



(51) МПК
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2008137032/15, 15.02.2007**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.02.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.02.2006 US 60/774,592

(43) Дата публикации заявки: **27.03.2010** Бюл. № 9

(45) Опубликовано: **20.12.2011** Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: **EP 1430896 A1, 23.06.2004. WO 01/80837
 A2, 01.11.2001.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: **17.09.2008**

(86) Заявка РСТ:
US 2007/062176 (15.02.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/095600 (23.08.2007)

Адрес для переписки:

**101000, Москва, М. Златоустинский пер., д.
 10, кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.
 Веселицкой, рег. № 0011**

(72) Автор(ы):

**ФАНКХАУЗЕР Кристоф Эдуард (US),
 СЛОМИНСКИ Грег (US),
 МЕЙЕР Штефан (CH)**

(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (CH)

(54) РАСПАДАЮЩИЕСЯ ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПЛЕНКИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и химико-фармацевтической промышленности, в частности к водорастворимой пленке, распадающейся в ротовой полости, для доставки активного агента. Распадающаяся пленка включает, по крайней мере, один водорастворимый полимер и активный агент. В настоящем изобретении предлагаются также способы получения распадающейся

пероральной пленки и применение распадающейся пленки для введения эффективной дозы активного агента в ротовую полость для абсорбции через слизистую оболочку ротовой полости. В некоторых вариантах распадающаяся пленка содержит по крайней мере один водорастворимый полимер и активный никотин. 2 н. и 5 з.п. ф-лы, 2 ил., 6 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2008137032/15, 15.02.2007**

(24) Effective date for property rights:
15.02.2007

Priority:

(30) Priority:
17.02.2006 US 60/774,592

(43) Application published: **27.03.2010 Bull. 9**

(45) Date of publication: **20.12.2011 Bull. 35**

(85) Commencement of national phase: **17.09.2008**

(86) PCT application:
US 2007/062176 (15.02.2007)

(87) PCT publication:
WO 2007/095600 (23.08.2007)

Mail address:

**101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., d. 10,
kv. 15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.
Veselitskoj, reg. № 0011**

(72) Inventor(s):

**FANKKkHAUZER Kristof Ehduard (US),
SLOMINSKI Greg (US),
MEJER Shtefan (CH)**

(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)

(54) DISINTEGRATING ORAL FILMS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to medicine and chemical-pharmaceutical industry, particularly a water-soluble film which disintegrates in a mouth for active agent delivery. The disintegrating film contains at least one water-soluble polymer and one active agent. The present invention also offers methods for making the disintegrating oral film and

applying the disintegrating film for oral of an effective dose of the active agent for absorption through an oral mucosa. According to certain versions, the disintegrating film contains at least one water-soluble polymer and one active nicotine.

EFFECT: making the water-soluble film which disintegrates in the mouth for the active agent delivery.

7 cl, 10 ex, 2 dwg

R U 2 4 3 6 5 6 5 C 2

R U 2 4 3 6 5 6 5 C 2

В настоящем изобретении предлагаются распадающиеся пероральные пленки, предназначенные для доставки и высвобождения активного агента в ротовую полость. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются пероральные пленки с замедленной распадаемостью, содержащие 5 никотин, пригодный для доставки и высвобождения в ротовую полость. Пероральные пленки с замедленной распадаемостью максимально увеличивают абсорбцию активного никотина через слизистую оболочку ротовой полости для снижения пристрастия к никотину.

Предпосылки создания настоящего изобретения

10 Курение табачных изделий, таких как сигареты, сигары и трубочный табак, представляет серьезный риск для здоровья курильщиков. Кроме того, использование бездымных табачных продуктов, таких как жевательный табак (коротколистный и широколистный табак) и нюхательный табак, также представляет серьезный риск для 15 здоровья курильщиков.

Несмотря на то что серьезный риск для здоровья, связанный с использованием табачных изделий, хорошо известен и предупреждения об опасности широко публикуются, многие люди с приобретенной привычкой к табаку не способны 20 отказаться от употребления табачных изделий. Такая неспособность прежде всего связана с развитием у курильщиков зависимости от никотина, присутствующего в табачных изделиях. Зависимость от никотина проявляется в пристрастии к никотину. Иными словами, человек, зависимый от никотина, должен непрерывно употреблять табачные изделия для пополнения количества никотина в крови, удовлетворяя таким 25 образом потребность в никотине.

С целью эффективного отказа от потребления табачных изделий зависимый от никотина человек должен преодолеть пристрастие к никотину и, таким образом, снизить стремление к потреблению табачных изделий. Описаны различные способы 30 заместительной терапии никотиновой зависимости, которые снижают у курильщиков стремление к потреблению табачных изделий. Такие способы лечения никотиновой зависимости основаны на временной замене некоторой доли никотина в крови, содержание которого снижается в крови у курильщика, когда он прекращает потреблять табачные изделия.

35 Способы заместительной терапии никотиновой зависимости основаны на использовании различных продуктов. Такие продукты для заместительной терапии никотиновой зависимости включают, например, никотинсодержащие жевательные резинки, никотинсодержащие ингаляторы, никотинсодержащие чрескожные пластыри, 40 никотинсодержащие таблетки и никотинсодержащие леденцы. Никотинсодержащие жевательные резинки, таблетки и пластыри в настоящее время широко распространены.

Одна из никотинсодержащих жевательных резинок выпускается под торговым названием NICORETTE. Никотинсодержащие жевательные резинки в большинстве 45 случаев выпускаются в виде отдельных пластинок жевательной резинки. Потребители вынимают никотинсодержащую жевательную резинку из упаковки и помещают в ротовую полость. При пережевывании резинки никотин высвобождается из нее и абсорбируется слизистой оболочкой ротовой полости. Однако с целью обеспечения 50 постоянного уровня никотина в крови потребитель должен принимать никотинсодержащие жевательные резинки через определенные интервалы времени.

Никотинсодержащие жевательные резинки можно использовать для снижения навязчивого пристрастия к никотину у людей, пытающихся бросить курить или

отказаться от бездымных табачных изделий. Например, при острой потребности в никотине потребитель может самостоятельно использовать отдельную пластинку жевательной резинки. Такое применение никотинсодержащей жевательной резинки обычно приводит к повышению уровня никотина в крови, что снижает стремление к потреблению табачных изделий. Потребитель должен периодически использовать никотинсодержащую жевательную резинку для обеспечения постоянного уровня никотина в крови.

Коммерческие чрескожные пластыри включают, например, продукты NICODERM, NICOTROL и HABITROL. Никотинсодержащие чрескожные пластыри обычно выпускаются в виде пластырей с липкой подложкой, покрытой защитной пленкой. При использовании пластыря потребитель отделяет защитную пленку. Затем липкую подложку наклеивают на пригодный участок кожи потребителя и таким образом закрепляют пластырь на коже. Никотин высвобождается из пластыря с течением времени и диффундирует через кожу в кровь. Никотинсодержащие чрескожные пластыри являются пригодными для обеспечения относительно постоянных концентраций в крови за счет практически непрерывного вливания никотина при ношении пластыря.

Для снижения навязчивого пристрастия к никотину аналогичным образом можно использовать никотинсодержащие таблетки. Коммерческие никотинсодержащие таблетки включают, например, таблетки под торговыми названиями COMMITS, STOPPERS, NIQUITIN и NICOTINELLS. Аналогично применению никотинсодержащих жевательных резинок потребитель вместо табачного изделия может самостоятельно принять никотинсодержащую таблетку для снижения пристрастия к никотину.

Несмотря на то что коммерческие изделия для заместительной терапии никотиновой зависимости в некоторой степени обеспечивают снижение как постоянного, так и навязчивого пристрастия к никотину, в настоящее время существует острая потребность в разработке более эффективного способа снижения пристрастия к никотину, чтобы помочь потребителям отказаться от использования табачных изделий.

Были разработаны пленки, предназначенные для доставки фармацевтически или косметически активного агента через ротовую полость. Такие пленки обычно включают водорастворимые пленки, которые распадаются в ротовой полости и высвобождают активный агент, включенный в пленку. Никотин включен в водорастворимые пленки, которые после распада высвобождают его в ротовую полость. В предшествующем уровне техники описаны водорастворимые тонкие пленки, предназначенные для быстрой распадаемости или растворения в ротовой полости с целью снижения пристрастия к никотину. Для таких быстро распадающихся пленок было установлено, что системная абсорбция активного никотина составляет не более 25% в расчете на общее количество активного никотина, изначально включенного в пероральную пленку. Такой низкий уровень абсорбции активного никотина через слизистую оболочку ротовой полости напрямую связан с быстрой распадаемостью пероральных пленок, т.к. такого периода времени не достаточно для проницаемости через слизистую оболочку. Таким образом, основная часть активного никотина, включенного в пероральную пленку, просто проглатывается.

Однако никотинсодержащие пероральные пленки, описанные в предшествующем уровне техники, не устраняют проблемы, связанные с максимальным увеличением абсорбции активного никотина через слизистую оболочку ротовой полости. Таким образом, существует необходимость в разработке медленно распадающихся

пероральных пленок, скорость распадаемости которых позволяет максимально повысить абсорбцию активного никотина через слизистую оболочку ротовой полости, что, в свою очередь, обеспечивает эффективную доставку активного никотина в кровь потребителя в дозе, достаточной для снижения или исключения пристрастия к никотину, которые наблюдаются при отказе от использования табачных изделий.

Краткое описание настоящего изобретения

В настоящем изобретении предлагается пероральная пленка, предназначенная для доставки и высвобождения активного агента в ротовую полость. Состав пероральной пленки обеспечивает образование мукоадгезивной пленки с замедленной или медленной распадаемостью и высвобождением активного агента из пленки. Скорость распадаемости пленки и высвобождения активного агента из пленки в условиях ротовой полости позволяет максимально повысить абсорбцию активного агента через слизистую оболочку ротовой полости.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанная пероральная пленка включает по крайней мере приблизительно 45 мас.% по крайней мере одного водорастворимого пленкообразующего полимера в расчете на массу сухой пленки и активный агент.

В других вариантах пероральная пленка включает смесь полиалкиленоксида и полимера на основе целлюлозы, в которой соотношение указанного полиалкиленоксида и указанного полимера на основе целлюлозы в составе указанной пленки составляет приблизительно от 1:2 до 1:5, и активный агент.

В еще одних вариантах пероральная пленка включает по крайней мере один водорастворимый пленкообразующий полимер и активный агент, указанная пероральная пленка сохраняет целостность по крайней мере частично и способность высвободить активный агент в искусственной слюне человека *in vitro* в течение по крайней мере 15 мин.

В настоящем изобретении предлагается способ получения пероральной пленки с медленной распадаемостью, содержащей по крайней мере один водорастворимый пленкообразующий полимер и активный агент.

В некоторых вариантах способ получения пероральной пленки с медленной распадаемостью заключается в смешивании по крайней мере одного водорастворимого пленкообразующего полимера, активного агента и растворителя, при этом получают смесь, а затем формируют пленку из смеси, и указанная пленка включает по крайней мере 45 мас.% по крайней мере одного указанного водорастворимого пленкообразующего полимера в расчете на общую массу сухой пленки.

В некоторых вариантах способ получения пероральной пленки с медленной распадаемостью заключается в смешивании по крайней мере одного полиалкиленоксида, по крайней мере одного полимера на основе целлюлозы и активного агента, при этом получают смесь, а затем формируют пленку из смеси, и соотношение указанного полиалкиленоксида и указанного полимера на основе целлюлозы в составе указанной сухой пленки составляет приблизительно от 1:2 до приблизительно 1:5.

В еще одних вариантах способ получения пероральной пленки с медленной распадаемостью заключается в смешивании по крайней мере одного водорастворимого пленкообразующего полимера и активного агента, при этом получают смесь, а затем формируют пленку из смеси, и указанная пленка сохраняет по крайней мере частично целостность и способность высвободить активный агент в

искусственной слюне человека *in vitro* в течение по крайней мере 15 мин.

В настоящем изобретении предлагается также способ применения пероральной пленки с медленной распадаемостью для введения эффективного количества активного агента в ротовую полость.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ введения активного агента заключается в получении пероральной пленки с медленной распадаемостью, включающей по крайней мере 45 мас.% по крайней мере одного водорастворимого пленкообразующего полимера в расчете на общую массу сухой

10 пленки и активный агент, и во введении указанной пленки в ротовую полость.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения способ введения активного агента заключается в получении пероральной пленки с медленной распадаемостью, включающей смесь полиалкиленоксида и полимера на основе

15 целлюлозы, в которой соотношение указанного полиалкиленоксида и указанного полимера на основе целлюлозы в составе указанной сухой пленки составляет приблизительно от 1:2 до приблизительно 1:5, и активный агент, и во введении указанной пленки в ротовую полость.

В еще одних вариантах осуществления настоящего изобретения способ введения

20 активного агента заключается в получении пероральной пленки с медленной распадаемостью, включающей по крайней мере один водорастворимый пленкообразующий полимер и активный агент, и указанная пленка сохраняет по крайней мере частично целостность и способность высвободить активный агент в

25 искусственной слюне человека *in vitro* в течение по крайней мере 15 мин, и во введении указанной пленки в ротовую полость.

Краткое описание чертежей

На фиг.1 показан график, иллюстрирующий результаты высвобождения никотина *in vitro* из трех различных пероральных пленок по сравнению с

30 высвобождением никотина из пленки, описанной в предшествующем уровне техники.

На фиг.2 показан график, иллюстрирующий результаты исследования проницаемости через слизистую оболочку *in vitro*.

Подробное описание вариантов осуществления настоящего изобретения

35 В настоящем изобретении предлагается тонкая пленка с медленной распадаемостью для доставки и высвобождения косметически активного агента или фармацевтически активного агента в ротовую полость для абсорбции через слизистую оболочку. В некоторых вариантах составы пероральных пленок, предназначенных для доставки и высвобождения активного агента, содержат активный никотин для

40 доставки и высвобождения в ротовую полость потребителя таким образом, что активный никотин абсорбируется через слизистую оболочку ротовой полости и напрямую поступает в кровоток потребителя.

Дозируемой формой является монослойная или многослойная мукоадгезивная пленка, включающая по крайней мере один водорастворимый пленкообразующий

45 полимер и эффективное количество активного агента. Мукоадгезивная пленка распадается в ротовой полости с высвобождением активного агента, который абсорбируется через слизистую оболочку ротовой полости и напрямую поступает в кровоток.

50 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пероральная пленка включает по крайней мере приблизительно 45 мас.% одного или более водорастворимого пленкообразующего полимера в расчете на общую массу сухой пленки. Распадающаяся тонкая пленка включает фармацевтически активный агент,

совместимый с водорастворимым пленкообразующим полимером(ами). Активный агент, включенный в состав пероральной пленки, высвобождается при ее распаде и абсорбируется через слизистую оболочку ротовой полости. Состав распадающейся пероральной пленки обеспечивает время распадаемости в ротовой полости в интервале от более 30 с до 15 и более мин. Термин «время распадаемости» означает время, в течение которого при контактировании со слюной, водой или аналогичным раствором пероральная пленка распадается и более не представляет собой единое целое. Дозируемая форма сохраняет по крайней мере частично целостность и способность высвободить активный агент в искусственной слюне человека в течение по крайней мере 15 мин.

Пероральная пленка включает по крайней мере один водорастворимый пленкообразующий полимер. Водорастворимые пленкообразующие полимеры по настоящему изобретению включают, без ограничения перечисленным, целлюлозу, производные целлюлозы, полиалкиленоксиды, полиалкиленгликоли, синтетические или природные камеди, полимеры акриловой кислоты, сополимеры акриловой кислоты, полимеры метакриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты, полиакриламиды, каррагинаны, пуллунан, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, альгиновую кислоту, сополимеры полиэтиленгликоля и поливинилового спирта, соли альгиновой кислоты, карбоксивиниловые полимеры и их смеси.

Пригодные производные целлюлозы включают, без ограничения перечисленным, алкилцеллюлозы, такие как метилцеллюлоза и этилцеллюлоза, замещенные алкилцеллюлозы, такие как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, соли замещенных алкилцеллюлоз, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, и их смеси.

Пригодные камеди включают, без ограничения перечисленным, ксантановую камедь, трагакант, гуаровую камедь, аравийскую камедь и их смеси.

Пероральная пленка с медленной распадаемостью в качестве водорастворимых пленкообразующих полимеров может включать смесь полиэтиленоксида и гидроксипропилметилцеллюлозы. Пленкообразующие полимеры полиэтиленоксида и гидроксипропилметилцеллюлозы включены в состав сухой пленки в количестве более 45 мас.% в расчете на общую массу сухой пероральной пленки.

В некоторых вариантах пленкообразующие полимеры полиэтиленоксида и гидроксипропилметилцеллюлозы включены в состав сухой пленки в количестве от более 45 мас.% до приблизительно 90 мас.% в расчете на общую массу сухой пероральной пленки. В других вариантах пленкообразующие полимеры полиэтиленоксида и гидроксипропилметилцеллюлозы включены в состав сухой пленки в количестве от более 45 мас.% до приблизительно 75 мас.% в расчете на общую массу сухой пероральной пленки. В еще одних вариантах пленкообразующие полимеры полиэтиленоксида и

гидроксипропилметилцеллюлозы включены в состав сухой пленки в количестве от более 45 мас.% до приблизительно 50 мас.% в расчете на общую массу сухой пероральной пленки.

В некоторых вариантах распадающаяся пероральная пленка включает смесь полиалкиленоксида, полимера на основе целлюлозы и активного агента. Соотношение полиалкиленоксида и полимера на основе целлюлозы в сухой пленке составляет приблизительно от 1:2 до приблизительно 1:5.

В некоторых вариантах распадающаяся пероральная пленка включает смесь полиэтиленоксида и гидроксипропилметилцеллюлозы. Полиэтиленоксидом,

пригодным для получения пероральной пленки, является, без ограничения перечисленным, коммерческий продукт фирмы Dow Chemical Company под торговым названием POLYOX. Полиэтиленоксиды POLYOX являются неионными пленкообразующими водорастворимыми полимерами, которые можно подвергать каландрованию, экструзии, литью под давлением или отливке. Молекулярная масса полиэтиленоксидов POLYOX составляет приблизительно от 100000 до приблизительно 8000000. Полимером POLYOX, наиболее пригодным для получения пероральной пленки, является, без ограничения перечисленным, продукт POLYOX N-80. Молекулярная масса и вязкость продукта POLYOX N-80 составляют приблизительно 200000 и приблизительно от 65 до приблизительно 115 мПа·с соответственно (5% водный раствор при 25°C).

Полимером на основе гидроксипропилметилцеллюлозы, пригодным для получения пероральной пленки, является, без ограничения перечисленным, коммерческий продукт фирмы Dow Chemical Company под торговым названием METHOCEL. Полимером METHOCEL, наиболее пригодным для получения пероральной пленки, является, без ограничения перечисленным, продукт METHOCEL E50. Продукт METHOCEL E50 является полимером на основе гидроксипропилметилцеллюлозы с молекулярной массой приблизительно 30000.

В одном варианте настоящего изобретения предлагается распадающаяся пероральная пленка, включающая по крайней мере 45 мас.% по крайней мере одного водорастворимого пленкообразующего полимера в расчете на общую массу сухой пленки и активный агент, и указанная распадающаяся пленка включает смесь полиалкиленоксида, предпочтительно полиэтиленоксида, и полимер на основе целлюлозы, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу.

Пероральную пленку можно использовать для доставки и высвобождения ряда активных агентов в ротовую полость. Термин «активные агенты» включает косметически или фармацевтически активные агенты, которые можно доставлять в ротовую полость. Примеры пригодных активных агентов, без ограничения перечисленным, включают материалы для отбеливания зубов, освежители дыхания, агенты против кариеса, агенты против образования зубного камня, агенты для лечения ангины, противотревожные агенты, антиоксиданты, противосудорожные средства, противодиабетические агенты, противодиауретические агенты, противозипилептические агенты, противовоспалительные агенты, противопсихотические агенты, жаропонижающие агенты, антиспазматические агенты, анальгетики, антигистаминные средства, местные обезболивающие средства, антибактериальные агенты, дезинфицирующие агенты, сосудосуживающие средства, гемостатические средства, химиотерапевтические агенты, антибиотики, десенсибилизирующие зубные агенты, противогрибковые средства, сосудорасширяющие средства, антигипертензивные агенты, агенты против мигрени, противоаритмические агенты, противоастматические агенты, антидепрессанты, сердечные средства, антагонисты кальция, активаторы центральной нервной системы, средства против простуды, средства против кашля, противоотечные средства, диуретики, никотин, вакцины, пептиды или пролекарства, гормоны, ингибиторы протонного насоса, антагонисты рецепторов H₂, витамины и другие диетические и пищевые добавки. Приведенный выше перечень активных агентов представлен только для иллюстрации типов активных агентов, которые можно включать в пероральные пленки. Следует отметить, что в пероральную пленку с замедленным высвобождением можно включать любые другие совместимые косметически или фармацевтически

активные агенты или комбинации агентов.

Приведенный выше перечень активных агентов относится к получению пероральных пленок для доставки косметически или фармацевтически активных агентов в организм человека. Однако включение косметически или фармацевтически активных ветеринарных агентов в пероральные пленки с замедленной распадаемостью для доставки в организм других животных также включено в объем настоящего изобретения.

В некоторых вариантах пероральные пленки включают по крайней мере один водорастворимый пленкообразующий полимер и активный никотин в качестве активного агента. Термин «активный никотин» означает свободное основание никотина, производные никотина, соли никотина, соли производных никотина, комплексы никотина и их комбинации или смеси. Многие виды активного никотина описаны и являются коммерческими продуктами.

Соли никотина включают любые физиологически приемлемые соли, такие как гидрохлорид, дигидрохлорид, сульфат, тартрат, битартрат, хлорид цинка, салицилат, альгинат, аскорбат, бензоат, цитрат, эдетат, фумарат, лактат, малеат, олеат и сорбат, образованные при взаимодействии никотина и любой кислоты. Наиболее пригодные соли никотина включают, без ограничения перечисленным, монотартрат никотина, битартрат никотина, гидрохлорид никотина, дигидрохлорид никотина, сульфат никотина, моногидрат хлорида никотина-цинка, салицилат никотина и их смеси.

Пригодные комплексы никотина включают, без ограничения перечисленным, никотиновые масла, комплексы никотина с циклодекстрином, комплексы никотина с полимерными смолами и их комбинации или смеси.

Распадающиеся пероральные пленки включают по крайней мере один активный никотин в количестве, достаточном для снижения или облегчения пристрастия к никотину. Термин «по крайней мере один активный никотин» относится к пероральной пленке, включающей активный никотин или смесь нескольких активных никотинов. В некоторых вариантах количество активного никотина, включенного в состав пероральной пленки, составляет приблизительно от 0,25 мг до приблизительно 10 мг в одной дозируемой форме.

В некоторых вариантах количество активного никотина, включенного в состав пероральной пленки, составляет приблизительно от 0,25 до приблизительно 6 мг в одной дозируемой форме. В других вариантах количество активного никотина, включенного в состав пероральной пленки, составляет приблизительно от 0,25 до приблизительно 4 мг в одной дозируемой форме. В еще других вариантах количество активного никотина, включенного в состав пероральной пленки, составляет приблизительно от 0,25 до приблизительно 3 мг в одной дозируемой форме.

Распадающиеся пероральные пленки содержат один или более следующих необязательных компонентов: вкусовые добавки, биоадгезивные агенты, буферные вещества, красители, стабилизаторы, инертные наполнители, эмульгаторы, усилители проницаемости, агенты для доведения pH, пластификаторы и консерванты.

Пригодные вкусовые добавки для применения в распадающихся пероральных пленках включают, без ограничения перечисленным, ароматизаторы, подсластители, агенты, маскирующие неприятный вкус, и их смеси. Пригодные вкусовые добавки включают, без ограничения перечисленным, эссенции масел или водорастворимые экстракты ментола, винтегреновое масло, экстракты перечной мяты, яблочной мяты, мяты курчавой, ванилина, вишни, жженного сахара, шоколада, корицы, гвоздики, лимона, апельсина, малины, розы, специй, фиалки, травы, фруктов, клубники,

винограда, ананаса, персика, киви, папайи, манго, кокоса, яблока, кофе, вишни, дыни, орехов, зеленого чая, грейпфрута, банана, масла, ромашки, а также сахар, декстрозу, лактозу, маннит, сорбит, сахарозу, сукралозу, ксилит, малит, аспартам, сахарин, натриевую соль сахарина, натриевую соль цикламата, ацесульфам К и мед.

5 Пригодные красители для применения в распадающихся пероральных пленках включают, без ограничения перечисленным, пигменты, красители, природные пищевые красители, используемые в пищевой промышленности и в медицине, такие как красители FD&C, и их смеси.

10 Пригодные стабилизаторы для применения в распадающихся пероральных пленках включают, без ограничения перечисленным, хелатные агенты. Хелатные агенты используют для предотвращения окисления распадающейся пероральной пленки. Наиболее пригодным хелатным агентом является этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТУ). В состав распадающейся пероральной пленки можно включать
15 любые хелатные агенты, которые можно использовать в составе твердых фармацевтических препаратов.

Композиции для пероральных пленок необязательно включают один или более водорастворимых инертных наполнителей. Пригодные водорастворимые инертные
20 наполнители для применения в распадающихся пероральных пленках включают, без ограничения перечисленным, маннит, ксилит, глюкозу, фруктозу, сахарозу, сукралозу, лактозу, трегалозу, мальтодекстрин, декстран, декстрин, модифицированные крахмалы, декстрозу, сорбит, декстраты и их смеси.

Пригодные эмульгаторы для применения в распадающихся пероральных пленках
25 включают, без ограничения перечисленным, солюбилизующие агенты, смачивающие агенты и агенты, модифицирующие высвобождение. Пригодные эмульгаторы включают, без ограничения перечисленным, производные касторового масла, цетиловый спирт, этанол, гидрированные растительные масла, поливиниловый
30 спирт, симетикон, эфир сорбита, глицерилмоностеарат, полиоксиэтиленалкиловые эфиры, полиоксиэтиленстеараты, полксамер, полисорбаты и их смеси.

Композиции для распадающихся пероральных пленок необязательно включают по крайней мере один пластификатор. Пригодные пластификаторы, которые можно
35 включать в состав пленок, включают, без ограничения перечисленным, алкиленгликоли, полиалкиленгликоли, глицерин, триацетин, деацетилованный моноглицерид, диэтилсалаат, триэтилцитрат, дибутилсебакат, полиэтиленгликоли и т.п. и их смеси.

Композиции для пероральных пленок необязательно включают один или более
40 «усилителей проницаемости». Термин «усилитель проницаемости» означает природное или синтетическое соединение, которое ускоряет абсорбцию активного агента через поверхность слизистой оболочки. Термин «один или более» означает, что в состав пероральной пленки включают один усилитель проницаемости или комбинацию или смеси более одного усилителя проницаемости.

45 Композиции пероральной пленки включают один или более консервантов. Пригодные консерванты включают, без ограничения перечисленным, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), аскорбиновую кислоту, производные токоферола, лимонную кислоту, парабены, производные парабенов, сорбиновую кислоту, соли сорбиновой кислоты, бензоат
50 натрия, пропионовую кислоту, соли пропионовой кислоты, уксусную кислоту, соли уксусной кислоты и их смеси.

В настоящем изобретении предлагаются способы получения распадающейся

пероральной пленки. В некоторых вариантах способ получения распадающейся пероральной пленки заключается в смешивании по крайней мере одного водорастворимого пленкообразующего полимера, активного агента, совместимого растворителя и необязательно одного или более указанных выше необязательных
5 компонентов, при этом получают гомогенную смесь. Пленку получают из смеси водорастворимого пленкообразующего полимера(ов), активного агента и необязательных компонентов, при этом получают распадающуюся пероральную пленку, содержащую по крайней мере 45 мас.% указанного водорастворимого
10 полимера(ов) в расчете на общую массу сухой пленки.

В других вариантах способ получения распадающейся пероральной пленки заключается в смешивании по крайней мере одного полимера полиалкиленоксида, по крайней мере одного полимера на основе целлюлозы, активного агента, совместимого
15 растворителя и необязательно одного или более указанных выше необязательных компонентов, при этом получают гомогенную смесь. Пленку получают из указанной смеси. Водорастворимые полимеры смешивают в соотношении указанный полимер полиалкиленоксида/полимер на основе целлюлозы в сухой пленке приблизительно от 1:2 до приблизительно 1:5.

Гомогенную смесь компонентов пленки дегазируют и равномерно наносят на субстрат в виде слоя определенной толщины и сушат. В другом варианте гомогенную смесь экструдировать, при этом получают пленку, сформированную на субстрате. Сухую пленку, полученную литьем или экструзией, разрезают на части различного
20 размера, при этом получают отдельные дозируемые формы. Сухую пленку разрезают любым стандартным способом, например используют разрезание штампом, разрезание ножом или на специальной машине.

В настоящем изобретении предлагаются также способы введения эффективной дозы активного агента в ротовую полость потребителя. В некоторых вариантах
30 способ заключается в применении распадающейся пленки для введения эффективной дозы никотина в ротовую полость потребителя, который отказывается от потребления табачных изделий.

Дозируемую форму в виде тонкой пленки вводят в ротовую полость и прикрепляют к поверхности слизистой оболочки, такой как щека, небо или язык, после того, как
35 потребитель закроет рот. Пленка распадается и высвобождает активный никотин для абсорбции через слизистую оболочку ротовой полости. Например, активный никотин абсорбируется в подъязычную или буккальную слизистую оболочку. Пероральная пленка характеризуется высокой мукоадгезивностью в отношении слизистой
40 оболочки ротовой полости и медленной скоростью распадаемости. Вследствие высокой мукоадгезивности и низкой скорости распадаемости активный никотин абсорбируется главным образом в участке прикрепления в ротовой полости. Поскольку активный никотин абсорбируется через слизистую оболочку ротовой полости, то количество активного никотина, который проглатывается, сводится к
45 минимуму. Высвобождение никотина из тонкой пленки осуществляется без всяких действий, т.е. нет необходимости жевать или сосать. Практически отсутствует риск подавиться или случайно проглотить целую дозируемую форму, что часто случается при использовании никотинсодержащих таблеток, капсул или пастилок.

50 Примеры

Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации пероральных пленок и способов их получения и не ограничивают объем настоящего изобретения.

Пример 1

Монослойную распадающуюся пероральную пленку получали при получении раствора для отливки и при отливке тонкой пленки из указанного раствора. Пероральная пленка включает смесь продуктов POLYOX N80 и METHOCEL E50 в соотношении 1:4.

Получение раствора для отливки

451 г деионизированной воды помещали в резервуар из нержавеющей стали и нагревали на плитке до 80°C при перемешивании. В водный раствор добавляли 0,03 г красителя FD&C blue, 23,55 г продукта POLYOX N80 и 47,14 г продукта METHOCEL E50, перемешивали при высокой скорости. Плитку удаляли и резервуар из нержавеющей стали устанавливали в водную баню и охлаждали. После охлаждения смеси резервуар из нержавеющей стали вынимали из водной бани, устанавливали в баню со льдом и смесь перемешивали. Резервуар из нержавеющей стали вынимали из бани со льдом и при перемешивании добавляли раствор ментола (10,56 г ментола в этаноле), 7,54 г глицерина, 1,95 г сукралозы, 49,53 г ароматизатора из перечной мяты и этиловый спирт. Раствор никотина получали при добавлении 4,01 г битартрата никотина в 20 мл деионизированной воды. Раствор битартрата никотина добавляли в раствор для отливки тонкой пленки.

Отливка тонкой пленки

Раствор для отливки наносили на подложку для отливки из поливинилхлорида и сушили при температуре приблизительно 70°C в течение приблизительно 4 мин. Полученная распадающаяся тонкая пленка содержит 1 мг никотина в 484 мм². В приведенной ниже таблице представлено процентное содержание (мас.%) каждого компонента в сухой пленке.

Ингредиент	% содержание в сухой пленке
Продукт Polyox™ N-80 (фирмы Dow)	16,32
Продукт Methocel™ E50 (фирмы Dow)	32,67
Ментол	7,32
Битартрат никотина	2,78
Глицерин	5,22
Ароматизатор с ароматом перечной мяты	34,32
Сукралоза	1,35
Продукт FD&C Blue	0,02

Пример 2

Монослойную распадающуюся пероральную пленку получали при получении раствора для отливки и при отливке тонкой пленки из указанного раствора. Пероральная пленка включает смесь продуктов POLYOX N80 и METHOCEL E50 в соотношении 1:3.

Получение раствора для отливки

300 г деионизированной воды помещали в резервуар из нержавеющей стали и нагревали на плитке до 80°C при перемешивании. В водный раствор добавляли 0,02 г красителя FD&C blue, 11,77 г продукта POLYOX N80 и 35,30 г продукта METHOCEL E50, перемешивали при высокой скорости. Плитку удаляли и резервуар из нержавеющей стали устанавливали в водную баню и охлаждали. После охлаждения смеси резервуар из нержавеющей стали вынимали из водной бани, устанавливали в баню со льдом и смесь перемешивали. Резервуар из нержавеющей стали вынимали из бани со льдом и при перемешивании добавляли раствор ментола (7 г ментола в этаноле), 5 г глицерина, 1,3 г сукралозы, 33 г ароматизатора из перечной мяты и этиловый спирт. Раствор никотина получали при добавлении 6,63 г битартрата

никотина в 30 мл деионизированной воды. Раствор битартрата никотина добавляли в раствор для отливки тонкой пленки.

Отливка тонкой пленки

Раствор для отливки наносили на силиконизированную подложку для отливки при толщине влажного слоя 0,62 мкм и сушили при температуре приблизительно 70°C в течение приблизительно 4 мин. Полученная распадающаяся тонкая пленка содержит 1 мг никотина в 484 мм². В приведенной ниже таблице представлено процентное содержание (мас.%) каждого компонента в сухой пленке.

Ингредиент	% содержание в сухой пленке
Продукт Polyox™ N-80	11,77
Продукт Methocel™ E50	35,3
Ментол	7
Битартрат никотина	6,63
Глицерин	5
Ароматизатор с ароматом перечной мяты	33
Сукралоза	1,3
Продукт FD&C Blue	0,02

Пример 3

Монослойную распадающуюся пероральную пленку получали при получении раствора для отливки и при отливке тонкой пленки из указанного раствора. Пероральная пленка включает смесь продуктов POLYOX N80 и METHOCCEL E50 в соотношении 1:4.

Получение раствора для отливки

300 г деионизированной воды помещали в резервуар из нержавеющей стали и нагревали на плитке до 80°C при перемешивании. В водный раствор добавляли 0,02 г красителя FD&C blue, 9,41 г продукта POLYOX N80 и 37,65 г продукта METHOCCEL E50, перемешивали при высокой скорости. Плитку удаляли и резервуар из нержавеющей стали устанавливали в водную баню и охлаждали. После охлаждения смеси резервуар из нержавеющей стали вынимали из водной бани, устанавливали в баню со льдом и смесь перемешивали. Резервуар из нержавеющей стали вынимали из бани со льдом и при перемешивании добавляли раствор ментола (7 г ментола в этаноле), 5 г глицерина, 1,3 г сукралозы, 33 г ароматизатора из перечной мяты и этиловый спирт. Раствор никотина получали при добавлении 6,63 г битартрата никотина в 30 мл деионизированной воды. Раствор битартрата никотина добавляли в раствор для отливки тонкой пленки.

Отливка тонкой пленки

Раствор для отливки наносили на силиконизированную подложку для отливки при толщине влажного слоя 0,62 мкм и сушили при температуре приблизительно 70°C в течение приблизительно 4 мин. Полученная распадающаяся тонкая пленка содержит 1 мг никотина в 484 мм². В приведенной ниже таблице представлено процентное содержание (мас.%) каждого компонента в сухой пленке.

Ингредиент	% содержание в сухой пленке
Продукт Polyox™ N-80	9,41
Продукт Methocel™ E50	37,65
Ментол	7
Битартрат никотина	6,63
Глицерин	5
Ароматизатор с	33

ароматом перечной мяты	
Сукралоза	1,3
Продукт FD&C Blue	0,02

Пример 4

Монослойную распадающуюся пероральную пленку получали при получении раствора для отливки и при отливке тонкой пленки из указанного раствора. Пероральная пленка включает смесь продуктов POLYOX N80 и METHOCEL E50 в соотношении 1:5.

Получение раствора для отливки

300 г деионизированной воды помещали в резервуар из нержавеющей стали и нагревали на плитке до 80°C при перемешивании. В водный раствор добавляли 0,02 г красителя FD&C blue, 7,84 г продукта POLYOX N80 и 39,22 г продукта METHOCEL E50, перемешивали при высокой скорости. Плитку удаляли и резервуар из нержавеющей стали устанавливали в водную баню и охлаждали. После охлаждения смеси резервуар из нержавеющей стали вынимали из водной бани, устанавливали в баню со льдом и смесь перемешивали. Резервуар из нержавеющей стали вынимали из бани со льдом и при перемешивании добавляли раствор ментола (7 г ментола в этаноле), 5 г глицерина, 1,3 г сукралозы, 33 г ароматизатора из перечной мяты и этиловый спирт. Раствор никотина получали при добавлении 6,63 г битартрата никотина в 30 мл деионизированной воды. Раствор битартрата никотина добавляли в раствор для отливки тонкой пленки.

Отливка тонкой пленки

Раствор для отливки наносили на силиконизированную подложку для отливки при толщине влажного слоя 0,585 мкм и сушили при температуре приблизительно 70°C в течение приблизительно 4 мин. Масса сухой пленки с покрытием составляла 0,956 г. Полученная распадающаяся тонкая пленка содержит 1 мг никотина в 484 мм². В приведенной ниже таблице представлено процентное содержание (мас.%) каждого компонента в сухой пленке.

Ингредиент	% содержание в сухой пленке
Продукт Polyox™ N-80	7,84
Продукт Methocel™ E50	39,22
Ментол	7
Битартрат никотина	6,63
Глицерин	5
Ароматизатор с ароматом перечной мяты	33
Сукралоза	1,3
Продукт FD&C Blue	0,02

Пример 5

Монослойную распадающуюся пероральную пленку получали при получении раствора для отливки и при отливке тонкой пленки из указанного раствора. Пероральная пленка включает смесь продуктов POLYOX N80 и METHOCEL E50 в соотношении 1:2.

Получение раствора для отливки

458 г деионизированной воды помещали в резервуар из нержавеющей стали и нагревали на плитке до 80°C при перемешивании. В водный раствор добавляли 0,03 г красителя FD&C blue, 23,58 г продукта POLYOX N80 и 47,12 г продукта METHOCEL E50, перемешивали при высокой скорости. Плитку удаляли и резервуар из нержавеющей стали устанавливали в водную баню и охлаждали. После охлаждения

смеси резервуар из нержавеющей стали вынимали из водной бани, устанавливали в баню со льдом и смесь перемешивали. Резервуар из нержавеющей стали вынимали из бани со льдом и при перемешивании добавляли раствор ментола (10,57 г ментола в этаноле), 7,52 г глицерина, 1,95 г сукралозы, 49,51 г ароматизатора из перечной мяты и этиловый спирт. Раствор никотина получали при добавлении 9,94 г битартрата никотина в 30 мл деионизированной воды. Раствор битартрата никотина добавляли в раствор для отливки тонкой пленки.

Отливка тонкой пленки

Раствор для отливки наносили на силиконизированную подложку для отливки при толщине влажного слоя 0,70 мкм и сушили при температуре приблизительно 70°C в течение приблизительно 4 мин. Полученная распадающаяся тонкая пленка содержит 1 мг никотина в 600 мм². Масса сухой пленки с покрытием составляла 1,034 г. В приведенной ниже таблице представлено процентное содержание (мас.%) каждого компонента в сухой пленке.

Ингредиент	% содержание в сухой пленке
Продукт Polyox™ N-80	15,7
Продукт Methocel™ E50	31,37
Ментол	7,04
Битартрат никотина	6,62
Глицерин	5,01
Ароматизатор с ароматом перечной мяты	32,96
Сукралоза	1,3
Продукт FD&C Blue	0,02

Примеры 6-8

Высвобождение лекарственного средства in vitro

Образцы пероральных пленок размером 1,54 см² помещали в ячейку Франца, снабженную тефлоновым фильтром в качестве подложки. Искусственный раствор слюны человека получали при растворении 0,19 г/л K₂PO₄, 2,38 г/л Na₂HPO₄ и 8 г/л NaCl в воде. Величину pH приблизительно 8 мл раствора искусственной слюны доводили до 7,4 буферным раствором HEPES (25 мМ), раствор инкубировали при 37°C и помещали в ячейку Франца.

Эксперимент начинали при контактировании искусственной слюны с пероральной пленкой. Образцы искусственной слюны по 1 мл отбирали каждые 30 с в течение 15 мин. Объем отобранной искусственной слюны (1 мл) восполняли свежим раствором искусственной слюны после каждого отбора образца. Количество никотина, высвобожденного из пероральной пленки, определяли в образцах методом ЖХВР. Для каждого состава проводили по 3 измерения. Результаты экспериментов по высвобождению лекарственного средства показаны на фиг.1.

Пример 8

Проницаемость буккальной слизистой оболочки in vitro

Исследования проницаемости буккальной слизистой оболочки in vitro проводили при 35°C в ячейках Франца с использованием ткани буккальной слизистой оболочки свиньи. Получали свежую ткань буккальной слизистой оболочки свиньи и замораживали при -80°C. Непосредственно перед использованием ткань буккальной слизистой оболочки свиньи разрезали на пластины толщиной 0,8 мм.

Величину pH приблизительно 8 мл раствора искусственной слюны доводили до 7,4 буферным раствором HEPES (25 мМ) и раствор помещали в ячейку Франца. Исследуемый образец пероральной пленки помещали в ячейку Франца. Ткань

буккальной слизистой оболочки свињи помещали в ячейку Франца и накладывали на пероральную пленку. Эксперимент начинали при контактировании искусственной слюны с пероральной пленкой. Через 3 мин раствор искусственной слюны удаляли и ячейку Франца промывали дистиллированной водой. В ячейку Франца добавляли 0,75 мл свежего раствора искусственной слюны и приблизительно 8 мл фосфатно-солевого буферного раствора (ФБС). Образцы раствора отбирали из ячейки через различные интервалы времени, а именно через 0, 0,5, 1, 2, 3 и 4 ч. Каждый раз при отборе образца раствора (1 мл) раствор восполняли равным количеством свежеприготовленного раствора. В образцах определяли количество никотина, высвобожденного через 3 мин и прошедшего через слизистую, методом ЖХВР. Результаты исследования проницаемости буккальной слизистой оболочки *in vitro* показаны на фиг.2.

Пример 9

Дополнительные прототипы тонких пленок получали из составов (А), (В) и (С), содержащих продукты Methocel™ E50 и E5 (степень чистоты для ЖХВР) в определенных количествах, и оценивали влияние камеди, такой как ксантановая камедь, на время распадаемости *in vitro*.

	(А)	(В)	(С)
Продукт Methocel™ E50	6,60	6,60	6,60
Продукт Methocel™ E5	13,20	13,20	13,20
Ксантановая камедь (продукт Xantural 180 фирмы CP Kelco)	0,00	2,00	4,00
Общая масса сухого состава	19,80	21,80	23,80

Время распадаемости *in vitro*. Все три состава при контактировании со слюной человека превращаются в биоадгезивный гель в течение нескольких секунд. Состав (А) распадается в течение нескольких секунд, состав (В) - в течение 4 мин, и состав (С) - в течение 8 мин. Таким образом, установлено, что при добавлении ксантановой камеди наблюдается возрастание времени распадаемости. Состав (В) является предпочтительным для доставки активного никотина в ротовую полость.

Пример 10

Тонкие пленки-прототипы по изобретению можно также получить с использованием гидроксипропилметилцеллюлозы в качестве пленкообразующего полимера и аравийской камеди. Например, можно получить составы (А), (В) и (С), как описано выше, но при замене аравийской камеди на ксантановую камедь, и полученные составы характеризуются аналогичным профилем распадаемости.

Распадающиеся пероральные пленки можно использовать для заместительной терапии для замены никотина. Пероральные пленки можно использовать в качестве средства для снижения или устранения пристрастия к табачным изделиям, например для отказа от курения сигарет, сигар, трубочного табака и отказа от потребления бездымного жевательного табака. Пероральные пленки можно использовать одновременно с потреблением табака по любой программе снижения количества табака. Таким образом, в настоящем изобретении предлагаются также способы снижения потребления табака, которые заключаются во введении пероральным способом одной или более растворяющихся в ротовой полости пленок по настоящему изобретению потребителю, нуждающемуся в таком снижении. В основном, распадающиеся пероральные пленки можно вводить потребителям при необходимости профилактики или снижения пристрастия к никотину в пределах установленных или рекомендованных норм. Распадающиеся пероральные пленки обычно вводят таким образом, чтобы обеспечить прямую доставку активного

никотина трансбуккальным способом в ротовую полость.

В то время как настоящее изобретение, описанное выше, представлено на примере определенных вариантов осуществления изобретения, следует понимать, что можно использовать аналогичные модификации или варианты описанных вариантов осуществления для обеспечения такой же функции по настоящему изобретению, не выходя за пределы объема изобретения. Более того, все описанные варианты необязательно представлять в виде других альтернатив, так как различные варианты осуществления изобретения можно объединить, чтобы получить требуемые характеристики. Специалист может сформулировать варианты, не выходя за пределы сущности и объема изобретения. Следовательно, настоящее изобретение не ограничивается любым вариантом, который представлен для иллюстрации, а объем и широта заявленных объектов изобретения определены в прилагаемой формуле изобретения.

Формула изобретения

1. Распадающаяся пероральная пленка для замедленной доставки никотина, включающая: от 45 до 90 мас.% по крайней мере одного водорастворимого пленкообразующего полимера в расчете на общую массу сухой пленки и никотин, где указанная пероральная пленка сохраняет целостность по крайней мере частично и способность высвободить активный агент в искусственной слюне человека *in vitro* в течение по крайней мере 15 мин и где указанная пероральная пленка содержит либо смесь полиэтиленоксида от 100000 до 8000000 и гидроксипропилметилцеллюлозы, или гидроксипропилметилцеллюлозу и ксантановую камедь, или гидроксипропилметилцеллюлозу и аравийскую камедь.

2. Распадающаяся пероральная пленкообразующая пленка по п.1, где указанная пероральная пленка содержит смесь полиэтиленоксида и гидроксипропилметилцеллюлозы.

3. Распадающаяся пероральная пленка по п.2, где соотношение полиэтиленоксида и гидроксипропилметилцеллюлозы в пленке составляет от 1:2 до 1:5.

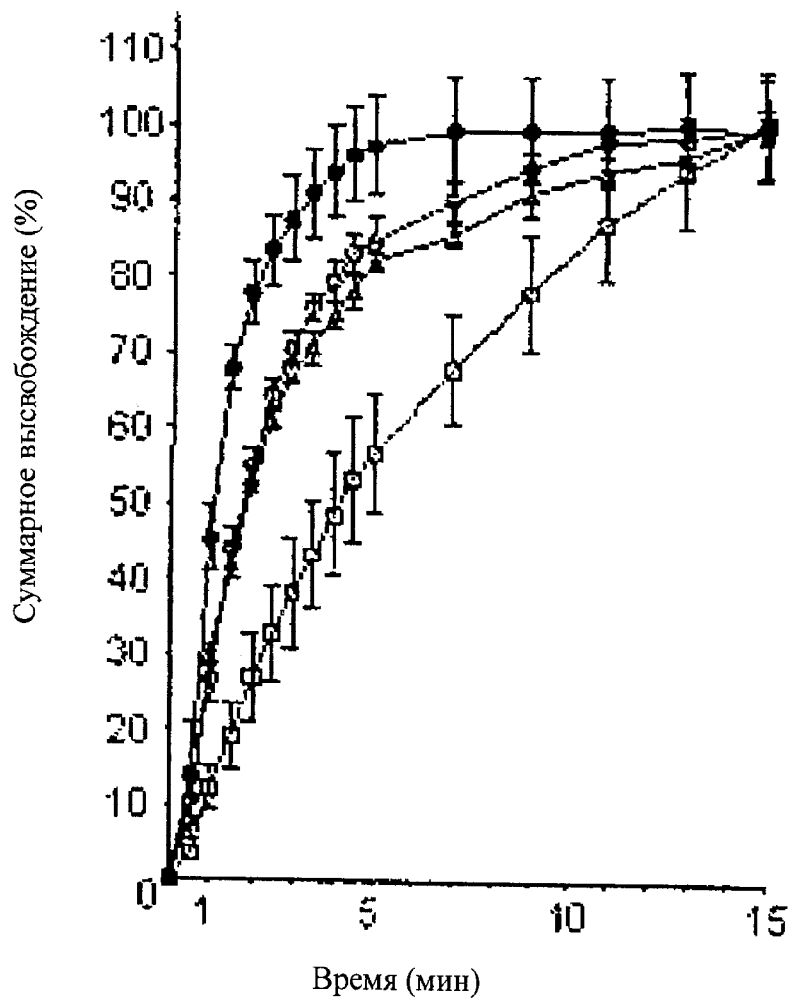
4. Распадающаяся пероральная пленка по п.1, где указанная пероральная пленка содержит гидроксипропилметилцеллюлозу и ксантановую камедь.

5. Распадающаяся пероральная пленка по п.1, где указанная пероральная пленка содержит гидроксипропилметилцеллюлозу и аравийскую камедь.

6. Распадающаяся пероральная пленка по любому из пп.1-5, где указанным активным никотином является битартрат никотина.

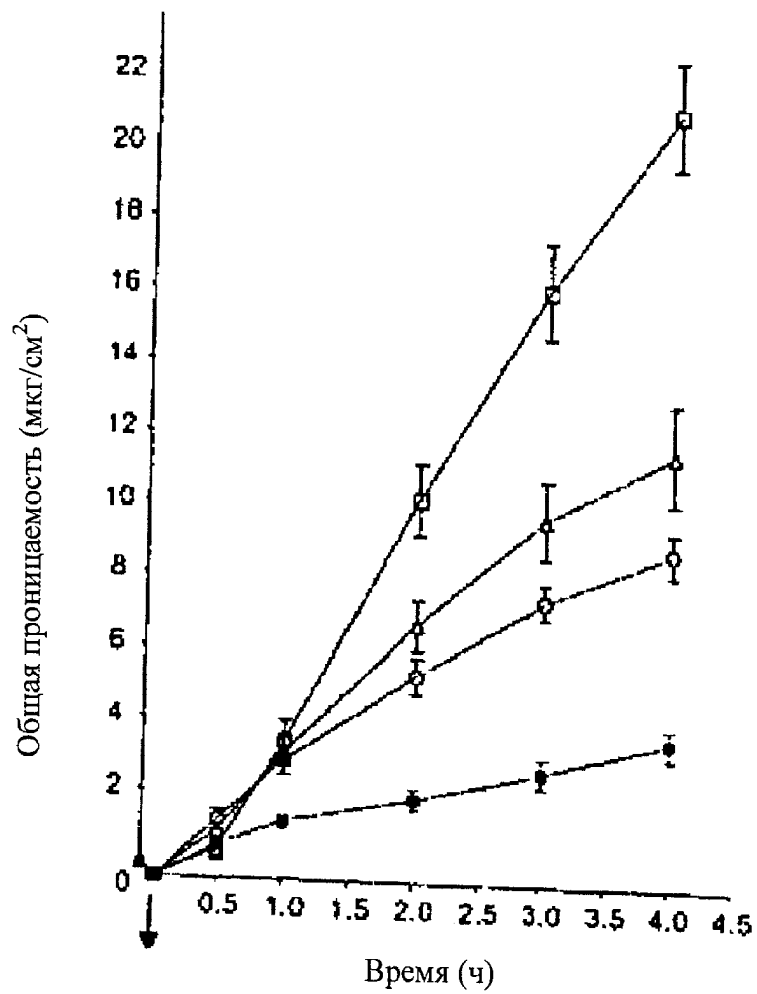
7. Применение распадающейся пероральной пленки, определенной в любом из пп.1-5, для снижения или исключения пристрастия к никотину, которые наблюдаются при отказе от использования табачных изделий, путем максимального повышения абсорбции активного никотина через слизистую оболочку ротовой полости.

- Тонкая пленка максимальной толщины, 1:2
- △ Тонкая пленка стандартной толщиной, 1:5
- Тонкая пленка стандартной толщины, 1:2
- Пенообразная подложка



ФИГ. 1

- Тонкая пленка максимальной толщины, 1:2
- △ Тонкая пленка стандартной толщины, 1:5
- Тонкая пленка стандартной толщины 1:2
- Пенообразная подложка



ФИГ. 2