

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2009-80**
(22) Přihlášeno: **11.02.2009**
(40) Zveřejněno: **28.04.2010**
(Věstník č. 17/2010)
(47) Uděleno: **17.03.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **28.04.2010**
(Věstník č. 17/2010)

(11) Číslo dokumentu:

301 596

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.

A61K 31/465 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 1 618 803; WO 2006/004646; WO 03/026656.

Toxicology 243 (2008) s. 317-329 (str. 1 a 2); Toxicological Sciences 79 (2004) str. 1-3 (str. 3 levý sl., konec druhého odstavce); The Journal of Immunology 181 s. 1536-1547 (2008) (abstrakt); Ann N Y Acad Sci. 2008, 1141 s. 233-56 (abstrakt).

(73) Majitel patentu:

HEGLUND a.s., Praha 1, Staré Město, CZ
Univerzita Karlova v Praze Farmaceutická fakulta v
Hradci Králové, Hradec Králové, CZ

(72) Původce:

Košlík Dobromil, Praha 6 - Břevnov, CZ
Dittrich Milan doc. RNDr. CSc., Hradec Králové, CZ

(74) Zástupce:

Ing. Květoslava Kubičková, Doubravčická 2201, Praha
10, 10000

(54) Název vynálezu:

**Kompozice určená k bukální absorpci nikotinu
za účelem odvykání kouření**

(57) Anotace:

Kompozice určená k bukální absorpci nikotinu do
systémového oběhu a distribuci do centrálního nervového
systému za účelem odvykání kouření nebo jeho substitute v
nepříznivých podmínkách pro kouření, podle vynálezu
obsahuje roztok nikotinu ve formě báze a/nebo jeho soli s
organickou kyselinou v koncentraci 0,01 až 8,00 % hmotn. a
roztok acetylcysteinu v koncentraci 0,1 až 40 % hmotn. V
jedné aplikační dávce obsahuje 0,05 až 3,00 mg nikotinu.

CZ 301596 B6

Kompozice určená k bukalní absorpci nikotinu za účelem odvykání kouření

Oblast techniky

Vynález se týká kompozice určené k bukalní absorpci nikotinu do systémového oběhu a distribuci do centrálního nervového systému za účelem odvykání kouření nebo jeho substituce v nepříznivých podmínkách pro kouření.

Dosavadní stav techniky

O škodlivosti kouření existuje mnoho rozsáhlých statisticky hodnocených studií provedených na velkých souborech kuřáků a nekuřáků podpořených a stále doplňovaných novými poznatky získanými jako výsledky experimentů na modelových biologických systémech. Cigaretový kouř obsahuje přes 4700 chemických sloučenin. V plynné a v dehtové fázi je obsaženo mnoho volných radikálů, jako jsou alkyly, alkoxyly, peroxyly, epoxidy, peroxidy, semichinony apod. (Wang M., Nicotine, Univ. Iowa, Iowa City 2001), které jako reaktivní kyslíkaté složky vyvolávají mutace DNA vedoucí k nádorovým onemocněním (Stone K., Bermúdez E., Pryor W. A., Environ. Health Persp. 102, Suppl. 10 (1994) 173–178). Z každé cigarety se v plicích deponuje 12 mg materiálu ve formě mikročástic, kromě nikotinu a vody (Annon., Chemical and biological studies on new cigarette prototypes that heat instead of burn tobacco. Winston–Salem, NC:RJ Reynolds Tobacco Comp., 1988), každým vdechnutím cigaretového kouře kuřák dostane do systémového oběhu dávku, která je ekvivalentní 0,1 mg nikotinu podaného intravenózně (Hoffman D et al., Am. J. Health 73 (1983) 1050–1053). Celková systémová dávka nikotinu z jedné vykouřené cigarety je v rozmezí 1,2 mg až 2,9 mg nikotinu z 15 mg až 25 mg obsažených v cigaretě. Při vykouření jedné krabičky cigaret za den dodá kuřák do systémového oběhu denní dávku 20 až 30 mg (Benowitz NL et al., Clin. Pharmacol. Ther. 44 (1988) 23–28). Nikotin se velmi rychle absorbuje, po vdechnutí kouře se do deseti sekund dostává do mozku.

Je mnoho podkladů pro tvrzení, že na nikotin se vyvíjí tolerance a návyk po jeho působení na dopaminergní receptory (Hoffman D et al., Am. J. Health 73 (1983) 1050–1053). Je jednoznačně prokázáno, že při odvykání kouření se jedná o odvykání závislosti na nikotinu, jde tedy o léčbu nikotinismu. Je to náročný a málo účinný proces, který je zpravidla dlouhodobý a relativně málo úspěšný (Cummings KM, Hyland A, Ann. Rev. Pub. Health 26 (2005) 583–599).

K odvykání kouření se využívají přípravky s nikotinem různého typu s různou aplikační cestou. Z důvodů snadnosti aplikace a dostatečné biodostupnosti nikotinu se využívá absorpce sliznicemi nebo kůží.

Transdermální náplasti jsou klasickou aplikační formou nikotinu. Nikotin působí dlouhodobě v relativně konstantní koncentraci. Malá účinnost při odvykání kouření může souviset s tachyfylixi na nikotin jako aktivní látku (Simis K. et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 34 (2008) 936–942).

Žvýkácké gumy s nikotinem v Evropě téměř třicetiletou tradici v používání. Jedná se o přípravky, které nejsou vázány na předpis lékaře (Shiffman S et al., Addiction 97 (2002) 505–516). Z přípravků obsahujících 2 mg nebo 4 mg nikotinu je biodostupnost přibližně 50 % (Benowitz NL, Jacob P III, Savanapridi C, Clin. Pharmacol. Ther. 41 (1987) 467–473). Plazmatické profily koncentrací nikotinu v čase se liší od situace při kouření vzhledem k pomalé absorpci látky (Henningfield JE et al., Drug Alcohol Depend. 33 (1993) 23–29). Nedoporučuje se pít kyselé nápoje 15 minut před a 15 minut po použití žvýkácké gumy (Henningfield JE et al., JAMA 264 (1990) 1560–1564), protože soli nikotinu jako ionizované formy mají sníženou transmembrání absorpci. Nevýhodný je pocit pálení v ústech a krku při použití této formy u poměrně vysokého podílu konzumentů (Henningfield JE et al., CA Cancer J. Clin. 55 (2005) 281–299). Řešení pro-

lému formulaci nosiče se strukturou tekutých krystalů bylo patentováno (Pat. WO/1999/015171). Někteří výrobci doporučují nežvýkat příliš intenzivně, aby se nezvýšila rychlost uvolňování nikotinu a nedošlo k jeho předávkování (Pat. US 6 344 222).

- 5 Lozengy s 1 mg nikotinu jsou podobnou formou jako žvýkáci gummy. Používaly se přípravky obsahující v dávce 1 mg nikotinu, který se pomalu rozpouštěl v ústech (Pat. US 4,967,773). Pro vyšší biodostupnost bylo doporučeno pH 7 až 9 řízené uhličitanovým pufrem, přípravek byl dostatečně stabilní (Pat. US 6 280 761). Zvýšením pH z 7,4 na 8,5 bylo dosaženo zvýšení podílu neionizované formy z 30 % na 80 % a zvýšení biodostupnosti na 3,8 násobek (Pat. US 6 110 495). Malá účinnost lozengů byla počítána nízké dávce nikotinu. Proto byla
10 v USA povolena dávka 2 mg a 4 mg (Shiffman S et al., Arch. Intern. Med. 162 (2002) 1267–1276). Něktěrymi pacienty je pokládáno za výhodu, že se lozengy nežvýkají. Uvolňování nikotinu je pomalé, biodostupnost byla prokázána asi o 25 % vyšší než u žvýkáčích gum (Choi JH et al., Nicotine Tab. Res. 5 (2003) 635–644). Je patentována farmaceutická kompozice založená na čokoládě jako nosiči, který má funkci antioxidantu a korigentu chuti a vůně, a pufrovací složce. Tato kompozice je určena k odvykání kouření, léčbě Alzheimerovy nemoci, Parkinsonovy choroby, ulcerativní kolitidy, Tourettova syndromu a také k terapii obezity (WO/2003/026656).

- Sublinguální tablety jsou velmi malé ve vodě rozpustné tablety vkládané pod jazyk. Biodostupnost nikotinu v dávce je podobná jako u žvýkáčích gum (Molander L, Lunell E, Eur. J. Clin. Pharmacol. 56 (2001) 813–819).
20

- Nasální spreje jsou další aplikační formou nikotinu. Přípravky tohoto typu jsou v USA vázány na předpis lékaře (Henningfield JE et al., CA Cancer J. Clin. 55 (2005) 281–299). Aplikuje se po
25 0,5 mg nikotinu v 50 µg rozpouštědla do každé nosní dírky. Nikotin se absorbuje velmi rychle, maximální plazmatická koncentrace se dosáhne za 11 až 13 minut. Výhodou je možnost individuálního dávkování nikotinu podle stavu závislosti pacienta (Schneider NG et al., Clin. Pharmacokinet. 31 (1996) 65–80). První dávky přípravku velmi často vyvolávají podráždění nosní sliznice.

- 30 Inhalátory jsou zařízení určená k aplikaci do plic vdechováním par. Zásobníky roztoků k inhalaci obsahují 10 mg nikotinu, uvolní se 4 mg, absorbují se 2 mg. Bylo prokázáno, že nikotin se absorbuje v plicích z malé části, k absorpci dochází v dutině ústní (Bergstrom M et al., Clin. Pharmacol. Ther. 57 (1995) 309–317). Bylo prokázáno, že za použití inhalátoru Nicotrol® je biodostupnost nikotinu přibližně 50 %, do plic se dostane pouhých 5 % (Schneider NG et al., Addiction 91 (2006) 1293–1306). Pokud dojde k absorpci nikotinu z plic do systémového oběhu, potom rychlost distribuce nikotinu do mozku je vyšší než po intravenózní aplikaci (Henningfield JE et al., Drug Alcohol. Depend. 33 (1993) 23–29). Formulace určená k rozprašování a inhalaci ve formě aerosolu se solí a bází nikotinu v hydrofilním roztoku z tlakové nádoby s propelentem je předmětem WO/2006/004646.
40

- V minulosti bylo patentováno mnoho kompozic a řešení náhrady cigaretového kouře kouřem, který neobsahoval nebezpečné pyrolytické produkty a sloužil jako prostředek k odvykání kouření, např. US Pat. 4 340 072. Novou generací výrobků tohoto typu představuje tzv. elektronická
45 cigareta, doutník nebo dýmka (Pat. EP Appl. 1618803). Produkt je elektronicky ovládaným inhalátorem par nikotinu. Jeho používání jako prostředku k odvykání kouření je v USA povoleno, v některých zemích EU je výrobek s jistými omezeními povolen, v jiných zakázán. Světová zdravotnická organizace (WHO) v září 2008 vydala oficiální prohlášení, že výrobek nedoporučuje jako prostředek k odvykání kouření z důvodu nedostatku oponovaných studií o jeho bezpečnosti a účinnosti (Anon., Marketers of electronic cigarettes should halt unproved therapy claims. World Health Organization, 2008 – 09 – 19). V ČR je zcela běžně prodáván. Diskutabilní je možný dopad vlivu vydechnutých par nikotinu v omezených prostorech dopravních prostředků na zdraví dětí.
50

Bukální spreje založené na nepolárním hnacím plynu mají dlouhou tradici v používání (US Pat. 3 155 574; Pat. EP 1 275 374). Je popsána kompozice nitroglycerinu rozpuštěného v lihu s dalšími složkami (Pat US 5 370 862). Bukální polární sprej založený na alkoholovém, vodném nebo makrogolovém roztoku aktivních látek a aromatizačních přísad s důrazem na nikotin a jeho soli, klemastin a steroidní hormony s rozprašováním pumpou je předmětem patentů WO/1997/038662 a EP 0 904 055. Je také popsáno použití pumpy s rozprašovačem pro aplikaci nikotinu do dutiny ústní (Pat. US 5 186 925), je také chráněno řešení orálního spreje s nikotinem inkorporovaným do mikrosfér (Pat. US 5 939 100).

Vakcinace proti nikotinu jako perspektivní směr léčby nikotinismu je ve stádiu klinického zkoušení (Cerny T., Recent Results Cancer Res. 166 (2005) 167–175).

Nikotin je vysoce účinná přírodní látka ze skupiny alkaloidů. Má velmi rychlý nástup účinku, ovlivňuje řadu funkcí, mj. srdce, cév a mozků. Střední smrtelná dávka LD 50 je mezi 30 a 60 mg (Gosselin RE, Clinical toxicology of commercial products, VI. Ed., Williams & Wilkins, Baltimore 1988, pp 311–313), k závažných toxickým reakcím může docházet především u nekuřáků již po dávce 4 až 8 mg. Není známo antidotum proti této látce.

Nikotin se na vzduchu rozkládá oxidací, rozklad je urychlen světlem. Reakce je katalyzována silnými akceptory elektronů, inhibována látkami, které vychytávají radikály. Při rozkladné reakci se tvoří především N–oxidy alkylnpyrrolidinů (Suffredini HB et al., Anal. Letters 38 (2005) 1587–1599) a v menším rozsahu také pyrrolidinony (Beckwith ALJ et al., Austral. J. Chem. 36 (1983) 719–739). Jednou z možností stabilizace nikotinu je jeho adsorpce na celulózu z řas, bakterií nebo hub (WO/2005/023227).

Podstata vynálezu

Kompozice určená k bukalní absorpci nikotinu do systémového oběhu a distribuci do centrálního nervového systému za účelem odvykání kouření nebo jeho substituce v nepříznivých podmínkách pro kouření, podle vynálezu spočívá v tom, že obsahuje roztok nikotinu ve formě báze a/nebo jeho soli s organickou kyselinou v koncentraci 0,01 až 8,00 % hmotn., výhodněji 0,10 až 4 % hmotn., nejvýhodněji 0,20 až 1 % hmotn., dále roztok acetylcysteinu v koncentraci 0,1 až 40 % hmotn., výhodněji 5 až 30 % hmotn., nejvýhodněji 10 až 20 % hmotn..

pH roztoku je s výhodou upraveno v rozmezí 6,0 až 9,5.

Jako rozpouštědlo obsahuje vodu v množství 50 až 99 % hmotn., nebo její směs s polyhydričným alkoholem, jako je glycerol, propylenglykol, mannitol, xylitol apod. v koncentraci 2 až 50 % hmotn., vztaženo na hmotnost roztoku.

Kompozice dále s výhodou obsahuje nejméně jednu složku ze skupiny látek korigujících chuťové vjemy, látek korigujících čichové vjemy, látek konzervačních, sekvestračních, antioxidačních, solubilizačních a zlepšujících smáčení látek, které zlepšují fyzikální parametry aplikovaných kompozic, jako je viskozita a povrchové napětí a látek zlepšujících stav povrchů dutiny ústní, tj. sliznic nebo zubů.

Kompozice podle vynálezu je určena k aplikaci nikotinu do dutiny ústní ve formě koloidní nebo makroheterogenní aerodisperze rozprašovacím zařízením s dávkovačem o objemu jednotlivých dávek v rozmezí od 50 µl do 2000 µl s výhodou od 150 µl do 500 µl.

V jedné aplikační dávce obsahuje 0,05 až 3,00 mg, výhodněji 0,10 mg až 2,00 mg, nejvýhodněji 0,25 mg až 1,00 mg nikotinu.

Kompozice obsahuje nikotin a jeho soli jako aktivní látku, acetylcystein jako látku stabilizující nikotin a zvyšující jeho biodostupnost, vodu jako rozpouštědlo, látku nebo směs látek upravujících aktuální aciditu jako složku stabilizační a zvyšující transmukosální absorpci. Kompozice obsahuje nikotin a jeho soli jako aktivní látku, acetylcystein jako látku stabilizující nikotin a zvyšující jeho biodostupnost, vodu jako rozpouštědlo, látku nebo směs látek upravujících aktuální aciditu jako složku stabilizační a zvyšující transmukosální absorpci. Jako další složky, které mohou být s výhodou v kompozici využity, jsou stabilizátory typu protimikrobních látek, stabilizátory typu látek vychytávajících kationty těžkých kovů nebo látek inhibujících volné radikály, látky modifikující organoleptické vlastnosti. Do kompozic podle technického řešení je možno také přidat látky, které zlepšují fyzikální parametry aplikovaných kompozic, jako je viskozita a povrchové napětí a látky zlepšují stav povrchů dutiny ústní, tj. sliznic nebo zubů.

Nikotin je vysoce účinná alkaloid s velmi dobrou rozpustností ve vodě na silně alkalický roztok. S ohledem na dobrou snášenlivost a dostatečnou absorpci je vhodné, když hodnota pH roztoků nikotinu je nižší než 9,0 a vyšší než 7,0. Ke snížení hodnoty pH vodných roztoků nikotinu je vhodné využít jeho směsi se solemi organických kyselin, jako je kyselina citronová, jablečná, vinná, mléčná, glykolová apod. Koncentrace nikotinu v roztoku se řídí objemem aplikovaných dávek, může být od 0,01 % do 10,00 % hmotn., výhodněji od 0,10 % do 5 % hmotn., nejvýhodněji od 0,20 % do 1 % hmotn.. Jednotlivé aplikované dávky nikotinu mohou být v rozmezí od 0,05 mg do 3,00 mg, výhodněji od 0,10 mg do 2,00 mg, nejvýhodněji od 0,25 mg do 1,00 mg.

Acetylcystein je látka, která je výrazně hydrofilní. Karboxylová skupina může interagovat s bazickým dusíkem pyrrolidinového cyklu nikotinu. Má antioxidační působení, sulfhydrylová skupina může být donorem elektronů. Je to významné mukolytikum, snižuje viskozitu vodných roztoků mukoproteinů interakcí s disulfidickými vazbami. Snížená viskozita mukoproteinů souvisí s rychlejší difúzí molekul nikotinu k povrchu mukózní bariéry a vede tak k rychlejší a intenzivnější absorpci této látky. Koncentrace acetylcysteinu v kompozici podle technického řešení je v rozmezí od 0,1 % do 40 % hmotn., výhodněji od 5 % do 30 % hmotn., nejvýhodněji od 10 % do 20 % hmotn..

Voda má v kompozici funkci rozpouštědla jednotlivých složek. Její podíl v kompozici podle technického řešení vynálezu je v rozmezí od 50 % do 99 % hmotn., výhodněji od 65 % do 90 % hmotn., nejvýhodněji od 75 % do 95 % hmotn.. Voda může obsahovat polhydrycký alkohol, jako je glycerol, propylenglykol, mannitol, sorbitol, xylitol apod. v koncentraci od 2 % do 50 % hmotn..

Složkou, která slouží k úpravě aktuální acidity, může být organická kyselina nebo aminokyselina tvořící parciální soli s nikotinem nebo výhodněji pufrovací systém acetátový, citrátový, trolaminový, trometamolový, karbonátový apod. Vhodné jsou dikarboxylové aminokyseliny jednotlivé nebo v kombinaci, jako je kyselina glutamová nebo aspartová, nebo bazické aminokyseliny, jako je lyzin nebo arginin. Hodnotu pH roztoků je výhodné vzhledem ke stabilitě nikotinu a k jeho biodostupnosti upravit na rozmezí od 6,0 do 9,5, výhodněji od 7,0 do 9,0.

Dalšími složkami, které mohou být s výhodou využitelné do kompozice podle řešení vynálezu, jsou konzervační přísady. Jako vhodné se jeví kyseliny a soli kyseliny sorbové nebo benzoové. Dalšími protimikrobními látkami vhodnými k danému účelu mohou být estery kyseliny parahydroxybenzoové, neboli parabeny, především methylparaben. Vhodné jsou také různé silice, jako je hřebíčková, tymiánová, mateřídoušková, eukalyptová, nebo extrakty z těchto rostlin v semipolárních rozpouštědlech. Protimikrobní působení může mít také propylenglykol nebo ethanol, které jsou využitelné také jako extrakční činidla rostlinných materiálů. Vhodné jsou lihové nebo propylenglykolové tekuté extrakty z rostlin, jako je třezalka, islandský lišejník, Neem, šalvěj, vrbová kůra apod.

Sekvestranty, neboli komplexační činidla, jsou látky, které váží kationty těžkých kovů do stabilních komplexů a tak inaktivují jejich katalytické působení na rozkladné reakce nebo snižují jejich

toxicitu. Z takto působících látek je možno využít především kyseliny ethylendiaminotetraoctovou (EDTA) a její sodné soli.

5 Látky, které upravují chuťové vjemy, představují především sladidla. Nejčastěji se využívají různé cukry a cukerné alkoholy, jako je sacharóza, glukóza, fruktóza, med apod. Vhodné jsou především nekariogenní sladivé látky, jako je sorbitol, xylitol, glycerol. Významnou skupinou využitelnou pro dané účely jsou umělá nekalorická sladidla, jako je sůl sacharinu, sůl acesulfamu, aspartam, dihydrochalkon neohesperidinu, sukralosa, extrakt z lékořice, extrakt ze stévie apod.

10 Percepci čichových podnětů je možno řídit nebo modifikovat různými pro dané účely povolenými olfaktanty syntetického nebo přírodního původu. Z přírodních látek jsou vhodné monoterpenické složky obsažené v silicích, jako je pepermintová, spearmintová, anýzová, fenyklová, eukalyptová, koriandrová, kmínová, skořicová, hřebíčková, tymiánová, mateřídoušková, tužebníková, jalovcová, majoránková, zázvorová apod.

15 Do kompozic podle technického řešení je možno také přidávat další složky, které v pozitivním smyslu mění jejich fyzikální parametry. Viskozitu a povrchové napětí vodných roztoků látek je možno snížit přidáním etanolu nebo propylenglykolu. Je možno využít tenzidy, jako jsou ethoxylovaný ricinový olej, hydrogenovaný ethoxylovaný ricinový olej, lecitin a jeho deriváty, polysorbáty nebo poloxamery.

20 Jako látky, které pozitivně ovlivňují stav povrchů v dutině ústní, tj. sliznic a zubů, je možno využít širokou škálu vitamínů a minerálů, jako je celý komplex vitamínů B a jejich solí, vitamín C a jeho soli, estery a glykosidy, vitamín H, koenzym Q10, soli zinku, mědi, selenu, hořčíku, vápníku, manganu apod. Jako látky protizánětlivé jsou využitelné alfa bisabolol, allantoin, extrakt z třezalky, měsíčku, heřmánku apod.

30 Antioxidanty jsou látky, které mají jednak pozitivní účinek na sliznici dutiny ústní, jednak mohou stabilizovat nikotin v jeho vodném roztoku. Jako součást kompozic podle technického řešení jsou vhodné látky nebo jejich směsi rozpustné ve vodě, jako jsou siřičitany, hydrogensířičitany, disířičitany, kyselina askorbová a její soli, extrakt z hroznového vína, extrakt z jader grapefruitu, extrakt ze zeleného čaje apod.

35 Kompozice podle technického řešení je určena k aplikaci do dutiny ústní, na povrch sliznice bukalní, gingivální, horního patra a jazyka sprejem, tedy heterogenní nebo koloidní disperzí kompozice v plynu. Generátorem aerodisperze ve vzduchu může být buď pumpa, nebo rozprašování může být realizováno také proudem hnacího plynu z tlakové nádoby. Hnacím plynem může být s výhodou dusík, nebo jiný chemicky relativně inertní plyn nebo směs alkánů, jako je butan, izobutan nebo propan. Velikost dispergovaných částic mlhy nebo aerosolu může být v rozmezí
40 od 20 nm po 100 μm , s výhodou od 500 nm do 5 μm . Pro aplikaci je vhodné, když součástí generátoru aerodisperze je dávkovací zařízení. Objemy kapaliny aplikované v jednotlivých dávkách mohou být v rozmezí od 50 μl do 2000 μl , výhodně od 150 μl do 500 μl . Uvedené parametry jsou orientační, nejsou předmětem technického řešení.

Příklady provedení

Příklad 1, 2, 3:

5

Složka	Složení (% hmot.)		
	Vzorek č. 1	Vzorek č. 2	Vzorek č. 3
Nikotin	1,00	2,00	3,00
Kyselina citronová	0,95	1,55	2,10
Acetylcystein	25,00	15,00	5,00
Askorbyl fosfát sodný	-	3,00	5,00
Sorban draselný	0,10	0,10	0,10
Benzoan sodný	0,10	0,10	0,10
Sukralosa	0,07	0,08	0,10
Glycerin	5,00	10,00	15,00
Grape seed extrakt	1,50	0,75	-
Perfume	0,10	0,20	0,35
Hydrogenovaný peglyovaný ricinový olej	0,12	0,12	0,12
Hydroxid sodný	q.s. pH 7,0 – 9,0	q.s. pH 7,0 – 9,0	q.s. pH 7,0 – 9,0
Voda	do 100,00 g	do 100,00 g	do 100,00 g

Postup přípravy: Ve vodě se rozpustí jednotlivé postupně přidávané složky. Roztok se podle potřeby zfiltruje a plní do tlakových nádob s dávkovacím ventilem nebo do uzavřených nádob s dávkovacím ventilem poháněným ručně ovládanou pumpou.

10

Průmyslové využití

Kompozici podle vynálezu může vyrábět farmaceutický průmysl. Přípravek je vhodný k trans mukosální absorpci nikotinu za účelem odvykání kouření.

15

20

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kompozice určená k bukové aplikaci nikotinu do systémového oběhu a distribuci do centrálního nervového systému za účelem odvykání kouření nebo jeho substituce v nepříznivých podmínkách pro kouření, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje roztok nikotinu ve formě báze a/nebo jeho soli s organickou kyselinou v koncentraci 0,01 až 8,00 % hmotn., výhodněji 0,1 až 40 % hmotn., výhodněji 5 až 30 % hmotn., nejvýhodněji 10 až 20 % hmotn.

25

2. Kompozice podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že pH roztoku je upraveno v rozmezí 6,0 až 9,5.
- 5 3. Kompozice podle nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že obsahuje jako rozpouštědlo vodu v množství 50 až 99 % hmotn., nebo její směs s polyhydričným alkoholem, jako je glycerol, propylenglykol, mannitol, xylitol apod. v koncentraci 2 až 50 % hmotn., vztaženo na hmotnost roztoku.
- 10 4. Kompozice podle nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že obsahuje nejméně jednu složku ze skupiny látek korigujících chuťové vjemy, látek korigujících čichové vjemy, látek konzervačních, sekvestračních, antioxidačních, solubilizačních a zlepšujících smáčení látek, které zlepšují fyzikální parametry aplikovaných kompozic, jako je viskozita a povrchové napětí a látek zlepšujících stav povrchů dutiny ústní, tj. sliznic nebo zubů.
- 15 5. Kompozice podle nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že je určena k aplikaci nikotinu do dutiny ústní ve formě koloidní nebo makroheterogenní aerodisperze rozprašovacím zařízením s dávkovačem o objemu jednotlivých dávek v rozmezí od 50 μ l do 2000 μ l s výhodou od 150 μ l do 500 μ l.
- 20 6. Kompozice podle nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že v jedné aplikační dávce obsahuje 0,05 až 3,00 mg, výhodněji 0,10 mg až 2,00 mg, nejvýhodněji 0,25 mg až 1,00 mg nikotinu.

25

Konec dokumentu
