

SVERIGE

(12) UTLÄGGNINGSSKRIFT**[B]** ⁽¹¹⁾

461 698

(19) SE

(51) Internationell klass⁵

A24B 15/10

A61K 31/465

**PATENTVERKET**(44) Ansökan utlagd och utlägg-
ningsskriften publicerad

90-03-19

(21) Patentansöknings-
nummer

8400045-4

(41) Ansökan allmänt tillgänglig

84-07-22

(22) Patentansökan inkom

84-01-05

(24) Löpdag

84-01-05

(62) Stamansökans nummer

(86) Internationell ingivningsdag

(86) Ingivningsdag för ansökan
om europeiskt patent

(30) Prioritetsuppgifter

83-01-21 GB 8301659

Ansökan inkommen som:



svensk patentansökan

fullföljd internationell patentansökan
med nummeromvandlad europeisk patentansökan
med nummer

(71) SÖKANDE AB Leo Box 941 251 09 Helsingborg SE

(72) UPPFINNARE O B Fernö, S K A Helgertz, C B I Ohlsson , Helsingborg

(74) OMBUD Thylén E

(54) BENÄMNING Komposition, som alternativ till rökning, för nasal
administrering(56) ANFÖRDA PUBLIKATIONER: US A 3 870 794 (424:264), US A 4 117 850 (131:2),
US A 4 284 649 (424:362)

(57) SAMMANDRAG:

En komposition avsedd som alternativ till rökning, vilken komposition är avsedd att anbringas direkt i näsan och väsentligen består av en vattenhaltig lösning av nikotin eller ett fysiologiskt godtagbart syraadditionssalt därav och har ett pH-värde på 4-6 samt innehåller 5-1 (vikt/volym) nikotin räknat som fri bas. Vidare innehåller kompositionen ett nasalt godtagbart förtjockningsmedel och har en viskositet som ej är lägre än 100 centipoise. Dessutom innehåller kompositionen, en nasalt godtagbar buffert, och eventuellt ett emulgermedel, konserveringsmedel, smakämne och antioxidationsmedel. Uppfinningen avser också ett sätt att minska rökbegäret, varvid den beskrivna kompositionen administreras till rökaren.

5 I rapporten "Smoking and Health" i US Surgeon General (1979) uppskattar man att enbart i USA ca 350 000 dödsfall varje år förorsakas av sjukdomar som är förknippade med cigarettökning. Storrökning räknas numera som ett av de större hälsoproblemen i världen. Det lämpligaste en storrökare kan göra är därför att röka mindre eller helst fullständigt sluta röka. Erfarenheten visar emellertid att de flesta rökare tycker att detta är utomordentligt svårt. Det är allmänt accepterat att denna svårighet beror på att storrökare är beroende av nikotin, som anses vara en av riskfaktorerna i tobaksrök. De viktigaste riskfaktorerna är emellertid ämnen som bildas under tobakens förbränning, såsom kolmonoxid, tjärprodukter, aldehyder och cyanvätesyra.

20 Ett sätt att minska rökningen är att tillföra nikotin i annan form eller på annat sätt än genom rökning. Det finns tobaksprodukter, som kan användas för detta ändamål, såsom tuggtobak och snus, vilket senare material kan administreras både nasalt och oralt. Tobaksprodukter av denna typ är emellertid inte utan skadliga biverkningar, såsom cancer, och är inte särskilt väl socialt accepterade. En redan existerande produkt, som uppfyller kravet att tillhandahålla nikotin i en mindre skadlig och mer socialt acceptabel form är ett nikotintuggummi. Nikotininnehållande tuggummin är inte nya. De amerikanska patenten 865.026 och 940.521 är exempel på tidiga ideer inom detta område. Senare har de amerikanska patenten 3.877.468, 3.901.248 och 3.845.217 beviljats, och produkter enligt dessa tre patent marknadsförs nu i internationell skala. Dessa produkter kombinerar ett nikotininnehållande katjonbytarharts-komplex i en gummibas, företrädesvis tillsammans med buffertmedel som håller salivens pH över dess normala fysiologiska pH. Dessa kompositioner har haft avsevärd framgång men naturligtvis finns förhårdade rökare, som inte kan anpassa sig till att byta ut sina vanliga rökrutiner mot nikotin-

5 innehållande tuggummin, och det är åtminstone delvis till dessa vanerökare som föreliggande uppfinning riktar sig. En annan grupp rökare, till vilka föreliggande uppfinning är speciellt riktad, är sådana med tandprotes, för vilka ett tuggummi inte är lämpligt.

10 Det är svårt att finna rökalternativ, som är ekvivalenta med eller lika effektiva som de angivna tuggummialternativen. De aerosolkompositioner som beskrivits i de brittiska patenten 1.528.391 eller 2.030.862, och som är avsedda att sprejas i munnen, är knappast någon lösning utan förefaller närmast vara en särskild utföringsform av det förslag, som gjordes så tidigt som 1967 (A. Herxheimer et al, Lancet 1967, II 754-5).

15 Andra nikotinkompositioner har föreslagits för olika ändamål. Exempelvis har i det amerikanska patentet 3.870.794 föreslagits att man ska använda vissa nikotinkompositioner för behandling av vissa emotionella störningar. Emellertid föreslås i detta patent ej några kompositioner som är lämpliga för att uppnå ändamålen med föreliggande uppfinning. Inte heller föreslås det i föreliggande fall involverade administrationssättet.

20 I DOS 2.313.996 beskrivs vissa vattenlösliga lättabsorberade snuspulver och ett sätt för deras framställning, men dessa innehåller endast extrakt av tobaksarom kombinerade med fasta, vattenlösliga absorberingsmedel. Sådana snusersättningar uppges vara mindre benägna att missfärga tänder, fingrar och så vidare men ger inget bidrag till lösning av det problem som ligger till grund för föreliggande uppfinning.

30 Ett socialt och toxikologiskt godtagbart sätt att administrera nikotin är att administrera det direkt i näshålan på ett sätt och i en form som inte är lika socialt oacceptabelt som snus. Före tillkomsten av föreliggande uppfinning fanns emellertid ingen lösning på detta problem. Många skäl och förutfattade meningar talar mot en sådan lösning. Ett sådant skäl är att nikotin har en mycket stark smak och lukt, varför det a priori inte syntes möjligt att anbringa nikotin direkt i näshålan. När det gäller

snus, är det så att nikotinet är inbäddat i en matrix av tobak, varifrån det frigörs långsamt vid kontakt med nässlemhinnan. Denna frigöring och följaktligen också absorption av nikotin i blodet är så långsam att absorptionen ofta påskyndas genom att man blandar det finmalda snuset med tillsatser inkluderande sådana ämnen som pottaska eller kalk för att öka pH-värdet och absorptionshastigheten. Om nikotin som sådant skulle administreras direkt i näsan, skulle det naturligtvis inte åtföljas av en tobaksmatrix som i snus, och följaktligen skulle det i frånvaro av pH-förhöjande beståndsdelar inte bli någon långsam frigöring och absorption av nikotin som i snus. Om någon före tillkomsten av föreliggande uppfinning försökt administrera nikotin direkt i näsan, oavsett administreringsformen var vattenlösning eller annan form, är det möjligt att det var den extremt starka smaken och lukten och - framför allt de starka lokala smak-/luktsensationerna som därvid uppstod - som utdömde detta sätt att närma sig en utveckling av en godtagbar ersättning till snus eller, vilket är föremålet för föreliggande uppfinning, ett nasalt administrerbart alternativ till rökning. Att åstadkomma ett alternativ till rökning, som bygger på samma princip som användning av snus, skulle före tillkomsten av föreliggande uppfinning utan tvekan ha varit dömt att misslyckas, inte bara på grund av det faktum att snus är socialt oacceptabelt utan också på grund av att snus som sådant ej är populärt bland tobaksanvändarna.

Det har nu överraskande visat sig att problemet med att erbjuda ett alternativ till rökning kan lösas genom att man använder ett rökersättningsmedel, som kan anbringas direkt i näsan i form av en vattenhaltig nikotinlösning, som har vissa, definierade gränser vad avser nikotinnehåll, pH, och vissa andra karakteristika som, då de kombineras i en vattenhaltig nikotinlösning och en behandlingsmetod, inte endast ger det nikotin som är nödvändigt för tillfredsställelse och ett socialt acceptabelt administrationsätt utan också lämplig tolerans hos den person, till vilken nikotinlösningen administreras nasalt. En ny och viktig lösning på det gamla problemet med rökning har följaktligen tagits fram i och med kompositionerna och metoden enligt följande uppfinning.

461 698

Ett ändamål med föreliggande uppfinning är att erbjuda ett nytt rökalternativ, som kan administreras direkt i näsan. Ytterligare ett ändamål är att erbjuda ett rökersättningsmedel i form av en vattenhaltig nikotinlösning. Ett annat ändamål är att tillhandahålla en nikotinlösning, som har vissa föreskrivna karakteristika vad avser nikotinhalt, pH, viskositet och volym, individuellt och i kombination, och därvid ger en ny, nasalt administrerbar rökersättningskomposition att användas vid behandling av personer, som behöver en sådan komposition eller önskar bryta sina rökvanor.

Ytterligare ett ändamål med föreliggande uppfinning är att anvisa ett sätt att administrera nikotin till en person i form av ett rökersättningsmedel, vilket sätt innebär direkt administrering av en vattenhaltig nikotinlösning till näsan. Andra ändamål med uppfinningen framgår av det följande och är uppenbara för fackmannen.

Sammanfattningsvis innefattar föreliggande uppfinning följande:

En komposition för rökavvänjning, avsedd att anbringas direkt i näsan, väsentligen bestående av en vattenhaltig lösning av nikotin eller ett fysiologiskt godtagbart syraadditionssalt därav, vilken komposition har ett pH-värde av 4-6, och innehåller 5-1, företrädesvis 4-2 % (vikt/volym) nikotin räknat som fri bas.

Vidare innehåller kompositionen ett nasalt godtagbart förtjockningsmedel och ett buffertmedel och har en viskositet som inte är mindre än 100 cp. Eventuellt innehåller kompositionen ytterligare beståndsdelar, som utgörs av nasalt godtagbara emulgermedel, konserveringsmedel, smakämnen och antioxidationsmedel.

En särskild aspekt av uppfinningen avser en komposition för rökavvänjning att anbringas direkt i näsan, vilken komposition väsentligen består av 0,05-0,5 ml av en vattenhaltig lösning av nikotin eller ett fysiologiskt godtagbart syraadditionssalt därav. Kompositionen föreligger i form av en doseringsenhet, som avger ca 0,5-5 mg nikotin per enhetsdos, företrädesvis 1-4 mg

nikotin per enhetsdos. Företrädesvis uppgår viskositeten till icke mindre än 1000 cp, speciellt ca 3000-4000 cp. Företrädesvis utgörs förtjockningsmedlet av en nasalt godtagbar naturlig, halv-syntetisk eller syntetisk polymer eller av en nasalt godtagbar oljesubstans, som utgör oljefasen av en emulsion. Företrädesvis inbegriper en sådan komposition också ett emulgermedel, företrädesvis med ett pH-värde på 3-5. Volymen varierar från 0,05, t.ex. minst 0,1 upp till 0,3 ml och viskositeten är helst inte högre än 6000 cp. Denna komposition kan också innehålla en verksamt mängd av ett nasalt godtagbart konserveringsmedel och en verksamt mängd av ett nasalt godtagbart smakämne. Kompositionen kan också innehålla en verksamt mängd av ett nasalt godtagbart antioxidationsmedel. Speciellt kan kompositionen föreligga i form av en enhetsdos i en plastbehållare med en halsdel med begränsad volym intill en öppning, vilken halsdel kan stickas in i en näsborre, och en kammare med relativt större volym. Kammaren kan utsättas för tryck och står i förbindelse med halsdelen. Kompositionen är placerad i halsdelen och har tillräcklig viskositet för att stanna där tills applikationstillfället. Eller också föreligger kompositionen i en behållare med en halsdel, som kan stickas in i en näsborre, vilken halsdel är så dimensionerad att den håller en enhetsdos, varvid en klämflaska utgör den relativt sett större kammaren, som kan utsättas för tryck, varvid halsdelen sålunda utgör en del av en flerdosbehållare.

En annan aspekt av uppfinningen avser ett sätt att tillföra ett rökersättningsmedel till en person för att minska dennes rökbegär och därigenom bidra till att bryta rökvanorna, varvid kompositionen administreras intranasalt såsom angivits ovan.

På ritningarna visar FIG. 1 en planvy av en enhetsdosbehållare av plast, som kan användas för kompositionen enligt uppfinningen, varvid behållaren har den form som erhålls vid plastformningsförfarandet, och ändarna är öppna.

FIG. 2 visar en bottenvy av en enskild behållare enligt FIG. 1.

5 FIG. 3 visar en planvy av en enhetsdosbehållare, som kan användas för kompositionen enligt uppfinningen. Behållaren är sluten i ändarna och fylld med kompositionen enligt uppfinningen.

FIG. 4 visar en sidovy av behållaren enligt FIG. 3.

10 FIG. 5 är en ändvy av behållaren enligt FIG. 3.

FIG. 6 är en planvy av en klämflaska, som kan användas för kompositionen enligt uppfinningen. Flaskan har en hals, som är så utformad att den ger en enhetsdos av en komposition enligt uppfinningen. På figuren är locket på plats.

15 FIG. 7 är en toppvy av behållaren enligt FIG. 6.

FIG. 8 är en sidovy av behållaren enligt FIG. 6 i ett snitt längs linjen 8-8 i FIG. 6.

20 FIG. 9 är en frontvy av behållaren enligt FIG. 6 med locket avlägsnat och delvis i snitt. Figuren visar hur kompositionen vidhäftar halsdelen.

25 FIG. 10 är en sidovy av behållaren enligt FIG. 6 med locket avlägsnat, partiellt i snitt, som visar kompositionen vidhäftande halsdelen.

30 FIG. 11 är en planvy av en annan typ av enhetsdosbehållare, som kan användas för kompositionen enligt uppfinningen.

På ritningarna är alla väsentliga delar numrerade och samma siffror används för samma delar, medan samma element i olika utföringsformer skiljer med en faktor 10. FIG. 1 visar multipla enhetsdosbehållare 10, vilka framställts vid formningsförfarande, och vilkas ändar är öppna vid botten 11. FIG. 2 visar en bottenvy av en enhetsdosbehållare, som avskiljts från det multipla arrangemang, som visas i FIG. 1. Enhetsdosbehållaren visas vid

35

10, dess öppna botten 11, hals 12 och öppning 13 är synliga. Samma element är synliga i FIG. 3, 4 och 5, vari tryckkammaren 14 i enhetsdosbehållaren 10 visas liksom den värme- och trycksvets 15, som används för att tillsluta botten 11.

5

På FIG. 6 visas en andra utföringsform, som utgör en multidos-klämflaska, som visas vid 20, och med en tryckkammare 24, hals 22 och lock 26. Samma element visas i FIG. 7 och 8, vilken senare figur visar komposition "C" i tryckkammaren 24, öppningen 23, 10 vulsten 27 för tillslutning mot insidan av locket 26 och passagen 28, som har en diameter i förhållande till viskositeten hos komposition "C" och den önskade dosmängden.

15

FIG. 9 och 10 visar samma element och dessutom komposition "C" vidhäftande passagen 28 i behållarens halsdel 22.

20

FIG 11 visar en enhetsdosbehållare enligt en annan utföringsform av uppfinningen vid 30, med tryckkammare 34 med svets 35 vid dess ena ände och halsen 32, tillsluten av locket 36 i andra änden.

25

I FIG 1 visas en öppen enhetsdosbehållare som kan vara av polyeten, polypropen, polystyren eller liknande. Behållaren visas i den form den erhålls från tillverkningen. Formen är uppdelad i individuella behållare såsom framgår av FIG. 3. Behållarna fylls med kompositionen enligt uppfinningen genom botten, och änden tillsluts genom att man anbringar värme och tryck så att man får en fylld enhetsdosbehållare. Enligt uppfinningen inbegriper behållaren med fördel ett halsparti, som rymmer en enhetsdos.

30

Halspartiet är anordnat intill öppningen och står i förbindelse med en relativt sett större tryckapplikationskammare. För att kvarhålla kompositionen i behållarens halsparti kan - speciellt då kompositionen har låg viskositet - detta vara partiellt spär-
rat av en kula eller ring eller en serie fingrar eller utsprång, som sträcker sig inåt och som vanligen är anordnade vid övergången mellan tryckapplikationskammaren och halsdelen. Då tryck anbringas på tryckkammaren, avges enhetsdosen av kompositionen enligt uppfinningen, vilken - såsom visats - har en viskositet som är tillräcklig för att den ska fastna vid halsdelen av en-

35

hetsdosbehållaren, genom behållarens öppning och in i näsan på den person, som tillförs kompositionen.

5 I FIG. 6 visas en multidosklämflaska som är lämplig att använda enligt uppfinningen. Halspartiet är utformat så att det innehåller en enhetsdos. Då behållaren hålls vertikalt upp-och-ner, kommer halspartiet att fyllas med en enhetsdos av kompositionen enligt uppfinningen. Då behållaren återgår till sitt vanliga upp-
10 rätta läge, kommer kompositionen på grund av sin viskositet att vidhäfta behållarens halsparti, som rymmer en enhetsdos. För att hålla kvar kompositionen i behållarens halsparti, särskilt då kompositionen har minimal viskositet, kan passagen mellan tryckkammaren och halsen vara partiellt spärrad av en pärla eller ring eller en serie utsprång eller fingrar, som sträcker sig inåt och
15 som vanligen är placerade i övergången mellan tryckkammaren och halsdelen. Då tryck anbringas på klämflaskans tryckkammare på vanligt sätt administreras en enhetsdos av kompositionen genom flasköppningen i ena änden av klämflaskans hals direkt in i näsan. Med kompositioner som har mycket höga viskositeter är det
20 fördelaktigt att ha en liten kapillär eller ett hål i locket rakt över mynningen, så att en enskild tryckning av klämflaskan fyller halsen med den önskade kompositionen, innan locket avlägsnas och man administrerar till näsan. Många olika enhetsdosformer eller multipla doseringsformer av behållare med en halsdel som rymmer
25 en enhetsdos kan användas. Exempel på behållare, som innehåller enhetsdoser eller multipla doser, med halsparti, som rymmer en enhetsdos, har givits endast för att belysa uppfinningen och inte begränsa den, vilket omedelbart framgår för fackmannen.

30 Det är sannolikt att pH-intervallet enligt uppfinningen ger nikotinjonen i form av ett salt snarare än i form av fri bas, vilket vid normalt fysiologiskt pH på 7 eller däromkring ej kan tolereras för administrering till slemhinnan. Vid pH 7 eller däröver
35 föreligger mer än 10 av nikotinnehållet i form av fri bas, och absorptionen blir så snabb att ogynnsamma fysiologiska effekter observeras, ofta av allvarlig natur. Starka lokala obehag såsom

sveda, intensiv nysning och liknande uppstår ofta. Om man emellertid upprätthåller pH-intervallet enligt uppfinningen, d.v.s. ca 4-6, uppstår sällan obehag eller fysiologiska reaktioner, och om de uppstår är de av mycket mildare natur. Detta antas bero på att absorptionen av nikotin i systemet i protonerad form, d.v.s. i form av salt, sker mycket långsammare än när nikotinet föreligger i icke-protonerad form, d.v.s. såsom fri bas. Enligt denna teori leder slemhinnans fysiologiska pH till en överföring av saltet till fri bas med låg hastighet, så att några större mängder i kontakt med slemhinnan ej finns närvarande. Då saltet långsamt omvandlas till fri bas vid slemhinnans fysiologiska pH, blir små mängder, som kan tolereras, tillgängliga för absorption. Sålunda är upprätthållandet av pH-intervallet i den vattenhaltiga nikotinkompositionen enligt uppfinningen kritiskt och ett utmärkande drag för uppfinningen.

Allmänt avser alltså föreliggande uppfinning vattenhaltiga nikotinkompositioner, som är lämpliga att administrera direkt i näsan och ett sätt att administrera nikotin såsom ett alternativ till rökning, varvid nikotinet anbringas direkt till nässlemhinnan i form av en fysiologiskt godtagbar, vattenhaltig nikotinkomposition.

Enligt uppfinningen bör en enhetsdos väsentligen vara 0,05-0,5 ml av den vattenhaltiga nikotinlösningen eller ett fysiologiskt godtagbart syraadditionssalt därav, varvid pH-värdet bör vara mellan 4 och 6. Kompositionen bör innehålla 5 % ner till ca 1 % (vikt/volym) nikotin, räknat som fri bas, och dess viskositet bör ej vara mindre än ca 100 cp. Viskositeten kan lämpligen erhållas genom att man använder fysiologiskt och nasalt godtagbara förtjockningsmedel, vilket kommer att framgå av det följande. Enskilda dosenheter enligt uppfinningen bör hålla ca 0,55 mg nikotin per enhetsdos. Denna mängd kan lätt beräknas med ledning av nikotinlösningens koncentration och den administrerade mängden.

Vid pH ca 6 föreligger endast ca 1 av nikotinet i form av fri bas, och resten i form av nikotiniumjon, d.v.s. i form av ett salt med den syra, som används för att åstadkomma det föreskrivna

pH-intervallet för kompositionen. Då pH sänks, kommer än mindre nikotin att föreligga i form av fri bas - väsentligen allt nikotin föreligger i form av nikotiniumjoner vid lägre pH-värden.

5 Enligt Merck Index (9:e uppl.) är pH för en 0,05 molar nikotinlösning 10,2. Sålunda är den fria basen nikotin verkligen en bas, och utan pH-justering är en lösning av fritt basiskt nikotin inte endast utanför uppfinningens ram utan också olämpligt att använda enligt uppfinningen.

10 Enligt uppfinningen kan antingen naturligt eller syntetiskt nikotin användas eller också farmakologiskt godtagbart salt därav. Naturligt nikotin, som det föreligger i tobak, föredras. Farmakologiskt godtagbara salter inbegriper exempelvis nikotinväte-
15 tartrat, nikotintartrat, nikotinhydroklorid, nikotindihydroklorid, nikotinsulfat och så vidare. Många sådana salter är kända.

Enligt uppfinningen upprätthålls ett surt pH i kompositionerna. För att upprätthålla pH inom det föreskrivna intervallet kan -
20 förutom buffertmedel - användas en syra, företrädesvis en syra av nämnd typ eller citronsyra, mjölksyra, bärnstenssyra, fosforsyra eller liknande, farmakologiskt godtagbara syror för saltbildning med nikotinet. Då saltet som sådant inte faller inom de lämpliga pH-intervallet, kan modifikationer åstadkommas på vanligt sätt genom att man använder en syra, en bas eller en buffert.

25 Vad avser volymen av den lösning som används i enhetsdosform, är det uppenbart att denna volym bör vara tillräckligt stor för att komma in i näsan och kunna behålla kontakten med slemhinnan under en tillräckligt lång period för att absorption till blodet ska
30 kunna ske, men volymen bör ej vara så stor att allt för mycket rinner ut. Naturligtvis bör mängden inte vara så stor att större kvantiteter av lösningen rinner ner i halsen på användaren, eftersom ogynnsamma biverkningar och sänkt tolerans alltid uppkommer, då munhålan utsätts för kompositioner enligt uppfinningen.
35 Det är följaktligen inte önskvärt att kompositionerna kommer i kontakt med munhålan, utan volymen av den komposition som används i en enhetsdos och en enhetsdosbehandling enligt uppfinningen bör vara sådan att kontakt med munhålan ej uppstår.

Vidare bör mängden nikotin i lösningen ej variera väsentligt från de angivna 5-1 % (vikt/volym) nikotin. Nikotinhalten har angivits till mellan 5-1 i en sjunkande skala i motsats till uppgiften om volym i stigande skala, d.v.s. 0,05 upp till 0,5 ml, för att betona det faktum att det är ett ändamål med uppfinningen att uppnå en verksam mängd nikotin per enhetsdos, d.v.s. mellan 0,5 och 5 mg - företrädesvis 1-4 mg - nikotin per enhetsdos. Detta åstadkommes lätt genom att man använder en utvald volym och en relativ koncentration (vikt/ volym) nikotin, vilket är uppenbart för fackmannen.

Buffert och viskositet kommer att beaktas i det följande.

Naturligtvis bör kombinationen av kompositionens volym och nikotinkoncentrationen ge den önskade enhetsdosen nikotin, vilken enligt uppfinningen bör vara ca 0,5 till 5 mg. Vid dessa doser är det enkelt att beräkna volymen och koncentrationen så att man får en dosering inom det önskade intervallet. Ur praktiskt synpunkt händer det emellertid ofta att hela kompositionen i en speciell behållare, särskilt i en enhetsdosbehållare, ej kommer ut ur denna vid användning. I ett sådant fall måste compensation ske genom att man använder ökad volym, så att man får en tillräcklig volym för en dos inom det önskade intervallet. Det har visat sig att en väsentlig mängd av kompositionen, beroende på viskositeten, ofta fastnar på insidan av behållaren vid användning och administrering. Det är därför ofta nödvändigt att kompensera genom att öka volymen av den använda kompositionen. Beroende på beskaffenheten och utformningen av den använda enhetsdosbehållaren har det ofta visat sig vara önskvärt att öka volymen av kompositionen i behållaren med så mycket som 200 för att uppnå den önskade dosen vid administrering.

En sådan situation blir naturligtvis mer uttalad vid lägre volymintervaller än högre, eftersom den mängd som avges från en speciell behållare som vanligt är relaterad till mängden material i behållaren. Fastän extra volym därför rekommenderas för att man ska få den önskade dosen vid administrering, må påpekas att så stora doser av nikotin definitivt ej kan rekommenderas att voly-

461 .698

5 men och koncentrationen måste korreleras med den mängd som avges i en enhetsdos eller från en engångsenhet för erhållande av en nikotindos inom det föreskrivna intervallet. Sådana förhållanden är enkla beräkningar för fackmannen och hänger samman med de normala korrelationer, som M avlägsnande av kompositioner ur behållare doser.

10 Man bör notera att enligt tidigare forskare som intresserat sig för den snabba absorptionen av nikotin i munhålan, bör nikotinlösningen ha ett alkaliskt pH (A.H. Beckett et al, Journal of Pharmacy and Pharmacology 24:115-120, 1972). Helt i motsats till dessa forskare är upptäckten enligt föreliggande uppfinning att kompositionernas pH måste hållas inom relativt låga gränser av angivna skäl men också för undvikande av extremt starka och
15 otrevliga smakreaktioner, som inträffar då pH till och med är svagt alkaliskt.

20 Föreliggande uppfinning avser följaktligen ett nytt sätt att närma sig alternativ till rökning, vilket sätt är socialt godtagbart, väl tolererat av individen och ger tillfredsställande absorption och blodnivåer, som i själva verket liknar de som erhålles efter cigaretttrökning, så att känslan av nikotintillfredsställelse kan uppnås.

25 Såsom kommer att framgå, bör kompositionerna, d.v.s. nikotinlösningarna, enligt uppfinningen ha en viskositet som inte understiger 100 cp. Anledningen till detta är att lösningen ska fastna på slemhinnan sedan den införts i näsan och inte ge för mycket avrinning genom näsborren eller, såsom tidigare förklarats, ner i
30 munhålan. Den nödvändiga viskositeten på 100 cp eller däröver uppnås lätt på olika sätt, såsom lätt förstås av fackmannen. Exempelvis kan fysiologiskt eller nasalt godtagbara förtjockningsmedel användas. Dessa kan föreligga i form av vanliga förtjockningsmedel eller i form av oljefasen av en emulsion.
35 Praktiskt taget allt nikotin stannar i emulsionens vattenfas, medan en olja-i-vatten-emulsion eller en vatten-i-olja-emulsion används för att man ska få den nödvändiga viskositeten.

5 Av de många förtjockningsmedel, som finns att tillgå, och som är
nasalt godtagbara, må nämnas naturliga, halvsyntetiska eller syn-
tetiska polymerer, t.ex. gummi arabicum, cellulosa, metylcellulo-
sa och polyetylenoxid. Blandningar av sådana polymerer kan
10 användas, om så önskas. Ytterligare representativa förtjocknings-
medel är hydroxietylcellulosa, hydroxiethylcellulosa, hydroxi-
propylmetylcellulosa eller liknande. Natrium och andra salter av
karboximetylcellulosa kan också användas. Mikrokristallin cellu-
losa, som är praktiskt taget olöslig i vatten, kan användas för
15 bildning av en suspension. Däremot är de tidigare nämnda cellu-
losaderivatet lösliga i vatten. Ytterligare förtjockningsmedel
kan vara polyvinylpyrrolidon, polyetylenglykol och liknande.
Oavsett om förtjockningsmedlet utgörs av en naturlig, halvsynte-
tisk eller syntetisk polymer eller är av annan typ, är det endast
20 nödvändigt att det är fysiologiskt och nasalt tolerabelt, och att
det är stabilt inom de pH-intervall, som gäller för kompositionen
enligt uppfinningen.

20 Om en emulsion används i förtjockande syfte, såsom tidigare angi-
vits, kan denna föreligga antingen såsom en emulsion av olja i
vatten eller vatten i olja. Oljefasen av emulsionen kan utgöras
av vilken som helst lämplig mineralolja, animalisk eller vegeta-
bilisk olja inklusive exempelvis paraffiner, vaselin, lanolin,
25 bivax, jordnötsolja, olivolja, ricinolja eller liknande. Ötliga
oljor och andra material som kan utgöra oljefasen i en emulsion
är kända, och vilken som helst av dessa kan användas, så länge de
är fysiologiskt och nasalt godtagbara och stabila inom
pH-gränserna för föreliggande kompositioner.

30 Då emulgering används för att förtjocka kompositionen enligt upp-
finningen, används företrädesvis ett emulgeringsmedel. Då ett
emulgeringsmedel används, kan vilket sådant som helst som är sta-
bilt inom pH-gränserna för kompositionerna enligt uppfinningen
och fysiologiskt och nasalt godtagbart användas. Därtill kan
35 emulgering användas för att förtjocka kompositionerna tillsammans
med ett förtjockningsmedel, som kan användas i vattenfasen i en
sådan emulsion. Härvid kan de tidigare nämnda förtjockningsmedlen
användas.

Då ett emulgeringsmedel används, kan detta utgöras av kolesterol, polyoxietylensorbitanfettsyraestrar, polyoxietylenfettsyraestrar, natriumstearat, natriumlaurylsulfat och liknande.

- 5 Emulgermedel av vilken typ som helst kan användas men non-joniska emulgermedel föredras framför katjoniska och anjoniska. Amfotera emulgermedel såsom lecitin kan också användas.

- 10 Då förtjockningsmedel används kan - oavsett de är normala förtjockningsmedel eller om förtjockning åstadkommes genom emulgering - normala tillvägagångssätt användas. Inga speciella problem uppstår. Som angivits i det föregående bör kompositionens viskositet vara sådan att den hålls kvar i kontakt med nässlemhinnan under tillräckligt lång tid för att nikotin ska
- 15 absorberas genom slemhinnan in i blode.. För detta ändamål bör mängden förtjockningsmedel, oavsett typ, vara sådan att den ger kompositionen tillräcklig viskositet för att den inte ska rinna ut eller samlas på ett ofördelaktigt sätt i munhålan. Mängden förtjockningsmedel bör vara sådan att man får en viskositet som
- 20 inte är mindre än 100 cp - företrädesvis inte mindre än 1000 cp - och helst ca 3000-4000 cp. Såsom angivits tidigare och speciellt med hänvisning till ritningarna, är kompositioner enligt uppfinningen med högre viskositet lämpligen anordnade i enhetsdosbehållare eller multidosbehållare med ett halsparti som rymmer en
- 25 enhetsdos. Då kompositionen placerats i behållaren stannar den kvar i läge i halspartiet tills den används. Detta är speciellt fördelaktigt genom att man får administrering av en enhetsdos i näsan på ett bekvämt sätt, och kompositionens viskositet håller inte bara kvar kontakten med nässlemhinnan under tillräckligt
- 30 lång period för att absorption ska inträffa, utan den möjliggör också att kompositionen på ett bekvämt sätt avges från den enhetsdosbehållare som används eller motsvarande flerdosbehållare.

- 35 Bufferten ingår vanligen i en mängd under ca 5 viktprocent, företrädesvis mellan ca 0,5 och 3 viktprocent, även om mängden buffert under vissa omständigheter kan vara högre, exempelvis upp till ca 10 viktprocent.

- Det finns många fysiologiskt och nasalt godtagbara buffertsubstan-
sanser, och vilken som helst av dessa kan användas. Exempelvis
är oorganiska, vattenlösliga fosfater speciellt väl lämpade för
användning i kompositionerna enligt uppfinningen. Andra buffert-
medel, som kan användas lika väl, är citronsyra, äppelsyra,
mjölksyra, bärnstenssyra, vinsyra liksom blandningar med deras
vattenlösliga salter. Otaliga andra fysiologiskt och nasalt god-
tagbara buffrande substanser är kända, och dessa kan också använ-
das.
- Om så önskas kan kompositionen enligt uppfinningen också inbegri-
pa ett smakämne. Detta kan vara av vilket slag som helst, så
länge det är fysiologiskt och nasalt godtagbart och kompatibelt
med de andra beståndsdelarna i kompositionen inom de använda
pH-gränserna. Mentol är ett speciellt föredraget smakämne, men
otaliga andra kan användas, såsom vanliga essentiella oljor in-
klusive vintergrönolja, pepparmyntsolja, nejlikolja, krusmyntol-
ja, honung, fikon, lakrits, vanilj eller liknande.
- Då inget smakmedel tillsätts, utmärks kompositionen enligt upp-
finningen av en svag nikotinlukt beroende på icke-joniserat niko-
tin som - vilket tidigare angivits - varierar avsevärt från de
lägre till högre pH-intervaller som gäller för kompositionen en-
ligt uppfinningen.
- Ett konserveringsmedel kan också eventuellt finnas närvarande i
kompositionen enligt uppfinningen och kan vara av vilken lämplig
typ som helst, under förutsättning att det är fysiologiskt och
nasalt godtagbart och stabilt inom pH-intervallet för kompositio-
nen enligt uppfinningen. Närvaron av ett konserveringsmedel är
speciellt fördelaktig då lösningens pH är över ca 4. Lämpliga
lösningsmedel är alkylparabener såsom metylparaben och propylpa-
raben, bensoesyra, sorbinsyra, klorkresol, klorhexidin, eller lik-
nande. Då ett konserveringsmedel används, tillsätts det vanligen
i normala mängder -vanligen mellan ca 0,01 och 1,0, i allmänhet i
storleksordningen 0,1 viktprocent.

461 .698

Kompositionen enligt uppfinningen kan också innehålla ett anti-oxidationsmedel, som är kombinerbart med de andra beståndsdelarna, och som är fysiologiskt och nasalt godtagbart och stabilt under pH-betingelserna. Lämpliga antioxidationsmedel är bl.a. askorbinsyra, natriumbisulfit, butylerad hydroxianisol, butylerad hydroxitoluen och liknande. Ett avsevärt antal antioxidationsmedel har funnit stor användning i födoämnen/livsmedel, och vilket som helst av de etablerade antioxidationsmedel, som uppfyller de krav som tidigare angivits, kan användas. Då ett antioxidationsmedel används i en komposition enligt uppfinningen, används det vanligen i en mängd mellan ca 0,001 och 1,0, vanligen i storleksordningen 0,01-0,1 viktprocent.

Otaliga smakämnen, konserveringsmedel och antioxidationsmedel är väl kända både inom läkemedels- och livsmedelsindustrin, och vilket som helst av dessa material, som uppfyller de föreskrivna kraven på fysiologisk godtagbarhet och stabilitet under pH-betingelserna för kompositionen enligt uppfinningen, och som är kompatibla med de andra beståndsdelarna, kan användas.

I följande exempel används nikotin i form av ren, naturlig nikotinbas eller ett salt därav. Det vatten som används kan vara destillerat eller avjoniserat. Lösningarnas och emulsionernas viskositet bestäms vid rumstemperatur med en rotationsviskosimeter, Brookfield LVT, och ges i cp (centipoise) vid 12 varv/min. Den slutliga lösningens volym i engångsbehållaren beräknas så att man får den nikotindos, som anges i exemplet. I multipeldosbehållare är halspartiet sådant att den givna nikotindosen är den som nämns i exemplet. Den totala volymen av den avgivna lösningen i multipeldosbehållaren är ca 2/3 av dess volym.

Följande beredningar och exempel ges för att belysa uppfinningen, och ska icke tolkas som begränsande.

35

5

10

10

15

20

25

25

30

35

Exempel 3

Förfarandet enligt Exempel 1 upprepades, men mängden nikotin var nu 50 g och mängden fosfat 30 g.

Kompositionen försattes med 1 g pepparmyntolja. Viskositeten uppgick till ca 3900 cp. Lösningen fördelades som i Exempel 1, så att den givna dosen uppgick till antingen 5 eller 2,5 mg nikotin.

Exempel 4

Förfarandet enligt Exempel 1 upprepades, men mängden nikotin ersattes med 100 g, fosfatet uteslöts, och pH inställdes på 2.

Kompositionen försattes med 1 g vintergrönolja och butylerad hydroxianisol (0,1 g). Viskositeten uppgick till ca 3600 cp. Lösningen fördelades på samma sätt som i Exempel 1, så att man fick en dos på 5 mg nikotin.

Exempel 5

Förfarandet enligt Exempel 1 upprepades, men mängden nikotin uppgick till 20 g och natriumdivätefosfatet ersattes med natriummonovätefosfat, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 10 g.

Viskositeten uppgick till ca 3900 cp.

Lösningen fördelades som i Exempel 1, så att man fick en dos på antingen 2 eller 1 mg nikotin.

Exempel 6

Förfarandet enligt Exempel 1 upprepades, men tillsatsen av fosfat uteslöts. Viskositeten uppgick till ca 4000 cp. Lösningen fördelades som i Exempel 5.

Exempel 7

5 Förfarandet enligt Exempel 1 upprepades, men fosfattillsatsen •
uteslöts, pH inställdes på ca 5, natriumbisulfit (1 g) tillsattes
som antioxidationsmedel, 1 g natriumbensoat tillsattes såsom kon-
serveringsmedel, och 1 g vanillin såsom smakmedel.

Viskositeten uppgick till ca 4000 cp.

10 Lösningen fördelades som i Exempel 5.

Exempel 8

15 Förfarandet enligt Exempel 1 upprepades, men mängden hydroxipro-
pylmetylcellulosa uppgick till 22 g.

Lösningens viskositet visade sig uppgå till ca 5900 cp.

Lösningen fördelades som i Exempel 1.

20 Exempel 9

Förfarandet enligt Exempel 1 upprepades, men mängden hydroxipro-
pylmetylcellulosa uppgick till 18 g.

25 Viskositeten visade sig uppgå till ca 3000 cp.

Lösningen fördelades som i Exempel 1.

Exempel 10

30

Förfarandet enligt Exempel 1 upprepades, men mängden hydroxipro-
pylmetylcellulosa uppgick till 16 g.

Viskositeten visade sig uppgå till ca 1900 cp.

35

Lösningen fördelades som i Exempel 1.

Exempel 11

Förfarandet enligt Exempel 1 upprepades, men mängden hydroxipropylmetylcellulosa uppgick till 14 g.

5

Viskositeten visade sig uppgå till ca 1200 cp.

Lösningen fördelades som i Exempel 1.

10

Exempel 12

Förfarandet enligt Exempel 1 upprepades, men hydroxipropylmetylcellulosa ersattes med 20 g hydroxipropylcellulosa (Klucel^R MF).

15

Viskositeten visade sig uppgå till ca 4200 cp.

Lösningen fördelades som i Exempel 1.

Exempel 13

20

Förfarandet enligt Exempel 1 upprepades, men hydroxipropylmetylcellulosa ersattes med polyetylenoxid (Polyox^R WSR-301) 15.

Viskositeten visade sig uppgå till ca 3200 cp.

25

Lösningen fördelades som i Exempel 1.

Exempel 14

30

Nikotin 10 g

Natriumdivätefosfat NaH_2PO_4 , H_2O 5 g

En blandning av mikrokristallin cellulosa och
natriumkarboximetylcellulosa (Avicel^R RC 591) 20 g

Sorbinsyra 5 g

35

Saltsyra till pH 6

Vatten till 1000 ml

Avicel^R dispergerades i 800 ml vatten. Dispersionen behandlades i en kolloidkvarn, typ Collovelox. I dispersionen löstes nikotinet tillsammans med fosfatet, vilket fungerade som en buffert, och sorbinsyran såsom konserveringsmedel.

5

pH inställdes på 6 med 5 N HCl, och volymen ökades till 1000 ml med vatten.

Viskositeten hos den erhållna lösningen uppgick till ca 2000 cp.

10

Lösningen fördelades i enheter för engångsbruk, vilka enheter rymde en dos, eller multipeldosbehållare, som avger en given enhetsdos på antingen 1 mg eller 0,5 mg nikotin.

15

Exempel 15

Nikotin	20 g
Natriumdivätefosfat NaH ₂ PO ₄ , H ₂ O	20 g
Natriumkarboximetylcellulosa (Cellugel ^R 3000)	21 g
Saltsyra till pH 4	
Vatten till	1000 ml

20

Nikotinet löses i 900 ml vatten tillsammans med fosfatet, som fungerar som buffert. Natriumkarboximetylcellulosan tillsattes och löstes under omrörning. pH inställdes på ca 4 med 5N HCl.

25

Volymen ökades till 1000 ml med vatten. Viskositeten visade sig uppgå till ca 1800 cp.

30

Lösningen fördelades i engångsenheter, som rymde en dos, eller i multipeldosbehållare, som avger en given enhetsdos av antingen 2 eller 1 mg nikotin.

Exempel 16

35

Förfarandet enligt Exempel 15 upprepades, men natriumkarboximetylcellulosan ersattes med 30 g metylcellulosa (Methocel^R A4M).

461 698

Viskositeten visade sig uppgå till ca 4500 cp.

Lösningen fördelades som i Exempel 15.

5 Exempel 17

Förfarandet enligt Exempel 15 upprepades, men natriumkarboxime-
tylcellulosa ersattes med 15 g hydroxietylcellulosa (Cellosize^R
QP 4400).

10

Viskositeten uppgick till ca 3500 cp.

Lösningen fördelades som i Exempel 15.

15

Exempel 18

	Nikotin	20 g
	Vinsyra	15 g
20	Hydroxipropylmetylcellulosa (Methocel E4M, TM) ...	20 g
	Vatten till	1000 ml

Nikotinet löstes i 500 ml vatten tillsammans med vinsyran.
Hydroxipropylmetylcellulosan dispergerades i 300 ml vatten vid ca
25 60°C. Nikotinlösningen tillsattes under omrörning till den varma
cellulosauppslamningen och blandningen fick svalna.

Volymen späddes till 1000 ml med vatten. Lösningens pH visade
sig uppgå till ca 4.

30

Lösningens viskositet visade sig vara ca 3900 cp.

Lösningen fördelades i enheter för engångsbruk, vilka enheter
rymde en dos, eller multipeldosbehållare, som avger en given en-
35 hetsdos på antingen 2 eller 1 mg nikotin.

Exempel 19

Förfarandet enligt Exempel 18 upprepades, men vinsyran ersattes med 12,3 g bärnstenssyra.

5

pH visade sig uppgå till ca 5.

Viskositeten visade sig vara ca 3800 cp.

10

Lösningen fördelades som i Exempel 18.

Exempel 20

Förfarandet enligt Exempel 18 upprepades, men vinsyran ersattes med 26,3 g mjölksyra (90).

15

pH visade sig uppgå till ca 4.

Viskositeten visade sig vara ca 3900 cp.

20

Lösningen fördelades som i Exempel 18.

Exempel 21

Förfarandet enligt Exempel 18 upprepades, men vinsyran ersattes med 12,9 g citronsyra.

25

pH visade sig vara ca 5.

30

Viskositeten visade sig uppgå till ca 3800 cp.

Lösningen fördelades som i Exempel 18.

Exempel 22

35

Förfarandet enligt Exempel 18 upprepades, men mängden vinsyra ersattes med 25 g.

461 698

pH inställdes på ca 4 med 5N NaOH, vilket innebär att lösningen på ca 10 g vinsyra utgör ett buffertmedel.

Viskositeten visade sig uppgå till 3900 cp.

5

Lösningen fördelades som i Exempel 18.

Exempel 23

10 Förfarandet enligt Exempel 18 upprepades, men vinsyran ersattes med 32,3 g bärnstenssyra.

pH inställdes på ca 5 med 5N NaOH, vilket innebär att ca 20 g bärnstenssyra i lösningen utgör buffert.

15

Viskositeten beräknades uppgå till ca 3800 cp.

Lösningen fördelades som i Exempel 18.

20

Exempel 24

Förfarandet enligt Exempel 18 upprepades, men vinsyran ersattes med 56,3 g mjölksyra (90).

25 pH inställdes på ca 4 med 5N NaOH, vilket innebär att ca 30 g mjölksyra utgör buffert i lösningen.

Viskositeten visade sig uppgå till ca 3900 cp.

30

Lösningen fördelades som i Exempel 18.

Exempel 25

35 Förfarandet enligt Exempel 18 upprepades, men vinsyran ersattes med 42,9 g citronsyra.

pH inställdes på ca 5 med 5N NaOH, vilket innebar att ca 30 g av citronsyran utgjorde buffert i lösningen.

Viskositeten uppgick till ca 3800 cp.

Lösningen fördelades som i Exempel 18.

5 Exempel 26

	Nikotinväte(+)tartrat, $C_{10}H_{14}N_2(C_4H_6O_6)_2, 2H_2O$	
	(motsvarande 20 g nikotinbas).....	61,44 g
	Hydroxipropylmetylcellulosa (Methocel ^R E4M, TM%).	20 g
10	Vatten till	1000 ml

Nikotinsaltet löstes i 500 ml vatten.
Hydroxipropylmetylcellulosan fördelades i 300 ml vatten vid ca 60°C. Nikotinlösningen tillsattes under omrörning till den varma cellulosauppslamningen, och blandningen fick svalna. Volymen
15 ökades till 1000 ml med vatten.

Lösningens pH visade sig vara ca 3 och viskositeten ca 3700 cp.

20 Lösningen fördelades i engångsenheter med en dos eller multipeldosbehållare, som avger en enhetsdos på antingen 2 eller 1 mg nikotin.

25 Exempel 27

Förfarandet enligt Exempel 26 upprepades, men nikotinväte(+)tartratet ersattes med 42,96 g nikotin(+)tartrat, $C_{10}H_{14}N_2, C_4H_6O_6, 2H_2O$, vilket motsvarar 20 g nikotinbas.

30 Lösningens pH inställdes på ca 4 med vinsyra.

Viskositeten visade sig uppgå till ca 3900 cp.

35 Lösningen fördelades som i Exempel 26.

461 698

Exempel 28

5 Förfarandet enligt Exempel 26 upprepades, men
nikotinväte(+)tartratet ersattes med 24,5 g nikotinhydroklorid,
 $C_{10}H_{14}N_2$, HCl, vilket motsvarar 20 g nikotinbas.

Lösningens pH inställdes på ca 4 med 5N HCl.

10 Dess viskositet visade sig uppgå till ca 3900 cp.

Lösningen fördelades som i Exempel 26.

Exempel 29

15 Förfarandet enligt Exempel 26 upprepades, men
nikotinväte(+)tartratet ersattes med 29 g nikotindihydroklorid,
 $C_{10}H_{14}N_2$, 2HCl, motsvarande 20 g nikotinbas.

Lösningens pH var ca 3.

20 Dess viskositet visade sig uppgå till ca 3700 cp.

Lösningen fördelades som i Exempel 26.

25 Exempel 30

Förfarandet enligt Exempel 26 upprepades, men
nikotinväte(+)tartratet ersattes med 52,1 g nikotinsulfat,
 $(C_{10}H_{14}N_2)_2$, H_2SO_4 , motsvarande 20 g nikotinbas.

30 Lösningens pH var ca 3.

Dess viskositet visade sig uppgå till ca 3700 cp.

35 Lösningen fördelades som i Exempel 26.

Exempel 31

5	A. Nikotin	20 g
	Natriumdivätefosfat, NaH_2PO_4 , H_2O	15 g
	Saltsyra till pH 4	
	Vatten till	785 g
10	B. Vaseline	42,5 g
	Vitt vax	30 g
	Lanolinanhydrid	22,5 g
	Sorbitansesquioleat (Arlacel ^R 83)	20 g
	Mineralolja	100 g

A blandades, och den erhållna lösningen värmdes till ca 70°C.

B smältes och blandades vid ca 70°C.

B tillsattes sedan till A under kontinuerlig omrörning och kylning till rumstemperatur.

Viskositeten hos den erhållna emulsionen (vatten/olja) visade sig uppgå till 1400 cp. Den fördelades i enheter för engångsbruk, vilka enheter innehöll en dos, eller multipeldosbehållare, som avger en given enhetsdos på antingen 2 eller 1 mg nikotin.

Exempel 32

30	A. Nikotin	20 g
	Vinsyra	25 g
	Natriumhydroxid till pH 4	
	Propylenglykol	10 g
	Sorbitol 70	40 g
	Vatten till	710 g
35	B. Mineralolja	170 g
	Isopropylmyristat.....	50 g
	Vitt vax	10 g
	Polyoxietylensorbitantrioleat (Tween ^R 85).....	30 g
	Sorbitansesquioleat (Arlacel ^R 83)....	30 g

461 698

A blandades, och den erhållna lösningens pH inställdes på ca 4 med 5N NaOH, vilket innebar att ca 10 g av vinsyran i lösningen utgör buffert. Lösningen värmdes till 70°C.

5 B smältes och blandades vid 70°C.

B tillsattes sedan till A under kontinuerlig omrörning och kylning till rumstemperatur.

10 Viskositeten hos den erhållna emulsionen (olja/vatten) visade sig uppgå till ca 2200 cp.

Den fördelades i engångsdoser eller multipeldoseringsenheter, som avger en given enhetsdos på antingen 2 eller 1 mg nikotin.

15

Exempel 33

	Nikotin	10 g
	Naturlig vinsyra ..	10 g
20	Polyetylglykol 4000	100 g
	Hydroxietylcellulosa (Cellosize ^R QP 4400)	17 g
	Sorbinsyra	1 g
	Smakämnen	0,6 g
	Vatten till	1000 ml

25

pH inställdes på 5 med natriumhydroxid.

Nikotinet löstes i 500 ml vatten tillsammans med vinsyran.

30

Hydroxietylcellulosan dispergerades i 300 ml vatten vid ca 60°C. Nikotinlösningen tillsattes under omrörning till den varma cellulosauppslamningen, och blandningen fick svalna.

35

Administreringen av kompositionen enligt uppfinningen såsom ett alternativ till rökning inbegriper att man anbringar kompositionen i näshålan. Detta kan ske utan svårighet. Användaren håller helt enkelt huvudet i upprätt ställning, företrädesvis bakåtlutat

för att undvika att kompositionen tränger ner i munhålan genom de bakre näsvägarna. Vid tryck på enhetsdosbehållarens tryckkammare, i vilken kompositionen enligt uppfinningen är placerad, företrädesvis i dess halsparti, som kan införas i näsan, kommer en dos att avges till näsan och komma i kontakt med nässlemhinnan. När kompositionen är förpackad på detta sätt, är naturligtvis enhetsbehållaren vanligen initialt tillsluten genom ett litet tillbehör av plast, som måste avlägsnas före administrering på vanligt sätt. När kompositionen enligt uppfinningen är förpackad i en flerdosbehållare med en halsdel, som innehåller en enhetsdos, tillämpas samma förfarande. Naturligtvis kan andra administrationssätt användas såsom t.ex. droppflaska, spruta, administration i en enhetsdosbehållare utgör en föredragen förpackningsform enligt uppfinningen. Då man väntat en kort stund, vanligen mindre än 10 minuter, stiger serumhalten väsentligt, och nikotinhalten uppnår efter administration av en 2 mg-dos nikotin en nivå mellan 10 och 20 ng, vilket är ungefär detsamma som de nivåer, som uppnås vid rökning av en normal cigarett (se O. Fernö i World Smoking & Health 5 (1980) 24-29). Vanerökare upplever en känsla av rökstillfredsställelse vid administrering av en komposition enligt uppfinningen. Naturligtvis sker administrering till användare med lätthet även om dessa skulle ha tandprotes.

När man följer administrationssättet enligt föreliggande uppfinning kan vilken som helst av kompositionerna enligt föregående exempel användas. De tolereras väl, speciellt vid lägre pH-nivåer, och särskilt då ett buffertmedel finns närvarande, också vid högre pH-nivåer. Viskositeten håller kompositionen i kontakt med nässlemhinnan under en lämplig absorptionsperiod.

Representativa tester på vanerökare genomfördes med kompositioner enligt de angivna exemplen.

I ett sådant test på tillfälliga cigarrökare, som använde kompositionerna enligt föregående exempel, nämligen exempel 5 och 6, erhöles följande serumhalter vid administration till nässlemhinnan hos två användare men en enstaka enhetsdos på 2 mg nikotin (0,1 ml).

	Tid efter administra- tion av komposi- tionen i min.	Nikotinhalt i blodet (ng/ml), konstaterad med 2 mg nikotin av kompositionen enligt:	
		Exempel 6 Användare 1	Exempel 5 Användare 2
5	1	1,0	1,3
	2,5	7,3	2,4
	5	16,0	4,1
10	7,5	14,7	8,5
	10	14,4	15,8
	15	11,1	13,1
	20	9,8	10,3
	30	7,3	7,7
15	45	7,2	6,1
	60	5,8	4,9

20 Nikotinhalterna i blodet innan experimentet startade var under 1
ng/ml hos båda användarna.

25 Såsom framgår av ovanstående siffror uppnåddes en effektiv halt
på ca 16 ng/ml nikotin inom 5 respektive 10 minuter, och nivåerna
hos båda användarna visar att kompositionerna enligt uppfinningen
faktiskt ger nikotinhalter i blodet, som är ungefär ekvivalenta
med de som erhålles vid rökning av en normal cigarett. I båda
fallen upplevde användarna inte endast förhöjda nikotinhalter i
blodet utan fann det också möjligt att avstå från rökning under
30 en längre period efter administrationen.

35

PATENTKRAV

- 5 1. Komposition som alternativ till rökning att anbringas direkt i näsan, k ä n n e t e c k n a d d ä r a v, att den väsentligen består av en vattenhaltig lösning av nikotin eller ett fysiologiskt godtagbart syraadditionssalt därav, att den har ett pH-värde på 4-6, att den innehåller 5-1, företrädesvis 4-2, % (vikt/volym) nikotin beräknat såsom fri bas, att den 10 innehåller ett nasalt godtagbart förtjockningsmedel och ett buffertmedel, och att den har en viskositet av minst 100 centipoise, och att den dessutom såsom ytterligare beståndsdelar eventuellt innehåller nasalt godtagbara emulgermedel, konserveringsmedel, smakämnen och antioxidationsmedel.
- 15 2. Komposition enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a d d ä r a v, att den innehåller ett förtjockningsmedel, som utgörs av en naturlig eller syntetisk polymer.
- 20 3. Komposition enligt något av kraven 1-2, k ä n n e t e c k n a d d ä r a v, att den innehåller en oljig substans, som utgör oljefasen i en emulsion, eventuellt i kombination med ett emulgermedel.
- 25 4. Komposition enligt något av kraven 1-3, k ä n n e t e c k n a d d ä r a v, att den har en viskositet på 1000-6000, företrädesvis 3000-4000 centipoise.
- 30 5. Komposition enligt något av föregående krav, k ä n n e t e c k n a d d ä r a v, att den väsentligen består av 0,05-0,5, företrädesvis 0,1-0,3 ml av en vattenhaltig lösning av nikotin eller ett fysiologiskt godtagbart syraadditionssalt därav, vilken lösning har ett pH-värde på 4-6, företrädesvis 4-5, i en doseringsenhet, som avger 0,5-5 mg per enhetsdos, 35 speciellt 1-4 mg nikotin per enhetsdos.



