



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101742985 A

(43) 申请公布日 2010.06.16

(21) 申请号 200880021639.0

A61K 33/00 (2006.01)

(22) 申请日 2008.06.25

A61P 11/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

0712308.6 2007.06.25 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.12.24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2008/002184 2008.06.25

(87) PCT申请的公布数据

W02009/001085 EN 2008.12.31

(71) 申请人 亲切消费者有限公司

地址 英国伦敦

(72) 发明人 亚历克斯·赫恩 萨姆·巴克里

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

代理人 丁香兰 庞东成

(51) Int. Cl.

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 13 页

(54) 发明名称

含烟碱的吸入性组合物

(57) 摘要

一种加压容器,其含有包含氧气、烟碱或烟碱衍生物或盐和溶剂的组合物,其中所述容器被加压至至少 $3 \times 10^5 \text{Pa}$,所述容器具有能够被选择性地操作以从所述容器中释放所述组合物的出口阀。

1. 一种加压容器,所述加压容器含有包含氧气、烟碱或烟碱衍生物或其盐和溶剂的组合物,其中所述容器被加压至至少 $3 \times 10^5 \text{Pa}$,所述容器具有能够被选择性地操作以从所述容器中释放所述组合物的出口阀。

2. 如权利要求 1 所述的加压容器,其中所述组合物包含至少 1 体积%的氧气。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的加压容器,其中所述组合物包含至少 22 体积%的氧气。

4. 如前述权利要求中任一项所述的加压容器,其中所述溶剂为醇、二醇或二醇醚类溶剂。

5. 如权利要求 4 所述的加压容器,其中所述溶剂为丙二醇、聚乙二醇、甘油和乙醇中的一种或多种。

6. 如前述权利要求中任一项所述的加压容器,其中所述组合物进一步包含抗氧化剂、精油、调味剂、芳香剂组分和 / 或认知增强添加剂。

7. 如前述权利要求中任一项所述的加压容器,所述加压容器被加压至 $5 \times 10^5 \text{Pa}$ 至 $2 \times 10^6 \text{Pa}$ 的压力。

8. 如前述权利要求中任一项所述的加压容器,所述加压容器包含氢氟烷烃推进剂。

9. 一种吸入性组合物,所述吸入性组合物包含至少 22 体积%的氧气,和烟碱或烟碱衍生物或盐。

10. 如权利要求 9 所述的组合物,所述组合物进一步包含溶剂。

11. 如权利要求 10 所述的组合物,其中所述溶剂为醇、二醇或二醇醚溶剂。

12. 如权利要求 9 至 11 中任一项所述的组合物,所述组合物包含至少 50 体积%的氧气。

13. 如权利要求 9 至 12 中任一项所述的组合物,所述组合物进一步包含抗氧化剂和 / 或认知增强添加剂。

14. 如权利要求 9 至 13 中任一项所述的组合物,所述组合物进一步包含精油。

15. 如权利要求 9 至 14 中任一项所述的组合物,所述组合物进一步包含调味剂和 / 或芳香剂组分。

16. 如权利要求 9 至 15 中任一项所述的组合物,所述组合物为气雾剂的形式。

17. 一种包含如权利要求 8 至 16 中任一项所述组合物的加压容器。

18. 一种用于烟碱递送的装置,所述装置包含如权利要求 9 至 16 中任一项所述的组合物和用于将所述组合物递送至使用者的鼻腔或口腔的单元。

19. 如权利要求 18 所述的装置,其中所述组合物包含在含有如权利要求 9 至 16 中任一项所述的组合物的加压容器中。

20. 如权利要求 18 所述的装置,所述装置包括:

包含氧气的第二储库,

包含烟碱或烟碱衍生物或盐的第二储库,和

用于将所述氧气与所述烟碱或烟碱衍生物或盐混合以产生如权利要求 9 至 16 中任一项所述的组合物的单元。

21. 如权利要求 18 所述的装置,所述装置包括:

用于产生氧气的单元,

包含烟碱或烟碱衍生物或盐的第一储库,和

用于将所产生的氧气与所述烟碱或烟碱衍生物或盐混合以产生如权利要求 9 至 16 中任一项所述的组合物的单元。

22. 如权利要求 18 至 21 中任一项所述的装置,所述装置为模拟香烟的形式。

23. 一种用于烟碱递送的装置,所述装置包含:

如权利要求 1 至 8 和权利要求 17 中任一项所述的容器,和

用于将所述容器中包含的组合物递送至使用者的鼻腔或口腔的单元。

24. 如权利要求 23 所述的装置,所述装置为模拟香烟的形式。

含烟碱的吸入性组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种含有包含氧气和烟碱或其盐或衍生物的吸入性组合物的加压容器,和所述吸入性组合物。本发明还涉及一种用于烟碱递送的装置,其包括含有所述组合物的外壳和用于递送所述组合物至使用者的鼻腔或口腔的单元。

背景技术

[0002] 烟草烟雾含有烟碱这种众所周知的刺激物。烟碱具有高度成瘾性,是吸烟者发现难以戒烟的主要原因。然而,吸烟最有害的健康影响应归于烟草燃烧过程中所形成的物质,比如一氧化碳和焦油。

[0003] 已经开发了很多种产品来帮助吸烟者戒烟。例如,已经开发了烟碱替代疗法以提供烟草烟雾的生理学上可接受的替代物。这种疗法的实例包括用于透皮施用烟碱的烟碱皮肤贴剂和包含烟碱的口香糖和锭剂。但是这些疗法受限于缓慢的烟碱吸收特性。随后,如在 2008 年 5 月 31 日英国政府关于烟草限制的文件中强调的,对于具有更好吸收特性的更快作用的烟碱递送系统的需求不断增长。特别是,需要这样的装置,其能以与香烟在药代动力学上相似的方式模拟烟碱的快速吸收,和提供能减少危害并对于使用者从吸烟中转移出来的需求有更大影响的增强的化学配方。随着对于在公共场所吸烟限制不断增长,需要这样的组合物或装置,其可以替代实际的吸烟行为,这是社会可接受的因此其可以在所有公共场所使用。而且,需要这样的装置,其可以用于以不可点燃吸食的形式来分配烟碱,从而作为烟草替代物或者用于解决吸烟者感觉的烟碱依赖性,从而有助于他们戒烟。

[0004] US 5,167,242 描述了一种吸入器,其包括含有烟碱贮库的圆柱形药筒。通过药筒吸入的空气被来自贮库的烟碱饱和。因此,当使用者通过药筒吸入空气时,他就会将空气与烟碱的混合物吸入到其肺内。这种装置的缺点是通过每次吸入施用的烟碱的量有限。WO 2004/076289 尝试通过提供一种允许每次喷吸时吸入更大量空气的容器来解决上述问题。该容器包括成形的纤维或纤丝物质,其对经所述容器吸入的空气流提供减小的阻力。该容器可以还包含添加剂,比如抗氧剂、调味剂和芳香剂。然而,发现使用者每次喷吸仍然没有吸入能提供吸烟获得的刺激效果的足够的烟碱。而且,由于该装置没有加压,因此该装置将大部分烟碱递送到口腔和粘膜腔,而不能在吸气流动中产生足够速度的气雾烟流以使大部分的气雾到达肺部。这导致了烟碱达到可接受的血浆浓度水平的时间更长,一般是 3 分钟~7 分钟而不是 7 秒钟~14 秒钟。

[0005] WO 01/49349 公开了一种氧气递送装置,其中氧气被贮存在罐中,随后该罐可从装置中移除并被再填充或替换。该装置向使用者递送快速或短促吸入的纯氧,从而补充使用者的氧供应(例如在锻炼期间)。在这篇参考文献中,并没有指出该装置可以用作香烟替代物或者用以解决吸烟者感觉的烟碱依赖。

发明内容

[0006] 根据本发明的第一方面,提供了一种加压容器,该加压容器包含含有氧气、烟碱或

烟碱衍生物或其盐以及溶剂的组合物,其中所述容器被加压至至少 $3 \times 10^5 \text{Pa}$ (3 巴),所述容器具有能够被选择性地操作从而从所述容器中释放所述组合物的出口阀。

[0007] 根据本发明的第二方面,提供了一种吸入性组合物,改吸入性组合物包含:

[0008] 至少 22 体积%的氧气,和

[0009] 烟碱或其衍生物或盐。

[0010] 本发明的组合物可以使用任何适当的装置递送到使用者的鼻腔或口腔。所述组合物优选作为气雾化颗粒的混合物分配。优选的是,所述组合物具有类似于烟草烟雾的粒度分布。所述组合物可以具有蒸汽或烟雾的外观。

[0011] 在本发明第二方面的组合物中的氧浓度大于大气中的氧浓度。因此,本发明第二方面的组合物可递送与烟碱或其盐或衍生物组合的增加水平的氧气。本发明组合物的优点将在下文进一步详细阐述。

[0012] 本发明组合物中的增加水平的氧气还可以增加烟碱在其生理学功能方面的效力。例如,发现将烟碱与增加水平的氧气递送时,烟碱的精神作用得到提高。这给使用者提供了增加的刺激,尤其是增加的认知刺激。已知氧可影响神经递质多巴胺,其被认为沿着与烟碱相同的激励途径 (reward pathway) 起作用。已经发现氧气在烟碱替代疗法中作为佐剂特别有用。

[0013] 通过使用增加水平的氧气,烟碱会经受部分降解和氧化。这通常与香烟的燃烧相关。然而,当烟碱与本发明中的增加水平的氧气一起递送时,其会经受类似的反应变化。不仅就味道而言使用者更容易接受,而且因为其降低了递送中使用的一些酸性烟碱盐的刺激性 pH 值,其还会减少对肺和支气管管道,特别是粘膜和口腔管道的刺激。

[0014] 本发明组合物可以被用于烟碱替代疗法 (NRT)。例如,其可以被递送给 NRT 患者,所述患者是长期吸烟者 (advanced smokers) 并表现出早期或晚期的肺气肿或慢性阻塞性肺病 (COPD)。通过使用氧气代替了空气,患者可以提高他们的氧吸收率。这可能有益于他们的呼吸模式,使对产生深度吸入的依赖更小。这相对于空气递送烟碱是有利的,因为患者不必为了获得他/她的烟碱满足而深吸气,从而减少了喘鸣和/或 COPD/哮喘相关发作。

[0015] 本发明组合物中增加水平的氧气也可以加快烟碱经血的吸收和转运速度。据信增加水平的氧通过升高血浆的烟碱的浓度而导致使用者血中的更高程度的氧合,并从而引起更快通过血脑屏障的吸收。这增加了烟碱到达脑部受体 (例如烟碱型乙酰胆碱受体) 的速度和功效,从而提高了烟碱作为替代药物的靶向潜能。在优选的实施方式中,本发明组合物可以每单位吸入体积递送较少的烟碱,但是对使用者来说仍然能够获得相等的、类似的或改善的烟碱渴望满意度。这可以因烟碱剂量更低而有用,并帮助使用者避免烟碱的一些更危险的血管收缩作用。

[0016] 本发明组合物还可以用于治疗疾病,比如神经退行性疾病如阿尔茨海默病和帕金森病。据认为氧气水平的增加可以将氧合血流富集至脑部末端。脑部末端血流的增加以及毛细血管扩张允许烟碱更多地接触受体,从而增强对脑周围的神经递质的有益精神行为的功效。当所述组合物包含添加剂例如银杏和银杏提取物时,这种效果可以得到增强。因此,在优选的实施方式中,这种组合物还包含银杏和/或银杏衍生物。

[0017] 本发明的组合物提供的抗焦虑作用比用烟碱递送常规方法得到的那些抗焦虑作用更好。因此,本发明的组合物可以用于减少紧张、兴奋和压力。

[0018] 优选的是,根据本发明的第二方面的组合物包括至少 30 体积%,更优选至少 50 体积%,进一步更优选至少 60 体积%的氧气。例如,所述组合物可以包括至少 70 体积%或至少 80 体积%的氧气。在一个实施方式中,所述组合物包含大于 90 体积%的氧气。

[0019] 所述组合物中的氧气可以来自加压来源的基本上纯的氧气。例如,所述氧气可以来自至少 95 体积%,优选至少 97 体积%的氧气的来源。可以将氧气贮存在加压容器中,该加压容器在常规罐中或具有阀上袋 (bag-on-valve) 式罐。作为另外一种选择或者作为补充,可以通过例如化学反应生成氧气。例如,氧气也可以从氧源比如无机氯酸盐或高氯酸盐化学生成。优选使用氯酸钠。氧气的化学生成可以通过点燃源比如火花或者电流引发。氧源也可以被机械引燃,例如,用锤撞击。

[0020] 在一个实施方式中,将氯酸钠小球放置在紧靠烟碱颗粒,可选的是其中间放置有薄的屏障物。一旦点燃,氯酸钠发生放热反应,生成氧气。反应产生的热可以用于蒸发烟碱和任选地蒸发组合物中的其他添加剂。可以使用任何合适的装置将烟碱蒸汽和氧气递送给使用者。例如,装置可以设置有保护性热屏障和半透性过滤器。因此,当通过上述装置例如通过吸嘴吸入组合物时,该组合物在递送之前被冷却并过滤。

[0021] 作为另一种选择,可以通过电化学生成氧气。例如,可以将催化剂比如钴螯合物用于贮存氧气并当被电流活化时将其释放。这种电流可以激活连接在雾化器上的微处理器,该雾化器能雾化烟碱与位于装置中的溶液的混合物。使用者对着吸嘴呼吸可以将氧气和雾化的蒸汽同时经装置吸出。

[0022] 所述组合物可以包含少于 75 体积%的氮气。优选的是,所述组合物包含少于 60 体积%,更优选少于 50 体积%的氮气。在一个实施方式中,所述组合物包括少于 30 体积%的氮气。

[0023] 所述组合物可以包含少于 5 体积%的二氧化碳和 / 或一氧化碳。优选的是,所述组合物包含少于 2 体积%,更优选少于 0.5 体积%,进一步更优选少于 0.04 体积%的二氧化碳和 / 或一氧化碳。在优选的实施方式中,一氧化碳和 / 或二氧化碳在所述组合物中基本上不存在。

[0024] 所述组合物包含的烟碱或其盐或衍生物的浓度可以为 0.0005w/w% 至 5w/w%,优选 0.001w/w% 至 2w/w%,更优选 0.001w/w% 至 1w/w%。在优选的实施方式中,所述组合物包含 0.01w/w%、0.1w/w% 或 1w/w% 的烟碱 / 烟碱盐 / 烟碱衍生物。

[0025] 最理想的是,对于每 6.6g 的加压氧气,使用 0.01g 至 0.5g 的烟碱,优选 0.06g 至 0.2g 的烟碱 (或盐或衍生物)。使用的烟碱或盐或衍生物的精确量可以取决于所用烟碱源的性质。在烟碱盐具有的酸摩尔比为 1 : 1 的情况下,对于每 6.6g 的加压氧气,可以使用 0.06g 的烟碱。如果所述盐的酸摩尔比更高,则烟碱的量可以增加。例如,当烟碱盐的酸摩尔比例为 2 : 1 时 (例如在烟碱的月桂酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐中),对于每 6.6g 的加压氧气,可以使用 0.12g 的烟碱。当烟碱盐的酸摩尔比例为 3 : 1 时 (例如在烟碱的丙酸盐中),对于每 6.6g 的加压氧气,可以使用 0.12g 的烟碱。

[0026] 可以使用任何合适的烟碱来源。例如,烟碱可以为烟碱游离碱、烟碱衍生物和 / 或烟碱盐。当使用烟碱游离碱时,其可以以液体形式使用。当使用烟碱的衍生物和 / 或盐时,其可以以溶液的形式使用。所述溶液的合适的溶剂包括醇、二醇和二醇醚。具体实例包括丙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇 (PEG)、甘油、乙醇和丙醇。优选溶剂为聚乙二醇和 / 或丙二醇。

更优选溶剂为丙二醇。在一个优选的实施方式中,溶剂包括乙醇和丙二醇。溶剂的存在量可以为 0.1w/w%至 20w/w%,优选 1w/w%至 10w/w%。优选烟碱在所述组合物中以液体形式存在。

[0027] 合适的烟碱盐包括下述酸所形成的盐:乙酸、丙酸、1,2-丁酸、甲基丁酸、戊酸、月桂酸、棕榈酸、酒石酸、柠檬酸、苹果酸、草酸、苯甲酸、海藻酸、盐酸、氯铂酸、硅钨酸、丙酮酸、谷氨酸和天门冬氨酸。也可以使用其它的烟碱盐,比如烟碱的脱水酒石酸氢盐。可以使用两种以上烟碱盐的混合物。

[0028] 所述组合物可以还包括抗氧化剂。可以使用一种或者多种抗氧化剂。所用抗氧化剂的精确量可以随着所用抗氧化剂的性质改变。抗氧化剂的存在量可以为所述组合物的 0.0001w/w%至 5w/w%,优选 0.001w/w%至 2w/w%,更优选 0.001w/w%至 1w/w%。在一个优选的实施方式中,烟碱(或其盐或衍生物)与抗氧化剂的比例为至少 1.5 : 1。烟碱(或其盐或衍生物)与抗氧化剂的比例可以为 2 : 1 以上、3 : 1 以上、4 : 1 以上、5 : 1 以上、或甚至 10 : 1 以上。

[0029] 当所述组合物中包含抗氧化剂比如类胡萝卜素时,它们可能以与烟草烟雾中类胡萝卜素降解类似的方式经历部分降解,因此味道相似。这使得该组合物对使用者更有吸引力。

[0030] 合适的抗氧化剂包括酚类化合物、黄酮醇类(flavonols)、黄烷酮类、黄酮类、黄酮-3-醇类、花色苷类(黄碱醇类(flavonals))、异黄酮类、香豆雌酚类(coumestans)、胡萝卜素类、叶黄素类、植物甾醇类和生育酚类。

[0031] 合适的酚类化合物包括一元酚类、芹菜脑、鼠尾草酚、香芹酚、莪萝油脑、迷迭香酚和类黄酮类(多酚类)。

[0032] 合适的黄酮醇包括槲皮苷、姜醇、山奈酚、杨梅黄素、白藜芦醇和异鼠李醇。

[0033] 合适的黄烷酮包括橙皮苷、柚苷配基、水飞蓟素和圣草酚。

[0034] 合适的黄酮包括芹黄素、柑桔黄酮和木犀草素。

[0035] 合适的黄酮-3-醇包括儿茶素类、儿茶素、没食子儿茶素、表儿茶素、表没食子儿茶素、3-没食子酸表儿茶素酯、3-没食子酸表没食子儿茶素酯、茶黄素、3-没食子酸茶黄素酯、3'-没食子酸茶黄素酯、3,3'-二没食子酸茶黄素酯和茶玉红精(thearubigins)。

[0036] 合适的花色苷类(黄碱醇类)包括天竺葵色素、芍药素、花青素、翠雀素、锦葵色素和矮牵牛素。

[0037] 合适的异黄酮类(植物雌激素)包括大豆黄酮(芒柄花黄素)。

[0038] 合适的香豆雌酚类(植物雌激素)包括拟雌内酯、鞣花酸、没食子酸、水杨酸、鞣酸、香草醛、辣椒素、姜黄素(氧化为香草醛)、羟基肉桂酸、咖啡酸、绿原酸、肉桂酸、阿魏酸、香豆素、木酚素(植物雌激素)、水飞蓟素和罗汉松树脂酚、开环异落叶松树脂酚、萜烯(类异戊二烯)和类胡萝卜素(四萜(tetraterpenoid))。

[0039] 合适的胡萝卜素类(橙色色素)包括 α 胡萝卜素、 β 胡萝卜素、 γ 胡萝卜素、 δ 胡萝卜素、番茄红素、链孢红素、六氢番茄红素和八氢番茄红素。

[0040] 合适的叶黄素类(黄色色素)包括角黄素、隐黄质、玉米黄质、虾青素、黄体素、单萜、柠檬烯、紫苏子醇和皂苷。

[0041] 合适的植物甾醇类包括菜油甾醇、 β 谷甾醇、 γ 谷甾醇和豆甾醇。

[0042] ω -3,6,9 脂肪酸也可以用作抗氧化剂成分。

[0043] 所述组合物还可以包含精油。精油的存在量可以为所述组合物的 0.0001w/w% 至 5w/w%，优选 0.001w/w% 至 2w/w%，更优选 0.001w/w% 至 1w/w%。

[0044] 合适的精油包含香叶醇、橙花醇、苯乙醇、丁香酚甲基醚、麝子油醇 (farnesol)、芳樟醇、香茅醇、玫瑰、枯茗醛、姜烯、法呢醇、马鞭草烯酮、香柏酮、月桂烯、薄荷醇柠檬醛、香茅醇、香茅醛、香叶醇、橙花醇、沉香醇、蒎烯、麝香草酚和薄荷酮。

[0045] 所述精油可以通过任何合适的方法获得，所述方法包括蒸馏、溶剂萃取和冷压榨 (cold expression)。

[0046] 所述组合物可以包括芳香剂组分。使用的芳香剂组分的精确量可以取决于芳香剂组分的性质。所述芳香剂的存在量为所述组合物的 0.0001w/w% 至 5w/w%，优选 0.001w/w% 至 2w/w%，更优选 0.001w/w% 至 1w/w%。在一个优选的实施方式中，烟碱（或其盐或衍生物）与芳香剂组分的比例为至少 1.5 : 1。烟碱（或其盐或衍生物）与芳香剂组分的比例可以为 2 : 1 以上、3 : 1 以上、4 : 1 以上、5 : 1 以上、或甚至 10 : 1 以上。

[0047] 合适的芳香剂组分包括来自于花、叶或果实的芳香剂。优选的是，所述芳香剂组分为可通常加入到烟草产品中的芳香剂组分（例如受到认可的芳香剂组分）。具体实例包括苹果汁浓缩物、杏提取物、阿魏胶、罗勒油、秘鲁香脂和油、当归根提取物、甜月桂叶油 (bay leafsweet oil)、香柠檬油、红醋栗芽的纯提取物、甜菜汁浓缩物、布枯叶油、依兰油、页蒿子油、角豆和其提取物、 β 胡萝卜素、小豆蔻树脂油、角豆和其提取物、胡萝卜油、桂皮油、卡黎油、菊苣提取物、巧克力、肉桂叶油、香茅油、胡荽提取物和油、咖啡、科涅克白油和绿油 (cognac white and green oil)、荳蔻茄油、木香根油、蒲公英根固体提取物、印蒿油、甜茴香油、葫芦巴提取物、无花果汁浓缩物、格蓬油、龙胆根提取物 (genetian root extract)、玫瑰香叶油、姜油和其含油树脂、氯化甘草甜素、葡萄汁浓缩物、蜂蜜、啤酒花油、海索草油、茉莉纯浓缩物和油、熏衣草油、柠檬油和其提取物、柠檬香草油、甘草根和甘草液的提取物和粉末、白柠檬油 (lime oil)、圆叶当归油、肉豆蔻粉末、橘子油、槭糖浆和其叶子的浓缩物 (maple syrup and concentrate mate leaf)、薄荷醇、麦芽提取物、麦芽酚、糖蜜提取物和其酞剂、橡树苔的纯提取物、毛蕊花、没药油、肉豆蔻粉和其油、橡树苔的纯提取物、橙花花水、橙油、牛至油 (origanum oil)、鸢尾草浓缩油和其根提取物、玫瑰草油、欧芹子油 (parsely seed oil)、胡椒油、薄荷油、多香果叶油、菠萝汁浓缩物、松针油、李子汁、西梅汁 (prune juice)、葡萄干汁（浓缩物）、玫瑰纯提取物和油、黑麦提取物、迷迭香油、檀香油、留兰香油 (spearmint oil)、糖、百里香油、生育酚、香草醛、小麦提取物、野樱树皮提取物和紫罗兰叶纯提取物。

[0048] 所述组合物可以还包括调味剂组分。所述调味剂组分的存在量为所述组合物组成的 0.0001w/w% 至 5w/w%，优选 0.001w/w% 至 2w/w%，更优选 0.001w/w% 至 1w/w%。

[0049] 合适的调味剂组分包括通常可加入到香烟产品中的调味剂组分。实例包括类胡萝卜素产物、烯醇、醛、酯和 δ -内酯调味剂成分。

[0050] 合适的类胡萝卜素产物包括 β 紫罗兰酮、 α 紫罗兰酮、 β -突厥酮、 β -突厥烯酮、氧代-依杜兰 I (oxo-edulan I)、氧代-依杜兰 II、茶香螺酮、4-氧- β -紫罗兰酮、3-氧- α -紫罗兰酮、二氢猕猴桃内酯 (dihydroactinodioidide)、4-氧异佛尔酮、藏花醛、 β -环柠檬醛。

[0051] 合适的烯醇包括 C_4 到 C_{10} 烯醇，优选 C_5 到 C_8 烯醇。具体实例包括：顺-2-戊

烯-1-醇、顺-2-己烯-1-醇、反-2-己烯-1-醇、反-2-己烯-1-醇、顺-3-己烯-1-醇、反-3-己烯-1-醇、反-2-庚烯-1-醇、顺-3-庚烯-1-醇、反-3-庚烯-1-醇、顺-4-庚烯-1-醇、反-2-辛烯-1-醇、顺-3-辛烯-1-醇、顺-5-辛烯-1-醇、1-辛烯-3-醇和3-辛烯-2-醇。

[0052] 合适的醛包括苯甲醛、葡萄糖和肉桂醛。

[0053] 合适的酯包括己酸烯丙酯、醋酸苄酯、醋酸冰片酯、丁酸丁酯、丁酸乙酯、己酸乙酯、肉桂酸乙酯、甲酸乙酯、庚酸乙酯、异戊酸乙酯、乳酸乙酯、壬酸乙酯、戊酸乙酯、乙酸香叶酯、丁酸香叶酯、乙酸异丁酯、甲酸异丁酯、乙酸异戊酯、乙酸异丙酯、乙酸里哪酯、丁酸里哪酯、甲酸里哪酯、乙酸甲酯、邻氨基苯甲酸甲酯、苯甲酸甲酯、甲基苄基乙酸酯、丁酸甲酯、肉桂酸甲酯、戊酸甲酯、甲基苄基乙酸酯、水杨酸甲酯（冬青油）、辛酸壬酯、乙酸辛酯、丁酸辛酯、乙酸戊酯、己酸戊酯、戊酸戊酯、乙醇酸丙酯、异丁酸丙酯、丁酸萜烯酯、甲酸乙酯、乙酸乙酯、丙酸乙酯、丁酸乙酯、戊酸乙酯、己酸乙酯、庚酸乙酯、辛酸乙酯、壬酸乙酯、癸酸乙酯、十二烷酸乙酯、豆蔻酸乙酯、棕榈酸乙酯。

[0054] 合适的 δ -内酯调味剂组分包括 δ -己内酯、 δ -辛内酯、 δ -壬内酯、 δ -癸内酯、 δ -十一烷酸内酯、 δ -十二烷酸内酯、马索亚内酯、茉莉内酯和6-戊基- α -吡喃酮。

[0055] 所述组合物优选包含溶剂。合适的溶剂包括醇、二醇或二醇醚。具体实例包括丙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇（PEG）、甘油、乙醇和丙醇。优选的溶剂是聚乙二醇（比如 PEG400）和/或丙二醇。更优选的溶剂是丙二醇。

[0056] 本发明人发现丙二醇是优选的溶剂，因为它与其它溶剂相比能为气雾烟缕赋予更好的雾化特征。由于丙二醇的性质，可以取得典型地为5微米的小直径的气雾微滴，有助于递送到肺部以及肺内沉积。这意味着与形成更大直径的气雾微滴的情况相比吸收特性更快、更有效。类似的，由于将丙二醇用作溶剂使所述气雾更细小，使用者可以体验到外观类似烟雾的薄雾或者蒸汽。

[0057] 在一个实施方式中，所述溶剂可以是乙醇和丙二醇。这进一步使得可以形成细小的气雾微滴尺寸，有助于更好的沉积和分布。

[0058] 所述溶剂的存在量可以为0.1w/w%至20w/w%，优选1w/w%至10w/w%。也可以使用两种或多种溶剂的混合物。

[0059] 所述组合物可以包括认知增强添加剂，比如八角茴香、咖啡因、甘菊花油、可可提取物、香紫苏油、桉树脑、可乐果提取物、缬草根提取物和粉末、绿茶、乌龙茶、银杏苦内酯、人参皂苷、牛磺酸、青蒿素、松果菊、葡萄柚硫醇、柠檬油、肉桂、四氢大麻酚、大麻二酚和大麻酚。据信这样的认知增强添加剂可以促进人的认知能力，即脑的功能和容量。另外，这些添加剂中的一些具有其它功能，比如抗氧化、芳香、调味和/或抗癌等功能。

[0060] 这样的认知增强添加剂的存在量可以为所述组合物的0.0001w/w%至5w/w%，优选0.001w/w%至2w/w%，更优选0.001w/w%至1w/w%。

[0061] 其它的可选组分包括气管扩张剂，比如麦冬、甘草皂苷和茶碱。当使用时，气管扩张剂的存在量可以为所述组合物的0.0001w/w%至5w/w%，优选0.001w/w%至2w/w%，更优选0.001w/w%至1w/w%。烟碱（或其盐或衍生物）与气管扩张剂的比例可以为20：1以下，比如10：1。当使用甘草皂苷时，烟碱（或其盐或衍生物）与甘草皂苷的比例可以为5：1。

[0062] 所述组合物还可以包括增甜剂,比如天然糖类。实例包括右旋葡萄糖、果糖、葡萄糖。也可以使用糖醇比如山梨糖醇、木糖醇和甘油。也可以使用人造增甜剂。实例包括糖精及其钠盐和钙盐以及苯丙氨酸。当使用时,增甜剂的存在量为所述组合物的 0.1 体积%至 5 体积%,例如为所述组合物的 2 体积%至 3 体积%。

[0063] 所述组合物可以包括稳定用添加剂和 / 或增强健康用添加剂,比如维生素,包括维生素 A、维生素 C 和生育酚,以及维生素 D 和维生素 B12。当使用时,这样的添加剂的存在量可以为所述组合物的 0.1 体积%至 5 体积%。

[0064] 为了清楚起见应当指出的是,虽然某些添加剂被分类为特定类别,但某些添加剂可以具有超过一种的功能。例如,添加剂比如绿茶既起认知增强添加剂的作用,还可以具有抗癌的性质。

[0065] 在本发明第二个方面的组合物中的氧气与烟碱(或其盐或衍生物)的体积比为至少 1 : 1,优选至少 2 : 1,例如,1 : 1 至 3 : 1。

[0066] 所述组合物的 pH 优选为 5 至 8,更优选为 6 至 7.5,例如约 7。而为了减少对于粘膜腔的刺激,应该避免高酸性和高碱性的 pH。

[0067] 所述组合物可以具有至少部分吸湿性。这给所述组合物提供了通过吸收或吸附从周围环境吸引水分子的能力。一定的吸湿性是理想的,因为这可以使所述组合物进一步沉积到呼吸道中并减少了刺激声门的风险。

[0068] 在一个优选的实施方式中,所述组合物包含:

[0069] 氧气,

[0070] 液体烟碱或烟碱衍生物或其盐,和可选包括的下列物质中的至少一种:

[0071] 抗氧化剂,

[0072] 芳香剂,

[0073] 调味组分,

[0074] 推进剂,

[0075] 认知增强添加剂,和

[0076] 溶剂。

[0077] 更优选的是,所述组合物包含:

[0078] 氧气,

[0079] 液体烟碱或烟碱衍生物或其盐,

[0080] 抗氧化剂,

[0081] 溶剂,和

[0082] 芳香剂。

[0083] 当递送添加剂如抗氧化剂和抗癌化合物时使用氧气也是有益的,因为所述分子在富氧血中的转运效率得到增强。

[0084] 根据本发明的第三方面,提供一种包含本发明的组合物的加压容器。

[0085] 在本发明的第一方面中的一个实施方式中,所述加压容器中的组合物是根据本发明第二方面的组合物。作为另外一种选择,所述加压容器中的组合物可以是如下组合物(例如吸入性组合物):其包含含量为少于 22 体积%的氧气,以及烟碱或其衍生物或盐和溶剂。在一个实施方式中,所述组合物的含氧量为少于 20 体积%,例如少于 15 体积%。在另

一个实施方式中,加压容器中所含的组合物的含氧量为至少 1 体积%、至少 2 体积%、至少 5 体积%或至少 10 体积%。在另一个实施方式中,所述加压容器的含氧量为至少 1 体积%、至少 2 体积%、至少 5 体积%、至少 10 体积%、至少 30 体积%或至少 50 体积%。在另一个实施方式中,所述组合物可以包含加压空气和烟碱或其盐或衍生物。为了清楚起见,可以存在于本发明的第二方面的组合物中的可选添加剂,也可以例如以相应量存在于包含含量少于 22 体积%的氧气和烟碱或其衍生物或盐的组合物中。

[0086] 本发明的第一或第三方面的加压容器可以用于将氧气和液体烟碱的气体流释放给使用者。例如,所述加压容器可以设置有将容器中的内容物递送到使用者的鼻腔或口腔的单元。所述单元可以采取按钮、触发器或呼吸启动机械装置的形式。所述加压容器可以用于将未计量剂量的烟碱递送给使用者。相对于现有技术的 NRT 方法,比如目前市售的常规吸入器、鼻腔喷雾剂、锭剂和贴剂,这种未计量剂量的递送是有利的,因为它可以允许烟碱替代调节具有自主性,其中使用者可以调节他或她想要吸入的组合物中烟碱的量。作为另外一种选择或作为补充,所述加压容器可以用于将经计量剂量的烟碱递送给使用者。这可能是有利的,因为使用者可以监测烟碱的吸入量。

[0087] 本发明的加压容器可以用于向使用者释放氧气和液体烟碱的气体流,而不需要单独的能量源。例如,所述组合物可以在不需要对基质 (substrate) 的加热、材料的燃烧或者电池供应的电流而释放。尽管所述容器可以包含另外的推进剂 (参见下文),但是这对于所述组合物的释放也不是必须的。

[0088] 本发明的加压容器可以用于烟碱替代疗法 (NRT)。例如,其可以用于将烟碱递送给 NRT 患者,所述患者是长期吸烟者并且显示出早期或晚期的肺气肿或慢性阻塞性肺病 (COPD)。通过在压力下递送氧气与烟碱,患者通过吸入需要付出的力量相对于常规烟碱吸入器更少,减少了患者喘不上气的危险。此外,因为氧气流可以基本上恒定,使用者不会有调节剂量的相关问题。

[0089] 本发明的加压容器的另一个优点是其比常规的 NRT 产品在生理学上更有益。已知烟碱是具有压力释放性质的神经保护剂。当将氧气和烟碱一起使用并通过加压罐施用时,这两种物质结合形成了生理学有益的吸入物,这种吸入物是一种更有细微差别 (nuanced) 的有效压力释放剂。此外,烟碱的加入可以起抗脑部升高的氧和葡萄糖水平的神经保护作用。氧气也靶向结合烟碱的相同受体,其作为用于烟碱替代疗法的佐剂特别有用。

[0090] 在本发明的加压容器中,在加压下将氧气和烟碱一起贮存。因此,含有氧气和烟碱的加压容器的使用者会体验到已经经过部分氧化的烟碱的味道,氧化使其在味道上与香烟更加类似。类似的,使用加压容器,在口腔腔中尤其是声门和其上部的喉道可以感觉到氧气和烟碱的恒定和持续的气流。对于吸入香烟时在该区域内可感觉到的烟雾,这是令人愉悦的复制形式。

[0091] 在压力下将烟碱与氧气一起贮存的另一个优点是没有液体烟碱或烟碱微粒蒸发到周围环境中的危险。这是在常规的 NRT 吸入器中使用的囊装 (capsule) 或筒装 (cartridge) 烟碱的问题,当烟碱暴露于外部环境时,所述囊装或筒装烟碱会损失其浓度和强度。在加压容器中,不会有与周围氧气或空气的接触,因此该混合物可以递送更精确和持续的剂量。

[0092] 本发明的加压容器可以采取加压罐的形式,例如加压铝罐。所述罐可以是可完全

再循环的和 / 或可完全重复使用的。当需要时,可以在高压梯度下通过自动灌装机或者含有所需组合物的更大容器对所述罐进行再填充。在一个实施方式中,所述罐是 304L 的铝罐。在另一个实施方式中,其可以是来自于 Aerocan、Cebal、3M 或其它公司的标准铝罐。在另一个实施方式中,所述罐可以由 PET 制成。

[0093] 所述加压容器可以被加压至的压力为 $3 \times 10^5 \text{Pa}$ 至 $1.5 \times 10^7 \text{Pa}$ (3 巴至 150 巴),优选为 $5 \times 10^5 \text{Pa}$ 至 $2 \times 10^6 \text{Pa}$ (5 巴至 20 巴),更优选为 $5.5 \times 10^5 \text{Pa}$ 至 $1 \times 10^6 \text{Pa}$ (5.5 巴至 10 巴),最优选为约 $6 \times 10^5 \text{Pa}$ (6 巴)。

[0094] 所述加压容器可以将组合物分配为气雾溶液的混合物。优选的是,所述混合物具有类似于烟草烟雾的粒度分布。该混合物可以具有蒸汽或烟雾的外观。

[0095] 在混合物中的平均微滴尺寸优选为 1 微米至 40 微米,更优选 2 微米至 10 微米,最优选约 5 微米。

[0096] 所述组合物可以额外地包括推进剂,比如氢氟碳化合物,优选氢氟烷烃。合适的推进剂包括 1,1,2,2-四氟乙烷 (HFC-134a) 和 1,1,1,2,3,3-六氟丙烷 (HFC-227)。所述推进剂优选为液化的。所述加压容器可以包含推进剂和氧气,可以包含在罐中,也可以在外部使用阀上袋系统。

[0097] 所述组合物可以包含至少 1 体积%的推进剂。优选的是,所述组合物包含至少 10 体积%的推进剂,更优选至少 30 体积%的推进剂。在一个实施方式中,所述组合物中包含大于 50 体积%的推进剂。

[0098] 在本发明的加压容器中,其中包含的溶剂优选为醇、二醇和 / 或二醇醚。具体实施例包括丙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇 (PEG)、甘油、乙醇和丙醇。优选溶剂为聚乙二醇 (比如 PEG400) 和 / 或丙二醇。更优选溶剂为丙二醇。

[0099] 本发明人发现丙二醇是优选的溶剂,因为它与其它溶剂相比能为气雾烟缕赋予更好的雾化特征。由于丙二醇的性质,可以取得典型地为 5 微米的小直径的气雾微滴,有助于递送到肺部以及肺内沉积。这意味着与形成更大直径的气雾微滴的情况相比吸收特性更快、更有效。类似的,由于对丙二醇的使用者气雾剂更加细小,使用者可以体验到外观类似烟雾的薄雾或者蒸汽。

[0100] 在一个实施方式中,所述溶剂可以是乙醇和丙二醇。这进一步使得可以形成细小的气雾微滴尺寸,有助于更好的沉积和分布。

[0101] 所述溶剂的存在量可以为 0.1w/w% 至 20w/w%,优选 1w/w% 至 10w/w%。也可以使用两种或多种溶剂的混合物。

[0102] 在本发明的一个实施方式中,所述加压容器包含:

[0103] 至少 1 体积%的氧气;

[0104] 烟碱、烟碱衍生物或其盐;

[0105] 溶剂和

[0106] 至少 30 体积%的推进剂。

[0107] 在这个实施方式中,优选烟碱为液体形式。优选所述溶剂为丙二醇和 / 或乙醇。优选所述推进剂为氢氟烷烃。

[0108] 在本发明的另一个实施方式中,所述加压容器包含:

[0109] 至少 10 体积%的氧气;

[0110] 烟碱、烟碱衍生物或其盐；

[0111] 溶剂和

[0112] 至少 20 体积%的推进剂。

[0113] 在这个实施方式中,优选烟碱为液体形式。优选所述溶剂为丙二醇和 / 或乙醇。优选所述推进剂为氢氟烷烃。

[0114] 在本发明的另一个实施方式中,所述加压容器包含：

[0115] 至少 22 体积%的氧气；

[0116] 烟碱、烟碱衍生物或其盐；

[0117] 溶剂和

[0118] 至少 10 体积%的推进剂。

[0119] 在这个实施方式中,优选烟碱为液体形式。优选所述溶剂为丙二醇和 / 或乙醇。优选所述推进剂为氢氟烷烃。

[0120] 根据第四方面,本发明提供一种用于烟碱递送的装置,该装置包含本发明的组合物和用于将所述组合物递送至使用者的鼻腔或口腔的单元。

[0121] 所述装置可以包括含有本发明的第二方面的组合物的储库。在一个实施方式中,所述储库为根据本发明的第一方面的加压容器。所述容器可以被加压至 $3 \times 10^5 \text{Pa}$ 至 $1.5 \times 10^7 \text{Pa}$ (3 巴至 150 巴)、优选 $5 \times 10^5 \text{Pa}$ 至 $2 \times 10^6 \text{Pa}$ (5 巴至 20 巴)、更优选 $5.5 \times 10^5 \text{Pa}$ 至 $1 \times 10^6 \text{Pa}$ (5.5 巴至 10 巴)、最优选约 $6 \times 10^5 \text{Pa}$ (6 巴) 的压力。所述加压容器可以设置有阀,该阀经操纵可以将组合物以例如气雾颗粒混合物的形式递送到使用者的鼻腔或口腔中。该混合物可以具有烟雾或蒸汽的外观。因为所述组合物经加压,因此可以产生气雾混合物而不需要单独的能源。随着容器中压力的降低,组合物从容器中释放的速度也随之降低,这复制了每次抽吸香烟获得的烟碱的下降。

[0122] 在替代性实施方式中,本发明的第二方面的组合物是在装置内原位产生的。例如,所述装置可以包括包含氧气的第二储库,和包含烟碱或其衍生物或盐的第二储库,以及用于将所述氧气与所述烟碱或其衍生物或盐混合以产生本发明的组合物的单元。

[0123] 第二储库可以采用氧气的加压容器的形式。该容器可以包含含有至少 30 体积%的氧气,优选至少 50 体积%、更优选至少 70 体积%、最优选至少 90 体积%的氧气的气体。在一个优选的实施方式中,所述容器中含有基本上纯的氧气。

[0124] 第二储库优选包含液体或溶液形式的烟碱或其衍生物或盐,可选地包含可选添加剂和组分,并且可以包含溶剂和推进剂。

[0125] 第二储库可以设置有阀,所述阀可操作以允许来自第二储库的氧气穿过第二储库的内容物从而原位产生本发明的第二方面的组合物。作为另外一种选择,第二储库和第二储库设置有它们各自的阀,所述阀可操作以允许第二和第三储库的内容物流入混合室中,在混合室中原位产生本发明的第二方面的组合物。产生的组合物被以例如气雾颗粒混合物的形式递送到使用者的鼻腔或口腔中。该混合物可以具有烟雾或蒸汽的外观。因为采用加压氧气产生组合物,因此气雾混合物可以不需单独的能源而产生。

[0126] 在另一个替代性实施方式中,所述装置包括用于产生氧气的单元、包含烟碱或烟碱衍生物或盐的储库、以及用于将产生的氧气与所述烟碱或其衍生物或盐混合以产生本发明的组合物的单元。如上阐述,用以产生氧气的单元可以采用电化学电池的形式。作为另外

一种选择,氧气可以从氧源比如无机氯酸盐或高氯酸盐化学产生。产生的氧气用于原位生成成本发明的第二方面的组合物。为了确保所述组合物是以气雾颗粒的混合物的形式递送,该装置可以附加地设置有微处理器,比如电池供能的微处理器,以产生期望的烟雾或蒸汽的效果。

[0127] 所述装置可以设置有过滤器或雾化器以帮助本发明的组合物的分散。

[0128] 所述装置还可以设置有在递送之前加热组合物的加热元件。

[0129] 如果需要,所述装置还可以设置有例如在组合物到达使用者鼻腔或口腔之前降低组合物的温度的热屏障。

[0130] 所述装置优选采取模拟香烟装置的形式,其包括在一端具有吸入用出口(例如吸嘴)的延长外壳(housing)和沿着所述外壳的基本部分延伸的贮库。所述外壳优选具有靠近吸入用出口的出口阀,所述阀可操作以允许所述贮库的内容物离开贮库和并从吸入用出口流出。该出口阀可以是呼吸启动的或者可以是以机械单元操作的。

[0131] 在一个优选的实施方式中,所述贮库包含本发明的第二方面的组合物。例如,所述贮库可以是含有本发明的第二方面的组合物的加压容器。

[0132] 作为另外一种选择,所述贮库可以包含氧气。例如,所述贮库可以采取加压容器的形式,所述加压容器包含至少 30 体积%的氧气,优选至少 50 体积%、更优选至少 70 体积%、进一步更优选至少 90 体积%的氧气。所述加压容器可以被加压至 $3 \times 10^5 \text{Pa}$ 至 $1.5 \times 10^7 \text{Pa}$ (3 巴至 150 巴)、优选从 $5 \times 10^5 \text{Pa}$ 至 $2 \times 10^6 \text{Pa}$ (5 巴至 20 巴)、更优选 $5.5 \times 10^5 \text{Pa}$ 至 $1 \times 10^6 \text{Pa}$ (5.5 巴至 10 巴)、最优选约 $6 \times 10^5 \text{Pa}$ (6 巴) 的压力。在这个实施方式中,该香烟装置还可以包括第二贮库,所述第二贮库含有烟碱(或其盐或衍生物),所述烟碱可选地组合有上述的可选的添加剂和组分。包含氧气的贮库可以设置有阀,所述阀可操作以允许氧气通入第二贮库的内容物从而原位产生本发明的第二方面的组合物。作为另外一种选择,含氧贮库和第二贮库可以设置有它们各自的阀,所述阀可操作以允许贮库中的内容物流入混合室中,其中原位产生本发明的第二方面的组合物。

[0133] 所述装置可以是可再填充的,所以,当贮库的组合物或者氧气被耗尽时,可以将新的组合物或氧气从再填充单元中引入到贮库中。在模拟香烟装置的情况下,所述延长的外壳可以设置有再填充入口,并且所述贮库可以设置有邻近所述再填充入口的再填充阀。所述再填充单元可以包含具有出口和相应出口阀的组合物或者氧气贮库。可以将香烟装置的再填充阀设置为与再填充单元的出口阀协作,从而打开从再填充单元的贮库到香烟装置的贮库的流路。再填充单元氧贮库中的氧气可以原位产生,例如通过化学或者电化学方法产生。

[0134] 通过提供可以从本身就可再填充的再填充单元进行再填充的香烟装置,本发明提供了对使用者友好的系统。所述香烟装置可以制备成接近已知的可吸产品比如香烟或雪茄的尺寸,而所述再填充单元也可以是便于携带的。例如其可以具有与香烟包装相当的尺寸。使用者因而可以如同携带一包香烟一样方便地携带所述香烟装置和再填充单元。

[0135] 香烟装置和再填充单元的组合可以具有在需要对再填充单元进行再填充之前持续多日的正常使用的足够的容量。所述对再填充单元本身进行再填充的贮库可以是例如自动灌装机或者高压气瓶,使用者可以将所述自动灌装机或高压气瓶放在家里或者其汽车中,从而他们不必将其一直携带。

[0136] 可以用于递送本发明组合物的装置的类型的详细内容公开在,例如,本申请人的共同未决的专利申请,UK 专利申请 0712304.5 号、0712305.2 号和 0712306.0 号(代理案卷号:P91801GB00、P91802GB00 和 P91803GB00)中。

具体实施方式

[0137] 实施例 1

[0138] 在 $3.7 \times 10^5 \text{Pa}$ (3.7 巴) 的加压容器中,将下述组分一起混合制备组合物:

[0139] 烟碱 0.03g

[0140] 氧气 0.03g

[0141] 芳香剂 0.01g

[0142] 乙醇 0.048g

[0143] 丙二醇 14.91g

[0144] HFA134a 18.39g

[0145] 薄荷醇 0.01g

[0146] 桉树油 (eucalyptus) 0.01g

[0147] 香茅醇 0.01g

[0148] 实施例 2

[0149] 在 $1.22 \times 10^6 \text{pa}$ (12.2 巴) 的加压容器中,将下述组分一起混合制备组合物:

[0150] 烟碱 0.03g

[0151] 氧气 2.75g

[0152] 芳香剂 0.01g

[0153] 乙醇 0.048g

[0154] 丙二醇 9.84g

[0155] 香草提取物 0.01g

[0156] 可可提取物 0.01g

[0157] 绿茶提取物 0.01g

[0158] 松果菊提取物 0.01g

[0159] 实施例 3

[0160] 在 $3.7 \times 10^5 \text{Pa}$ (3.7 巴) 的加压容器中,将下述组分一起混合制备组合物:

[0161] 烟碱 0.03g

[0162] 氧气 0.03g

[0163] 芳香剂 0.01g

[0164] 乙醇 0.048g

[0165] 丙二醇 14.91g

[0166] HFA134a 18.39g

[0167] 实施例 4

[0168] 在 12.2 的加压容器中,将下述组分一起混合制备组合物:

[0169] 烟碱 0.03g

[0170] 氧气 2.75g

- [0171] 芳香剂 0.01g
- [0172] 乙醇 0.048g
- [0173] 丙二醇 9.84g
- [0174] HFA134a 12.14g
- [0175] 实施例 5
- [0176] 在 2.2×10^6 pa (22 巴) 的加压容器中, 将下述组分一起混合制备组合物:
- [0177] 烟碱 0.03g
- [0178] 氧气 6.6g
- [0179] 芳香剂 0.01g
- [0180] 乙醇 0.048g
- [0181] 丙二醇 4.97g
- [0182] HFA134a 6.06g
- [0183] 实施例 6
- [0184] 将下述组分一起混合制备组合物:
- [0185] 6.6g 氧气
- [0186] 0.18g 烟碱游离碱
- [0187] 2.5g 聚乙二醇
- [0188] 0.45g 绿茶提取物
- [0189] 0.45g 乌龙茶
- [0190] 0.18g 松果菊提取物
- [0191] 0.3g 柠檬油
- [0192] 0.18g 可可提取物
- [0193] 0.18g 肉桂油
- [0194] 0.18g 甘草皂苷