



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86758** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 47/38
A61K 47/34
A61K 9/20
A61P 25/34 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЧЕРЕЗ СЛИЗОВІ ОБОЛОНКИ

1

2

(21) a200508282
(22) 23.01.2004
(24) 25.05.2009
(86) PCT/SE2004/000091, 23.01.2004
(31) 0300187-2
(32) 24.01.2003
(33) SE
(31) 0302947-7
(32) 07.11.2003
(33) SE
(31) 60/456,474
(32) 24.03.2003
(33) US
(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.
(72) ЙОНССОН ІНГЕМАР, ЛІДГАРД ХАНС ХЕНРІК,
ПЛЮМ ФОРСЕЛЛЬ ГУСТАФ
(73) МАГЛЕ ХОЛДІНГ АБ
(56) US 5,599,554 В 04.02.1997
(57) 1. Композиційний матеріал, який включає:
а) щонайменше один аніонний природний полімерний вуглевод, що має щонайменше одну біологічно активну речовину, іоннозв'язану з ним;
б) щонайменше один зволожений нерозчинний полімерний вуглевод, і
с) регулюючу рН речовину, яка при контакті з вказаною слиною має рН, що відповідає або вище рКа вказаної щонайменше однієї біологічно активної речовини і де вказана композиція призначена для швидкої доставки через слизову оболонку рота вказаної щонайменше однієї біологічно активної речовини.
2. Композиційний матеріал за п. 1, де вказаний аніонний природний полімерний вуглевод є альгінатом, пектином, ксантаном або гіалуроновою кислотою.
3. Композиційний матеріал за п. 1, де вказаний аніонний природний полімерний вуглевод є аніонно дериватизованим природним полімерним вуглеводом.
4. Композиційний матеріал за п. 3, де вказаний аніонно дериватизований природний полімерний вуглевод є сульфопропіл- або карбоксиметилдериватизованим природним полімерним вуглеводом.

5. Композиційний матеріал за п. 3, де вказаний аніонно дериватизований природний полімерний вуглевод є похідним целюлози або крохмалю.
6. Композиційний матеріал за п. 1, де вказаний щонайменше один змочуваний нерозчинний полімерний вуглевод є природним вуглеводом.
7. Композиційний матеріал за п. 6, де вказаний природний вуглевод є целюлозою або геміцелюлозою.
8. Композиційний матеріал за п. 7, що включає суміш пектину, целюлози і геміцелюлози.
9. Композиційний матеріал за п. 1, де вказаний щонайменше один змочуваний нерозчинний полімерний вуглевод може адсорбувати, вбирати або неспецифічно зв'язувати вказану щонайменше одну біологічно активну речовину.
10. Композиційний матеріал за п. 1, який має вміст води менше 15 %.
11. Композиційний матеріал за п. 1, де вказаний регулюючий рН засіб є іонним вуглеводом.
12. Композиційний матеріал за п. 11, де регулюючий рН засіб має заряд, протилежний заряду вказаного щонайменше одного іонного вуглеводу.
13. Композиційний матеріал за п. 1, де вказаний регулюючий рН засіб є аміаком або карбонатним або фосфатним буфером.
14. Композиційний матеріал за п. 1, де вказана щонайменше одна біологічно активна речовина являє собою білок, пептид, алкалоїд, лікарську речовину для лікування мігрені, снодійне, заспокійливе, місцевий анестетик, анальгетик або лікарський засіб для лікування психічного захворювання.
15. Композиційний матеріал за п. 14, де вказаний пептид є десмопресином, ліпресином, окситоцином, нафареліном, бусереліном або гормоном росту.
16. Композиційний матеріал за п. 14, де вказаний алкалоїд є ніотином, котиніном і лобеліном, або їх похідним або сіллю, або кофеїном.
17. Композиційний матеріал за п. 14, де вказана лікарська речовина для лікування мігрені є алкалоїдом ріжків або агоністом 5НТ₁-рецепторів.

(19) **UA** (11) **86758** (13) **C2**

18. Композиційний матеріал за п. 14, де вказаний місцевий анестетик є лідокаїном або мепівакаїном.
19. Композиційний матеріал за п. 1, де вказаний вміст нікотину складає від 0,05 до 6 мг на дозу.
20. Композиційний матеріал за п. 1 у вигляді листа, окремих шматочків, гранул, таблеток, пілюль, капсул, пастилок або жувальної гумки.
21. Композиційний матеріал за п. 20, де вказаний лист має товщину менше 5 мм.
22. Композиційний матеріал за п. 20, де вказані шматочки є шматочками у вигляді дрібнопористого сітчастого матеріалу.
23. Спосіб одержання композиційного матеріалу для швидкої доставки щонайменше однієї біологічно активної речовини при контакті з рідиною тіла, який включає стадії:
- (а) одержання суміші вказаної щонайменше однієї біологічно активної речовини і щонайменше одного аніонного природного полімерного вуглеводу в розчиннику, який має рН, що дозволяє іонне зв'язування вказаної щонайменше однієї біологічно активної речовини з вказаним щонайменше одним іонним вуглеводом;
- (б) додавання щонайменше одного зволоженного нерозчинного природного полімерного вуглеводу до вказаної суміші;
- (с) додавання першого регулюючого рН засобу до вказаної суміші для того, щоб забезпечити вказаний рН, що дозволяє іонне зв'язування;

- (d) змішування вказаної суміші у вказаному розчиннику на період, який є достатнім для можливості вказаного іонного зв'язування;
- (е) виділення вказаної суміші з вказаного розчинника;
- (f) додавання другого регулюючого рН засобу до вказаної суміші для того, щоб отримати рН, який при контакті з вказаною слиною має рН, що відповідає або вище pK_a вказаної щонайменше однієї біологічно активної речовини.
24. Спосіб за п. 23, де вказаний аніонний природний полімерний вуглевод є альгінатом, пектином, ксантаном або гіалуроновою кислотою.
25. Спосіб за п. 23, де вказаний аніонний природний полімерний вуглевод є аніонно дериватизованим природним полімерним вуглеводом.
26. Спосіб за п. 23, де вказано біологічно активною речовиною є білок, пептид, алкалоїд, лікарська речовина для лікування мігрені, снодійне, седативне, місцевий анестетик, анальгетик або лікарський засіб для лікування психічного захворювання.
27. Спосіб за п. 23, де вказаний розчинник є легким гідрофільним розчинником.
28. Спосіб за п. 23, де вказаний щонайменше один зволожений нерозчинний полімерний вуглевод є целюлозою або геміцелюлозою.
29. Спосіб за п. 23, де вказаний регулюючий рН засіб є аміаком або карбонатним або фосфатним буфером.

Даний винахід відноситься до композиційного матеріалу для доставки через слизові оболонки. Більш точно, даний винахід відноситься до композиційного матеріалу для високоефективної доставки через слизові оболонки рота біологічно активних(ої) речовин(и), пакетика, який містить композиційний матеріал, а також м'якої упаковки для даного композиційного матеріалу або пакета.

В останні роки все більш і більш широко вивчалися системи доставки біологічно активних речовин через слизові оболонки. Ці системи, як вважають, мають переваги, які не виявлені у пероральних, трансдермальних або навіть внутрішньовенних систем доставки таких речовин. Активні речовини, для яких потрібне незручне внутрішньовенне введення через погану біодоступність при пероральному введенні, є особливими кандидатами для шляху доставки через слизові тканини рота.

Защічна ділянка рота, ясна верхньої щелепи і внутрішня ділянка щоки являють собою бар'єр для доставки, який більш проникний, ніж сама шкіра, і має тенденцію у меншій мірі варіюватися в індивідуумів. Мембрани рота є тонкими і проникними. Защічна слизова оболонка менш чутлива до подразнення, ніж слизова носа, що робить доставку через защічну слизову більш прийнятною для пацієнта. Це є особливо очевидним, коли пацієнт є носієм вірусної інфекції, яка часто - якщо вона супроводжується набряканням і виділенням великої кількості секретів слизовою носа - може впливати на доставку через слизову оболонку носа із супротивною невизначеністю дози, яка доставляється.

Це робить доставку через слизову защічної ділянки особливо привабливою.

Іншою перевагою для використання цього шляху є усунення пресистемного метаболізму речовини у печінці. Крім того, виключаються умови високої кислотності у шлунку і вплив протеаз та їх зимогенів (проферментів). Останні діють у кишечнику, і добре відомо, що вони інактивують і руйнують різні біологічно активні речовини.

Однак головною перевагою доставки через слизові оболонки є те, що біологічно активні речовини можуть всмоктуватися безпосередньо у кровотік, даючи можливість швидкого поглинання речовини організмом. Крім того, при надходженні у кровотік через слизові немає втрати активної речовини через метаболізм при першому проходженні через печінку. Таким чином, система доставки через слизові забезпечує швидке проходження через мембрани слизових рота внаслідок більш швидкого всмоктування.

Слизова оболонка за щокою має велику площу гладких м'язів і відносна стабільну слизову. Це робить її бажаною ділянкою для систем доставки через слизову. Відповідно, защічна слизова вважається більш прийнятною для застосування для тривалої доставки, а також для доставки молекул з меншою здатністю до проникнення.

Однак швидке вивільнення біологічно активної речовини у багато разів більш бажане відразу після її введення. Наприклад, швидке вивільнення активної речовини має ключове значення, зокрема, для анальгетиків, з метою досягнення швидкого початку дії, яка полегшує біль. Подібним же чи-

ном люди з порушеннями сну і ті, які страждають від нудоти, потребують швидкого початку дії, коли застосовують біологічно активну речовину. Іншою біологічно активною речовиною є нікотин, коли люди хочуть, щоб її ефект був негайним при вживанні.

Альтернативою курінню тютюну, яка часто використовувалася, особливо у скандинавських країнах та у США, була звичка використання нюхального порошку, зробленого з тютюну, і альтернативно і головним чином у США, жування тютюну. Жувальний тютюн складається з тютюнового листа з видаленням черешком. Його виготовляють у вигляді довгих стрічок з тютюну. Жувальний тютюн продається також у невеликих пакетиках, які можна помістити між щогою і яснами. Нюхальний порошок, з іншого боку, складається з суцільного тютюнового листа, який сушать і гранулюють або тонко ріжуть. У ці некурильні тютюнові продукти додають різні підсолоджувачі і речовини, які покращують смак і запах.

Хоча деякі люди віддають перевагу вдиханню нюхального тютюну через ніс, багато які споживачі беруть щіпку нюхального тютюну (2-3мл) з коробочки зі зволоженим порошком і поміщають його між губою або щогою і яснами і смочуть його. Вологий нюхальний тютюн виготовляють також у вигляді порцій, упакованих у пакетики, які поміщають таким же чином. У той час як задоволення приносить текстура тонко гранульованого тютюну, нікотин вимивається з тютюну інакше на слизову споживача.

Нюхальний тютюн, упакований по порціях, вважається менш ушкоджувальним для захисної слизової, ніж не упакований нюхальний тютюн. Однак в осіб, які споживають великі кількості нюхального тютюну, виявляється подразнення слизової, яка зазнала надмірного впливу, і повідомлялося про ознаки пародонтиту.

Крім того, шведська традиція споживання вологого нюхального тютюну має результатом той ефект, який багато людей сприймають як огидний запах, до якого, мабуть, чутливі деякі люди. Крім того, щіпка або порція нюхального тютюну надає обличчю набряклого вигляду, яке може виглядати грубим (вульгарним). Крім того, нюхальний тютюн має тенденцію давати витікання забарвленої рідини з рота при тривалому використанні. Він може також залишати неприємні тютюнові плями при подальшому видаленні і викиданні в туалетах, унітазах і т.д.

Також добре відомо, що жувальний тютюн і нюхальний тютюн містять потенційно небезпечні речовини, такі як леткі і нелеткі нітросаміни, специфічні для тютюну N-нітросаміни, поліциклічні ароматичні вуглеводні і полоній-210. Таким чином, споживачі нюхального тютюну можуть зазнавати впливу небезпечних хімічних речовин.

Протягом ряду років був розроблений і випущений на ринок ряд замінників тютюну у вигляді медичних продуктів, тобто нікотинових засобів для утримання від куріння. Ці продукти використовуються для нікотинової замісної терапії, як, наприклад, на шкірні нікотинові пластири і жувальні гумки.

Нікотинові пластири, тобто трансдермальні нікотинові системи, забезпечують відміряну дозу нікотину, яка відносно повільно переноситься через шкіру. Нікотинова жувальна гумка є відносно більш швидко діючою формою заміщення, яка діє через слизову оболонку рота, коли жуєть жувальну гумку. Жування стимулює виділення слини, і слина, яка містить нікотин, викликає подразнення горла, тоді як проковтнутий нікотин втрачається через перше проходження через метаболізм у печінці. Крім того, тривале жування призводить до дискомфорту у роті, жувальні гумки не завжди соціально прийнятні, і саме жування вважається невихованістю у деяких культурах.

Нікотинові назальні спреї доставляють нікотин у кровотік більш швидко, оскільки він всмоктується через ніс. Назальний спрей, як повідомляється, відразу ж полегшує симптоми скасування і потяг до нікотину. Така терапія доступна тільки по рецепту. Нікотинові інгалятори введені у 1998 і тепер доступні без рецепта (OTC (БРВ)) у багатьох країнах.

У WO 95/12399 описані порошкові фармацевтичні композиції, які головним чином призначені для назального введення. Композиції містять нікотин і крохмальні мікросфери і демонструють підвищену біодоступність лікарського засобу при назальному введенні.

У WO 91/09599 описана композиція, яка замінює куріння і призначена для назального, під'язикового або защічного введення. Композиція містить нікотин у вигляді комплексу включення із циклодекстриновою сполукою. Це включення нікотину у циклодекстриновий комплекс відображає схильність нікотину випаровуватися, якщо він не зв'язаний або не містить в чому-небудь. Дана композиція WO 91/09599 також містить допоміжні речовини, прийняті для харчового і фармацевтичного застосування.

В US 4369172 описана пресована лікарська тверда комплектна дозована форма, яка містить лікарську речовину і, як носій, гідроксипропілметилцелюлозу, етилцелюлозу і/або натрійкарбоксиметилцелюлозу. Дозовані форми, як вказано, мають характеристику більш тривалого вивільнення, ніж у попередніх продуктів цього типу.

В US 4907605 описаний дозувальний пристрій для перорального введення нікотину, який містить нікотин і нерозчинну у воді полімерну речовину, утворену зі смужок. Полімерна речовина може бути папером або целюлозою, такою як ацетат целюлози, поліетилен або поліпропілен. Дозувальний пристрій можна жувати або поміщати у рот для повільного вивільнення сорбованого нікотину у середовище у роті.

Подібно до цього, композиція з повільним вивільненням показана в US 3845217, яка складається з основи з жувальної гумки, буферного засобу і комплексу, який містить нікотин, зв'язаний з синтетичною катіонообмінною смолою. З комплексом легко поводитися, і це зводить до мінімуму ризик для персоналу при виробництві, коли він діє також як речовина, яка покращує ковзання.

Метою даного винаходу є одержання безпечного композиційного матеріалу, який пристосова-

ний для швидкого, а також повільного вивільнення біологічно активної речовини.

Відповідно до даного винаходу пропонується спосіб одержання композиційного матеріалу для швидкої і безпосередньої доставки біологічно активної речовини через слизові оболонки при контакті з рідиною тіла. Біологічно активна речовина може, наприклад, всмоктуватися внутрішньою вистильною оболонкою рота, імітуючи при цьому фармакокінетику при парентеральному введенні (тобто ін'єкції).

Даний спосіб включає стадії:

(а) одержання суміші біологічно активної речовини і, щонайменше, одного іонного вуглеводу у розчиннику, який має рН, що дозволяє іонне зв'язування біологічно активної речовини зі, щонайменше, одним іонним вуглеводом;

(b) перемішування суміші у розчиннику протягом терміну, який достатній для того, щоб дати можливість відбутися іонному зв'язуванню; і

(c) виділення суміші з розчинника.

Щоб одержати суміш, біологічно активну речовину можна спочатку додати до іонного вуглеводу у розчиннику або навпаки. Потім виконують змішування протягом періоду, який достатній для іонного зв'язування компонентів.

Розчинник, звичайно, залежить від природи біологічно активної речовини і може бути летким гідрофільним розчинником. Переважними розчинниками є ті, які легкі при низьких температурах, внаслідок чого знижується потенційна ушкоджувальна дія на біологічно активну речовину. Переважно, розчинником є етанол, вода або їх суміш.

Композиційний матеріал за даним винаходом призначений для використання у широкому ряді поєднань вуглеводів, причому властивості кожного окремого компонента матеріалу використовуються для одержання властивостей ефективного зв'язування і відповідного вивільнення на слизову рота, тобто регульованого вивільнення, у вигляді швидкого, а також повільного вивільнення.

Іонний вуглевод може бути іонним полімерним вуглеводом або іонним олігомерним вуглеводом. Олігомерний вуглевод може бути олігомером іонного полімерного вуглеводу або синтетичним вуглеводом. Іонний полімерний, а також іонний олігомерний вуглевод може бути структурованим (поперечно-зв'язаним). Переважно, іонний полімерний вуглевод має природне походження.

Якщо він аніонний, вуглевод може бути природною органічною катіонообмінною смолою. Прикладами високоаніонних природних полімерних вуглеводів є карагенан, альгінат, повністю деметильований пектин (полігалактуронова кислота), гепарин, гіалуронова кислота і хондроїтинсульфат, які придатні для іонного зв'язування біологічно активної речовини за даним винаходом. Більш слабкими іонообмінними речовинами є агар, фуцеларан, ксантан, смола гатті, смола карайя, аравійська камедь, а також менш деметильований пектин. Звичайно, аніонна сила полімерного вуглеводу залежить від катіонної сили біологічно активної речовини, яка повинна бути іонно зв'язаною. Переважними є пектин та альгінат, оскільки вони можуть бути одержані негативно заряджені-

ми у широкому інтервалі рН, звичайно рН 2-9, що найчастіше виявляється при вільних COO^- групах.

Аніонний вуглевод також може бути хімічно модифікованим, тобто дериватизованим природним полімерним вуглеводом. Приклади таких вуглеводів добре відомі фахівцям у даній галузі, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, сульфатована целюлоза і сульфопропілцелюлоза. Альтернативно, таким же шляхом можуть бути дериватизовані декстран і крохмаль.

Залежно від природи біологічно активної речовини, яка повинна бути іонно зв'язаною, іонним полімерним вуглеводом може бути також катіонний природний полімерний вуглевод, наприклад, хітозан.

Подібним же чином, катіонний природний полімерний вуглевод може бути катіоно дериватизованим природним полімерним вуглеводом, таким як діетиламіноетил або діетил(2-гідроксипропіл)аміноетильним дериватизованим природним полімерним вуглеводом. Відповідними природними полімерними вуглеводами, які можуть бути катіонодериватизованими, є целюлоза і крохмаль.

Щоб досягнути зв'язування з негативно зарядженим вуглеводом, біологічно активна речовина повинна бути заряджена позитивно, тобто повинен бути одержаний рН, який дозволяє іонне зв'язування. Якщо потенціал біологічно активної речовини має pK_a , який вищий більш низького інтервалу рН аніонного вуглеводу, повинен бути встановлений відповідний для іонного зв'язування рН.

Наприклад, якщо як біологічно активна речовина використовують нікотин, який має pK_a , що дорівнює 8,2, повинен бути досягнутий відповідний для зв'язування рН, що дорівнює приблизно 7,0.

Може бути необхідною відповідна зміна рН, якщо катіонний вуглевод використовують для зв'язування біологічно активної речовини з протилежним зарядом.

Щоб одержати рН, який дозволяє іонне зв'язування біологічно активної речовини з іонним вуглеводом, у суміш способу, що заявляється, можна включити відповідну кількість регулюючого рН засобу (стадія а'). Переважно, регулюючий рН засіб є легкою кислотою, такою як оцтова кислота, мурашина кислота і т.д. Іншими відповідними регулюючими рН засобами є лимонна кислота і фосфатні буфери.

Регулюючий рН засіб також може бути іонним вуглеводом, який описаний вище. У цьому випадку іонний вуглевод, який використовується як регулюючий рН засіб, повинен мати заряд, протилежний тому, який використовується для зв'язування біологічно активної речовини.

Після зв'язування суміш виділяють з розчинника. Це виконується залежно від природи іонного вуглеводу та іонно-зв'язаної з ним біологічно активної речовини. Можна застосовувати різні способи, відомі фахівцям у даній галузі, наприклад, центрифугування і подальшу ліофілізацію. Однак більш переважно, коли суміш випарюють досуха. У зв'язку з цим вираз "досуха" або "сухий" означає вміст води менше 15%, переважно менше 10%,

причому залишкова вода головним чином є зв'язаною водою.

За допомогою цієї процедури, як розчинник, так і легка кислота будуть випарюватися, залишаючи біологічно активну речовину, іонно-зв'язану з іонним вуглеводом.

Переважає, щоб суміш додатково включала, щонайменше, один зволожений нерозчинний полімерний вуглевод, природа якого є принципово не іонною. Таким чином, спосіб, що заявляється, додатково включає стадію (а") і додання до суміші, щонайменше, одного нерозчинного полімерного вуглеводу, який змочується.

У зв'язку з цим вираз "нерозчинний" означає, що полімерний вуглевод має інтактну матрицю і не розчиняється у межах, щонайменше, 1 години. Пролонговане розчинення досягається хімічним поперечним змиванням полімерного вуглеводу, наприклад, за допомогою епіхлориду.

Вираз "зволожений" або "зволожений" відноситься до того, що полімерний вуглевод зволожений, адсорбує рідину і/або може набрякати при контакті з вологою або рідиною, такою як розчинник, при виготовленні, або рідиною тіла під час вимивання, наприклад, при контакті зі слиною. Більшість волокнистих вуглеводів має ці властивості.

При використанні нерозчинного полімерного вуглеводу, який змочується, біологічно активна речовина - іонно-зв'язана з іонним вуглеводом - може бути включена у структуру композиційного матеріалу. Вважають, що коли виготовляють композиційний матеріал, матеріал всмоктує розчинник для біологічно активної речовини через пори, утворені переплетеними волокнами полімерного вуглеводу, а також іонного вуглеводу зі зв'язаною з ним речовиною.

Можна використовувати іонні вуглеводи - модифіковані хімічно або ні - з різним числом кислотних груп, незалежно від їх розчинності, оскільки вони взаємоперемішуються зі змочуваним нерозчинним полімерним вуглеводом.

Змочуваний нерозчинний полімерний вуглевод може бути природним вуглеводом, таким як целюлоза, геміцелюлоза, декстран, агароза або крохмаль і т.д. Сприятливо, якщо природний вуглевод походить з нерозчинних харчових волокон, таких як ті, що одержуються з картоплі, рису, кукурудзи, цукрового буряка і сої.

Інші волокнисті целюлозні матеріали, придатні як співносії з полімерним вуглеводом для біологічно активної речовини, яка іонно зв'язується, одержують з деревини і бавовни. Прикладами промислових матеріалів є целюлозна вата (наприклад, Cellucotton® від Kimberly-Clark), мікрокристалічна целюлоза (наприклад, AviCell™ від FMC) і матеріали з фільтрувального паперу (наприклад, від Whatman). У зв'язку з цим можна використовувати модифіковані целюлозні волокна, наприклад, дериватизовану бавовну.

Змочуваний нерозчинний полімерний вуглевод звичайно використовують як неіонний матеріал. Однак, він сам має іонообмінну дію, хоча дуже невелику. Прикладами таких вуглеводів є агар-агар, картопляний крохмаль і крохмаль з рослини *Curcuma zeodaria* (shoti).

Подібним же чином, сорбційна здатність різних полімерних вуглеводів може бути використана залежно від біологічно активної речовини, яка застосовується. Вивільнення цієї речовини може додатково регулюватися не тільки невеликими іонообмінними властивостями різних нерозчинних полімерних вуглеводів, але також їх здатністю адсорбувати, поглинати або неспецифічно зв'язувати біологічно активну речовину.

Крім того, до суміші можна додавати етанол і/або воду зі сприятливим ефектом для підтримання пористої структури і текстури кінцевого композиційного матеріалу.

Відповідною сумішшю вуглеводів, яку можна використовувати у даному винаході, є суміш 17-19% пектину, 27-30% целюлози і 20-24% геміцелюлози, яку можна придбати у вигляді багатого на волокна залишкового продукту після одержання картопляного крохмалю. Цей волокнистий матеріал містить також 12-15% картопляного крохмалю.

Зв'язування і вивільнення біологічно активних(ої) речовин(и) для цього переважного матеріалу залежать від декількох параметрів. Іонне/неспецифічне зв'язування і обмеження дифузії, як вважають, дають регульоване вивільнення речовин(и) сорбованих(ої) на/у переважному матеріалі. Одну з причин для регульованого вивільнення можна пояснити повільним набряканням продукту, який вивільняє активну речовину, зв'язану глибоко у композитному матеріалі (див. далі Фіг.2).

Композитна форма харчових волокон, яка поєднує, наприклад, пектинцелюлозу і геміцелюлозу і т.д., які мають розподіл частинок за розміром від <0,1мм до 2мм, або їх ситові фракції, пояснює унікальне поєднання швидкого початку і регульованого вивільнення, яке може бути посилене доданням регулюючого рН засобу і/або різних кількостей перехресно-зв'язувальної речовини і/або відповідної кількості активної речовини на мг доданого композитного матеріалу. Це є унікальним для защічених лікарських форм.

Крім того, у суміш можуть бути включені один або декілька підсилювачів проникнення, які відомі фахівцям у даній галузі. Ці сполуки допомагають підвищенню швидкості доставки через слизову оболонку залежно від природи біологічно активної речовини, наприклад, від її ліпофільних та гідрофільних характеристик, розміру і молекулярної ваги. Прикладами підсилювачів є жовчні кислоти, дигідрофузидати, іонні та неіонні поверхнево-активні речовини, а також хелатуючі речовини.

Сухий композиційний матеріал за даним винаходом може бути виділений за допомогою способу даного винаходу зі зволоженням нерозчинним полімерним вуглеводом або без нього.

У принципі, у композиційному матеріалі даного винаходу можуть бути використані всі біологічно активні речовини, які мають ізоелектричну точку між рН 4 і 9. Відповідними біологічно активними речовинами є білки, пептиди, алкалоїди, лікарські засоби для лікування мігрені, снодійні, заспокійливі засоби, місцеві анестетики, анальгетики і лікарські засоби для лікування педіатричних захворювань. Можна також використовувати стимулятори. Це однією відповідною речовиною є нітрогліцерин.

Прикладами відповідних пептидів є десмопресин, ліпресин, окситоцин, нафарелін, бусерелін і гормони росту.

Прикладами відповідних алкалоїдів є нікотин, котинін і лобелін, або їх похідні і солі, а також кофеїн. Алкалоїди ріжків та агоністи 5HT₁-рецепторів можна використовувати як лікарські засоби для лікування мігрені, наприклад, золмітриптиани.

Композиційний матеріал за даним винаходом забезпечує дозовану лікарську форму, яка сприяє ефективному всмоктуванню через вистильну оболонку порожнини рота. Досягається безпосереднє всмоктування і швидкий початок дії біологічно активної речовини. Наприклад, це можна використувати у зв'язку з морською хворобою, порушеннями сну і коли необхідне швидке введення антидотів.

Біологічно активна речовина може всмоктуватися системно і може виявляти місцеву дію на прилеглі тканинні структури. Наприклад, анестетик можна застосовувати місцево при стоматологічному застосуванні за допомогою композиційного матеріалу даного винаходу замість ін'єкції. Місцевим анестетиком може бути лідокаїн або мепівакаїн.

Вільна біологічно активна речовина сама може мати регулюючу рН дію за рахунок надання буферної здатності і стабілізації рН, наприклад, у слині. Однак переважно, коли спосіб даного винаходу додатково включає стадію (с¹) додання регулюючого рН засобу до суміші, яка виділяється. Коли суміш є сухою, підтримуючий рН засіб повинен бути, звичайно, також сухим. Підтримуючий рН засіб включають у випарену суміш або густу суспензію, щоб досягнути високого рН протягом тривалого періоду часу, тобто більше 1 години, коли сухий композиційний матеріал приходить у контакт з водою.

Переважно, особливо коли використовують аніонний вуглевод, підтримуючий рН засіб є біологічно сумісним буфером, що має pK_a , який вищий рН рідини тіла, такого як рН слини. Стабільний рН для десорбції з іонного вуглеводу, тобто близький або вищий pK_a біологічно активної речовини, може, наприклад, досягатися доданням карбонатного або фосфатного буфера. Може також застосовуватися сполука амонію. Якщо застосовується більш низький рН, альтернативою може бути оцтова або лимонна кислота.

Сприятливі зміни рН одержують за допомогою композиційного матеріалу даного винаходу. Наприклад, коли для зв'язування біологічно активної речовини протилежного заряду використовують аніонний полімерний вуглевод, спочатку забезпечують низький рН, нижчий pK_a біологічно активної речовини. У цей момент слабка основа буде розчинятися і зв'язуватися з аніонним полімерним вуглеводом, оскільки переважає іонізована форма. Коли потім рН підвищують до високого рН, вищого pK_a біологічно активної речовини і значно вищого рН рідини тіла, іонізована речовина буде перетворюватися в її не іонізовану форму і десорбуватися з даного матеріалу. Буде переважати ця форма, яка більше проникає у біологічні тканини, причому відштовхувальна сила високого загального негативного заряду мембран усувається. Таким чином,

вивільнення біологічно активної речовини і її поглинання через слизову оболонку можна регулювати шляхом підбору пропорцій регулюючого рН засобу.

Крім того, винахід представляє композиційний матеріал для швидкої доставки через слизові біологічно активної речовини. Композиційний матеріал даного винаходу містить, щонайменше, один іонний вуглевод, з яким іонно зв'язана біологічно активна речовина, і, щонайменше, один зволожений нерозчинний полімерний вуглевод. При контакті зі слиною матеріал композиції повинен мати рН між 4 і 9, переважно, між 5,4 і 8,2.

Композиційний матеріал придатний для дозованих лікарських форм, які у роті швидко доставляють біологічно активні речовини через слизову оболонку. Його можна поміщати за губою або між щогою і яснами, тобто активні речовини можуть бути доставленими за допомогою вимивання на захисну слизову оболонку губ і ясен.

У даному винаході використовується головна причина для доставки через слизову оболонку рота біологічно активної речовини, тобто її швидке введення. Композиційний матеріал даного винаходу призначений для використання для регульованого вивільнення у значенні швидкого невідкладного або негайного вивільнення, а також для вивільнення, яке підтримується, або тривалого вивільнення. Композиційний матеріал повинен містити кількість біологічно активної речовини, яка достатня для одержання ефективної дози за короткий час, переважно у межах секунд або хвилин.

Мається на увазі, що композиційний матеріал буде сформований у відповідних розмірах, щоб можна було тримати його у роті між слизовою губою і слизовою ясен, причому біологічно активна речовина вивільняється, щонайменше, у двох напрямках, в основному у протилежних напрямках, як до протилежної слизової губи, так і до слизової ясен. Матеріал може бути поміщений на ясна між губою або щогою на одній зі сторін рота. Вже на місці біологічно активна речовина швидко вивільняється на слизову оболонку рота для місцевого нанесення або проникнення у кровотік. Це означає, що біологічно активна речовина, яка міститься у композиційному матеріалі, доставляється шляхом вимивання з більше ніж однієї сторони або поверхні його, тобто у звичайно протилежних напрямках. Ця доставка у двох напрямках у відношенні до протилежної слизової підвищує швидкість доставки.

Композиційний матеріал є достатньо гнучким, як коли він спочатку сухий, так і коли він зволожений і/або набряклий для адаптації до тканини рота при тісному контакті зі слизовою(ими) оболонкою(ами) у захисній порожнині. Матеріал можна наносити без значного натискання. Він залишається між слизовою губою і протилежною слизовою ясен тільки завдяки його розміру і відповідності форми. Таким шляхом він комфортно розміщується між слизовою губою і слизовою ясен на тривалі періоди часу без прилипання і без істотного руху і ризику випадкового проковтування, у той же час знаходячись у контакті зі слизовою і будучи захищеним від контакту з великою кількістю слини, присутньої де-небудь ще у роті.

Композиційний матеріал для швидкої доставки біологічно активної речовини через слизові під губою шляхом вимивання може бути у формі листка, диска, овалу, форми нирки, циліндра, смужок, окремих шматочків або у вигляді гранул. Останні три форми можуть бути переважно упаковані у пакетики, виготовлені з еластичного проникного для рідини матеріалу. Інші форми можуть бути використані у жувальних гумках як система доставки для біологічно активних речовин. Таблетки, пілюлі, капсули і пастилки також можна використовувати для доставки у роті.

Загальна перевага розміщення пакетика/таблетки і т.д. на вигині ясен у роті полягає у тому, що відбувається дуже обмежена дифузія біологічно активних(ої) речовин(и) в інші частини защічної ділянки. Це особливо очевидно, коли їх порівнюють з прикладом нікотинових жувальної гумки і пастилок, коли більша частина активної речовини дифундує у слину і проковтується, і недоступна для защічної слизової. Це легко стає очевидним, наприклад, по сильному смаку нікотину у роті при жуванні.

Коли композиція, наприклад, має форму листка, переважні форми включають смужки, але можна також використовувати інші форми, які змінюються за формою у роті. Довжина може становити 5-40мм, переважно 15-30мм. Відповідним розміром є від 1х2мм до 10х20мм. Товщина може бути меншою 5мм, такою як між 0,5 і 3мм, переважно між 1 і 2мм. Звичайно, довжина і товщина можуть змінюватися відповідно до того, як швидко повинна вивільнятися речовина. Альтернативно, композиційний матеріал розрізують на шматочки дрібнопористого сітчастого матеріалу, який при упакуванні утворює тонку еластичну сітку, зручну для дифузії.

Композиційний матеріал у вигляді листа або пакетика, який містить його, виготовляють так, щоб вони мали товщину і жорсткість при вигині, що дає їм можливість змінювати форму по контурах поверхні ясен споживача і прилягати до м'якої тканини. При композиційному матеріалі за даним винаходом використовується високий вміст вологи у тканинах слизових, причому усуваються труднощі прилипання до них твердих об'єктів. Матеріал даного винаходу адаптований так, щоб генерувати швидке вивільнення біологічно активної речовини при контакті з рідиною тіла. Ця речовина може всмоктуватися системно, або вона може виявляти свій ефект місцево на прилеглу тканину.

Лист може бути виготовлений з композиційного матеріалу, який містить пектин, целюлозу, геміцелюлозу і зв'язану біологічно активну речовину, причому як зв'язуючий засіб використовується крохмаль. Подібним же чином, можуть бути одержані тонкі плівки альгілату і, наприклад, ламіновані целюлозні листи. У цьому випадку альгілатна плівка зі зв'язаною біологічно активною речовиною буде, під час її розчинення при контакті з водою, утримуватися на місці целюлозним матеріалом, причому відбувається більш швидке вивільнення.

Пакетик, який містить композиційний матеріал за даним винаходом, призначений для поміщення на вигин ясен у роті. Як пакувальний матеріал для таких пакетиків переважно використовують нетка-

ний матеріал. Таким чином, вони схожі на маленькі чайні пакетики, і в них упаковано 0,05-2г (суха вага), переважно 0,05-1,0г композиційного матеріалу, який має біологічно активну речовину, іонно-зв'язану у ньому. Переважно, щоб пакувальний матеріал був "нетканим флісом" полікарбонату, 25г/м³, без покриття, який затверджений для застосування для харчових продуктів. Нетканий матеріал можна використовувати як зв'язуючий засіб для герметичної упаковки. Інший відповідний гнучкий проникний для рідини матеріал виготовляють з віскозного штучного шовку (ксантат целюлози) - матеріалу, який також може бути запаяний нагріванням. Можна також використовувати неткані матеріали з довговолокнутої целюлози, включаючи здатний склеюватися нагріванням зв'язуючий матеріал, акрилові полімери і найлон®.

При забезпеченні зв'язку активної речовини з матрицею у вигляді іонного вуглеводу і при контакті зі змочуваним полімерним вуглеводом контакт даної речовини з вологою, а також з киснем навколишнього середовища і світлом обмежується, що запобігає її руйнуванню і подовжує її термін зберігання.

При зберіганні композиційного матеріалу за даним винаходом бар'єр для пар необхідний тільки для запобігання його контакту з киснем, вологою або водою. Однак випаровування будь-яких ароматичних сполук з нього також може бути відвернене. Поміщені в оболонку у кінцевому продукті, такі інгредієнти будуть рівномірно розподілені у матеріалі. Переважно, використовують пакет, який виготовлений з відповідного захисного матеріалу. Відповідні захисні матеріали добре відомі фахівцям у даній галузі, і вони можуть, наприклад, бути виготовлені з алюмінієвої фольги, поліамідної плівки або плівки з етиленвінілового спирту, або плівки з акрилнітрилового співполімеру, наприклад, барексу® (Barex®) від BP Chemical, окремо або у комбінаціях. Перед запаюванням може бути доданий інертний газ, наприклад, азот, щоб підвищити термін зберігання вмісту. Пакет потім запаюють, наприклад, за допомогою термічного спаювання акрилонітрилового співполімеру з алюмінієм, коли використовують пакет, покритий барексом®.

Відповідно до даного винаходу представлений промисловий з низькою вартістю композиційний матеріал, який зручний для носіння, і який може швидко доставляти достатню кількість біологічно активної речовини за допомогою хорошого контакту для оптимальної доставки. Необ'ємний активний композиційний матеріал дає можливість носієві використовувати його під час соціального спілкування без перешкоди вигляду і мові носія.

Відповідною випробовуваною речовиною для застосування композиційного матеріалу даного винаходу є нікотин. Коли використовують нікотин, відповідна кількість відповідає вмісту нікотину у порції (доза) від 0,05 до 15мг, переважно від 0,05 до 6мг на дозу, причому невеликі дози є стимулюючими, а великі дози є розслаблюючими.

Також можливо застосовувати такий бездимний матеріал, який замінює тютюн, з ароматичною сполукою. Відповідними сполуками є м'ятний, локричний, ванільний, сунічний, журавлинний, малиновий, кавовий, мокко, шоколадний, евкаліптовий,

цитрусовий, смолистий і тютюновий ароматизатори. Можуть бути включені також й інші домішки, такі як рідкі ароматизатори (наприклад, віскі), а також мед, ром, ментол, олія перцевої м'яти, камфора, ефірна олія троянд і олія гвоздики. Ароматичні сполуки переважно додають у вигляді сухого порошку. Вони можуть бути також висушені на зволожуваних нерозчинних полімерних вуглеводах.

Коли біологічно активна речовина є нікотинном, одержують альтернативний матеріал, який не вимагає куріння, замінює тютюн і який:

- можна використовувати у зв'язку з лікуванням нікотинної залежності;
- має швидкий початок дії, подібний до куріння або назального введення, і довготривалий ефект;
- знижує ризик впливу тютюну шляхом виключення тисяч проблемних речовин, які виявлені у тютюні;
- не дає сильного огидного запаху, але достатньо гіркий, щоб запобігати споживанню дітьми, але не дорослими;
- може бути використаний, коли куріння невічливим, неможливе або не дозволене;
- є значно більш зручним для використання, ніж куріння сигарет, немає попелу або диму, які при цьому утворюються;
- є більш соціально прийнятною альтернативою, і може бути вироблений дуже тонким, щоб знизити візуальний ефект на обличчі користувача;
- не просочується рідина при використанні і значно легше викидати без подальшого чищення;
- дає відчуття при дотику, схоже на реальний нюхальний тютюн;
- вимагає меншої дії руками порівняно з традиційним нюхальним тютюном; і
- є більш чистою формою заміняючого матеріалу, ніж нюхальний тютюн, і доставляє більш низькі дози нікотину, щоб задовольнити споживача.

Приклади

Приклад 1

Пакетики, які містять 2мг нікотину, забуферені до рН 7,0.

Трубку з нетканого полікарбонатного волокна, 12мм (діаметр) x 24мм і з розміром пор, що дорівнює приблизно 250мкм, запаювали нагріванням з одного кінця. Адсорбент, який використовувався, був переважним матеріалом, який містив 17-19% пектину, 27-30% целюлози, 20-24% геміпелюлози. Додавали цей матеріал, 100мг, та інший кінець запаювали нагріванням. Потім додавали розчин нікотину (рН 7, 20 мкл), який містив 100мг нікотину/мл, через тканину і давали розподілитися протягом 2хв., що давало у результаті дозу у пакетіку, яка дорівнювала 2мг.

Такий готовий пакетик потім упаковували у покритий алюмінієвим барексом® пакет, який у свою чергу також запаювали нагріванням, щоб запобігти втраті нікотину.

Пакети забезпечували невеликим зрізом збоку зовні від спайкового шва, щоб полегшити відкривання.

Щоб визначити вміст нікотину, пакетики підлогували гідроксидом натрію та екстрагували метил-трет-бутиловим ефіром, і оцінювали на вміст нікотину за допомогою газової хроматографії з детектором іонізації у полум'ї.

Приклад 2

Пакетики, які містять 4мг нікотину, без інших буферних можливостей, крім самого нікотину, рН \approx 8,0.

До 1,840г переважного матеріалу додавали 160мг чистого нікотину, розчиненого у 25мл етанолу, і добре перемішували у вакуумній Е-колбі. Колбу нагрівали до 40°C під вакуумом, і етанол видаляли. Повне усунення етанолу контролювали по вазі.

Трубку з нетканого акрилового волокна, 12мм (діаметр) x 24мм і з розміром пор, що дорівнює приблизно 250мкм, запаювали нагріванням з одного кінця. Додавали сухий адсорбент, 50мг, зі зв'язаним нікотинном, і кінець пакетика, який залишився відкритим, запаювали нагріванням. Остаточну кількість пакетика упаковували як і у прикладі 1.

Приклад 3

Пакетики, які містять 4мг нікотину, забуферені до приблизно рН 8,3.

До 1,640г переважного матеріалу додавали 160мг чистого нікотину, розчиненого у 25мл EtOH. Колбу нагрівали до 40°C під вакуумом, і EtOH видаляли. Повне видалення EtOH контролювали по вазі.

До сухого адсорбенту зі зв'язаним нікотинном додавали NaHCO_3 , 200мг. П'ятдесят мг суміші висипали у трубку з нетканого полікарбонатного волокна, 12мм (діаметр) x 24мм і з розміром пор, що дорівнює приблизно 250мкм, запаювали нагріванням з одного кінця, і кінець пакетика, який залишився відкритим, потім також запаювали нагріванням. Пакетики упаковували, як і у прикладах 1 і 2.

Приклад 4

Пакетики, які містять 2мг нікотину, забуферені до приблизно рН 8,3.

Цей приклад ідентичний прикладу 3, за винятком того, що 80мг нікотину замінюють переважним матеріалом.

Приклад 5

Пакетики, які містять 2мг нікотину, забуферені до приблизно рН 8,6.

Цей приклад ідентичний прикладу 3, за винятком того, що NaHCO_3 замінюють такою ж кількістю Na_2CO_3 .

Приклад 6

Нікотинні пакетики виготовляли відповідно до прикладу 1. По одному пакетіку давали двом суб'єктам. Дані суб'єкти були проінструктовані, що треба тримати пакетик у вигині ясен у роті протягом 30 хвилин, але не смоктати його або не жувати його. Через 30 хвилин пакетик забирали і аналізували на залишковий і екстрагований нікотин методом, вказаним у прикладі 1.

Результати

	Зал. нікотин (мг)	Екстр. нікотин (мг)	Екстр. нікотин (%)
Суб'єкт 1	1,86	0,07	3,5
Суб'єкт 2	1,83	0,10	5,0

За першою дозою йшли ще 11 годинних доз.

Всі пакетики потім аналізували, і результати узагальнені нижче.

	Зал. нікотин (мг)	Екстр. нікотин (мг)	Екстр. нікотин (%)
Суб'єкт 1	1,90(1,86-1,95)	0,03(0-0,07)	1,53(0-3,48)
Суб'єкт 2	1,81(1,7-1,88)	0,12(0,06-0,23)	6,33(2,96-20,6)

Протягом дня відбирали зразки крові і плазму аналізували на нікотин. У всіх випадках рівень нікотину у плазмі був менший 2нг/мл.

Приклад 7

Пакетики, які містять 2 і 4мг нікотину, виготовляли відповідно до прикладу 1.

По одному пакету застосовували два суб'єкти і тримали їх у вигині ясен протягом різних термінів часу. Пакетики видаляли і аналізували на нікотин.

Результати
2мг

Час екстр. (хв.)	Екстр. нікотин (мг) суб'єкт 1/суб'єкт 2	Екстр. нікотин (%) суб'єкт 1/суб'єкт 2
5	-/0,08	-/4,2
10	0,02/0,03	1,1/1,6
15	0,04/0,58	2,1/30,2
20	0,06/0,63	3,0/32,8
25	0,32/0,55	16,4/28,6
30	0,16/0,91	8,2/47,4

4мг

Час екстр. (хв.)	Екстр. нікотин (мг) суб'єкт 1/суб'єкт 2	Екстр. нікотин (%) суб'єкт 1/суб'єкт 2
5	0,39/0,36	10,2/9,4
10	0,38/0,39	9,9/10,2
15	0,16/1,05	4,2/27,3
20	0,18/0,54	4,8/14,1
25	0,18/0,76	4,8/19,8
30	0,48/1,5	12,5/39,0

Приклад 8

Пакетики, які містять 4мг нікотину, виготовляли відповідно до прикладу 2.

Один пакетик давали одному суб'єкту, і він витримував у вигині ясен протягом різних періодів часу. Пакетики видаляли і аналізували на нікотин.

Результати

Час екстр. (хв.)	Екстр. нікотин (мг)	Екстр. нікотин (%)
30	2,09	56
60	2,53	67
90	3,52	94

Приклад 9

Пакетики, які містять 4мг нікотину, виготовляли відповідно до прикладу 3.

Один пакетик давали одному суб'єкту, і він витримував його у вигині ясен протягом різних періодів часу. Пакетики видаляли і аналізували на нікотин.

Результати

Час екстр. (хв.)	Екстр. нікотин (мг)	Екстр. нікотин (%)
30	2,19	60
60	2,99	81
90	3,57	97

Приклад 10

Пакетики, які містять 2мг нікотину, виготовляли відповідно до прикладу 4.

Один пакетик давали одному суб'єкту, і він витримував його у вигині ясен протягом різних періодів часу. Пакетики видаляли і аналізували на нікотин.

Результати

Час екстр. (хв.)	Екстр. нікотин (мг)	Екстр. нікотин (%)
30	0,66	38
60	1,04	59
90	1,59	91

Приклад 11

Пакетики, які містять 2мг нікотину, виготовляли відповідно до прикладу 5.

Один пакетик давали одному суб'єкту, і він витримував його у вигині ясен протягом різних періодів часу. Пакетики видаляли і аналізували на нікотин.

Результати

Час екстр. (хв.)	Екстр. нікотин (мг)	Екстр. нікотин (%)
30	1,04	56
60	1,53	82
90	1,71	91

Приклад 12

Одну сотню пакетиків з дозами по 50мг загальної ваги, кожний з яких містить 4мг нікотину, одержували за допомогою наступної процедури.

Нікотин (400мг) додавали до 20мл етанолу і рН розчину, доводили для зв'язування до рН 7,0 доданням оцтової кислоти. Потім додавали 2,5г переважного матеріалу до етанол-нікотинового розчину при перемішуванні. Після зв'язування етанол і оцтову кислоту випарювали під вакуумом і при помірному нагріванні, 30°C.

В окремому контейнері таку ж кількість (2,5г) переважного матеріалу додавали до 2,5мл 0,1 М карбонатного буфера у воді, рН 8,5, при перемішуванні. Цю суміш потім сушили на повітрі при 50°C протягом ночі.

Суміші ретельно перемішували і упаковували у маленькі пакетики з нетканого матеріалу. Пакетики зберігали у непроникному для газу контейнері до використання.

Приклад 13

Частоту скорочень серця згодом порівнювали, при застосуванні різних нікотинових препаратів добровольцем-чоловіком, який не зазнавав раніше дії нікотину (55 років).

Композиційний матеріал даного винаходу у пакетик, виготовленому, як у прикладі 12, застосовував доброволець шляхом поміщення його під губу, і серцебиття контролювали по вимірюванню пульсу. Коли серцебиття поверталось до нормального рівня і залишалось постійним, застосовували назальний спрей (нікоретта®; Nicorette®) у вигляді двох послідовних введень доз, які дорівнюють 0,5мг нікотину. Подібним же чином нікотин вводився у вигляді жувальної гумки (нікоретта®, 4мг нікотину). Результати показані на Фіг.1.

Як показано на Фіг.1, композиційний матеріал за даним винаходом демонструє негайний ефект, який порівнюється з ефектом нікотину назального спрею. Крім того, матеріал даного винаходу дає у результаті ефект тривалого періоду стимуляції, який порівнюється з ефектом жувальної гумки з ніотином.

Приклад 14

Альтернативне використання композиційного матеріалу даного винаходу полягає у включенні його як носій біологічно активної речовини у жувальну гумку. Одну сотню доз з розрахунку 4мг нікотину/дозу одержували з 95г перетвореної у порошок звичайної м'якої жувальної гумки, 2,5г переважного матеріалу даного винаходу, який містить 400мг нікотину і 2,5г карбонату натрію у вигляді тонкого порошку. Суміш ретельно перемішували при 5°C, і після підвищення температури до кімнатної температури масу жувальної гумки пресували при екструзії і нарізували на шматочки по 1г. Далі одержання альтернативного препарату з більш приємною текстурою досягається нанесенням покриття на шматочки.

Після декількох секунд жування споживач легко дізнається про виділення нікотину по сильному нікотиновому смаку у порожнині рота.

Приклад 15

Таблетки по 200мг, які містять 4мг нікотину, одержували спочатку шляхом зв'язування нікотину з переважним матеріалом, як у прикладі 2. Потім додавали компонент, який створює масу, (лактозу) і звичайні допоміжні речовини (зв'язуючу речовину, дезінтегрант, речовину, яка підвищує ковзання, і т.д.) і потім виготовляли таблетки з 20мг переважного матеріалу на таблетувальній машині.

Виготовлені таким чином таблетки з нікотин, які поміщаються у вигин ясен, розпадалися до порошку у межах хвилин.

Ефект таблетки оцінювали по контролю серцебиття у людини, яка не споживала раніше нікотину. Нормальна частота скорочень серця, яка дорівнює 60, підвищувалася до 72 через 3 хвилини, показуючи, що нікотин вивільнявся з таблетки.

Приклад 16

Додавали нікотин (4мг) і зв'язували його з 20мг переважного матеріалу, як у прикладі 2. Одержували сендвічну структуру, спочатку рівномірно поміщаючи гранульований матеріал, одержаний таким чином, на суху гнучку композитну полімерну "смужку-плівку", виготовлену з суміші агарози, крохмалю і аравійської камеді, а також традиційних допоміжних речовин. Ідентичну "смужку-плівку", одна сторона якої була трохи зволожена дисти-

льованою водою, потім поміщали на гранульований матеріал, і прикладали тиск до сендвічної структури для злиття останньої. Із сендвічної структури вирізали овальні смужки від 5 до 10 мм та їх залишкову вологість видаляли під вакуумом при 30°C. Смужки потім упаковували у покриті алюмінієм барекс® пакети, як у прикладі 1.

Виготовлені таким чином смужки з нікотинном поміщали у вигин ясен чоловіка, який не споживав нікотин, і ефект оцінювали шляхом контролю частоти скорочень серця. Нормальна частота скорочень серця, яка дорівнює 60, підвищувалася до 72 через 2 хвилини, показуючи, що нікотин вивільнявся зі смужки.

Приклад 17

Процедуру з прикладу 16 повторювали, за винятком того, що плівки виготовляли з желатину і додавали звичайні допоміжні речовини. Були одержані схожі результати відносно виділення нікотину.

Приклад 18

Пакетики (pouches), які містять 4 мг нікотину і 96 мг переважного матеріалу, виготовляли відповідно до прикладу 3. Пакетики додавали у пробірки для випробування та інкубували у 5 мл 0,5 М буфера HCl/карбонат/NaOH при pH 2, 4, 6, 7, 8 і 9 протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Пробірки збовтували кожні 5 хв.

Пакетики видаляли з пробірок і у кожен пробірку додавали 5 мл толуолу. Пробірки знову інкубували протягом 30 хв. при кімнатній температурі з перемішуванням кожні 5 хв.

Після фази розділення водну фазу видаляли з кожної пробірки і додавали 3 мл 0,5 М HCl. Пробірки знову інкубували з перемішуванням протягом 30 хв., як описано вище.

Водну фазу видаляли і спектрофотометрично робили кількісне визначення, і одержані результати поглинання поміщали на графік залежності від pH екстрагуючого буфера.

Різні кількості чистого нікотину у 2 М NaOH піддавали екстрагуванню за тією ж схемою, що і представлена вище для пакетиків. Одержані значення поглинання коректували на фонове поглинання, яке виникало від пакетиків без якої-небудь кількості нікотину. Лінійну залежність між поглинанням і вмістом нікотину одержували для стандартної кривої до вмісту 9 мг нікотину.

Стандартну криву потім використовували для оцінки результатів екстрагування нікотину (Фіг.2).

При pH 6 і нижче нікотин не вивільнявся, тоді як майже весь нікотин обов'язково вивільнявся у межах 1 години при pH 9.

Ці результати підтверджують результати прикладів 6 і 7, причому обмежені кількості нікотину вивільнялися при pH 7. Подібним же чином підтверджуються і результати з прикладів 8-11, причому одержують швидке і повне вивільнення нікотину.

Приклад 19

Невеликі сферичні частинки альгілату желювали у хлориді кальцію, ретельно промивали дистильованою водою і безводним етанолом. Потім додавали нікотин і зв'язували з частинками альгілату, як у прикладі 2, з одержанням 4 мг нікотину на 20 мг дозу частинок.

П'ять мл фосфатного буфера (0,01 М) з pH 5,0 і pH 9,0, відповідно, додавали до окремих зразків, і відповідні екстракти одержували після інкубації протягом 5 хв. Відносні концентрації нікотину в екстрактах визначали у спектрофотометрі за поглинанням при 254 нм. Результати показані нижче.

pH	A ₂₅₄
5,0	0,040
9,0	0,570

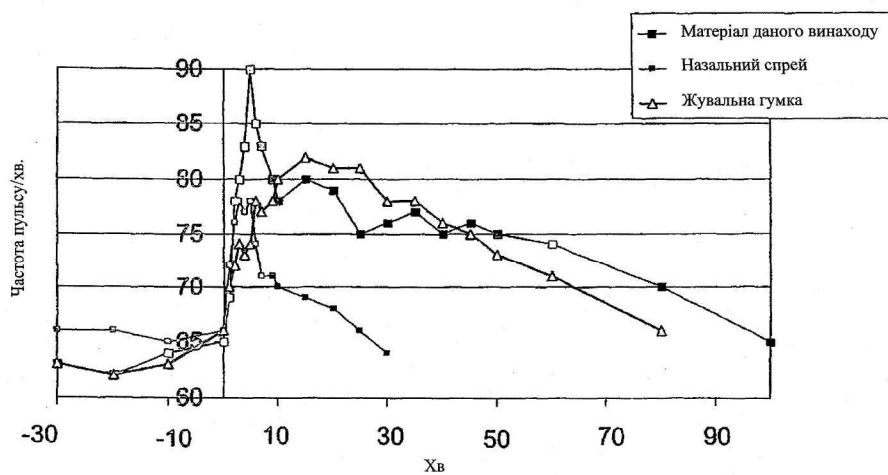
Результати показують, що нікотин ефективно зв'язується з альгілатом при pH 5 і десорбується при більш високому pH. Приклад 20 Золмітриптан (Zolmitriptan, 200 мкл, 1 мг/мл; Зоміг® (Zomig®)), назальний спрей від Astra Zeneca) додавали до зразків по 100 мг переважного матеріалу, які потім інкубували протягом 10 хв. Вологу, яка залишилася, потім видаляли під вакуумом.

До одного зразка додавали дистильовану воду (5 мл) і після інкубації протягом 5 хв. одержували екстракт, який мав pH 5. До інших зразків додавали фосфатний буфер, 5 мл, 0,05 М з pH 6 і 7, відповідно, і одержували відповідні екстракти після інкубації протягом 5 хвилин.

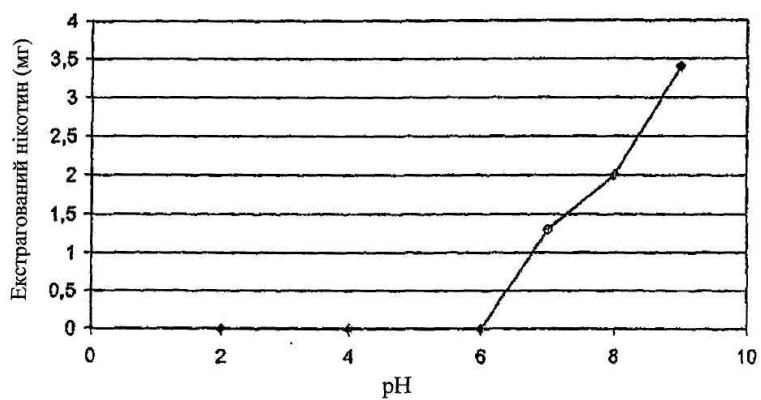
Відносні концентрації золмітриптану в екстрактах визначали у спектрофотометрі за поглинанням при 280 нм. Результати показані нижче.

pH	A ₂₈₀
5,0	0,08
6,0	0,67
7,0	0,72

Результати показують, що золмітриптан ефективно зв'язується при pH 5 і десорбується при більш високому pH.



Фіг. 1



Фіг. 2