



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월21일

(11) 등록번호 10-2696600

(24) 등록일자 2024년08월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A24F 47/00 (2020.01) A61K 31/465 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) A61P 25/34 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A24F 40/00 (2022.01)

A24B 15/16 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7007524

(22) 출원일자(국제) 2016년09월15일

심사청구일자 2021년09월09일

(85) 번역문제출일자 2018년03월15일

(65) 공개번호 10-2018-0055819

(43) 공개일자 2018년05월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/051961

(87) 국제공개번호 WO 2017/048972

국제공개일자 2017년03월23일

(30) 우선권주장

14/856,129 2015년09월16일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020100017820 A\*

KR1020150046318 A\*

WO1994017679 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

필립모리스 프로덕츠 에스.에이.

스위스, 씨에이취-2000, 네우차텔, 쿠아이 얀레나  
우드 3

(72) 발명자

스텐즐러, 알렉스

미국, 캘리포니아 90804, 롱비치 771 테레인 애비  
뉴

자멜, 노에

캐나다, 온타리오 엠2엠 2티1, 토론토, 252 온토  
나비 애비뉴

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

강철중, 김윤배

전체 청구항 수 : 총 13 항

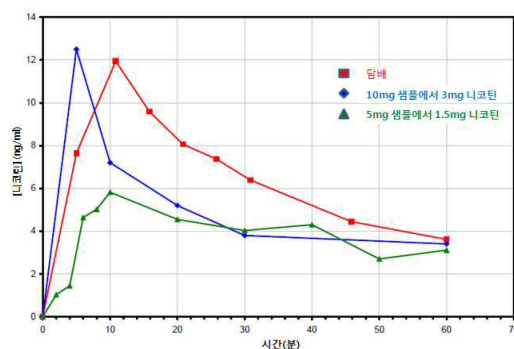
심사관 : 유태영

(54) 발명의 명칭 니코틴 제형, 및 이의 이용 및 제조방법

## (57) 요약

본 발명은 니코틴에 대한 욕구를 감소시키는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 니코틴에 대한 욕구 감소를 추구하는 대상자에 의해 1회분의 니코틴을 포함하는 건조 분말 제형을 흡입하는 것을 포함한다. 제형은 담배 또는 니코틴 대체 요법보다 상당히 더 낮은 양 및 농도의 니코틴을 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A24F 42/00* (2022.01)

*A61K 31/465* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 25/34* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

(72) 발명자

**슬러츠키, 아서**

캐나다, 온타리오 엠5알 3티5, 토론토, 스위트  
907, 3 맥알파인 스트리트

**엘리스, 스티븐**

캐나다, 엘0엘 2이0, 온타리오, 오로-메돈테, 161  
레이크쇼어 로드 웨스트

**한, 스티브**

미국, 씨에이 92648, 헌팅턴 비치, 18768 애쉬포드  
라인

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

니코틴 중독의 치료에 사용하기 위한 니코틴 흡입성 건조 분말 제형으로, 상기 흡입성 건조 분말 제형은 다음을 포함하고:

제형 중 니코틴 0.5% 내지 10% 농도에서 0.1-2.0 mg의 니코틴 입자; 및

아미노산,

여기서 니코틴 입자는 니코틴 및 당을 액체 담체와 혼합하여 유동성 혼합물을 형성하고 유동성 혼합물을 분무 건조하여 형성되고,

상기 제형은 대상자에 투여되는 경우 5 ng/mL 미만의 최고 니코틴 혈액 수준에서 니코틴에 대한 욕구를 감소시키는, 건조 분말 제형.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 니코틴 입자는 적어도 하나의 니코틴 염을 포함하거나 또는 상기 아미노산은 류신을 포함하는, 건조 분말 제형.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 제형은 실질적으로 1-10 마이크론 크기인 니코틴 입자를 포함하는, 건조 분말 제형.

#### 청구항 4

대상자에서 니코틴에 대한 욕구를 감소시키기 위한 키트로, 상기 키트는:

0.5% 내지 10%의 농도에서 0.1-2.0 mg의 니코틴 입자 및 류신을 포함하고, 여기서 니코틴 입자는 니코틴 및 당을 액체 담체와 혼합하여 유동성 혼합물을 형성하고 유동성 혼합물을 분무 건조하여 형성되는, 제1항에 따른 적어도 하나의 투여량의 건조 분말 제형; 및

상기 건조 분말 제형의 제1 투여량과 비교하여 상이한 농도의 니코틴 입자를 포함하는 제2 투여량의 건조 분말 제형을 포함하는 키트.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,

니코틴 입자의 적어도 90%는 5 마이크론 미만 크기인, 건조 분말 제형.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

제형의 0.1 내지 5%를 포함하는 제1 기침 억제제 성분을 추가로 포함하고, 상기 제1 기침 억제제 성분은 실질적으로 5 내지 10 마이크론 크기인 입자를 포함하는, 건조 분말 제형.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,

상기 제1 기침 억제제 성분은 멘톨 또는 민트(mint)를 포함하는 것인, 건조 분말 제형.

**청구항 8**

제6항에 있어서,

실질적으로 10-200 마이크론 크기인 입자를 포함하는 제2 기침 억제제 성분을 추가로 포함하는 것인, 건조 분말 제형.

**청구항 9**

제8항에 있어서,

상기 실질적으로 10-200 마이크론 크기인 입자를 포함하는 제2 기침 억제제 성분은 멘톨 또는 민트를 포함하는 것인, 건조 분말 제형.

**청구항 10**

제9항에 있어서,

실질적으로 10-1000 마이크론의 크기인 입자를 포함하는 향미 성분을 추가로 포함하는 것인, 건조 분말 제형.

**청구항 11**

제2항에 있어서,

상기 제형이 류신을 포함할 경우, 상기 제형은 0.5% 내지 10%의 류신, 1.5% 내지 5%의 류신, 1.5% 내지 2.5%의 류신, 또는 0.5% 내지 2.5%의 류신을 포함하는, 건조 분말 제형.

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

제1항에 있어서,

상기 제형은 흡입으로부터 20초 미만 안에 니코틴에 대한 욕구를 감소시키는, 건조 분말 제형.

**청구항 14**

제4항에 있어서,

상기 제형은 흡입으로부터 20초 미만 안에 니코틴에 대한 욕구를 감소시키는, 키트.

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

## 청구항 36

삭제

## 청구항 37

삭제

## 청구항 38

삭제

## 청구항 39

삭제

## 청구항 40

삭제

## 청구항 41

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 니코틴 제형, 및 이의 이용 및 제조방법에 관한 것이다.

[0002] 관련 출원에 대한 상호참조

[0003] 본 출원은 2015년 9월 16일자로 출원된 미국 특허출원 제14/856,129호에 대해 우선권을 주장하며, 이의 전문은 본 발명에 참고로 인용된다.

### 배경 기술

[0004] 담배는 폐기종, 만성 기관지염, 폐감염, 및 폐암과 같은 호흡기 질환을 포함하여 많은 질병 뿐만 아니라 다양한 심장 병리학에서 기여 또는 발생 요인이 되는 것으로 밝혀졌다. 대부분의 정기적인 흡연자들은 담배 연기 중에서 니코틴의 약물학적 효과에 의존하거나, 중독되어 있다. 일반적으로, 니코틴 중독의 신체적 징후는 흡연에 대한 욕구, 보다 구체적으로는 니코틴에 대한 욕구로 설명이 된다.

[0005] 일반적으로 니코틴 중독 및 특히 니코틴에 대한 욕구를 극복하기 위한 보통의 전략은 담배 흡연의 효과를 모방하고, 이어서 점진적으로 감소시키고, 결국 완전히 배제하는 것이다. 흡연의 가장 중요하고 즉각적인 효과는 흡연자의 혈액으로 니코틴이 흡수되는 것이며, 효과는 니코틴 투여량(dose)의 투여에 의해 효과적으로 모방될 수 있다. 점진적으로 투여량을 줄임으로써, 완전히 배제될 때까지, 니코틴 중독은 다뤄질 수 있다.

[0006] 흡연자의 혈액 중에서 니코틴 농도(concentration)의 수준은 니코틴 대체 요법을 설계하는데 있어서 고려되는 요인이다. 보통 흡연 담배 또는 다른 담배 잎 제품으로부터 기인된 니코틴에 중독된 사람들은 전형적으로 니코틴에 대한 그들의 욕구를 충족시키기 위해 니코틴의 높은 혈액 수준을 요구한다. 도 1에서 입증한 바와 같이, 단일 담배의 흡입(inhalation)에 따른 니코틴의 전형적인 최고(peak) 정맥 혈액의 수준은 10-15 ng/mL에 이른다. 니코틴을 포함하는 건조 분말 제형을 이용하는 상기 혈액 수준을 얻기 위해서, 도 1의 입증 및 예를 들어 미국 특허출원공보 제2007/0292519호에서의 추가 설명과 같이, 제형은 최소 8%의 니코틴과 함께 30%까지의 니코틴을 필요로 한다. 28% 니코틴 농도에서 상기 분말을 흡입하는 것이 담배를 흡연함으로써 얻어진 것에 필적하는 니코틴 혈액 수준을 전달하는 동안에, 30% 니코틴 조성물은 일반적으로 흡입하기에는 너무 강하며, 그것이 생산하는 높은 혈액 수준은 사실 니코틴에 대한 중독을 감소시키기 보다는 오히려 강화할 수 있다. 니코틴에 대한 욕구 감소를 얻기 위해 담배 흡연과 연관된 혈액 수준과 맞추기 위한 전달 방법, 및 사용된 니코틴의 다른 건조 분말 제형은, 예를 들어 미국 특허 제6,799,576호, 제8,256,433호 및 제5,746,227호의 배경 기술에 설명되어 있다. 당해 기술분야에서 전형적인 제형은 부형제(excipient)에 포함된 니코틴을 포함하며, 즉, 제형의 각각

및 모든 입자는 니코틴 및 부형제를 포함할 수 있다.

[0007] 주어진 니코틴 혈액 농도에 도달할 때까지 폐로 니코틴을 전달하는데 걸리는 시간은 또한, 흡입에 의한 전달용 미립자 니코틴 제형을 설계하는데 있어서 고려되는 중요한 요인이다. 비-흡입된 니코틴 전달의 다양한 형태는 다양한 성과와 함께 니코틴의 담배 혈액 수준을 달성하는 속도를 맞추기 위해 시도되었다. 예를 들어, 비-흡입을 통한 니코틴 흡수(uptake)의 속도 커브는 전형적으로 20-30분이 걸린다. 상기 니코틴 대체 제품의 대부분은 흡연자의 니코틴에 대한 욕구를 적절히 만족시키지 못하는 것으로 밝혀졌으며, 이것은 흡연 중단 시도의 높은 실패율에 반영되었다.

[0008] 흡입을 통한 니코틴 흡수가 비-흡입 경로보다 더 빠른(전형적으로 10-20초) 반면에, 전통적인, 흡입성 니코틴 제형에는 몇가지 다른 문제점이 있다. 예를 들어, 사용된 입자의 크기 분포는 니코틴 대체 요법이 건조 미립자 제형의 흡입된 전달에 집중되는 경우, 고려되는 요인이다. 담배 연기는 대략 4000 가지의 화학적 조성물을 포함하며, 0.1 마이크로미터(micron) 미만으로부터 대략 0.5 마이크로미터 내지 수백 마이크로미터의 지름의 입자 크기 범위를 갖는 것으로 여겨진다. 흡입하는 동안에, 10-12 마이크로미터보다 더 큰 크기의 대부분의 입자들은, 하부 기도(lower airways)에 들어가고 대신 목구멍 뒤에 영향을 주도록 하기 위해 전형적으로 구강 안으로 들어가도록 할 수 없는 것으로 알려져 있다. 5 마이크로미터 미만의 크기의 입자들은 일반적으로 호흡가능한 것으로 여겨지며, 따라서 하부 기도로 들어갈 수 있으며, 1 마이크로미터 미만의 크기의 입자들의 다수는 폐포에 자리잡지 않으며, 따라서 연속적인 흡입 동안에 배출된다. 결과적으로, 상기 크기 범위(약 1 마이크로미터 미만)의 배출된 입자들은 보통 "간접 흡연"으로 묘사된다. 전통적인 담배를 교체하기 위해 설계된 제품의 개발에 있어서 당해 기술분야의 상태는, 담배에서 발견된 입자와 조화시키거나 모사하는 것이다. 예를 들어, 이러한 대체 기술은 니코틴 증기를 생산하는 담배, 초음파적으로 생성된 니코틴 에어로졸 물방울(droplets) 또는 니코틴 경구 분무기를 포함한다. 상기 대체 담배 기술들은 전형적으로 0.5 마이크로미터 미만 크기인 입자들과, 10-12 마이크로미터 초과 크기인 매우 큰 입자들을 생산한다. 그러나, 상기 기술들의 각각은 동일한 결과-흡입된 니코틴 및 연관된 화합물의 전부가 폐에 남아있는 것은 아니고 나머지는 환경으로 배출되거나 섭취된다-에 시달린다. 불행하게도, 이것은 일반 사람들이, 효율적으로 간접 흡연인 것을 생산하는 상기 기술들의 사용자와 동일한 문제와 여전히 씨름해야한다는 것을 의미하고, 따라서 상기 기술들은 선택된 공공 공간에서 점차적으로 금지된다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0009] 따라서, 당해 기술분야에서는 혈류로 전체 더 낮은 농도의 니코틴을 전달하는 동안에, 매우 빨리 그리고 지속적으로 니코틴에 대한 욕구를 만족시킬 수 있는 사용 방법 및 흡입성 건조 분말 니코틴 제형에 대한 요구가 있다. 이상적으로는, 이러한 제형 및 사용 방법은 대상자(subject)에 의해 배출성 니코틴을 감소시키거나 제거하는 동안에 폐의 기도 안에 유일하게 입자 유지를 표적으로 삼을 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 대상자의 니코틴에 대한 욕구를 감소시키는 방법에 대한 것이다. 상기 방법은 0.5% 내지 10%의 농도에서, 입자로 전달된 0.1-2.0 mg의 니코틴을 포함하는 건조 분말 제형을 흡입함으로써 대상자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상자의 니코틴에 대한 욕구 감각은 약 5 ng/mL 미만의 최고 니코틴 혈액 수준에서 감소된다. 일 실시형태에서, 니코틴 입자는 적어도 하나의 니코틴 염을 포함한다. 다른 일 실시형태에서, 적어도 하나의 니코틴 염은 니코틴 타르타르산염이다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 적어도 하나의 당(sugar)을 포함한다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 실질적으로 약 2-5 마이크로미터 크기인 니코틴 입자를 포함한다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 니코틴의 퍼센트는 약 0.7%이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 니코틴의 퍼센트는 약 1.5%이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 니코틴의 퍼센트는 약 2.5%이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 니코틴의 퍼센트는 약 5%이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 니코틴의 퍼센트는 약 10%이다.

[0011] 일 실시형태에서, 제형은 약 3.5 ng/mL 미만의 최고 니코틴 혈액 수준에서 니코틴에 대한 욕구를 감소시킨다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 약 2.5 ng/mL 미만의 최고 니코틴 혈액 수준에서 니코틴에 대한 욕구를 감소시킨다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 흡입시로부터 약 30초 미만 안에 니코틴에 대한 욕구를 감소시킨다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 흡입시로부터 약 20초 미만 안에 니코틴에 대한 욕구를 감소시킨다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 흡입시로부터 약 15초 미만 안에 니코틴에 대한 욕구를 감소시킨다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 흡입시로부터 약 10초 미만 안에 니코틴에 대한 욕구를 감소시킨다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 흡입시로부터

터 약 8초 미만 안에 감지된 니코틴 효과를 달성한다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 흡입시로부터 약 6초 미만 안에 감지된 니코틴 효과를 달성한다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 흡입시로부터 약 5초 미만 안에 감지된 니코틴 효과를 달성한다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 흡입시로부터 약 4초 미만 안에 감지된 니코틴 효과를 달성한다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 흡입시로부터 약 3초 미만 안에 감지된 니코틴 효과를 달성한다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 혈류를 통해서 니코틴이 뇌에 전달되기 전에, 감지된 니코틴 효과를 달성한다.

[0012] 또한, 본 발명은 대상자의 니코틴에 대한 욕구를 감소시키기 위한 키트에 관한 것이다. 키트는 0.5% 내지 10%, 또는 0.7% 내지 5%의 농도에서 0.1-2.0 mg의 니코틴 입자를 포함하는 적어도 하나의 투여량의 건조 분말 제형과, 대상자가 건조 분말 제형의 흡입을 통해서 약 5 ng/mL 미만의 최고 니코틴 혈액 수준을 달성하도록 하는 사용설명서를 포함한다. 일 실시형태에서, 키트는 제1 투여량의 건조 분말 제형과 비교하여 상이한 양의 니코틴 입자를 포함하는 제2 투여량의 건조 분말 제형을 더 포함한다. 다른 일 실시형태에서, 키트는 제1 투여량의 건조 분말 제형과 비교하여 상이한 농도의 니코틴 입자를 포함하는 제2 투여량의 건조 분말 제형을 더 포함한다. 다른 일 실시형태에서, 키트는 건조 분말 흡입기를 더 포함한다.

[0013] 또한, 본 발명은 흡입에 적합한 건조 분말 제형에 관한 것이다. 제형은 제형 안에 0.5% 내지 10%, 또는 0.7% 내지 5%의 니코틴 입자의 농도에서 0.1-2.0 mg의 니코틴 입자를 포함하고, 여기서 니코틴 입자는 실질적으로 약 1-10 마이크론 크기이다. 일 실시형태에서, 니코틴 입자들은 실질적으로 약 2-5 마이크론의 크기이다. 다른 일 실시형태에서, 니코틴 입자의 약 10% 미만은 약 1 마이크론 미만의 크기이다. 다른 일 실시형태에서, 니코틴 입자의 약 10% 미만은 약 2 마이크론 미만의 크기이다. 다른 일 실시형태에서, 니코틴 입자의 적어도 약 90%는 약 10 마이크론 미만의 크기이다. 다른 일 실시형태에서, 니코틴 입자의 적어도 약 90%는 약 5 마이크론 미만의 크기이다. 다른 일 실시형태에서, 니코틴 입자의 약 10% 미만은 약 1 마이크론 미만의 크기이며, 니코틴 입자의 적어도 약 90%는 약 10 마이크론 미만의 크기이다. 다른 일 실시형태에서, 니코틴 입자의 약 10% 미만은 약 2 마이크론 미만의 크기이며, 니코틴 입자의 적어도 약 90%는 약 5 마이크론 미만의 크기이다.

[0014] 또한, 본 발명은 흡입에 적합한 다른 건조 분말 제형에 관한 것이다. 제형은 제형 안에 0.5% 내지 10%, 또는 0.7% 내지 5%의 니코틴 입자의 농도에서 0.1-2.0 mg의 니코틴 입자를 포함하는 니코틴계 성분(component), 및 제형의 0.1-5%를 포함하는 기침 억제제(cough suppressant) 성분을 포함하고, 여기서 상기 니코틴 입자는 실질적으로 약 1-10 마이크론의 크기이며, 그리고 상기 기침 억제제 성분은 실질적으로 약 5-10 마이크론 크기의 입자를 포함한다. 일 실시형태에서, 기침 억제제 성분은 멘톨 또는 민트(mint)를 포함한다. 다른 일 실시형태에서, 니코틴계 성분의 입자는 실질적으로 약 2-5 마이크론의 크기이며, 기침 억제제 성분의 입자는 실질적으로 약 5-8 마이크론의 크기이다. 다른 일 실시형태에서, 기침 억제제 성분은 실질적으로 약 10-200 마이크론의 크기인 입자를 포함한다. 다른 일 실시형태에서, 실질적으로 약 10-200 마이크론의 크기인 입자를 포함하는 기침 억제제 성분은 멘톨 또는 민트를 포함한다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 실질적으로 약 10-1000 마이크론의 크기인 입자를 포함하는 향미(flavor) 성분을 포함한다. 다른 일 실시형태에서, 향미 성분은 멘톨 또는 민트를 포함한다.

## 도면의 간단한 설명

[0015] 본 발명의 바람직한 실시형태의 하기 상세한 설명은 첨부된 도면과 함께 관독되는 경우 더욱 잘 이해될 것이다. 본 발명을 예시하기 위한 목적으로, 본 발명의 바람직한 실시형태가 도면에서 도시되어 있다. 그러나, 본 발명은 도면에 도시된 실시형태들의 정확한 배열 및 수단에 의해 제한되는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다.

도 1은 3mg 및 1.5mg의 니코틴 투여량을 함유하는 건조 분말 제형의 흡입 대 담배 흡연에 의해 달성되는 혈액 니코틴 수준의 속도를 묘사하는 비교 도표이다.

도 2는 건식 혼합을 포함하는 본 발명의 제형을 제조하는 예시적인 방법을 묘사하는 순서도이다.

도 3은 습식 혼합을 포함하는 본 발명의 제형을 제조하는 예시적인 방법을 묘사하는 순서도이다.

도 4는 도 4A 및 4B로 구성되며, 니코렛(Nicorette)과 같은 상업 제품 대 본 발명의 실시형태에 의해 제공된 욕구의 상대적인 감소를 비교한다. 도 4A는 4.0mg 투여량의 니코틴을 전달하는 니코렛과 비교하여, 20mg 총 제형 양에서 0.5mg의 투여량의 니코틴을 전달하는, 2.5% 니코틴을 가진 예시적인 제형의 향상된 특성을 묘사하는 도표이다. 도 4B는 니코렛과 함께 전달된 4.0mg 투여량의 니코틴과 비교하여 20mg 총 제형 양에서 1.0mg의 투여량의 니코틴을 전달하는, 5% 니코틴을 가진 예시적인 제형의 향상된 특성을 묘사하는 도표이다.

도 5는 본 발명의 니코틴 제형의 3 흡입 후에, 그리고 그로부터 4분 후에 13명의 대상자 사이에서 욕구의 상대



적인 감소를 묘사하는 도표이다.

도 6은 13명의 대상자 사이에서 욕구의 평균적인 상대적 감소를 묘사하는 도표이다.

도 7은 본 발명의 니코틴 제형의 흡입과 니코틴 효과의 주관적 감각(sensation) 사이의 시간, 대(versus) 평균 담배 반응에 대한 시간과 크세는 자기 공명 화상법에 의해 결정된 폐로부터 뇌까지 순환하는 혈액에 의해 취해진 시간의 전형적인 창(window)을 비교하는, 감지 속도 시험을 묘사하는 도표이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### 정의

본 명세서에서 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 보통 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 설명된 것과 유사하거나 동일한 임의의 방법 및 물질들이 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질들은 본 명세서에 기재되어 있다.

본 명세서에서 사용된 것과 같이, 하기 용어들의 각각은 이 부분에서 이와 연관된 의미를 갖는다.

관사 "a" 및 "an"은 관사의 문법적 대상자의 하나 또는 하나 이상(즉, 적어도 하나)을 나타내기 위해 본 명세서에서 사용된다. 한 예로서, "요소(an element)"는 하나의 요소 또는 하나 이상의 요소를 의미한다.

양, 시간적 기간 등과 같은 측정가능한 값을 나타내는 경우 본 명세서에서 사용하는 바와 같이 "약"은, 이러한 변화가 개시된 방법을 수행하기에 적절한 한, 특정된 값으로부터  $\pm 20\%$  또는  $\pm 10\%$ , 보다 바람직하게는  $\pm 5\%$ , 보다 더 바람직하게는  $\pm 1\%$ , 및 보다 더 바람직하게는  $\pm 0.1\%$ 의 변화를 포함하는 것을 의미한다.

본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "니코틴 투여량(nicotine dose)" 및 "총 니코틴 투여량"은 니코틴 효과에 대한 바람직한 느린과 표적 니코틴 혈액 양을 모두 달성하기 위하여, 대상자에게 전달되는 총 제형 양 안에 있는 니코틴의 총 양을 의미한다.

본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "제형 양(formulation amount)"은 건조 분말 흡입기의 칸(compartment) 또는 전달 챔버에 로딩될 수 있는 큰(bulk) 건조 분말 제형의 총 양을 의미하거나, 또는 건조 분말 흡입기와 함께 사용되기 위해, 블리스터 팩 또는 캡슐과 같은 분리가능한 용기에 보관된 건조 분말 제형의 총 양을 의미한다. 또한, 상기 용어는 특정 혈액 니코틴 양을 달성하기 위해 대상자에게 전달되는 니코틴 투여량을 함유하는 건조 분말 제형의 총 양을 의미한다. 따라서, 제형 양은 니코틴의 총 투여량을 포함하며, 임의의 추가 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 담체(carrier)를 더 포함할 수 있다.

본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "흡입(inhalation)"은 전형적으로 건조 분말 흡입기로부터, 상당한 니코틴 건조 분말 제형을 흡입하는 단일 행동을 의미한다. 흡입 기간은 일정 기간 동안 계속적으로 흡입하는 물리적 행동 및 멈춤에 의한 것과 같이, 흡입기를 통해 대상자를 통제하는 것에 의해, 또는 흡입기의 물리적 특징에 의해 제한될 수 있다.

다른 언급이 없는 한, 입자의 크기 범위 또는 개시된 크기는 입자 또는 입자 세트의 공기역학적 질량 평균 입경(mass median aerodynamic diameter, MMAD)으로 간주되어야 한다. 상기 값은, 특징화된 입자와 동일한 공기역학적 행동을 갖는  $1 \text{ gm/cm}^3$ 의 밀도를 가진 구의 지름으로 정의된 공기역학적 입자 지름의 분포에 근거한다. 본 명세서에서 설명된 입자가 다양한 밀도 및 모양일 수 있기 때문에, 입자의 크기는 MMAD로 표현이 되며, 입자의 실제 지름이 아니다.

용어 "약학적으로 허용가능한(pharmaceutically acceptable)"은 조성물, 제형, 안정성, 환자의 수용성 및 생물학적 이용가능성과 관련하여, 약학의/독물학의 관점으로부터 환자에게 그리고 물리적/화학적 관점으로부터 제조 약사에게 허용가능한 물질 및/또는 그러한 특성을 의미한다. "약학적으로 허용가능한"은 투여받는 숙주(host)에게 유독성이 아니고 활성 성분(들)의 생물학적 활동의 효율성을 방해하지 않는 수단(media)을 의미하는 담체를 또한 의미할 수 있다. 본 발명의 실시 사용되는 약학적 조성물에 포함될 수 있는 다른 추가적인 성분은 당해 기술분야에 알려져 있으며, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)에 개시되어 있으며 이것은 본 명세서에 참조로서 포함된다.

본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "조성물(composition)"은 하나 이상의 상이한 화합물, 분자 또는 물질과 함께 본 발명 안에서 유용한 적어도 하나의 화합물 또는 분자의 혼합물을 의미한다.

- [0027] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "욕구 감소(craving reduction)"는 뇌에서 욕구에 대한 감각의 감소를 의미한다. 예를 들어, 욕구 감소는 본 명세서에서 설명된 적어도 약간의 임의의 건조 분말 제형을 흡입하는 대상자의 니코틴에 대한 감소된 또는 줄어든 갈망으로 인식될 수 있다.
- [0028] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "니코틴 효과에 대한 감각(sensation of nicotine effect)"은 니코틴을 함유하는 제형을 흡입한 직후에 대상자에 의해 경험된 주관적인, 초기 감각을 의미하며, 혈류를 통해 뇌에 전달되는 흡입된 니코틴과 동시에 또는 그 이전에 발생할 수 있다.
- [0029] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "사용설명서(instructional material)"는 물리적 또는 전자적 공보, 기록물, 도표, 또는 지정된 용도를 위한 본 발명의 방법 및 조성물의 유용성을 전달하는데 사용될 수 있는 임의의 다른 표현수단을 포함한다. 본 발명의 키트의 사용설명서는 예를 들어, 조성물을 함유하는 용기와 함께 구입될 수 있거나, 조성물을 함유하는 용기에 부착될 수 있다. 대체적으로, 사용설명서는 목적을 가진 용기로부터 별도로 전달될 수 있으며, 사용설명서 및 조성물은 수령인에 의해 협력하여 사용될 수 있다.
- [0030] 범위: 본 명세서의 개시를 통해서, 본 발명의 다양한 양상은 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식에서의 개시는 단지 편의성 및 간결성을 위한 것이며, 본 발명의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안 되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 범위의 개시는 범위 안의 개별적인 수치 값 뿐만 아니라 모든 가능한 하위 범위를 구체적으로 기재한 것으로 고려되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 개시는 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 하위 범위 뿐만 아니라 예를 들어, 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6과 같은 상기 범위 안의 개별적인 숫자를 구체적으로 개시한 것으로 고려되어야 한다. 이것은 범위의 폭과 무관하게 적용된다.
- [0031] 설명
- [0032] 본 발명은 현존하는 흡입성 니코틴계 제형의 전달과 비교하여 혈액에서 니코틴의 더 낮은 수준을 유지하는 동안에, 좁은 크기 범위 안의 락토오스-함유 입자 및 미세화 니코틴 타르타르산염의 건조 분말 제형이 전통적인 흡연 중단 제품보다 더 빨리 니코틴에 대한 욕구를 상당히 감소시킬 수 있다는 사실의 발견에 부분적으로 근거한다.
- [0033] 상대적으로 더 낮은 혈액 니코틴 수준을 달성할 수 있는 높은 속도의 뇌 느낌각 또는 니코틴 효과는 니코틴에 대한 욕구를 감소시킬 뿐만 아니라, 니코틴이 혈액 당 수준을 증가시키는 것으로 알려져 있어서, II형 당뇨병 진단기에 유해할 수 있고, 흡연하는 임산부 여성의 태아에 또한 유해할 수 있어서, 건강 안정성의 여유(margins)를 제공해준다. 나아가, 욕구를 만족시키는 더 낮은 니코틴 수준은 또한 더 빠른 속도로 니코틴에 대한 중독을 감소시킬 수 있다. 따라서, 하나의 양태에서, 본 발명은 흡입에 적합한 니코틴 투여량을 함유하는 건조 분말 제형과 관련된 방법 및 조성물을 제공한다. 일 실시형태에서, 제형은 니코틴 입자 및 적어도 하나의 당으로 구성된다. 일 실시형태에서, 니코틴 입자는 니코틴 염으로 구성된다. 본 발명은 또한 본 발명의 제형을 생산하는 방법을 제공한다.
- [0034] 투여를 위해, 많은 흡입을 통해 분말 제형의 양을 전달하기 위해 구체적으로 설계된 건조 분말 흡입기가 사용될 수 있다.
- [0035] 상기 건조 분말 흡입기의 예는 공유의 미국 특허 번호 제62/147,798호; 제62/147,803호; 제62/147,806호; 제62/147,808호; 및 제62/148,030호에서 발견될 수 있으며, 상기 전체 기재들은 각각 전체로서 본 명세서에 참조로서 포함된다. 본 명세서에서 고려된 것과 같이, 건조 분말 제형의 양은 블리스터 팩 또는 캡슐과 같이 봉인된(sealed) 저장 챔버에서 위치할 수 있으며, 이것은 상기 공유의 특허 출원에서 설명된 임의의 장치에 로딩될 수 있다.
- [0036] 본 발명은, 더 낮은 투여량의 니코틴을 함유하는 신규한 제형이 전통적인 담배 또는 현존하는 니코틴 대체 요법보다 상당히 더 빨리 니코틴에 대한 욕구를 감소시키며, 크세논 자기 공명 화상법에 의해 결정된 것과 같이, 폐로부터 뇌까지 순환하는 혈액에 의해 취해진 시간보다 뇌에서 니코틴 효과를 느끼는 시간이 더 빠르다는 예상하지 못한 발견에 부분적으로 근거한다. 다른 일 실시형태에서, 제형 안에서의 니코틴의 흡수는 담배 연기의 니코틴 흡수보다 약 2 내지 3배 범위로 더 빠르다. 일 실시형태에서, 니코틴 효과의 감지는 10초 미만 안에 본 발명의 제형의 흡입에 의해 달성된다. 다른 실시형태에서, 니코틴 효과의 감지는 9초 미만, 8초 미만, 7초 미만, 6초 미만, 5초 미만, 4초 미만, 및 3초 미만 안에 본 발명의 제형의 흡입에 의해 달성된다. 다른 일 실시형태에서, 니코틴 효과의 감지는 약 2.68초 및 약 8.36초 사이에서 본 발명의 제형의 흡입에 의해 달성된다. 크세논 자기 공명 화상법에 의해 결정된 것과 같이, 폐로부터 뇌까지 순환하는 혈액에 의해 취해진 전형적인 시간은 5

초 내지 10초의 시간 창으로 정렬된다. 따라서, 본 발명의 제형은 적어도 약간의 제형이 흡입되는 경우, 니코틴이 혈류를 통해서 폐로부터 뇌에 도달하기 전에 감지된 니코틴 효과를 달성하기에 적합하다. 임의의 특정 이론에 얽매이지 않고서, 뇌 감각에 대한 신경 연결 통로를 활성화하고 기도에서 수용기를 작동시킴으로써, 적어도 부분적으로, 본 발명의 니코틴 제형이 활동하는 것으로 여겨진다.

[0037] 일 실시형태에서, 니코틴의 더 안정한 혈액 수준에서 니코틴에 대한 욕구 감소를 달성하면서, 본 발명의 제형은 기준 담배에서의 니코틴의 50% 미만을 사용한다. 일 실시형태에서, 제형은 약 10%의 니코틴을 포함한다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 약 5%의 니코틴을 포함한다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 약 0.5-5%의 니코틴을 포함한다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 0.7-5%의 니코틴을 포함한다. 또 다른 일 실시형태에서, 제형은 5-20%의 니코틴을 포함한다.

[0038] 일 실시형태에서, 제형 양 안에서의 총 니코틴 투여량은 니코틴의 0.01-5 mg이다. 다른 실시형태에서, 제형 양 안에서의 총 니코틴 투여량은 니코틴의 0.1-2 mg이다. 또 다른 일 실시형태에서, 제형 양 안에서의 총 니코틴 투여량은 니코틴의 약 0.5 mg, 니코틴의 약 1.0 mg, 니코틴의 약 1.5 mg, 또는 니코틴의 약 2.0 mg이다. 총 니코틴 투여량을 투여하기 위해 원하는 흡입의 횟수에 따라서, 총 니코틴 투여량을 함유하는 총 제형 양은 0.01 내지 100 mg일 수 있다. 일 실시형태에서, 총 니코틴 투여량을 함유하는 총 제형 양은 1-20 mg일 수 있다. 다른 실시형태에서, 총 니코틴 투여량을 함유하는 총 제형 양은 약 3 내지 10 mg일 수 있다. 또한, 흡입 당(per) 흡입된 분말의 실제 양은 제한이 없다. 이러한 양은 사용된 건조 분말 흡입기의 기능성에 따라 다를 수 있으며, 또는 사용자가 사용된 건조 분말 흡입기를 통한 더 얇은 또는 더 깊은 흡입을 선택하는 경우 사용자 성과 의존적일 수 있다. 나아가, 단일 흡입 동안에 발생하는 임의의 사용자 실수가 하나 이상의 연속적인 흡입을 통해서 결국 정정되기 때문에, 다양한 흡입을 통한 니코틴의 총 투여량을 투여함으로써, 대상자는 니코틴의 총 투여량의 흡수를 보다 지속적으로 보장할 수 있다.

[0039] 다른 일 실시형태에서, 본 발명은 니코틴에 대한 욕구의 원하는 수준을 달성하기 위해, 특정 제형 및 제형 양을 선택하거나 사용하기 위한 한 세트의 사용설명서를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 한 세트의 사용설명서는 팜플렛, 매뉴얼, 또는 이메일, 웹 페이지, SMS 등과 같은 임의의 전자적 파일 형식과 같이, "사용설명서(instruction material)"의 형태로 대상자에게 전달될 수 있으며, 이것은 추가로 키트의 일부 또는 그와 관련된 것일 수 있다. 따라서, 본 발명은 이에 제한되는 것은 아니지만, 담배 중단 키트를 포함하는 니코틴 요법 키트를 더 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 키트는 블리스터 팩 또는 캡슐과 같이, 봉인된 저장 챔버에 함유된 복수의 제형을 포함할 수 있다. 임의의 실시형태에서, 적어도 두 개의 제형 양은 총 니코틴의 복용량과 동일하지만, 가변적인 총 제형 양으로 인해서 상이한 니코틴 농도를 갖는다. 다른 실시형태에서, 키트는 니코틴의 상이한 농도를 가진 큰 니코틴계 분말 제형의 적어도 두 세트, 및 스푼(scoop) 또는 눈금이 매겨진 측정 용기와 같은, 분말의 세트 양을 측정하기 위한 수단을 포함하며, 이것은 건조 분말 흡입기의 저장 챔버에 로딩될 수 있다. 다른 실시형태에서, 키트는 하나 이상의 저장소를 가진 건조 분말 흡입기 또는 하나 이상의 큰 니코틴계 분말 제형을 유지하기에 적합한 다른 칸을 포함하며, 흡입을 위한 지정된 양의 제형을 로딩하거나 조제하기 위한 계량하는 기구(mechanism)를 선택적으로 더 포함할 수 있다. 다른 일 실시형태에서, 키트는 예를 들어 치료의 30일 코스와 같이, 니코틴 요법 또는 치료의 한 세트 코스를 위한 먼저-채워진(pre-filled) 분말 캡슐을 포함한다. 캡슐은, 니코틴에 대한 욕구의 감소의 가변적인 수준을 달성하기 위해서, 다양한 니코틴 투여량 및/또는 다양한 니코틴 농도의 분말의 다양한 양으로 채워질 수 있다. 다른 실시형태에서, 키트는 이에 제한되는 것은 아니나, 담배 중단 요법을 포함하는, 니코틴 요법을 위한 방법의 단계들을 설명하는 사용설명서를 포함한다.

[0040] 본 발명은 니코틴 투여량 및 선택적으로 다른 선택된 물질을 함유하는 건조 분말 제형에 관한 것이며, 여기서 니코틴 성분 및 선택적인 추가 성분들은 통제된 입자 크기 범위 안에 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 제형은 입자의 MMAD에 근거하여, 실질적으로 약 1-10 마이크론의 크기인 니코틴 입자들(또한, 니코틴계 성분으로 본 명세서에서 언급됨)을 포함한다. 또 다른 일 실시형태에서, 제형은 실질적으로 약 1-7 마이크론의 크기인 니코틴 입자를 포함한다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 실질적으로 약 2-5 마이크론의 크기인 니코틴 입자를 포함한다. 또 다른 일 실시형태에서, 제형은 실질적으로 약 2-3 마이크론의 크기인 니코틴 입자를 포함한다. 약 1 마이크론 크기 미만, 또는 약 2 마이크론 크기 미만의 니코틴 입자를 선택적으로 배제하거나 제한함으로써, 본 발명의 제형은 환경으로 다시 니코틴을 내뿜는 대상자의 능력을 적어도 감소시키거나 제거하며, 따라서 간접 흡연에 함유된 니코틴의 생성을 효과적으로 제거하거나 감소시킨다. 또한, 비-호흡성 니코틴 입자를 선택적으로 배제하거나 제한함으로써, 본 발명의 제형은 더 큰 기도, 인두 중앙부, 성문 성대 목청(glottis vocal cords), 및 입에 더 가깝거나 더 근위(proximal)인 다른 해부 영역에 잡혀있는(trapped) 니코틴 입자에 의해 유발된 원하지 않는 자극(irritation)을 감소시킨다. 따라서, 일부 실시형태에서, 니코틴 입자 크기 범위 안에서 가장 작

은 입자는 적어도 약 1 마이크로, 적어도 약 1.1 마이크로, 적어도 약 1.2 마이크로, 적어도 약 1.3 마이크로, 적어도 약 1.4 마이크로, 적어도 약 1.5 마이크로, 적어도 약 1.6 마이크로, 적어도 약 1.7 마이크로, 적어도 약 1.8 마이크로, 적어도 약 1.9 마이크로, 또는 적어도 약 2 마이크로이다. 일부 실시형태에서, 니코틴 입자 크기 범위 안에서 가장 큰 입자는 약 10 마이크로 초과, 약 8 마이크로 초과, 약 6 마이크로 초과, 약 6 마이크로 초과, 약 5 마이크로 초과, 약 4.5 마이크로 초과, 약 4 마이크로 초과, 약 3.5 마이크로 초과, 또는 약 3 마이크로 초과는 아니다. 일부 실시형태에서, 니코틴 입자의 불과 약 10%는 약 1 마이크로 미만이다. 일부 실시형태에서, 니코틴 입자의 불과 약 10%는 약 2 마이크로 미만이다. 다른 실시형태에서, 니코틴 입자의 적어도 90%는 약 10 마이크로 미만이다. 다른 실시형태에서, 니코틴 입자의 적어도 90%는 약 7 마이크로 미만이다. 다른 실시형태에서, 니코틴 입자의 적어도 90%는 약 5 마이크로 미만이다. 일 실시형태에서, 니코틴 입자의 불과 약 10%는 약 1 마이크로 미만이고, 니코틴 입자의 적어도 90%는 약 10 마이크로 미만이다. 일 실시형태에서, 니코틴 입자의 불과 약 10%는 약 1 마이크로 미만이고, 니코틴 입자의 적어도 90%는 약 7 마이크로 미만이다. 일 실시형태에서, 니코틴 입자의 불과 약 10%는 약 2 마이크로 미만이고, 니코틴 입자의 적어도 90%는 약 5 마이크로 미만이다. 일 실시형태에서, 니코틴 입자의 불과 약 10%는 약 2 마이크로 미만이고, 니코틴 입자의 적어도 90%는 약 3 마이크로 미만이다.

[0041] 당해 기술분야의 통상의 실시자가 이해하고 있는 것과 같이, 본 명세서에 개시된 입자 크기 범위는 절대적인 범위는 아니다. 예를 들어, 약 2-5 마이크로,의 크기 범위의 본 발명의 니코틴 입자 혼합은 약 2-5 마이크로 범위보다 더 작거나 더 큰 약간의 입자를 함유할 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 제형의 임의의 특정 성분에게 제시된 것과 같은 입자 크기 값은 D90 값을 나타내며, 여기서 혼합물의 입자 크기의 90%는 D90 값 미만이다. 다른 일 실시형태에서, 입자 크기 범위는 입자 크기 분포(PSD)를 나타내며, 여기서 혼합물의 입자의 퍼센트는 열거된 범위 안에 있다. 예를 들어, 약 2-5 마이크로,의 니코틴 입자 크기 범위는 약 2-5 마이크로 범위에서 입자의 적어도 50%를 갖는 니코틴 입자의 혼합물을 나타낼 수 있으나, 보다 바람직하게는 이에 제한되는 것은 아니나, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 심지어 99%와 같은 더 높은 퍼센트를 나타낼 수 있다.

[0042] 하나의 양태에서, 본 발명은 아미노산을 더 포함하는 흡입용으로 적합한 건조 분말 니코틴 제형에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 아미노산은 히스티딘, 알라닌, 이소류신, 알기닌, 류신, 아스파라긴, 리신, 아스파르트산, 메티오닌, 시스테인, 페닐알라닌, 글루탐산, 트레오닌, 글루타민, 트립토판, 글리신, 발린, 피롤리신, 프롤린, 셀레노시스테인, 세린, 및 티로신으로 이루어진 군에서 선택된다. 일 실시형태에서, 아미노산은 류신이다. 일 실시형태에서, 본 발명의 조성물을 어느 정도의 저하(degradation)에 의해 감소함으로써, 류신은 안정제로서 작용한다. 다른 일 실시형태에서, 류신은 완충하는 능력으로 인해 완충제로 작용함으로써 본 발명의 조성물의 저하를 막는다. 다른 일 실시형태에서, 류신은 분말 유동성(flow) 강화제로 작용한다. 다른 일 실시형태에서, 본 발명의 조성물에서 류신은 분말의 유동성을 향상시킨다. 다른 일 실시형태에서, 본 발명의 조성물에서 류신은 분말 제형의 입자가 대상자에 의해 흡입된 공기에서, 더 순조롭게 비말동반되고(entrained) 비말동반된 채로 남아 있게 해주며, 따라서 폐포 및 기도로 조성물 입자가 이동하고 보유되는 능력을 향상시킨다. 일 실시형태에서, 제형에서의 류신의 퍼센트는 0.5% 및 10% 사이이다. 일부 실시형태에서, 제형에서의 류신의 퍼센트는 1.5% 및 2.5% 사이이다. 다른 실시형태에서, 제형에서의 류신의 퍼센트는 0.5% 및 2.5% 사이이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 류신의 퍼센트는 1.5% 및 5% 사이이다. 일 실시형태에서, 제형에서의 류신의 퍼센트는 약 2.5%이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 류신의 퍼센트는 약 5%이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 류신의 퍼센트는 약 7.5%이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 류신의 퍼센트는 약 10%이다.

[0043] 다른 실시예에서, 본 발명의 제형은 실질적으로 5 및 10 마이크로 사이의 크기의 입자를 가진 기침 억제제 성분을 선택적으로 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 기침 억제제 성분은 멘톨 또는 민트이다. 다른 일 실시형태에서, 기침 억제제 성분은 벤조카인을 포함할 수 있다. 기침 억제제 성분은 기침을 억제하는 것으로 승인된 임의의 화합물을 포함할 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 5-10 마이크로,의 멘톨 또는 민트 입자를 선택적으로 포함함으로써, 상기 비-호흡성 멘톨 또는 민트 입자는 대상자의 상(upper)기도에서 자극을 부드럽게함으로써 기침을 감소시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 기침 억제제 성분의 입자 크기 범위 안에서 가장 작은 입자는 적어도 약 5 마이크로, 적어도 약 6 마이크로, 적어도 약 7 마이크로, 또는 적어도 약 8 마이크로이다. 일부 실시형태에서, 기침 억제제 성분의 입자 크기 범위 안에서 가장 큰 입자는 약 10 마이크로 초과, 약 9 마이크로 초과, 약 8 마이크로 초과, 또는 약 7 마이크로 초과는 아니다. 일부 실시형태에서, 기침 억제제 입자의 불과 약 10%는 약 5 마이크로 미만이다. 일 실시형태에서, 기침 억제제 입자의 적어도 90%는 약 10 마이크로 미만이다. 다른 실시형태에서, 기침 억제제 입자의 적어도 90%는 약 8 마이크로 미만이다. 일 실시형태에서, 기침 억제제 입자의 불과 약 10%는 4 마이크로 미만이고, 기침 억제제 입자의 적어도 90%는 약 10 마이크로 미만이다. 일 실시형태에서, 기침 억제제 입자의 불과 약 10%는 약 5 마이크로 미만이고, 기침 억제제 입자의 적어도 90%



는 약 8 마이크론 미만이다. 비록 바람직한 실시형태에서 기침 억제제 성분이 실질적으로 5-10 마이크론 범위의 입자로 구성되어 있을지라도, 기침 억제제 성분은 더 넓은 범위의 입자를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 기침 억제제 성분은 5-25 마이크론 범위의 입자를 포함할 수 있다. 다른 일 실시형태에서, 기침 억제제 성분은 실질적으로 5-50 마이크론 범위의 입자를 포함한다. 다른 일 실시형태에서, 기침 억제제 성분은 실질적으로 5-100 마이크론 범위의 입자를 포함한다.

[0044] 다른 실시예에서, 본 발명의 제형은 실질적으로 10-200 마이크론 크기의 입자를 갖는 기침 억제제 성분을 선택적으로 포함할 수 있다. 이러한 기침 억제제 성분은 이전에 언급된 5-10 범위의 기침 억제제 성분에 추가적으로 또는, 그 대신에 제형에 첨가될 수 있다. 따라서, 본 발명의 제형은 두 가지 기침 억제제 성분을 포함할 수 있으며, 여기서 각각의 기침 억제제 성분은 실질적으로 상이한 입자 크기 분포를 갖는다. 10-200 마이크론의 기침 억제제 성분은, 다른 원하지 않는 감각을 촉발시키거나 기침을 촉발할 수 있는 수용기를 함유하는, 입에 더 가깝거나 더 근위인 다른 해부 영역, 성문 성대 목청 및 인두 중앙부의 자극에 의해 유발된 기침을 감소시킬 수 있다. 본 명세서에서 고려된 것과 같이, 이러한 더 큰 입자들은 실질적으로 성문하(sub-glottic) 기도로 들어가는 것이 금지된다. 따라서, 일부 실시형태에서, 기침 억제제 성분의 입자 크기 범위 안에서의 가장 작은 입자는 적어도 약 10 마이크론, 적어도 약 12 마이크론, 적어도 약 20 마이크론, 적어도 약 30 마이크론, 또는 적어도 약 50 마이크론이다. 일부 실시형태에서, 기침 억제제 성분의 입자 크기 범위 안에서의 가장 큰 입자는 약 200 마이크론 초과, 약 150 마이크론 초과, 약 120 마이크론 초과, 약 100 마이크론 초과, 약 90 마이크론 초과, 또는 약 80 마이크론 초과는 아니다. 일부 실시형태에서, 기침 억제제 성분 입자의 불과 약 10%는 약 10 마이크론 미만이다. 일부 실시형태에서, 기침 억제제 성분 입자의 불과 약 10%는 약 20 마이크론 미만이다. 다른 실시형태에서, 기침 억제제 성분 입자의 적어도 90%는 약 200 마이크론 미만이다. 다른 실시형태에서, 기침 억제제 성분 입자의 적어도 90%는 약 150 마이크론 미만이다. 다른 실시형태에서, 기침 억제제 성분 입자의 적어도 90%는 약 100 마이크론 미만이다. 일 실시형태에서, 기침 억제제 성분 입자의 불과 약 10%는 10 마이크론 미만이고, 기침 억제제 성분 입자의 적어도 90%는 약 200 마이크론 미만이다. 일 실시형태에서, 기침 억제제 성분 입자의 불과 약 10%는 약 12 마이크론 미만이고, 기침 억제제 성분 입자의 적어도 90%는 약 100 마이크론 미만이다. 일 실시형태에서, 기침 억제제 성분은 약 10-200 마이크론 크기의 멘톨 또는 민트 입자를 포함하며, 이것은 입자 충돌(particle impact)의 영역에서 진정 효과를 제공할 수 있다. 다른 일 실시형태에서, 약 10-200 마이크론 크기의 입자를 갖는 기침 억제제 성분은 벤조카인을 포함할 수 있다. 약 10-200 마이크론 크기의 입자를 갖는 기침 억제제 성분은 기침 억제용으로 승인된 임의의 화합물을 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 다른 실시예에서, 니코틴 성분 이외에 본 발명의 제형에서 적어도 하나의 성분의 첨가는 니코틴 함유 입자를 희석시키기 위해, 그리고 기관(trachea)에 근위인 다른 해부 영역, 성대 목청 및 인두 중앙부를 자극하는 니코틴에 의해 유발된 기침을 감소시키기 위해 작용할 수 있다.

[0045] 다른 실시예에서, 본 발명의 제형은 실질적으로 약 10-1000 마이크론의 크기인 입자를 갖는 향미 성분을 선택적으로 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 향미 성분은 실질적으로 약 10-200 마이크론 범위의 입자로 구성된다. 바람직한 실시형태에서, 향미 성분은 실질적으로 약 10-100 마이크론 범위의 입자로 구성된다. 이러한 향미 성분은, 구강에서 대상자가 바람직한 향미를 생성하도록 영향을 줄 수 있는, 상기 내포된(embedded) 더 큰 입자를 활용한다. 또한, 약 10 마이크론보다 더 큰 크기로 상기 향미 성분 입자를 제한함으로써, 이러한 입자들은 대상자의 폐로 들어가는 이들의 능력을 제한받는다. 따라서, 일부 실시형태에서, 향미 성분 입자의 크기 범위 안에서의 가장 작은 입자는 적어도 약 10 마이크론, 적어도 약 12 마이크론, 적어도 약 20 마이크론, 적어도 약 30 마이크론, 또는 적어도 약 50 마이크론이다. 일부 실시형태에서, 향미 성분 입자의 크기 범위 안에서의 가장 큰 입자는 약 1000 마이크론 초과, 약 500 마이크론 초과, 약 200 마이크론 초과, 약 150 마이크론 초과, 약 120 마이크론 초과, 약 100 마이크론 초과, 약 90 마이크론 초과, 또는 약 80 마이크론 초과는 아니다. 일부 실시형태에서, 향미 성분 입자의 불과 약 10%는 약 10 마이크론 미만이다. 일부 실시형태에서, 향미 성분 입자의 불과 약 10%는 약 20 마이크론 미만이다. 다른 실시형태에서, 향미 성분 입자의 적어도 90%는 약 1000 마이크론 미만이다. 다른 실시형태에서, 향미 성분 입자의 적어도 90%는 약 500 마이크론 미만이다. 다른 실시형태에서, 향미 성분 입자의 적어도 90%는 약 200 마이크론 미만이다. 다른 실시형태에서, 향미 성분 입자의 적어도 90%는 약 150 마이크론 미만이다. 다른 실시형태에서, 향미 성분 입자의 적어도 90%는 약 100 마이크론 미만이다. 일 실시형태에서, 향미 성분 입자의 불과 약 10%는 10 마이크론 미만이고, 향미 성분 입자의 적어도 90%는 약 1000 마이크론 미만이다. 일 실시형태에서, 향미 성분 입자의 불과 약 10%는 10 마이크론 미만이고, 향미 성분 입자의 적어도 90%는 약 200 마이크론 미만이다. 일 실시형태에서, 향미 성분 입자의 불과 약 10%는 약 10 마이크론 미만이고, 향미 성분 입자의 적어도 90%는 약 100 마이크론 미만이다. 일 실시형태에서, 향미 성분은 멘톨이다. 다른 실시형태에서, 향미 성분은 담배, 민트, 과일 향기, 또는 캔디 또는 베이킹에 사용된 음식 조미료(food

grade flavorings)를 포함할 수 있다. 향미 화합물은 당해 기술분야에서 알려진 임의의 향미 화합물, 보다 바람직하게는 규제-승인된 향미 화합물일 수 있음을 이해해야 한다.

[0046] 따라서, 본 발명의 제형 및 방법은 신규한 제품 및 건조 분말 니코틴제 제형으로의 접근을 제시한다. 더 높은 니코틴 농도, 더 높은 섭취 시간, 더 높은 혈액 니코틴 수준을 갖고, 크기, 조성물 또는 다른 파라미터에 따른 물질 성분을 구분하거나 분리하지 않는, 현존하는 기술과는 달리, 본 발명은 낮은 농도 및/또는 니코틴 투여량, 짧은 섭취 시간, 혈액 니코틴의 낮은 수준을 유지하면서 모든 혈액 니코틴 수준에서의 빠른 상승에 상대적으로 집중하며, 특정한 그리고 통제된 입자 크기 범위로 제형의 특정 물질 성분을 선택적으로 제한하며, 따라서 배출된 니코틴을 제거하거나 감소하는 동안에 작은 기도 및 폐포로 호흡성 니코틴을 전달하고, 선택적으로 더 큰 기도 및/또는 인두 중앙부로 비-호흡성 기침 억제제를 전달하고, 선택적으로 구강으로 비-호흡성 향미 입자를 전달하는 특별하고 우수한 제품을 제공한다.

[0047] 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 것과 같이, 본 발명의 제형은 낮은 니코틴 혈액 수준을 유지하면서, 니코틴에 대한 욕구의 빠른 감소를 제공한다. 일 실시형태에서, 제형은 약 5 ng/mL 미만의 니코틴 혈액 수준에서 니코틴에 대한 욕구를 감소시킨다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 약 4.5 ng/mL 미만의 니코틴 혈액 수준에서 니코틴에 대한 욕구를 감소시킨다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 약 4.0 ng/mL 미만의 니코틴 혈액 수준에서 니코틴에 대한 욕구를 감소시킨다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 약 3.5 ng/mL 미만의 니코틴 혈액 수준에서 니코틴에 대한 욕구를 감소시킨다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 약 3.0 ng/mL 미만의 니코틴 혈액 수준에서 니코틴에 대한 욕구를 감소시킨다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 약 2.5 ng/mL 미만의 니코틴 혈액 수준에서 니코틴에 대한 욕구를 감소시킨다. 다른 일 실시형태에서, 본 발명의 제형은 30초 걸리는(taken over) 제품의 3 흡입 안에 니코틴에 대한 욕구 감소를 달성한다. 일부 실시형태에서, 니코틴에 대한 욕구는 30 초 안에 적어도 10% 감소된다. 다른 실시형태에서, 니코틴에 대한 욕구는 30초 안에 적어도 20% 감소된다. 다른 실시형태에서, 니코틴에 대한 욕구는 30초 안에 적어도 30%, 30초 안에 적어도 40%, 및 30초 안에 적어도 50% 감소된다. 일부 다른 실시형태에서, 니코틴에 대한 욕구는 30초 넘어(over) 니코틴의 1mg 미만, 또는 30초 넘어 니코틴의 0.5mg 훨씬 미만의 흡입을 통해서 적어도 10% 감소된다. 다른 실시형태에서, 니코틴에 대한 욕구는 30초 넘어 니코틴의 1mg 미만, 또는 30초 넘어 니코틴의 0.5mg 훨씬 미만의 흡입을 통해서 적어도 20% 감소된다. 일 실시형태에서, 니코틴에 대한 욕구는 30초 넘어 니코틴의 1mg 미만, 또는 30초 넘어 니코틴의 0.5mg 훨씬 미만의 흡입을 통해서 적어도 30% 감소된다. 다른 실시형태에서, 니코틴에 대한 욕구는 30초 넘어 니코틴의 1mg 미만, 또는 30초 넘어 니코틴의 0.5mg 훨씬 미만의 흡입을 통해서 적어도 40% 감소된다. 다른 실시형태에서, 니코틴에 대한 욕구는 30초 넘어 니코틴의 1mg 미만, 또는 30초 넘어 니코틴의 0.5mg 훨씬 미만의 흡입을 통해서 적어도 50% 감소된다.

[0048] 도 2에서 나타낸 것과 같이, 본 발명은 본 명세서에서 개시된 임의의 하나의 제형을 생산하는 방법 또는 건식(dry) 처리를 포함한다. 예를 들어, 단계 110에서, 니코틴 타르타르산염은 건식 밀링된다. 단계 120에서, 니코틴은 락토오스와 함께 혼합된다. 일부 실시형태에서, 니코틴 또는 니코틴 염은 제형의 임의의 다른 성분과 결합하지 않는다. 즉, 제형은 당과 같이, 니코틴 또는 니코틴 염의 별개 입자, 및 제형의 다른 성분의 별개 입자를 함유한다. 일 실시형태에서, 니코틴은 락토오스 입자와 결합하지 않는다. 다른 실시형태에서, 니코틴은 락토오스 입자와 결합한다. 대체적으로, 니코틴 타르타르산염 및 락토오스는 단계 115와 같이 먼저 건식 혼합될 수 있으며, 다음 단계 125에서 공-밀링될 수 있다. 단계 130에서, 기준치(threshold) 크기 값보다 더 큰 임의의 입자를 제거하기 위해서, 생성되는 니코틴 입자는 예컨대 체(sieve)와 함께 여과된다. 단계 140에서, 결과적으로 최종 건조 분말 제형으로 되면서, 기준치 크기 값보다 더 작은 임의의 입자를 제거하기 위해서, 생성되는 니코틴 입자는 다시 여과된다. 일부 실시형태에서, 단지 하나의 여과 단계가 필요하다. 다른 실시형태에서, 둘 이상의 여과 단계가 필요하다. 선택적으로 단계 160에서, 기침 억제제 성분은 최종 제형 150에 첨가될 수 있다. 단계 160은 첨가되는 기침 억제제 성분에 대해 바람직한 입자 크기(예를 들어, 1-10 마이크론)를 얻기 위해 필요로 하는 임의의 수의 처리 단계를 함유할 수 있다. 선택적으로 단계 170에서, 기침 억제제 성분은 최종 제형 150에 첨가될 수 있다. 단계 170은 첨가되는 기침 억제제 성분에 대해 바람직한 입자 크기(예를 들어, 10-200 마이크론)를 얻기 위해 필요로 하는 임의의 수의 처리 단계를 함유할 수 있다. 선택적으로 단계 180에서, 향미 성분은 최종 제형 150에 첨가될 수 있다. 단계 180은 첨가되는 향미 성분에 대해 바람직한 입자 크기(예를 들어, 10-1000 마이크론)를 얻기 위해 필요로 하는 임의의 수의 처리 단계를 함유할 수 있다.

[0049] 도 3에서 나타낸 것과 같이, 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 임의의 하나의 제형을 생산하는 방법 또는 습식 처리를 포함한다. 예를 들어, 단계 210에서, 유동성 혼합물을 형성하기 위해, 니코틴 타르타르산염은 락토오스와 같은 담체와 혼합된다. 단계 220에서, 혼합물은 분무화된다(atomized). 단계 230에서, 혼합물은 예컨대 분무 건조기를 통해서 건조된다. 대체적으로, 처리는 선택적으로 유동층 건조법을 통해서 수행될 수 있으며, 여기

서 니코틴 타르타르산염은 락토오스에서 대신 분무 건조될 수 있다. 단계 240에서, 기준치 크기 값보다 더 큰 임의의 입자를 제거하기 위해서, 생성되는 니코틴 입자는 예컨대 체와 함께 여과된다. 단계 250에서, 결과적으로 최종 건조 분말 제형으로 되면서, 기준치 크기 값보다 더 작은 임의의 입자를 제거하기 위해서, 생성되는 니코틴 입자는 다시 여과된다. 일부 실시형태에서, 단지 하나의 여과 단계가 필요하다. 다른 실시형태에서, 둘 이상의 여과 단계가 필요하다. 선택적으로 단계 270에서, 기침 억제제 성분은 최종 제형 260에서 첨가될 수 있다. 단계 270은 첨가되는 기침 억제제 성분에 대한 바람직한 입자 크기(예를 들어, 1-10 마이크론)를 얻기 위해서 필요로 하는 임의의 수의 처리 단계를 함유할 수 있다. 선택적으로 단계 280에서, 기침 억제제 성분은 최종 제형 260에 첨가될 수 있다. 단계 280은 첨가되는 기침 억제제 성분에 대한 바람직한 입자 크기(예를 들어, 10-200 마이크론)를 얻기 위해서 필요로 하는 임의의 수의 처리 단계를 함유할 수 있다. 선택적으로 단계 290에서, 향미 성분은 최종 제형 260에 첨가될 수 있다. 단계 290은 첨가되는 향미 성분에 대한 바람직한 입자 크기(예를 들어, 10-1000 마이크론)를 얻기 위해서 필요로 하는 임의의 수의 처리 단계를 함유할 수 있다.

[0050] 일 실시형태에서, 니코틴계 성분은 고체의 별개의 유동성 입자로서 준비된 약학적 등급의 당 및 니코틴을 포함할 수 있으며, 이것은 폐의 더 작은 기도 및 폐포로 이동하도록 하기 위해서 대상자에 의해 흡입된 공기에 비발동반될 수 있다. 또한, 제거되는 입자로부터 바람직한 입자 크기를 분리 및 격리하기 위해서, 건조된 니코틴-당 입자는 예컨대 하나 이상의 체로 거르는 단계를 통해서, 여과될 수 있다.

[0051] 일 실시형태에서, 니코틴계 성분의 초기 입자들은 미국 특허출원 공개번호 제2012-0042886호에 개시된 것과 같은 방법을 통해서 생성될 수 있으며, 이것은 전체로서 본 명세서에 참조로서 포함된다. 예를 들어, 첫번째 단계에서, 니코틴 및 락토오스와 같은 약학적 등급의 당은 유동성 혼합물을 형성하기 위해서 약제 담체와 함께 혼합될 수 있다.

[0052] 본 명세서에서 고려된 바와 같이, 임의의 형태의 니코틴은 니코틴계 성분으로 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 의해 사용된 더 낮은 농도에서 조성물을 통해서 균일한 분산을 할 수 있는, 한 형태의 니코틴이 사용될 것이다. 또한, 바람직하게는 사용된 니코틴의 형태는 상대적으로 낮은 혈액 니코틴 수준을 유지하면서, 환자의 폐로의 빠른 섭취 및 궁극적으로 혈액 니코틴 수준의 빠른 상승을 달성하는 것이다. 당 또는 다른 성분과 함께 공(co)-밀링되거나 밀링될 수 있는 한 형태의 니코틴이 바람직하다. 다른 일 실시형태에서, 니코틴은 당 또는 다른 성분과 함께 블렌드된다. 일 실시형태에서, 니코틴은 상온에서 고체인 염이다. 니코틴은 추가적으로, 다른 활성 물질과 조합하여 또는 단독으로, 니코틴의 효과를 모방하는 물질 또는 니코틴의 약학적으로 활성인 유사체 또는 유도체일 수 있다. 니코틴이 염기인 경우, 다음 물과 같은 액체 담체에 첨가되고 일반적으로 동질의 액체 혼합물을 생성하기 위해 혼합될 수 있으며, 이것은 다음 건조 미립자 제형을 형성하기 위해 다양한 방법에 의해 건조될 수 있다. 다른 실시형태에서, 액체 담체와 함께 혼화성 또는 용해성인 한 형태의 니코틴은 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 니코틴은 상온에서, 물에서 혼화성인 액체인, 니코틴 염기일 수 있다. 대체적으로, 니코틴 염기는 오일 제형일 수 있다.

[0053] 따라서, 일 실시형태에서, 니코틴은 제형에서 유리(free) 염기로 존재한다. 다른 일 실시형태에서, 제형은 니코틴 염을 포함할 수 있다. 이러한 하나의 실시형태에서, 니코틴 염은 니코틴 타르타르산염이다. 다른 일 실시형태에서, 니코틴 염은 니코틴 수소 타르타르산염이다. 다른 실시형태에서, 니코틴 염은 무기산, 유기산, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 클라스레이트를 포함하는, 임의의 적절한 비-독성 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 무기 산의 예는, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 황산, 인산, 아세트산, 헥사플루오로인산, 시트르산, 글루콘산, 벤조산, 프로피온산, 부티르산, 설포살리실산, 말레산, 라우르산, 말산, 푸마르산, 석신산, 타르타르산, 암손산(amsonic), 파모산(pamoic), p-톨루엔설폰산, 및 메실산이다. 적합한 유기산은 예를 들어, 지방족, 방향족, 카르복실산 및 설폰산 부류의 유기산으로부터 선택될 수 있으며, 이것의 예는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 석신산, 캄포르설폰산, 시트르산, 푸마르산, 글루콘산, 이세티온산, 락트산, 말산, 점액산, 타르타르산, 파라-톨루엔설폰산, 글리콜산, 글루쿠론산, 말레산, 푸로산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 살리실산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(팜산(pamoic)), 메탄설폰산, 에탄설폰산, 판토텐산, 벤젠설폰산(베실레이트), 스테아르산, 설파닐산, 알긴산, 갈락투론산, 등이 있다.

[0054] 명세서에서 고려된 것과 같이, 당은 흡입성 당이며, 일반적으로 상온에서 고체이다. 당은 그 자체로 또는 니코틴 성분과 공-밀링되어, 미립자 제형으로 밀링될 수 있다. 당은 또한 물과 같은 액체 담체에 용해성일 수 있다. 제한 없이, 적합한 당의 예는 락토오스, 수크로스, 라피노오스, 트레할로스, 과당, 텍스트로오스, 글루코오스, 말토오스, 만니톨, 또는 이의 조합이 있다. 일 실시형태에서, 당은 락토오스이다. 다른 일 실시형태에서, 락토오스는 정제되지 않은(coarse) 락토오스이다. 다른 일 실시형태에서, 당은 알파 일수화물 락토오스이다. 일 실시형태에서, 제형에서의 락토오스의 퍼센트는 50% 및 99% 사이이다. 일 실시형태에서, 제형에서의 락토오스의



퍼센트는 50% 및 80% 사이이다. 일부 실시형태에서, 제형에서의 락토오스의 퍼센트는 75% 및 90% 사이이다. 다른 실시형태에서, 제형에서의 락토오스의 퍼센트는 75% 및 85% 사이이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 락토오스의 퍼센트는 80% 및 90% 사이이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 락토오스의 퍼센트는 80% 및 99% 사이이다. 일 실시형태에서, 제형에서의 락토오스의 퍼센트는 약 50%이다. 일 실시형태에서, 제형에서의 락토오스의 퍼센트는 약 60%이다. 일 실시형태에서, 제형에서의 락토오스의 퍼센트는 약 70%이다. 일 실시형태에서, 제형에서의 락토오스의 퍼센트는 약 80%이다. 일 실시형태에서, 제형에서의 락토오스의 퍼센트는 약 85%이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 락토오스의 퍼센트는 약 90%이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 락토오스의 퍼센트는 약 95%이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 락토오스의 퍼센트는 약 99%이다.

[0055] 당은 천연 또는 합성 달일 수 있으며, 당의 임의의 유사체 또는 유도체를 포함할 수 있다. 부형제로서 승인된 임의의 형태의 당은 니코틴계 성분의 생산에서 담체로서 사용될 수 있다. 필요하지는 않지만, 당은 바람직하게는 당해 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된 것과 같은 약학적 등급의 것이다. 바람직하게는, 그 자체로 또는 니코틴 성분과 함께 공-밀링되기 위해 또는 유동성 혼합물을 생성하기 위해 사용된 약학적 등급의 당은 비-구상화된(spheronized) 당이다. 약학적 등급의 당은 니코틴과 함께 습식 또는 건식 혼합 전에 비-구상화된 형태로 제조될 수 있다. 예를 들어, 약학적 등급의 당은 동결-건조, 밀링, 마이크로나이즈 등에 의해 비-구상화된 형태로 먼저 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약학적 등급의 당은 밀링, 배싱(bashing), 연마, 파쇄, 절단, 체질(sieving) 또는 당해 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된 것과 같은 다른 물리적 분해 처리에 적용될 수 있으며, 이것은 궁극적으로 당의 입자 크기를 감소시키며 비-구상화된 당을 야기한다.

[0056] 다양한 실시형태에서, 제형은 그것의 의도된 기능을 수행할 수 있도록 대상자에게 또는 대상자 내에 본 발명 내에서 유용한 화합물을 전달 또는 운반하는데 관여하는, 임의의 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 담체, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 안정제, 분산제, 현탁제, 희석제, 부형제, 증점제, 용매 또는 캡슐화제를 더 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 제형은 안정화제로 더 구성된다. 각각의 물질은 니코틴을 포함하는, 제형의 다른 성분과 호환가능한 의미에서 "허용가능(acceptable)" 하여야 하며, 대상자에게 해롭지 않아야 한다. 본 발명의 제형에 유용할 수 있는 일부 물질들은 약학적으로 허용가능한 담체, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 그의 유도체; 분말상 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터, 레시틴 및 좌약 왁스와 같은 부형제; 땅콩유, 면실유, 잇꽃유, 호마유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; 프로필렌글리콜과 같은 글리콜; 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌글리콜과 같은 폴리올; 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; 표면 활성제; 알긴산; 피로젠-비함유 물; 등장성 염수; 링거액; 에틸알코올; 포스페이트 완충 용액; 및 약학적 제형에서 사용되는 다른 비-독성 호환가능한 물질을 포함한다. 제형에서 유용할 수 있는 다른 약학적으로 허용가능한 물질은, 니코틴 또는 본 발명 내에서 유용한 임의의 다른 화합물의 활성과 호환가능한, 임의의 모든 코팅제, 향균 및 항진균제, 흡수 지연제 등을 포함할 수 있으며, 대상자에게 생리학적으로 허용된다. 이러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 보충의 활성 화합물은, 또한 조성물에 포함될 수 있다. 본 발명을 실시하는데 사용되는 조성물에 포함될 수 있는 다른 추가 성분은 당해 기술분야에 알려져 있으며, 예를 들어 본 발명에 참조로서 포함된 문헌인 Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)에 개시되어 있다.

[0057] 본 발명의 제형 및 방법에 대한 그리고 방법에서 입자를 블렌딩(blending)의 임의의 방법은 본 명세서에서 고려된다. 블렌드하는 것은 하나 이상의 단계에서, 연속식, 배치식, 또는 반-배치식 처리로 수행될 수 있다. 예를 들어, 둘 이상의 부형제가 사용되는 경우, 이들은 약학적 미세입자와 함께 블렌드되기 전에 또는 동시에 함께 블렌드될 수 있다.

[0058] 블렌딩은 블렌드의 균일성을 달성하기에 효과적인 하나 이상의 물질(예를 들어, 부형제)과 미세입자를 조합하기에 적합한 장치 또는 임의의 기술을 근본적으로 사용하여 수행될 수 있다. 블렌딩 처리는 다양한 블랜더를 사용하여 수행될 수 있다. 적합한 블랜더의 대표적인 예는, V-블랜더, 비스듬한 원뿔형 블랜더, 큐브 블랜더, 빈(bin) 블랜더, 정적 연속 블랜더, 동적 연속 블랜더, 오비탈(orbital) 스크류 블랜더, 행성형 블랜더, 포버그(Forberg) 블랜더, 수평 더블 암(arm) 블랜더, 수평 고강도 혼합기, 수직 고강도 혼합기, 교반 날개 혼합기, 이중 원뿔형 혼합기, 드럼 혼합기, 및 텀블 블랜더를 포함한다. 블랜더는 바람직하게는 약학적 제품에 필요한 엄격한 위생 설계의 것이다.

[0059] 텀블 블랜더는 종종 배치식 작업에 바람직하다. 일 실시형태에서, 블렌딩은 둘 이상의 성분(액체 성분의 소량 부분 및 건조 성분 모두를 포함할 수 있음)을 적합한 용기에서 무균적으로 조합함으로써 달성된다. 텀블 블랜더



의 일 예는 스위스 바젤에 소재하는 윌리 에이. 바호펜 아게, 마쉬넨파브릭(Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik)에 의해 제조되고, 미국 뉴저지주 클리프턴에 소재하는 글렌 밀스 인코포레이티드(Glen Mills Inc.)에 의해 판매되는 TURBULA™이다.

[0060] 연속 또는 반-연속 작업을 위해, 블렌더는 선택적으로 회전식 공급기, 스크류 컨베이어, 또는 블렌더로의 하나 이상의 건조 분말 성분의 조절된 도입을 위한 다른 공급 메커니즘과 함께 제공될 수 있다.

[0061] 밀링 단계는 블렌드된 입자를 파쇄 및/또는 탈응집시키기 위해, 바람직한 입자 크기 및 크기 분포를 달성하기 위해, 뿐만 아니라 블렌드 안의 입자의 분포를 강화하기 위해서 사용된다. 밀링의 임의의 방법은 당해 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된 것과 같이, 본 발명의 입자를 형성하기 위해 사용될 수 있다. 당해 기술분야에 알려진 다양한 밀링 처리 및 장치가 사용될 수 있다. 예는 해머 밀, 볼 밀, 롤러 밀, 디스크 그라인더, 제트 밀링 등을 포함한다. 바람직하게는 건조 밀링 처리가 사용된다.

[0062] 본 명세서에서 고려된 바와 같이, 임의의 액체 담체는 습식 처리에서 사용될 수 있다. 바람직하게는, 액체 담체는 약학적 등급 당 및 니코틴 타르타르산염 또는 니코틴 염기 둘 다가 가용성인 것이다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 액체 담체는 물이다. 물이 바람직한 액체 담체이지만, 물 대신에 또는 물과 함께 조합한 다른 액체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 액체 담체는, 공비(azeotropic) 액체 담체를 형성하기 위하여 물 및 알코올의 혼합물을 포함할 수 있다. 알코올이 사용되는 경우, 알코올은 바람직하게는 일차 알코올이다. 일 실시형태에서, 알코올은 에탄올과 같은 저급(lower) 알킬 알코올(즉, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>5</sub>)이 바람직하다. 이러한 실시형태에서, 임의의 비율의 물 대 알코올이 사용될 수 있으며, 이것은 혼합물 성분의 용해도와 최종 혼합물의 바람직한 건조 속도를 균형잡음으로써 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 액체 담체에서 알코올 대 물의 비율은 약 1:1 내지 1:10, 바람직하게는 약 1:2 내지 1:8, 보다 바람직하게는 약 1:5 내지 1:7 중량부일 수 있다. 따라서, 액체 담체는 니코틴이 바람직하게는 일반적으로 균일한 조성물인 유동성 혼합물을 형성하기 위해, 당과 함께 혼합될 수 있는 액체 또는 임의의 액체일 수 있다. 니코틴 대 당의 비율, 또는 사용된 다른 성분들에 대한 제한은 없으며, 사용된 실제 비율은 니코틴계 성분 입자에서 요구되는 니코틴의 농도에 기초할 것임을 인지해야 한다. 일 실시형태에서, 제형에서의 니코틴의 퍼센트는 0.5% 및 5% 사이이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 니코틴의 퍼센트는 0.7% 및 5% 사이이다. 일부 실시형태에서, 제형에서의 니코틴의 퍼센트는 1.5% 및 2.5% 사이이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 니코틴의 퍼센트는 0.5% 및 2.5% 사이이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 니코틴의 퍼센트는 1.5% 및 5% 사이이다. 일 실시형태에서, 제형에서의 니코틴의 퍼센트는 약 2.5%이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 니코틴의 퍼센트는 약 5%이다. 다른 실시형태에서, 니코틴의 농도는 약 5-10%이다. 일 실시형태에서, 제형에서의 니코틴의 퍼센트는 약 10%이다. 이와 같이, 제형 양 안에서 니코틴의 상응하는 투여량은 니코틴 0.01-5mg일 수 있고, 나아가 니코틴 0.1-2mg일 수 있다. 일 실시형태에서, 건식 혼합물 또는 습식 유동성 혼합물에서의 당 대 니코틴의 비율은 약 1:100 내지 약 100:1, 또는 약 3:7 내지 약 3:2, 또는 대체적으로, 약 4:6 중량부로 다양할 수 있다. 또한, 건식 혼합물 또는 습식 유동성 혼합물에서의 당의 농도는 약 1 내지 약 10 w/v (g/100 ml), 약 2 내지 약 5 w/v (g/100 ml) 또는 약 3% w/v (g/100 ml)으로 다양할 수 있다.

[0063] 이전에 언급한 바와 같이, 습식 처리에서, 니코틴-당 유동성 혼합물은 대상자의 하부 기도 및 폐포로의 전달에 적합한 니코틴-당의 복합체 입자를 생성하기 위해서, 예컨대 분무 건조기를 통해서 건조된다. 유동성 혼합물을 건조하는 방법에는 제한이 없음을 이해해야 한다.

[0064] 바람직한 방법은 분무 건조기를 사용하는 것이지만, 유동층 건조와 같은 적당한 크기의 입자를 생성할 수 있는 다른 건조 기술이 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 혼합물은 분무 건조기에 진입시 오리피스(orifice)를 통한 통과를 통해 미세하게 나뉜다. 다른 일 실시형태에서, 분무 건조기에 유동성 액체를 공급하도록 하기 위해, 회전식 아토마이저와 같은 아토마이저를 통해서 유동성 혼합물은 통과될 수 있다. 더욱 여전히, 이러한 건조 속도가 바람직한 크기 범위의 건조 입자를 형성하는 한 어떠한 건조 속도라도 사용될 수 있다(예를 들어, 저속 또는 고속 건조). 니코틴계 성분의 바람직한 입자 크기의 분리 전에, 분무 건조기를 통해 형성된 결과로 생긴 입자는 약 0.1 내지 약 5 마이크론의 입자 크기를 가질 수 있다.

[0065] 선택된 입자 크기의 추가의 분리/여과는 건식 및 습식 처리에서 모두 수행될 수 있다. 습식 처리에서, 분무 건조기의 작동 조건은 폐의 폐포 및 더 작은 기도로 이동할 수 있도록 하는 크기인 입자를 생성하도록 조절될 수 있다. 예를 들어, 회전식 아토마이저는 약 2 내지 약 20 ml/min, 또는 2 내지 약 10 ml/min, 또는 약 2 내지 약 5 ml/min의 액체 공급 속도로 작동될 수 있다. 또한, 회전식 아토마이저는 약 10,000 내지 약 30,000 rpm, 약 15,000 내지 약 25,000 rpm, 또는 약 20,000 내지 약 25,000 rpm에서 작동될 수 있다. 다양한 크기의 입자는

분무 건조에 의해 얻어질 수 있으며, 바람직한 입자 크기를 갖는 입자는 본 명세서의 다른 곳에서 개시한 바와 같이, 예컨대 하나 이상의 체질 단계를 통해서 여과되는 경우 보다 구체적으로 선택될 수 있음을 이해해야 한다. 분무 건조기는, 혼합물 내의 당과 니코틴의 온도를 이들 화합물이 분해되기 시작하는 온도 시점까지 상승 시키지 않으면서, 액체 담체가 신속하게 증가하도록 하기에 충분히 높은 온도에서 작동될 수 있다. 따라서, 건조 분무기는 약 120℃ 내지 약 170℃의 입구 온도, 및 약 70℃ 내지 약 100℃의 출구 온도에서 작동될 수 있다.

[0066] 니코틴계 성분 입자는 구형 또는 바람직한 임의의 다른 모양일 수 있음을 이해해야 한다. 습식 처리의 일 실시 형태에서, 분무 건조 처리 동안에 충분히 빨리 액체 담체를 증가시킴으로써, 입자는 울퉁불퉁하거나 "움푹 들어간(dimpled)" 표면을 갖는 것으로 생성될 수 있다. 이러한 실시형태에서, 울퉁불퉁한 표면은 입자가 공기를 통해 이동함에 따라 상대적인 난류를 생성하여서, 공기역학적 양력(lift)을 가진 입자를 제공할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 이러한 모양을 가진 입자들은 대상자에 의해 흡입된 공기 중에서, 보다 쉽게 비말동반되고 비말 동반된 채로 남을 수 있어서, 니코틴계 성분 입자가 폐포 및 보다 작은 기도로 이동하는 능력을 향상시킬 수 있다.

[0067] 이전에 언급한 바와 같이, 본 발명은 특정의 입자 크기 범위를 특징으로 하는 성분을 갖는 제형을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 제형은 실질적으로 약 1-10 마이크론, 및 바람직하게는 약 2-5 마이크론의 크기의 니코틴계 입자를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 제형은 약 1-100 마이크론의 크기 범위의 입자를 갖는 기침 억제제 성분(예컨대 멘톨 또는 민트)을 선택적으로 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 제형은 약 10-200 마이크론의 크기 범위의 입자를 갖는 제2 기침 억제제 성분을 선택적으로 포함할 수 있다. 추가 실시형태에서, 제형은 약 10-1000 마이크론의 크기 범위의 입자를 갖는 향미 성분(예컨대 멘톨 또는 민트)을 포함할 수 있다.

[0068] 본 명세서에서 고려된 바와 같이, 본 발명의 입자는 적어도 하나의 체질 단계의 사용을 통해서 상대적으로 좁은 크기 범위로 생성될 수 있다. 이러한 실시형태에서, 체질 단계는 바람직한 입자 크기 범위의 최소 또는 최대에 상응하는 체를 사용하여, 바람직한 범위보다 더 작거나 더 큰 입자를 혼합물로부터 제거하는 것을 포함한다. 예를 들어, 약 1-5 마이크론의 범위의 니코틴 입자를 얻기 위해서, 본 명세서에 개시된 밀링 처리를 사용하여 생성된 니코틴 입자의 혼합물이 제공될 수 있다. 니코틴 입자의 혼합물은 사용된 밀링 조건 및/또는 밀로의 투입 혼합물의 특징에 의존하는, 크기 범위를 가질 것이다. 니코틴 입자의 혼합물은 먼저 5 마이크론 체를 통해서 통과될 수 있으며, 여기서 실질적으로 5 마이크론보다 더 작은 입자의 전부가 체를 통과하여 수집된다. 다음, 체를 통과한 입자들은 1 마이크론 체로 옮길 수 있으며, 여기서 실질적으로 1 마이크론보다 더 큰 입자의 전부는 체를 통과하지 못한다. 1 마이크론보다 더 큰 입자는 체로부터 수집될 수 있으며, 여기서 수집된 입자들은 실질적으로 1-5 마이크론 범위의 크기일 것이다. 따라서, 이러한 처리는 입자의 임의의 혼합물의 범위를 본 명세서 전반에 걸쳐 개시된 것과 같이 임의의 바람직한 입자 크기 범위로 좁히는데 사용될 수 있다.

[0069] 다른 일 실시형태에서, 바람직한 입자 크기 범위의 최소 또는 최대 기준을 실질적으로 충족시키는 입자의 혼합물이 제공될 수 있다. 예를 들어, 약 2-5 마이크론의 니코틴 입자 크기 범위가 요구되는 경우, 입자의 실질적으로 전부가 5 마이크론 미만인 니코틴 입자의 혼합물이 제공될 수 있다. 이러한 혼합물은 밀링 조건을 변경함으로써, 또는 입자가 분무 건조되는 경우, 분무 건조된 물질을 밀링하여 일반적으로 5 마이크론 미만인 입자의 혼합물을 야기함으로써 생성될 수 있다. 다음, 혼합물은 2 마이크론 체를 통해서 옮겨질 수 있으며, 여기서 체를 통과하지 않은 입자들은 수집되고, 수집된 입자들은 실질적으로 바람직한 2-3 마이크론 범위이다.

[0070] 본 발명의 제형의 임의의 성분에 대해 바람직한 입자 크기 범위 안에 있는 입자의 퍼센트는 그 성분을 생성하기 위해 사용된 기술에 의존할 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 니코틴 성분의 목적하는 크기가 2-5 마이크론 범위에 있는 경우, 상대적으로 작은 규모로 분무 건조 생성 기술을 사용할 때 그 성분의 90% 초과가 바람직한 범위 안에 있을 것이 이해된다. 그러나, 상대적으로 큰 규모의 밀링 생성 기술을 사용하는 것은 이러한 목적하는 범위 안의 니코틴 성분의 70% 초과를 단지 생산할 수 있다.

[0071] 이전에 언급한 것과 같이, 제형은 선택적으로 기침 억제제 성분을 포함할 수 있고, 여기서 기침 억제제 성분의 입자는 약 5 및 10 마이크론 사이의 크기이다. 선택적으로 약 5-10 마이크론 크기의 멘톨 또는 민트 입자를 포함함으로써, 비-호흡성 멘톨 또는 민트 입자는 대상자의 더 큰 기도에서 자극을 부드럽게 함으로써 기침을 감소시킬 수 있다. 일 실시형태에서, 제형에서의 민트의 농도는 약 0.5% 및 약 20% 사이이다. 다른 일 실시형태에서, 제형에서의 민트의 농도는 약 0.5%이다. 본 명세서에서 고려된 것과 같이, 민트의 고체 형태와 같은 민트의 임의의 형태는 본 발명 내에서 유용한 민트 입자, 분말, 용액 또는 현탁액으로 처리되는데 사용될 수 있다.

[0072] 다른 일 실시형태에서, 본 발명의 제형은 실질적으로 약 10-200 마이크론 크기의 입자를 갖는 기침 억제제 성분

을 선택적으로 포함할 수 있다. 상기 기침 억제제 성분은 다른 원하지 않는 감각을 촉발시키거나 기침을 촉발할 수 있는 수용기를 함유하는, 입에 더 가깝거나 더 근위인 다른 해부 영역, 성문 성대 목청 및 인두 중앙부의 자극에 의해 유발된 기침을 감소시킬 수 있다. 본 명세서에서 고려된 바와 같이, 이러한 더 큰 입자들은 그들의 운동량(momentum) 때문에 성문하 기도로 들어가지 않는다.

[0073] 일 실시형태에서, 5-10 또는 10-200 마이크로미터 범위의 기침 억제제 성분은 멘톨 또는 민트를 포함한다. 또한, 임의의 기침 억제제 성분이 제한없이, 멘톨 또는 민트에 첨가하여 또는 그 대신에 사용될 수 있다.

[0074] 본 명세서에서 고려된 바와 같이, 멘톨 또는 민트의 고체 형태와 같이, 멘톨 또는 민트의 임의의 형태는 본 발명 내에서 유용한 멘톨 또는 민트 입자로 처리되기 위해 사용될 수 있다. 멘톨 또는 민트의 고체 형태의 비-제한적 예는, 분말, 결정, 고화된 증류물, 플레이크, 및 압축물을 포함한다. 일 실시형태에서, 멘톨 및 민트는 결정의 형태이다. 멘톨 또는 민트는 당해 기술분야에 알려진 임의의 방법을 사용하여 약 5  $\mu\text{m}$  내지 약 10  $\mu\text{m}$ 의 크기 범위의 입자로 처리될 수 있다. 일부 실시형태에서, 멘톨 또는 민트는 처리를 위해 추가의 액체 또는 고체 첨가제와 혼합된다. 미립자 첨가제가 또한 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 멘톨 또는 민트는 이산화규소와 혼합된다. 다른 일 실시형태에서, 멘톨 또는 민트는 락토오스와 같은 당과 혼합된다. 습식 처리의 일부 실시형태에서, 멘톨 또는 민트는 액체 담체에서 처리된다.

[0075] 본 명세서에서 고려된 바와 같이, 임의의 액체 담체는 멘톨 또는 민트 입자를 생성하는 처리에서 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 액체 담체는 물이다. 바람직하게는, 액체 담체는 멘톨 또는 민트가 가용성인 것이다. 따라서, 액체 담체는, 멘톨 또는 민트가 단독으로 또는 추가 성분과 조합하여, 바람직하게는 균일한 조성물인 유동성 혼합물을 형성하는 액체 또는 임의의 액체일 수 있다.

[0076] 멘톨 또는 민트의 유동성 혼합물은 예컨대 분무 건조기를 통해서 건조될 수 있어서, 사람의 폐포 및 하부 기도로 전달하기에 적합한, 멘톨 또는 민트 단독 또는 추가 성분과 조합한 복합체 입자를 생성할 수 있다. 유동성 혼합물을 건조하는 방법에는 제한이 없음을 인지해야 한다. 유동성 혼합물을 건조하는 방법의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나 분무 건조, 진공 건조, 및 동결 건조를 포함한다. 더욱 여전히, 이러한 건조 속도가 목적하는 크기 범위의 건조 입자를 형성하는 한 어떠한 건조 속도라도 사용될 수 있다(예를 들어, 저속 또는 고속 건조).

[0077] 이전에 언급한 바와 같이, 제형은 선택적으로 향미 성분을 포함하며, 여기서 향미 성분의 입자는 약 10 및 약 1000 마이크로미터 사이의 크기이다. 일 실시형태에서, 향미 성분은 멘톨 또는 민트를 포함하며, 본 명세서에서 이전에 개시한 바와 같이 생성될 수 있다. 다른 향미 화합물이 사용되는 경우, 이러한 화합물에 적합한 임의의 알려진 처리 단계가 약 10-1000 마이크로미터의 목적하는 입자 크기 범위 안의 향미 성분을 생성하기 위해 사용될 수 있다.

[0078] 다양한 실시형태에서, 본 발명의 제형에서의 각각의 성분의 상대적 질량 퍼센트는 상이한 특징을 달성하기 위해 다양할 수 있다. 따라서, 당해 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, 성분의 상대적 질량 퍼센트는 예를 들어, 이제 제한되는 것은 아니나, 환자의 폐에서의 니코틴의 보다 우수한 섭취의 달성하는 것, 낮은 농도를 유지하면서 더 빠른 혈액 니코틴 속도를 달성하는 것, 제형의 기침 억제제 성능을 최적화하는 것, 제형의 맛을 향상시키거나 다양화하는 것, 그리고 니코틴의 상대적 투여량을 조절하는 것과 같은 다양한 이유로 변경될 수 있다. 특정 실시형태에서, 제형은 약 1-20 중량% 향미 성분, 바람직하게는 1-5 중량% 향미 성분일 수 있다. 특정 실시형태에서, 제형은 약 1-10 중량% 기침 억제제, 바람직하게는 1-2.5 중량% 기침 억제제일 수 있다. 다양한 실시형태에서, 임의의 향미 성분, 기침 억제제 성분, 담체, 또는 다른 성분을 제외한, 제형의 남아있는 부분은 니코틴 성분이다. 일 실시형태에서, 제형은 대략 100% 니코틴 성분일 수 있다.

[0079] 실시예

[0080] 본 발명은 하기 실험적 실시예로 참조로서 상세하게 더 설명된다. 이러한 실시예들은 단지 설명을 위한 목적으로 제공되며, 다른 언급이 없는 한 제한의 의도가 아니다. 따라서, 본 발명은 하기 실시예들로 제한되는 것으로 해석되어서는 절대 안되며, 오히려 본 명세서에 제공된 교시의 결과로서 분명한 임의의 그리고 모든 변형을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0081] 실시예 1

[0082] 욕구 감소를 평가하기 위한 시도에서, 상업적 제품보다 상당히 우수하게 수행된 본 발명의 실시형태를 나타내었다. 본 발명의 제형을 투여받은 대상자는 니코틴을 투여받은 대상자와 비교하여, 시간에 따라 더 큰 욕구 감소를 달성하였다. 예를 들어, 2.5% 니코틴(총 제형 양 안에서의 0.5mg의 전달된 니코틴 투여량에 기초함)을 함유하는 본 발명의 제형의 투여 10분 후에, 본 발명의 제형을 취한 대상자는 약 3.25로 감소된 욕구를 가진

반면에, 단지 니코틴을 취한 대상자는 약 2의 감소를 가졌다(도 4A 참조). 유사하게, 5% 니코틴(총 제형 양 안에서의 1.0mg의 전달된 니코틴 투여량에 기초함)을 함유하는 본 발명의 제형을 투여받은 대상자는 약 4.25로 감소된 욕구를 가진 반면에, 단지 니코틴을 취한 대상자는 약 2의 감소를 가졌다(도 4B 참조). 그 결과는 시각적 유사 규모를 사용하여 기록되었고, 2.5 내지 3의 감소 기록은 니코틴에 중독된 사람들의 필요를 충족시키는 적절한 표지로 고려된다. 상기 결과는, 본 발명의 제형이 이러한 기록 감소를 매우 빨리 나타낼 수 있음을 보여준다.

[0083] 각각 2.5% 및 5% 니코틴을 함유하는 본 발명의 두 개의 실시예를 투여한 대상자에게서 달성된 최고 니코틴 수준을 비교하였다(표 1 참조). 상기 결과는, 2.5% 또는 5%의 니코틴 농도를 가진 본 발명의 제형의 투여가 다수는 2.5 ng/mL 미만이고, 대상자의 낮은 최고 니코틴 수준(3.5 ng/mL 초과가 아닌)을 야기한다는 것을 증명한다.

표 1

[0084]

표 1: 실험 혈액 니코틴 자료				
대상자	2.50%	최고 니코틴	5%	최고 니코틴
1	2.5	<2.5	5.0	2.7
2	2.5	2.8	5.0	3.3
3	2.5	<2.5	5.0	<2.5
4	2.5	<2.5	2.5	<2.5
5	2.5	<2.5	5.0	3.2
6	2.5	<2.5	5.0	<2.5
7	2.5	3	5.0	2.6
8	2.5	<2.5	5.0	<2.5

[0085] 상기 결과는, 0.5 및 1.0mg 니코틴 타르타르산염 분말 투여량을 함유하는 본 발명의 제형이 낮은 니코틴 농도 및 낮은 니코틴 혈액 수준에서 매우 빨리 욕구를 감소시킨다는 것을 증명한다.

[0086] 실시예 2

[0087] 도 5에 도시된 것과 같이, 2.5% 니코틴(총 제형 양 20mg에서 0.5mg 니코틴)을 함유하는 제형의 투여로 달성된 상대적인 니코틴에 대한 욕구 감소를 측정하기 위해, 실험을 13명의 대상자 사이에서 수행하였다. 30초 동안 제형의 3 흡입 후에, 그리고 다음 4 분 후에 상대적인 욕구 감소를 측정하였다. 모든 대상자는 4분 후에 약 1 내지 10 범위의 차이와 함께, 니코틴에 대한 욕구의 상대적 수준의 감소를 나타내었다. 도 6은 대상자 사이에서 욕구의 상대적인 감소의 평균을 도시한 도표이다. 이 결과는, 대상자의 욕구 기록이 투여 전 7로부터 3 흡입 후 약 4.5로, 그리고 4 분 후에 약 1.8로 감소됨을 증명한다.

[0088] 실시예 3

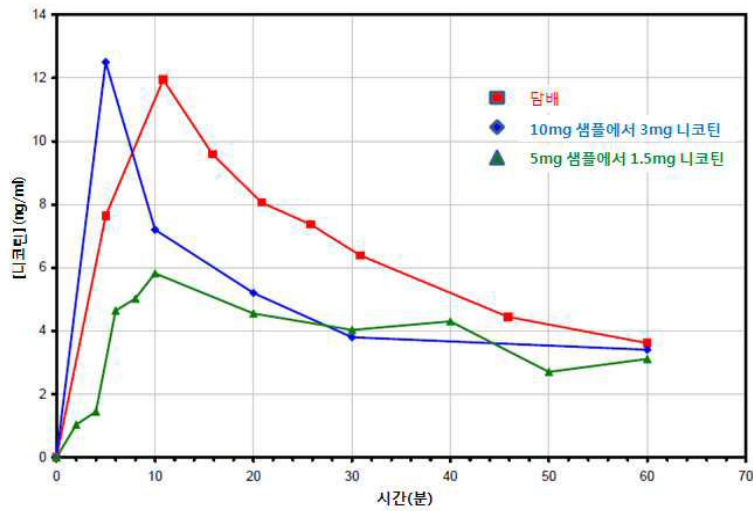
[0089] 도 7에 도시된 것과 같이, 감각에 대한 속도 검사를 수행하였고 제형은 동일한 대상자에게 10회 별개의 경우로 투여되었다. 검사는 단일 담배로부터 몸으로 흡수되는 니코틴의 50% 미만인 5% 니코틴(0.5mg 총 니코틴)을 함유하는 10mg 제형의 흡입을 포함하였고, 개별적으로-보고된 니코틴의 뇌에서의 감각을 달성하는 시간을 측정하거나 니코틴 효과를 감지하였다. 검사는 담배보다 2 내지 3배 더 빠른, 니코틴 섭취의 매우 빠른 감각을 나타내었다. 10회의 시험 중에서 6회에, 니코틴 감각은 2.68 내지 4.41초 범위의 시간에서 달성되었고, 이것은 크세논 자기 공명 화상법에 의해 측정된 것과 같이, 혈액이 폐에서 뇌로 유동하는데 걸리는 시간보다 상당히 더 낮다. 이러한 결과들은, 그 결과가 혈류를 통해서 뇌에 도달하는 니코틴으로부터 기인할 수 없기 때문에, 본 발명의 제형이 기도에서 수용기를 통해서 뇌 감각으로의 신경 연결 통로를 활성화시킬 수 있다는 가설을 지지한다. 이것은 이전에 보고된(see Benowitz, NL et al. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. Hanb. Ex. Pharmacol. 2009; (192): 29-60) 10-20초보다 상당히 더 빠르다.

[0090] 본 명세서에 언급된 각각 및 모든 특허, 특허 출원, 및 공개공보의 개시들은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 포함된다. 본 발명이 특정 실시형태와 관련하여 개시했다라도, 본 발명의 범위 및 진정한 목적에 위배되지 않는 한 당해 기술분야의 다른 통상의 기술자에 의해 본 발명의 다른 실시형태 및 변형이 고안될 수 있음은 분명하다. 첨부된 청구항들은 이러한 모든 실시형태 및 동등한 변형을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

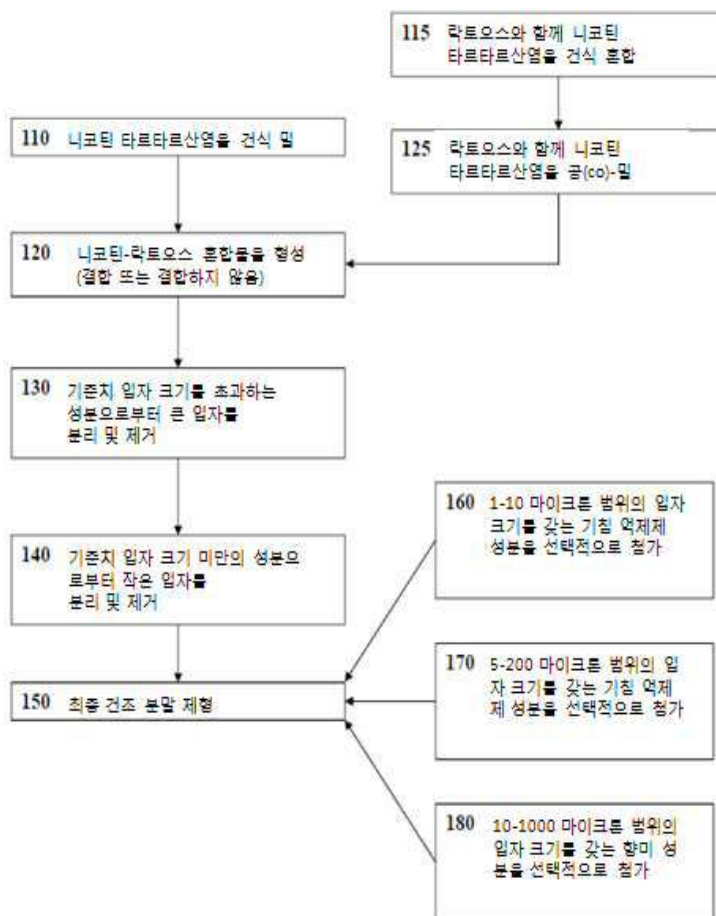


도면

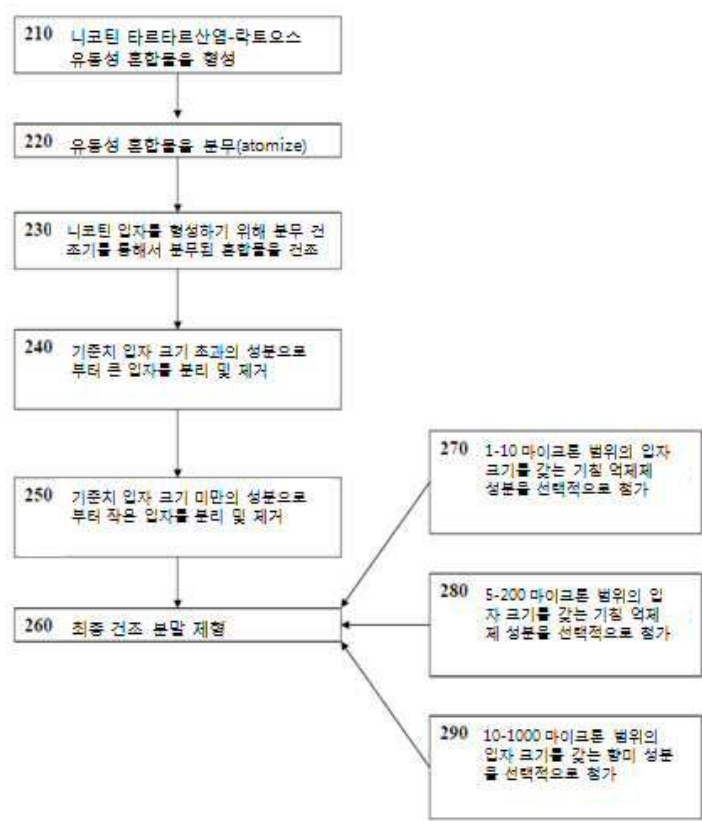
도면1



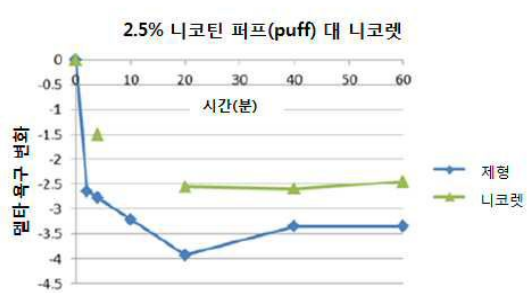
도면2



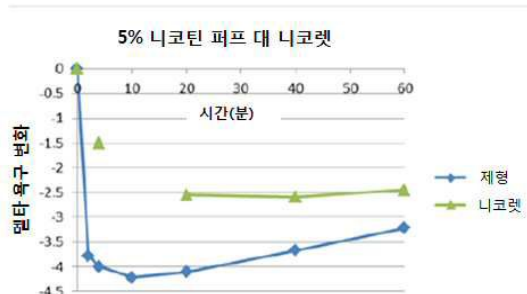
도면3



도면4

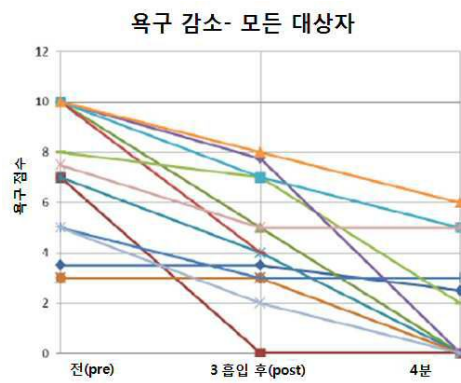


도 4A

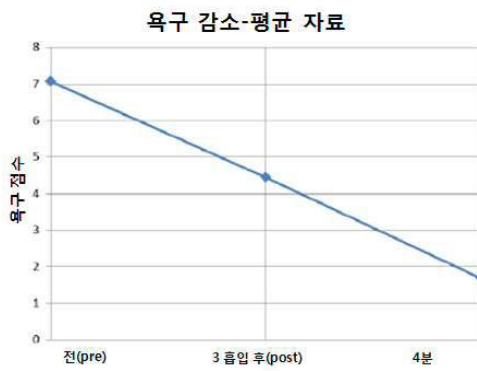


도 4B

도면5



도면6



도면7

