 оборотах в минуту в течение еще 10 минут. Полученную смесь далее добавляли в сосуд под давлением, через который пропускали HFA 134a. Сосуд герметически закрывали и затем охлаждали до тех пор, пока внутренняя температура не достигла 8-12°C, с этого момента данную температуру сохраняли. Приблизительно 40 кг HFA-134a далее переносили в сосуд перед началом перемешивания при 210 оборотах в минуту. 20 HFA продолжали переносить в сосуд до тех пор, пока не добавили в общей сложности 80 кг, с этого момента смесь перемешивали при 210 оборотах в минуту в течение дальнейших 110 минут. Во время последующего перемешивания, давление контролировали так, чтобы оно не превышало 4,5 Бар, и так чтобы окончательное давление было между 3-4 Бар. После перемешивания смесь была распределена по 25 канистрам.

Варьирование способа при добавлении никотина либо перед добавлением сахараина, либо перед полным растворением ментола привело к выпадению никотина в осадок.

Стабильность

30 При изменении отношения этанол:пропиленгликоль приготовили некоторое количество композиций. Стабильность композиций в различных условиях определяли визуально, и результаты показаны в Таблицах 1 и 2. Композиции с отношениями этанол: пропиленгликоль менее 1:1 разделились на две фазы в течение недели.

Таблица 1						
Данные по стабильности для различных отношений этанол:пропиленгликоль (Образцы 1 и 2 являются сравнительными примерами)						
Наполнитель	Композиция, %, по массе					
	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4	Образец 5	Образец 6
Никотин	0,0840	0,0840	0,0840	0,0840	0,0840	0,0840
Пропиленгликоль	1,7000	1,2750	0,8500	0,5100	0,3400	0,1700
Этанол	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500
Сахарин	0,0096	0,0096	0,0096	0,0096	0,0096	0,0096
Ментол	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400
HFA 134a	97,2164	97,6414	98,0664	98,4064	98,5764	98,7464
В целом	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000
Этанол : пропиленгликоль	0,56:1	0,75:1	1,12:1	1,86:1	2,79:1	5,59:1
Внешний вид при t=0	X	√	√	√	√	√
Внешний вид при t=1 неделя 2-8°C	X	X	√	√	√	√
Внешний вид при t=1 неделя 25°C	X	X	√	√	√	√
Внешний вид при t=1 неделя 40°C	X	X	√	√	√	√
Внешний вид при t=2 недели 2-8°C	X	X	X	√	√	√

Внешний вид при t=2 недели 25°C	X	X	√	√	√	√
Внешний вид при t=2 недели 40°C	X	X	√	√	√	√
√ одна фаза, X - 2 фазы						

Таблица 2										
Данные по стабильности для различных отношений этанол:пропиленгликоль. Понятие «раствор» обозначает, что осадка не наблюдали										
Наполнитель	Композиция, %, по массе									
	Образец 7	Образец 8	Образец 9	Образец 10	Образец 11	Образец 12	Образец 13	Образец 14	Образец 15	Образец 16
Никотин	-	-	-	-	0,0560	0,0560	0,0560	0,0560	0,0560	0,0560
Пропиленгликоль	0,8000	0,8250	0,8500	0,8750	0,8000	0,8250	0,8500	0,8750	0,8500	0,4250
Этанол	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500	0,9500
Ментол	0,0050	0,0050	0,0050	0,0050	0,0050	0,0050	0,0050	0,0050	0,0500	0,0500
Сахарин	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400	0,0058	0,0058
HFA 134a	98,1600	98,1350	98,1100	98,0850	98,1040	98,0790	98,0540	98,0290	98,0882	98,5132
В целом	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000	100,0000
Этанол: пропиленгликоль	1,19	1,15	1,12	1,09	1,19	1,15	1,12	1,09	1,12	2,24
Внешний вид	Раствор	Раствор	Раствор	Раствор	Раствор	Раствор	Раствор	Раствор	Раствор	Раствор

Профиль размера капель

Приготовили следующую композицию:

0,04% по массе ментола,

0,006% по массе сахараина,

0,34% по массе пропиленгликоля,

0,95% по массе этанола,

0,056% по массе никотина,

оставшаяся часть HFA-134a.

Композицию поместили в девять искусственных сигарет с запорным клапаном. Из каждого прибора выпустили 5 доз и для каждого измерили профиль размера капель с использованием прибора Malvern Spraytec. Результаты показаны в Таблице 3 ниже:

Таблица 3		
Профиль размера капель		
	Среднее значение	Стандартное отклонение
Dv 10 (μm)	0,198758	0,010005
Dv 50 (μm)	0,606342	0,094779
Dv 90 (μm)	2,806378	1,063722
% по объему <10 μm	99,02222	0,77704

Примеси

Приготовили следующую композицию:

0,04% по массе ментола,

0,0032% по массе сахараина,

0,34% по массе пропиленгликоля и

0,95% по массе этанола,

0,028% по массе никотина,

оставшаяся часть HFA-134a.

Композицию поместили в контейнер под давлением. Объем примесей в процентах по отношению к концентрации никотина определяли хроматографически во время заполнения и через 6 месяцев. Результаты показаны в Таблице 4 ниже:

Таблица 4	
Данные по стабильности (инвертированные, 40°C/75% RH). N=1, 2 и 3 относятся к различным контейнерам под давлением с одной	

и той же композиционной пробой				
Примесь	Изначально	Т = 6 месяцев		
		N=1	N=2	N=3
Анатабин	0,02%	0,1%	0,1%	0,1%
β-никотинин	Не определено	0,2%	0,2%	0,2%
Котинин	Не определено	0,2%	0,2%	0,2%
Миосмин	0,02%	0,2%	0,2%	0,2%
Никотин-н-оксид	Не определено	0,3%	0,3%	0,3%
Норникотин	Не определено	0,1%	0,1%	0,1%
Анабазин	Не определено	Не определено	Не определено	Не определено

Клинические испытания:

Это было испытание в трех частях для определения безопасности, переносимости и фармакокинетики перорально ингалируемого никотина через искусственную сигарету с запорным клапаном, которая содержала композиции в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения.

Изучали следующие композиции:

(1) «Высокое содержание» никотина: 0,04% по массе ментола, 0,0096% по массе сахараина, 0,34% по массе пропиленгликоля, 0,95% по массе этанола, 0,084% по массе никотина 98,5764% по массе HFA-134a.

(2) «Среднее содержание» никотина: 0,04% по массе ментола, 0,0063% по массе сахараина, 0,34% по массе пропиленгликоля, 0,95% по массе этанола, 0,056% по массе никотина 98,6077% по массе HFA-134a.

(3) «Низкое содержание» никотина: 0,04% по массе ментола, 0,0032% по массе сахараина, 0,34% по массе пропиленгликоля, 0,95% по массе этанола, 0,028% по массе никотина 98,6388% по массе HFA-134a.

В части А оценивали безопасность, переносимость и фармакокинетику в артериях разовой дозы перорально ингалируемой никотиновой композиции через искусственную сигарету с запорным клапаном при трех уровнях дозы. В части В оценивали фармакокинетику в венах разовой дозы перорально ингалируемой никотиновой композиции через искусственную сигарету с запорным клапаном. В части С оценивали безопасность, переносимость и фармакокинетику повторных доз перорально ингалируемой никотиновой композиции через искусственную сигарету с запорным клапаном.

Данное исследование проводили на участниках мужского и женского пола, которые курили, по меньшей мере, 10 произведенных сигарет в день в течение года. Исследование проводили в одном центре в Перте в Австралии на здоровых добровольцах.

Оценку массового обследования проводили до 6 недель перед предполагаемым введением дозы по исследованию и подходящих участников, вовлеченных в исследование, оценивали еще раз для соответствия длительным исследованиям перед запланированным введением дозы в день 1. Все вовлеченные в исследование участники, которые были отстранены от исследования перед введением дозы по исследованию, были заменены.

Для участия в трех частях испытания было запланировано минимальное количество здоровых добровольцев равное шестидесяти (60). Участники не могли участвовать больше чем в одной части испытаний.

Часть А: Это было единичное, слепое, рандомизированное исследование многократная доза-уровень для оценки переносимости и фармакокинетики в артериях перорально ингалируемого никотина через искусственную сигарету с запорным клапаном при трех дозах никотина 0,028% по массе (низкая), 0,056% по массе (средняя)

и 0,084% по массе (высокая). Для данной части исследований требовался забор крови из артерий для исследования скорости доставки в общую систему циркуляции.

Восемнадцать (18) участников были вовлечены в исследование группы А и рандомизированы для получения 2 из 3 уровней дозы через искусственную сигарету с запорным клапаном в один день исследований. Уровень дозы никотина был 0,028% по массе (низкая), 0,056% по массе (средняя) и 0,084% (высокая).

18 участников были рандомизированы по трем группам, каждая из которых содержала 6 участников. Одна группа получала низкую дозу никотина, за которой следовала средняя доза никотина; одна группа получала низкую дозу никотина, за которой следовала высокая доза никотина; и одна группа получала среднюю дозу никотина, за которой следовала высокая доза никотина. Первое введение дозы проходило приблизительно в 8 часов утра, и второе - приблизительно в 1,30 дня. Это было сделано для того, чтобы убедиться, что концентрации циркулирующего никотина от первой дозы достигли исходного уровня посредством экскреции до того, как происходило вдыхание второй дозы. Участники не имели информации о получаемом ими уровне дозы перорально вдыхаемого никотина через искусственную сигарету с запорным клапаном.

В конце части А анализировали данные по фармакокинетике, безопасности и переносимости, полученные из части А, для определения двух из трех изученных уровней доз, подлежащих изучению в части В.

Часть В: это было открытое/простое слепое, рандомизированное, трехстороннее перекрестное исследование для оценки фармакокинетики в венах двух уровней дозы перорально ингалируемого никотина через искусственную сигарету с запорным клапаном. Участники не имели информации о получаемом ими уровне дозы никотина из искусственной сигареты с запорным клапаном.

Двадцать четыре (24) участника были включены в изучаемую группу В. Каждый участник находился в закрытом помещении для клинических испытаний в течение трех последовательных дней и получал одну полную заправку искусственной сигареты с запорным клапаном при одном уровне дозы никотина в один день, одну полную заправку искусственной сигареты с запорным клапаном при другом уровне дозы никотина на второй день и одну полную заправку обычного никотинового ингалятора (10 мг) на третий день. Порядок, в котором проходило изучение, был рандомизирован.

В конце части В анализировали данные по фармакокинетике, безопасности и переносимости, полученные из частей А и В, для определения одного из двух изученных уровней доз, подлежащих изучению в части С.

Часть С: это было открытое исследование для оценки переносимости и фармакокинетики в венах повторной дозы перорально ингалируемого никотина через искусственную сигарету с запорным клапаном.

Восемнадцать (18) участников были включены в изучаемую группу С. Каждый участник получал повторные дозы никотина в течение периода в один день. Все участники получали одинаковую дозу никотина через искусственную сигарету с запорным клапаном. Одну полную заправку искусственной сигареты вдыхали каждый час в течение 12 часов. Первое введение дозы проходило приблизительно в 8 часов утра.

Исследуемая популяция:

Таблица 5				
Исследуемая популяция				
Параметр	Статистика	Часть А (N=18)	Часть В (N=24)	Часть С (N=18)

5	Пол				
	Мужской	n(%)	10	14	13
	Женский	n(%)	8	10	5
	Возраст (лет)	N	18	24	18
		Среднее значение	33,7	28,6	32,7
		Стандартное отклонение	9,2	7,9	9,1
		Медиана	35,0	26,0	32,0
		Минимум	21	21	21
		Максимум	53	53	52
	Раса				
10	Азиатская	n (%)	1	3	2
	Европеоидная	n(%)	17	20	16
	Другая: смешанная раса	n(%)		1	

Фармакокинетические данные:

Фармакокинетические данные показаны в Фиг. 1 и приведены в Таблице 6. На Фиг. 1 можно заметить, что время артериального введения образцов было достаточным для точного определения фармакокинетического профиля и, в частности, для определения концентрации никотина в плазме C_{max} . Регулирование отсчета времени начиналось с начала ингаляции, заканчивающейся приблизительно через 2 минуты. Первый момент времени введения образцов на графике уже показывает попадание никотина в артериальную кровь. Например, 0,056% по массе дозы средняя концентрация артериального никотина возросла с нулевой предварительной дозы до 2,06 нг/мл в течение 2 минут, т.е. уже более половины возможной C_{max} . Таким путем можно определить, что количество никотина в плазме быстро возрастает в течение процесса ингаляции. Средние максимальные никотиновые концентрации были 2,11, 3,73 и 4,38 нг/мл при низкой, средней и высокой дозах, соответственно, и соответствующие t_{max} были равны 10,2, 7,3 и 6,5 минут после начала ингаляции.

Получение данных по артериальной фармакокинетике сопровождается некоторыми техническими сложностями с точки зрения доступа к сосудам, но в данной части исследований артериальные данные нужны для демонстрации скорости, с которой никотин достигает артериальной циркуляции. Так как композицию вдыхают перорально, можно заключить, что данная скорость доставки никотина указывает на некоторую степень ингаляционной доставки, так как доставка через слизистую ротовой полости, обеспечиваемая обычным никотиновым ингалятором, является значительно более низкой.

Таблица 6						
Фармакокинетические данные (артериальная концентрация). AUC_{all} относится к «области под кривой»						
Исследование	C_{max} (нг/мл)		t_{max} (мин)		AUC_{all} (мин*нг/мл)	
	Среднее	Макс. отклонение	Среднее	Макс. отклонение	Среднее	Макс. отклонение
0,028% по массе никотина (низкое)	2,113	0,671	10,2	3,9	145,7	132,5
0,056% по массе никотина (среднее)	3,733	1,131	7,3	1,6	274,4	146,5
0,084% по массе никотина (высокое)	4,380	1,186	6,5	1,9	334,4	124,2

Фармакодинамические данные:

Фармакодинамические измерения, включенные во все четыре части исследования, являются повторяющимися оценочными данными тяги к курению с использованием визуальной аналоговой шкалы (VAS) и краткого опросника по тяге к курению (QSUV). Фармакодинамические данные, основанные на VAS, показаны в Фиг.2.

Ингаляция никотинового аэрозоля из искусственной сигареты с запорным клапаном

имеет ярко выраженный эффект на снижение тяги к курению, что видно по всем четырем частям исследования. В части А тяга к курению резко снизилась при ингаляции и затем постепенно вернулась к исходному уровню в течение следующих 5 часов. Статистическое тестирование в части А проведено не было, но типовой вариант отклика согласуется со всеми 3 уровнями никотиновой дозы.

Примечательно, что не наблюдали четкой взаимосвязи между дозой и откликом в части А, и это, возможно, отражает важность ограниченного ритуала курения и зажима в горле, а также фармакологического эффекта от увеличения концентраций циркулирующего никотина. QSU-B показал согласующиеся с тягой по VAS результаты, где самые низкие промежуточные и общие результаты были при 40 минутах пост-дозы для низкой дозы (0,028% по массе) и 20 минутах пост-дозы для средней (0,056% по массе) и высокой (0,084% по массе) доз. Это дает основание предполагать, что хотя низкая доза имеет положительный эффект на снижение тяги к курению, требуется более продолжительное время, чтобы достигнуть эффекта, по сравнению со средней и высокой дозами.

Артериальный график в сравнении с венозным графиком.

Фиг. 3 и 4 показывают графики зависимости артериальной и венозной концентраций, обнаруженных у пользователей «крепкой» композиции и композиции «средней силы». Данные графики указывают на скорость, с которой никотин достигает артериальной циркуляции. Так как композицию вдыхают перорально, скорость никотиновой доставки согласуется со степенью легочной доставки. Доставка через слизистую ротовую полость, такая как доставка, обеспечиваемая коммерчески доступными ингаляторами, происходит гораздо медленнее.

Переносимость

Все побочные эффекты были отнесены к легкой или средней категориям, серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Не наблюдали значимых побочных эффектов (АЕ) или смертей в течение всего исследования, и ни один из участников не остановил исследование из-за АЕ.

Оральная парестезия была самым часто отмечаемым нежелательным явлением, возникшим в ходе применения препарата (ТЕАЕ) во всех частях исследования, и в общей сложности 40 участников (68%) отметили оральную парестезию, по меньшей мере, один раз. Семнадцать (17) из 59 участников (29%) отметили раздражение в горле, 9 участников (15%) отметили головную боль, 8 участников (14%) отметили оральную гипестезию, и 6 участников (10%) в качестве побочного действия отметили головокружение. Остальные ТЕАЕ наблюдали в менее 10% общей популяции пациентов.

Обобщение результатов представлено в Таблице 7 ниже.

Таблица 7				
Зарегистрированные побочные эффекты				
Побочное действие	Часть А Общее число (N=18)	Часть В Общее число (N=18)	Часть С Общее число (N=18)	Исследование Общее число (N=59)
Оральная парестезия	12	14	14	40
Раздражение горла	3	8	6	17
Головная боль	3	1	5	9
Оральная гипестезия	2	4	2	8
Головокружение	3	2	1	6
Оральный дискомфорт	2	1	2	5
Сухое горло	3			3
Синдром жжения рта	1	1	1	3
Боль в губах	1	2		3

Точность	1		2	3
Дискомфорт в груди		1	2	3
Кашель	3			3

Вышеизложенное детальное описание было осуществлено посредством объяснения и иллюстраций, и предполагается, что оно не ограничивает область применения прилагаемой формулы изобретения. Многие способы варьирования представленных здесь предпочтительных на данный момент вариантов осуществления будут понятны обычному специалисту в данной области техники и остаются в пределах области применения прилагаемой формулы и ее эквивалентов.

(57) Формула изобретения

1. Ингалируемая композиция для доставки никотина, включающая:
 никотин или его фармацевтически приемлемое производное или его соль;
 по меньшей мере 90% по массе газа-вытеснителя, где газ-вытеснитель представляет собой гидрофторуглерод;
 одноатомный спирт; и
 от 0,1 до 1% по массе гликоля и/или гликольэфир, где гликоль и/или гликольэфир представляет собой пропиленгликоль,
 отличающаяся тем, что отношение одноатомный спирт:гликоль или гликольэфир по массе находится в пределах от 3:1 до 1:1.
2. Композиция по п.1, в которой отношение одноатомный спирт:гликоль или гликольэфир по массе находится в пределах от 3:1 до 1,5:1.
3. Композиция по п.1, где гликоль и/или гликольэфир выбран из пропиленгликоля, полипропиленгликоля и полиэтиленгликоля (PEG) или комбинации двух и более из них.
4. Композиция по п.1, в которой одноатомный спирт представляет собой этанол.
5. Композиция по п.1, где композиция содержит от 0,5 до 1,5% по массе этанола на основе общей массы композиции.
6. Композиция по п.1, где композиция дополнительно содержит агонист рецептора горького вкуса человека TAS2R, предпочтительно, где агонист рецептора горького вкуса человека TAS2R - это сахарин.
7. Композиция по п.1, где композиция дополнительно содержит сахарин, и где отношение никотина или его фармацевтически приемлемого производного или его соли к сахарину по массе находится в пределах от 12:1 до 5,5:1.
8. Композиция по п.1, включающая по меньшей мере 60% по массе газа-вытеснителя на основе общей массы композиции.
9. Композиция по п.1, дополнительно включающая вкусовую добавку, предпочтительно ментол и/или ванилин.
10. Композиция по п.9, где композиция содержит до 0,1% по массе ментола на основе общей массы композиции.
11. Композиция по любому из предыдущих пунктов, включающая от 0,001 до 0,045% по массе никотина или его фармацевтически приемлемого производного или его соли на основе общей массы композиции.
12. Композиция по любому из пп.1-10, включающая от 0,04 до 0,07% по массе никотина или его фармацевтически приемлемого производного или его соли на основе общей массы композиции.
13. Композиция по любому из пп.1-10, включающая от 0,065 до 0,1% по массе никотина или его фармацевтически приемлемого производного или его соли на основе общей массы композиции.

14. Композиция по п.1, включающая на основе общей массы композиции:

0,04% по массе ментола,

0,34% по массе пропиленгликоля,

0,95% по массе этанола,

сахарин, и

либо:

(i) от 0,025 до 0,03% по массе никотина или его фармацевтически приемлемого производного или его соли, или

(ii) от 0,054 до 0,058% по массе никотина или его фармацевтически приемлемого производного или его соли, или

(iii) от 0,08 до 0,088% по массе никотина или его фармацевтически приемлемого производного или его соли,

оставшейся частью является HFA-134a, где отношение никотина или его фармацевтически приемлемого производного или его соли к сахарину находится в пределах от 9,5:1 до 8:1% по массе.

15. Композиция по любому из пп.1-14, содержащаяся в герметичном контейнере.

16. Композиция по п.15, где герметичный контейнер закрыт под давлением от 3×10^5 до $1,5 \times 10^7$ Па.

17. Искусственная сигарета для доставки никотина, включающая:

футляр;

герметичный резервуар с ингалируемой композицией внутри футляра;

выпускное отверстие ингалируемой композиции из резервуара и футляра, выпускное отверстие сконфигурировано так, чтобы выбрасывать ингалируемую композицию из резервуара и футляра в форме капель, по меньшей мере, некоторые из капель, имеющие диаметр 10 мкм или менее;

выпускной клапан для контроля потока ингалируемой композиции через выпускное отверстие,

где ингалируемая композиция находится в соответствии с любым из пп.1-14.

18. Искусственная сигарета по п.17, где выпускной клапан является клапаном, активируемым дыханием.

19. Искусственная сигарета по п.17, дополнительно включающая капиллярную пробку, которая проходит от близлежащего к выпускному клапану пространства до резервуара и заполняет по меньшей мере 50% объема резервуара, и сконфигурирована так, чтобы привлекать ингалируемую композицию по направлению к выпускному отверстию.

20. Искусственная сигарета по п.18, где футляр имеет два конца - конец с выпускным отверстием и противоположный конец, и где искусственная сигарета дополнительно содержит:

путь прохождения потока композиции для потока композиции из резервуара по пути прохождения потока и до конца футляра с выпускным отверстием;

подвижную диафрагму внутри футляра, определяющую путь прохождения потока воздуха из впускного отверстия для воздуха до выпускного отверстия для воздуха на конце футляра с выпускным отверстием;

перемещающийся клапан с диафрагмой, смещаемый силой смещения в положение, в котором он закрывает путь прохождения потока композиции;

где всасывание на конце с выпускным отверстием вызывает образование потока через путь прохождения потока воздуха и обеспечивает градиент давлений на клапане, тем самым поднимая клапан против силы смещения для открытия пути прохождения

потока композиции; и

где сила смещения организована так, чтобы закрывать путь прохождения потока композиции, как только прекращается всасывание.

21. Искусственная сигарета по п.18, где клапан, активируемый дыханием, представляет собой недозирующий клапан между выпускным отверстием и резервуаром, при этом клапан, активируемый дыханием, включает путь прохождения потока, проходящий от резервуара до конца с выпускным отверстием, по меньшей мере, некоторый участок пути прохождения потока, являющийся деформирующейся трубкой, и зажимной элемент, который пережимает трубку, когда к прибору не применяют всасывающую силу, и выпускает трубку, чтобы открыть путь прохождения потока, когда к выпускному отверстию применяют всасывание для обеспечения непрерывного потока из резервуара до выпускного отверстия.

22. Искусственная сигарета по п.17, дополнительно включающая вторично заполняемый клапан в соединении с резервуаром, через который можно вторично заполнить резервуар.

23. Искусственная сигарета по п.17, где размер резервуара, давление внутри резервуара и размер выходного отверстия в самой узкой точке определены так, что когда выходной клапан полностью открыт, резервуар будет опорожнен менее чем через 30 секунд.

24. Искусственная сигарета по п.17, сконфигурированная так, чтобы выбрасывать из нее капли композиции, из которых по меньшей мере 99% по объему капель имеют диаметр менее 10 мкм.

25. Искусственная сигарета по п.17, сконфигурированная так, чтобы выбрасывать из нее капли композиции, имеющие следующий профиль размера частиц:

не более 90% объема капель в композиции имеют диаметр менее чем 20 мкм, и/или не более 50% объема капель в композиции имеют диаметр менее чем 5 мкм, и/или не более 10% объема капель в композиции имеют диаметр менее чем 2 мкм.

26. Искусственная сигарета по п.17, сконфигурированная так, чтобы обеспечивать пользователю артериальную концентрацию никотина C_{max} вплоть до 15 нг/мл с t_{max} от 10 секунд до 20 минут.

27. Искусственная сигарета по п.17, сконфигурированная так, чтобы выбрасывать из нее капли композиции со скоростью от 0,5 до 3 литров в минуту.

28. Искусственная сигарета по п.17, сконфигурированная так, чтобы обеспечивать устойчивость к ингаляции от 1 до 7 кПа.

29. Искусственная сигарета по любому из пп.17-28, сконфигурированная так, чтобы доставлять пользователю никотин со скоростью от 0,01 до 0,06 мг/мл.

30. Способ производства композиции по любому из пп.1-14, включающий:

изготовление начальной смеси, содержащей многоатомный спирт и гликоль и/или гликольэфир, в которой отношение многоатомный спирт:гликоль или гликольэфир по массе находится в пределах от 3:1 до 1:1;

добавление никотина или фармацевтически приемлемого производного или его соли к начальной смеси для получения никотинсодержащей смеси; и

добавление газа-вытеснителя к никотинсодержащей смеси.

31. Способ по п.30, в котором смесь содержит агонист рецептора вкуса TAS2R и/или вкусовую добавку, и в котором одноатомный спирт и гликоль или гликольэфир смешивают перед добавлением агониста рецептора вкуса TAS2R и/или вкусовой добавки.

32. Композиция для доставки никотина, включающая:

никотин или его фармацевтически приемлемое производное или его соль;

одноатомный спирт; и
гликоль или гликольэфир,
отличающаяся тем, что отношение одноатомный спирт:гликоль или гликольэфир
по массе находится в пределах от 3:1 до 1:1.

5 33. Искусственная сигарета для доставки никотина, сконфигурированная так, чтобы
обеспечивать пользователю артериальную концентрацию никотина C_{max} вплоть до 15
нг/мл с t_{max} от 10 секунд до 20 минут.

10 34. Способ лечения никотиновой зависимости, включающий введение композиции
по любому из пп.1-14.

15

20

25

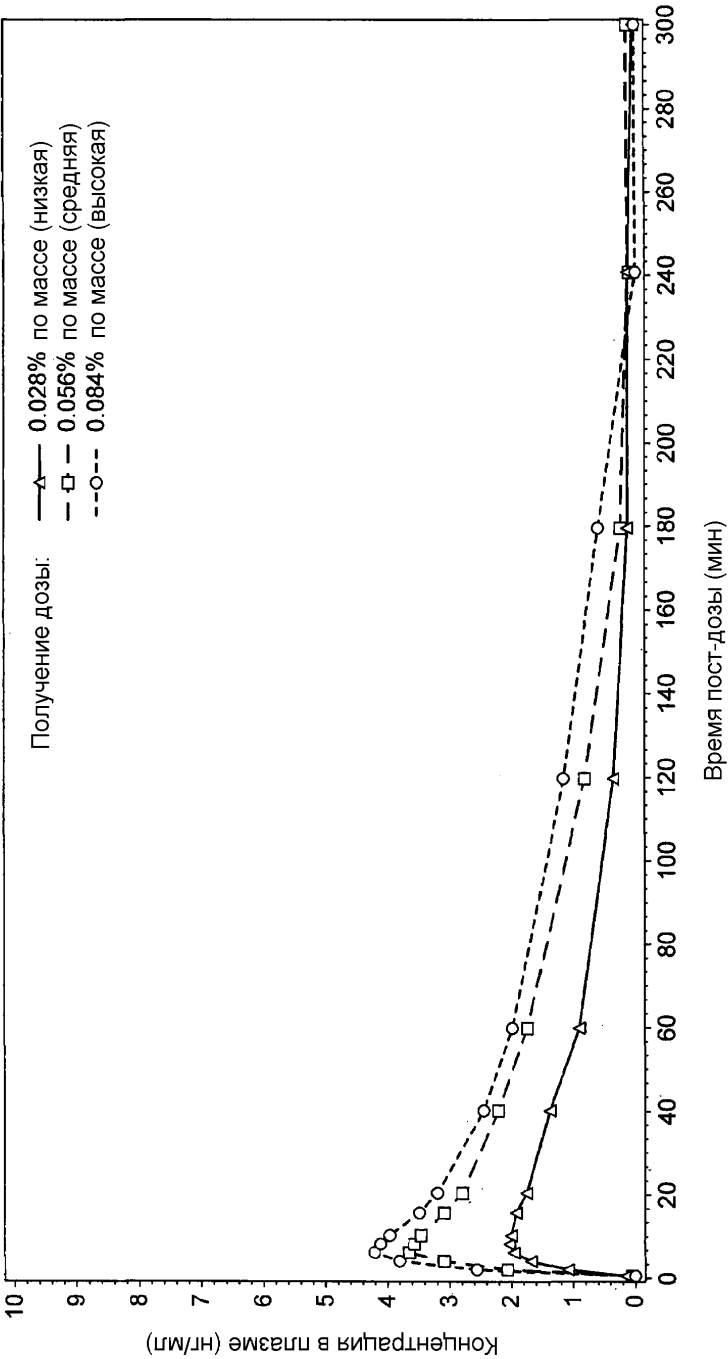
30

35

40

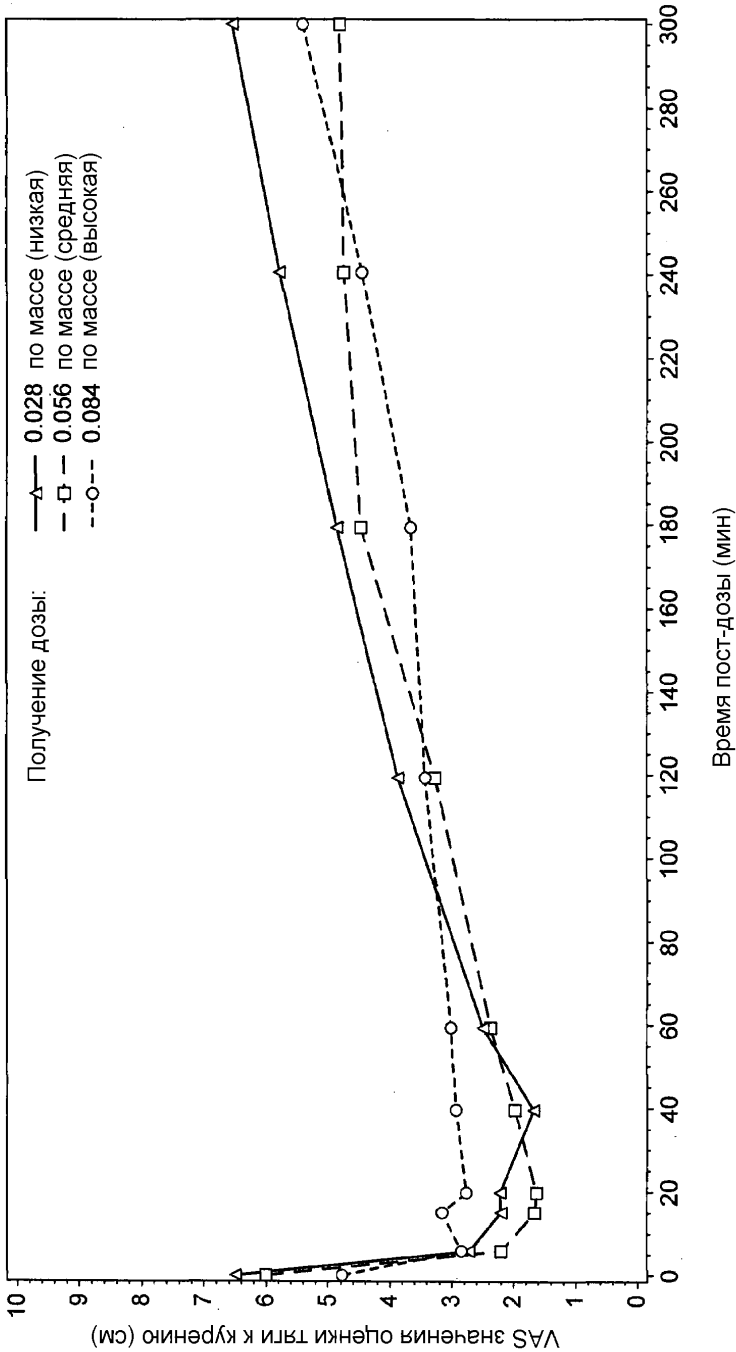
45

1/4



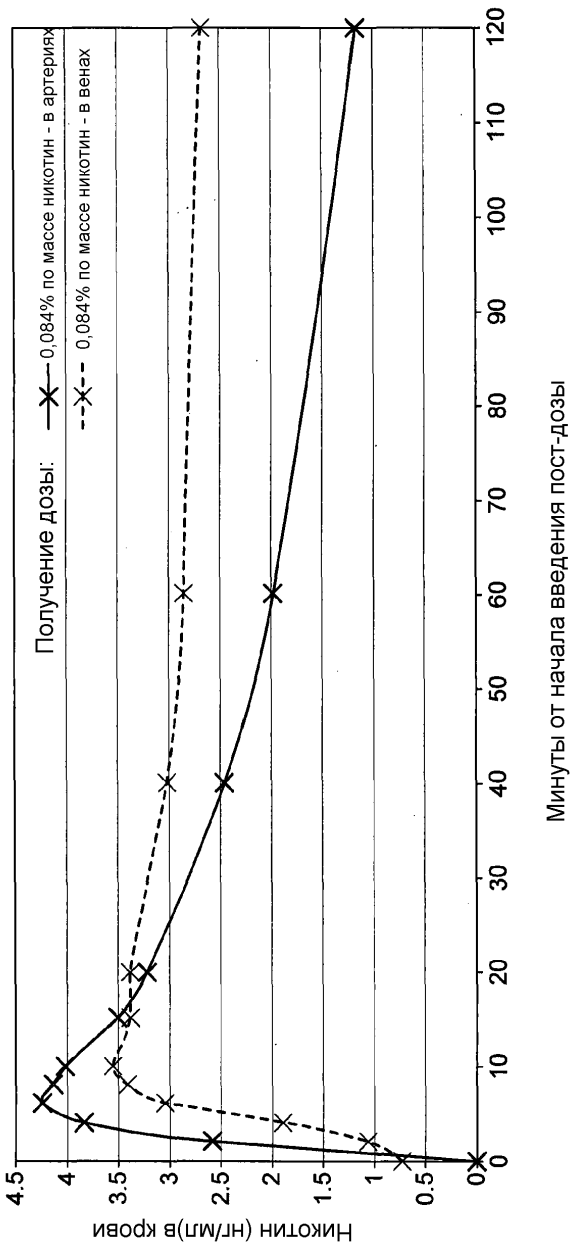
ФИГ. 1

2/4

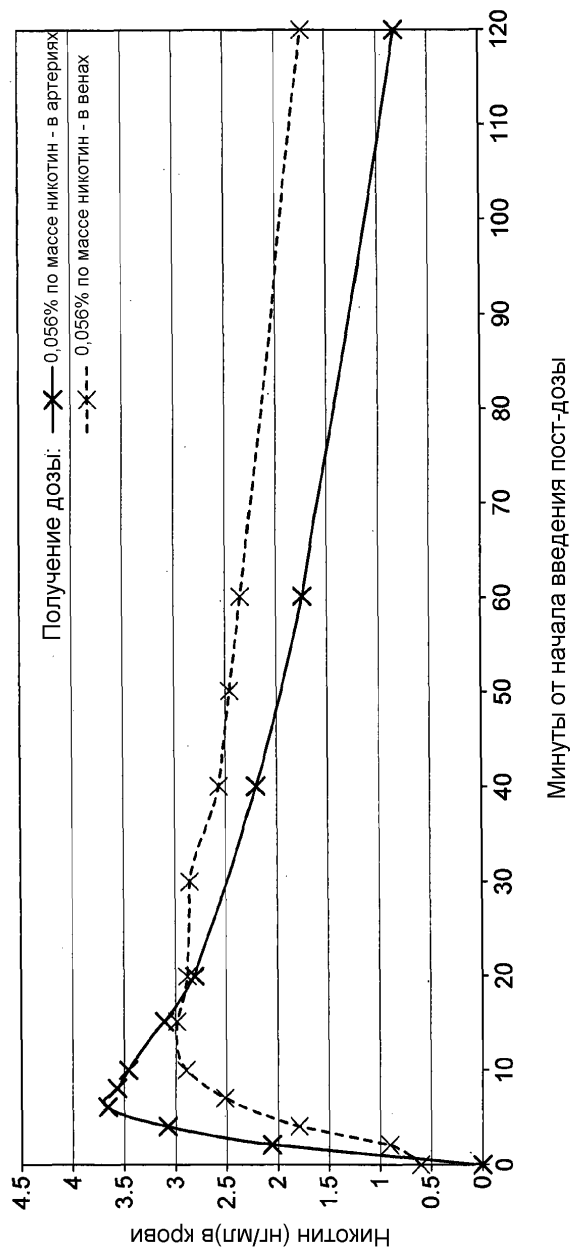


ФИГ. 2

3/4



ФИГ. 3



ФИГ. 4