



(51) МПК

*A61K 9/70* (2006.01)*A61K 31/465* (2006.01)*A61P 25/26* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006133118/15, 10.03.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
10.03.2005(30) Конвенционный приоритет:  
19.03.2004 SE 0400685-4

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2008

(45) Опубликовано: 27.09.2008 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: US 5415629 A, 16.05.1995. RU 2172171  
C2, 20.08.2001. RU 2163246 C2, 20.02.2001.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
19.10.2006(86) Заявка РСТ:  
IB 2005/000673 (10.03.2005)(87) Публикация РСТ:  
WO 2005/089728 (29.09.2005)Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, НЕВИНПАТ,  
пат.пов. А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

ЛИНДЕЛЛ Ева Анетт Катарина (SE),  
НИКЛАССОН Пер Фредрик (SE),  
ТИРЕССОН Маарит Кристина (SE)

(73) Патентообладатель(и):

МакНейл АБ (SE)

## (54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЧРЕСКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ НИКОТИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине. Описано устройство для чрескожного введения никотина, которое обеспечивает базовое, а также дополнительное активируемое пользователем введение никотина. Устройство для

комбинированной базовой и дополнительной активируемой пользователем чрескожной доставки никотина для обеспечения различных скоростей доставки никотина субъекту. 4 н. и 9 з.п. ф-лы, 6 ил., 3 табл.

RU 2 334 507 C2

RU 2 334 507 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 31/465** (2006.01)  
**A61P 25/26** (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2006133118/15, 10.03.2005**  
(24) Effective date for property rights: **10.03.2005**  
(30) Priority:  
**19.03.2004 SE 0400685-4**  
(43) Application published: **27.04.2008**  
(45) Date of publication: **27.09.2008 Bull. 27**  
(85) Commencement of national phase: **19.10.2006**  
(86) PCT application:  
**IB 2005/000673 (10.03.2005)**  
(87) PCT publication:  
**WO 2005/089728 (29.09.2005)**  
Mail address:  
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, NEVINPAT,  
pat.pov. A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):  
**LINDELL Eva Anett Katarina (SE),  
NIKLISSON Per Fredrik (SE),  
TIRESSON Maarit Kristina (SE)**  
(73) Proprietor(s):  
**MakNejl AB (SE)**

(54) **MEANS FOR TRANSCUTANEOUS INTRODUCTION OF NICOTINE**

(57) Abstract:  
FIELD: medicine.  
SUBSTANCE: described is device for transcutaneous introduction of nicotine, which ensures basic as well as additional introduction of nicotine activated by user. Invention also

describes device for combined basic and additional transcutaneous delivery of nicotine activated by user ensuring different rates of nicotine delivery to individual.  
EFFECT: increase in means efficiency.  
13 cl, 6 dwg, 3 tbl, 6 ex

RU 2 334 507 C2

RU 2 334 507 C2

## Область изобретения

Настоящее изобретение относится к устройствам для чрескожного введения никотина, а именно к устройствам, которые обеспечивают базовое, а также дополнительное активизируемое пользователем введение никотина. Настоящее изобретение также относится к применению указанных устройств.

Предшествующий уровень техники

Зависимость от табака и ее снижение

В последние годы с осознанием вредных эффектов курения табака имели место многочисленные кампании и программы правительственных учреждений, различных групп здоровья и других заинтересованных организаций по распространению информации о вредных воздействиях на здоровье, являющихся результатом курения табака. Помимо этого и как результат осознания вредных эффектов существовало много программ, направленных на снижение распространения курения.

Никотин представляет собой органическое соединение и является основным алкалоидом табака. Никотин представляет собой основной вызывающий привыкание ингредиент в табаке, используемом в сигаретах, сигарах, нюхательном табаке и тому подобном. Никотин также является вызывающим привыкание средством, и у курильщиков, как правило, имеет место сильная тенденция к рецидиву после успешного прекращения курения на некоторое время. Никотин является вторым в мире наиболее употребляемым вызывающим привыкание средством после кофеина из кофе и чая.

Главной проблемой, связанной с курением табака, являются его огромные вредные воздействия на здоровье. Установлено, что связанные с курением заболевания вызывают в мировом масштабе около 3-4 миллионов смертей в год. Согласно данным центров по контролю и профилактике заболеваний (Cigarette smoking among adults - United States, 1995. MMWR 1997; 46:1217-1220), примерно 500000 человек в США умирают каждый год в результате употребления табака. Фактически избыточное курение теперь по всему миру рассматривают как одну из главных проблем, связанных со здоровьем. Эти зловещие последствия курения табака побудили многие медицинские ассоциации и органы охраны здоровья принять очень жесткие меры против употребления табака.

Даже несмотря на то что курение табака сегодня снижается во многих развитых странах, сложно представить, как общество могло бы избавиться от второго в мире наиболее употребляемого вызывающего злоупотребление средства.

Самое полезное действие, которое может предпринять активный курильщик, - это снизить или предпочтительно полностью прекратить курение. Опыт показывает, однако, что большинство курильщиков находят это крайне сложным, поскольку обычно курение табака приводит к возникновению расстройства в виде зависимости или тяги. ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) имеет в своей международной классификации болезней диагноз, называемый табакозависимостью. Другие организации, например Американская ассоциация психиатров, называют данное пристрастие зависимостью от никотина. Является общепринятым, что эти трудности с прекращением курения являются результатом того, что активные курильщики являются зависимыми от никотина. Наиболее важными факторами риска, однако, являются вещества, которые образуются во время горения табака, такие как монооксид углерода, смолистые продукты, альдегиды и синильная кислота.

Эффекты никотина

Введение никотина может вызывать чувство удовлетворения, и обычным способом введения является курение, например курение сигареты, сигары или трубки. Однако курение опасно для здоровья, и, следовательно, желательно разработать альтернативный способ введения никотина приятным способом, который можно использовать для облегчения синдрома отмены курения и/или применять как замену курения.

При курении сигареты никотин быстро абсорбируется в кровь курильщика и достигает мозга в пределах примерно десяти секунд после вдыхания. Быстрое поглощение никотина вызывает у курильщика быстрое чувство удовлетворения или «встряску». Удовлетворение

затем длится на протяжении времени курения сигареты и в течение некоторого промежутка времени после этого. Отравляющая, токсическая, канцерогенная и вызывающая привыкание природа курения обусловила усилия по созданию способов, композиций и устройств, которые помогают прервать привычку курения сигарет.

5 Никотин представляет собой вызывающий привыкание ядовитый алкалоид  $C_5H_4NC_4H_7NCH_3$ , получаемый из растения табака. Никотин также применяют как инсектицид.

Замещающие никотин продукты

10 Одним способом снижения курения является предложение никотина в форме или в способе, отличных от курения, и были разработаны некоторые продукты для удовлетворения этой потребности. Препараты, содержащие никотин, в настоящее время являются доминирующими способами лечения зависимости от табака.

15 Успехи в достижении снижения курения с помощью известных в настоящее время продуктов были относительно небольшими. Существующий уровень техники включает как поведенческие подходы, так и фармакологические подходы. Более 80% курильщиков табака, которые первоначально прекращают курить после применения какого-либо поведенческого или фармакологического подхода для самостоятельного снижения степени курения, обычно имеют рецидив и возвращаются к привычке курить с их прежней интенсивностью курения в пределах примерно одного года.

20 В качестве помощи для тех, кто желает прекратить курение, есть несколько способов и видов продуктов, замещающих никотин, доступных на рынке, таких как жевательные резинки с никотином. Описано несколько способов и средств для снижения желания субъекта употреблять табак, которые включают стадию введения субъекту никотина или его производного, как описано, например, в US 5810018 (пероральный никотиновый спрей), US 5939100 (микросферы, содержащие никотин) и US 4967773 (лепешка, содержащая никотин).

30 Сообщали о каплях для носа, содержащие никотин (Russell et al., British Medical Journal, Vol.286, p.683 (1983); Jarvis et al., Brit. J. of Addiction, Vol.82, p.983 (1987)). Капли для носа, однако, трудно вводить, и они являются неудобными для применения на работе или в других публичных ситуациях. Способы введения никотина путем доставки прямо в полость носа путем распыления известны из US 4579858, DE 3241437 и WO 93/12764. Однако при применении назальных никотиновых препаратов может иметь место местное назальное раздражение. Сложность введения также приводит к непредсказуемости введенной дозы никотина.

35 Также известны имитирующие сигарету ингаляционные устройства для поглощения паров никотина, как предложено в US 5167242.

40 Один успешный на настоящее время подход к снижению интенсивности курения базируется на содержащей никотин жевательной резинке, которая разработана для уменьшения симптомов отмены курения. Достигаемая степень успеха примерно в два раза выше эффекта плацебо.

45 Одним успешным продуктом, который используют в качестве заместителя курения и/или как помощь в прекращении курения и который базируется на никотине, является жевательная резинка Nicorette®. Этот продукт был одной из первых форм замены никотина, которая была одобрена Департаментом по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (FDA), и все еще является одним из наиболее употребляемых продуктов замены никотина. Жевательная резинка Nicorette® находится на рынке примерно в 60 странах в течение нескольких лет. В этой жевательной резинке никотин присутствует в форме комплекса с нерастворимым катионообменником (полакрилекс), который диспергирован в основе резинки. Никотин медленно высвобождается из резинки при жевании и достигает такого же уровня в плазме, как при курении сигареты, примерно через 30 минут в зависимости от способа жевания, то есть медленного или активного жевания. Патентами, имеющими отношение к этому продукту, являются патенты США 3877468, 3901248 и 3845217.

## Чрескожные никотиновые пластыри

О применении накожных пластырей для чрескожного введения никотина сообщали много лет назад (Rose, в Pharmacologic Treatment of Tobacco Dependence, (1986) pp.158-166, Harvard Univ. Press). Было выдано большое количество патентов на устройства для чрескожной доставки никотина, например US 5120546, раскрывающий систему чрескожной доставки, где никотин закомплексован в цикло-соединение, US 5230896, раскрывающий систему чрескожной доставки, где применяют адгезив из акрилового полимера, US 4943435, раскрывающий чрескожный пластырь для доставки никотина в течение 12-24 часов, использующий мембрану, контролирующую скорость, US 4915950, раскрывающий способ создания содержащих никотин устройств для чрескожной доставки, где никотин впечатан на слой материала адсорбента, US 5533995, раскрывающий чрескожное устройство, где транспорт никотина в устройстве контролируется с использованием внутренней электродной системы, US 5135753, раскрывающий чрескожное устройство для введения никотина в комбинации с лепешкой, содержащей никотин, US 5721257, раскрывающий чрескожное устройство для введения никотина в комбинации с назальным спреем для введения никотина, WO 0164149, раскрывающий применение устройства для чрескожного введения никотина в комбинации с нагреванием, и WO 9600111, раскрывающий чрескожную доставку лекарства, например никотина, с использованием электрических импульсов.

Предшествующий уровень техники и его проблемы

Известны способы обеспечения по существу постоянного базового уровня никотина в плазме, пополняемого бустерными дозами никотина, когда того желает пациент. Эти способы в настоящее время подразумевают применение двух различных лекарственных форм для доставки никотина, которые нужно применять в комбинации. Для этой цели можно, например, применять никотиновый пластырь в комбинации с лепешкой никотина, смотри US 5135753, или никотиновый пластырь в комбинации с никотиновым назальным спреем, смотри US 5721257. Для удобства пользователя существует потребность в отдельной лекарственной форме, которая может обеспечить по существу постоянный базовый уровень никотина в плазме, а также дополнительные бустерные дозы никотина, когда пациент/пользователь этого желает.

Настоящее изобретение решает указанную задачу, предлагая унитарное устройство, которое обеспечивает основную, а также дополнительную активируемую пользователем чрескожную доставку никотина.

Крайне желательной в свете вышеупомянутых проблем является разработка средств и способов введения никотина, обеспечивающих чувство удовлетворения у человека, испытывающего тягу к никотину, или обеспечивающих чувство удовлетворения от курения без курения, что также позволяет избегать проблем, связанных со средствами и способами предшествующего уровня техники. В этом отношении настоящее изобретение направлено на эту потребность и интерес.

Определения

Под «базовым чрескожным введением никотина в любой форме» и сходными выражениями здесь подразумевают чрескожный транспорт никотина, обеспечиваемый отделением заявленного устройства, которое непрерывно вводит никотин на протяжении периода намеченного наложения заявленного устройства на кожу.

Под «дополнительным чрескожным введением никотина в любой форме» и сходными выражениями здесь подразумевают чрескожный транспорт никотина, обеспечиваемый отделением заявленного устройства, которое при активации пользователем вводит дополнительный никотин помимо того, который обеспечивается отделением заявленного устройства, обеспечивающим базовое введение никотина в любой форме.

Пояснения к графическим материалам

Фиг.1 представляет собой схематическое изображение воплощения согласно примеру 1. Фиг.2 представляет собой схематическое изображение воплощения согласно примеру 2. Фиг.3 представляет собой схематическое изображение воплощения согласно примеру 3.

Фиг.4 представляет собой схематическое изображение воплощения согласно примеру 4.  
 Фиг.5 представляет собой схематическое изображение воплощения согласно примеру 5.  
 Фиг.6 представляет собой схематическое изображение воплощения согласно примеру 6.  
 Краткое изложение сущности изобретения

5 Принимая во внимание вышеупомянутые недостатки, известные в данной области при попытках доставить никотин субъекту, согласно настоящему изобретению предложены новые устройства для комбинированной базовой и дополнительной активируемой пользователем чрескожной доставки никотина для обеспечения различных скоростей доставки никотина субъекту.

10 Далее, согласно настоящему изобретению предложено применение никотина для изготовления устройства и способ содействия прекращению курения, временному воздержанию от курения и/или снижению побуждения курить или иным способом использовать вещество, содержащее табак, и/или для лечения состояний, подходящих для  
 15 лечения никотином, выбранных из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Крона, болезни Паркинсона, синдрома Туретта, неспецифического язвенного колита и контроля за массой тела после прекращения курения, путем чрескожного введения никотина посредством такого устройства. Данный способ чрескожного введения никотина также можно осуществлять в комбинации со средствами доставки никотина, выбранными из спреев для рта, назальных спреев, чрескожных пластырей, устройств для ингаляции,  
 20 лепешек, таблеток, а также из парентеральных способов, подкожных способов, внутривенных способов, ректальных способов, вагинальных способов и способов введения через слизистые оболочки, включая применение табака.

#### Категоризация чрескожных устройств

Средства для чрескожного введения никотина в любой форме можно категоризировать  
 25 многими различными способами. Всеобъемлющая категоризация чрескожных устройств, полезных в настоящем изобретении, включает четыре следующие главные группы:

- резервуарного типа, где лекарство помещают в жидкость или в гель и доставляют на кожу через мембрану, сдерживающую скорость;
- матричного типа, где лекарство помещают внутрь неадгезивного полимерного  
 30 материала, обычно гидрогеля или мягкого полимера;
- типа «лекарство-в-адгезиве», где лекарство помещают внутрь адгезивного полимера;
- многослойного типа, который является сходным с конструкцией «лекарство-в-адгезиве», но включает дополнительный слой чувствительного к давлению адгезива для покрытия всего устройства и фиксации его на коже. В многослойный тип также может быть  
 35 включена мембрана.

#### Активируемая пользователем доставка никотина

Средства модификации чрескожного тока фармацевтически активных веществ можно категоризировать многими различными путями. Одна такая категоризация приведена в  
 40 таблице 1, приведенной ниже.

Поскольку многие из средств, перечисленных в Таблице 1, можно сконструировать так, чтобы они были как активируемыми, так и дезактивируемыми пользователем, они могут хорошо подходить для применения для дополнительного чрескожного введения никотина в  
 45 настоящем изобретении. Средства, особенно подходящие для активации и дезактивации пользователем и, таким образом, предпочтительные для применения в дополнительном чрескожном введении никотина по настоящему изобретению, включают: лекарственный электрофорез (включая также электромиграцию и электроосмос), сонофорез, микроиглы, впрыскивание струёй или их комбинации, но не ограничиваются ими.

Таблица 1	
Средства модификации чрескожной доставки	
Средства	Механизм
50 Лекарственный электрофорез (электромиграция, электроосмос)	Транспорт заряженных молекул лекарства в электрическом поле переносит молекулы лекарства через роговой слой кожи (РС), увеличивая скорость чрескожного транспорта.
Электропорация	Усиливающие транспорт поры через РС, создаваемые электрическим током.
Сонофорез	Усиление транспорта путем нагревания и/или разупорядочивания РС посредством ультразвука.

5	Микроиглы	Микроскопические иглы, нагруженные лекарством, прокалывают РС, увеличивая тем самым чрескожный ток лекарства.
	Химические усилители	Химические вещества, взаимодействующие со структурой РС, приводя к повышению проходимости молекул лекарства через РС.
	Частицы носителя (например «трансферсомы», «липоперлы»)	Лекарство, заключенное в субмикронные частицы с хорошей РС проходимостью
	Впрыскивание струёй	Быстро расширяющийся газ «выстреливает» частицы лекарства через РС, приводя к повышению проходимости молекул лекарства.
	Лазерная микропорация	Лазер прокалывает РС, приводя к повышению проходимости молекул лекарства.
	«Сдираение» ленты	Адгезивная лента сдирает РС, приводя к повышению проходимости молекул лекарства.
	Деструкция отсасыванием	Отсасывающее устройство сдирает РС, приводя к повышению проходимости молекул лекарства.
10	Ингибиторы метаболизма	Химические вещества, которые замедляют репаративные процессы кожи. Поврежденный РС является более проницаемым для лекарства, чем неповрежденный РС.
	Сверхнасыщение	Максимизирует градиент концентрации на поверхности раздела лекарство/РС, оптимизируя тем самым чрескожную диффузию лекарства.
	Окклюзия	Усиление транспорта путем нагревания и/или разупорядочивания РС посредством окклюзионной повязки.
15	Затягивание растворителем	Чрескожный ток вещества с высокой проходимостью тянет вместе с собой молекулы лекарства, увеличивая тем самым скорость чрескожного транспорта лекарства.

Средства из Таблицы 1 известны в данной области техники.

**Активный ингредиент**

Согласно изобретению заявленное устройство содержит никотин в любой форме.

20 Подразумевается, что никотин включает никотин, 3-(1-метил-2-пирролидинил)-пиридин, с его основной формой, включая синтетический никотин, а также экстракты никотина из растений табака или их частей, таких как растения только из рода *Nicotiana* или в комбинации.

25 Никотин в любой форме выбирают из группы, состоящей из соли никотина, свободной основной формы никотина, производного никотина, такого как никотиновый катионообменник, никотинового комплекса включения или никотина в любой форме нековалентного связывания; никотина, связанного с цеолитами; никотина, связанного с целлюлозой, или никотина, связанного с крахмальными микросферами, и их комбинаций.

Известны и могут быть использованы многочисленные соли никотина, например соли, представленные в Таблице 2 ниже.

Таблица 2

Кислоты, пригодные для образования солей никотина	
Кислота	Молярное соотношение* кислота:никотин
Муравьиная	2:1
Уксусная	3:1
35 Пропионовая	3:1
Масляная	3:1
2-Метилмасляная	3:1
3-Метилмасляная	3:1
Валериановая	3:1
Лауриновая	3:1
40 Пальмитиновая	3:1
Винная	2:1
Лимонная	2:1
Яблочная	2:1
Щавелевая	2:1
Бензойная	1:1
45 Гентизиновая	1:1
Галловая	1:1
Фенилуксусная	3:1
Салициловая	1:1
Фталевая	1:1
Пикриновая	2:1
50 Сульфосалициловая	1:1
Дубильная	1:5
Пектиновая	1:3
Альгиновая	1:2
Соляная	2:1

Платинохлористоводородная	1:1
Кремневольфрамовая	1:1
Пировиноградная	2:1
Глутаминовая	1:1
Аспарагиновая	1:1

5

\* рекомендованное при производстве

Вышеупомянутый катионообменник предпочтительно представляет собой полиакрилат. Вышеупомянутый комплекс включения предпочтительно представляет собой комплекс с циклодекстрином, таким как  $\beta$ -циклодекстрин.

10 Вышеупомянутая соль никотина предпочтительно представляет собой тартрат, гидротартрат, цитрат, малеат или гидрохлорид.

Формой никотина, доставляемой посредством базового введения, может быть форма никотина, отличная от той, которую доставляют посредством дополнительного введения.

Дополнительные добавки

15 В устройство согласно настоящему изобретению возможно могут быть добавлены дополнительные добавки.

Возможные добавки предпочтительно включают одну или более добавок, выбранных из группы, состоящей из стабилизаторов, усиливающих агентов и агентов, предупреждающих раздражение.

20 Стабилизаторы могут быть выбраны из группы, состоящей из антиоксидантов, включая витамин Е, то есть токоферол, аскорбиновую кислоту, пиросульфит натрия или бутилированный гидрокситолуол (БГТ), бутилированный гидроксианизол, эдетовую кислоту и эдетатные соли; и консервантов, включая лимонную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, уксусную кислоту, бензойную кислоту и сорбиновую кислоту.

25 Предпочтительные воплощения содержат в качестве стабилизатора антиоксидант, еще более предпочтительно - витамин Е и/или бутилированный гидрокситолуол (БГТ).

Усиливающие агенты могут быть выбраны из группы, состоящей из:

30 - спиртов, таких как спирты с короткой цепью, например этанол и тому подобные, жирные спирты с длинной цепью, например лауриловые спирты и тому подобное, и полиспирты, например пропиленгликоль, глицерин и тому подобное;

- амидов, таких как амиды с длинными алифатическими цепями или ароматические амиды, подобные N,N-диэтил-мета-толуамиду;

- аминокислот;

- азона (azone) и азоновых соединений;

35 - незаменимых масел, то есть незаменимых масел или их компонентов, таких как 1-карвон, 1-ментон и тому подобное;

- жирных кислот и эфиров жирных кислот, таких как олеиновая кислота, лауриновая кислота и тому подобное, эфиры жирных кислот, такие как изопропилмиристат и различные эфиры лауриновой кислоты и олеиновой кислоты и тому подобное;

40 макроциклических соединений, таких как циклопентадеканон и циклодекстрины;

- фосфолипидных и фосфатных соединений, таких как фосфолипиды;

- 2-пирролидоновых соединений; и

- разнородных соединений, подобных сульфоксидам, таким как диметилсульфоксиды, и простым эфирам жирных кислот, таким как Лаурет-9 и полиоксилаурилэфир.

45 Комбинации усиливающих агентов из различных групп могут оказываться полезными и эффективными.

Примером подходящего средства, предотвращающего раздражение, является витамин Е.

Примеры

50 Приведенные ниже примеры являются иллюстративными и неограничивающими. Числа в скобках относятся к соответствующим цифрам на фигурах графических материалов.

Пример 1, схематически проиллюстрированный на Фиг. 1

Базовое введение из матричного отделения и дополнительное введение из



электрофоретического отделения

Устройство в формате чрескожного пластыря, состоящее из двух различных систем доставки никотина.

5 Одна система, где чрескожная доза никотина доставляется из отделения с полимерной матрицей (11). Механизмом чрескожной доставки никотина для этой системы является пассивная диффузия вдоль градиента концентрации. Скорость доставки определяется свойствами полимеров матрицы и концентрацией никотина, загруженного в матрицу. Никотин в матрице находится в своей нейтральной основной форме.

10 Еще одна система, где чрескожная доза никотина доставляется из отделения, где механизмом транспорта никотина является электрофорез, то есть движущая сила обеспечивается электрическим током (12, 13). В этой системе положительно заряженный никотин загружают в оснащенное электродом (анодом) отделение для лекарства (12). Систему укомплектовывают вторым оснащенный электродом (катодом) отделением (13), куда загружают отрицательно заряженные противоионы, предпочтительно хлоридные ионы, но также могут быть использованы и другие биосовместимые отрицательно заряженные ионы. Электроды (14) предпочтительно представляют собой электроды Ag/AgCl типа. Одноразовую батарею (14), способную производить ток вплоть до 0,5 мА/см<sup>2</sup> площади отделения с лекарством в контакте с кожей, соединяют с электродами. Когда электрофоретическая система активирована, ткань кожи в месте наложения завершает электрическую цепь. Скорость доставки никотина для этой системы определяется величиной электрического тока между электродами (14).

20 Две вышеупомянутые системы размещают рядом в тонком пластыреподобном устройстве, имеющем размер 20-50 см<sup>2</sup>. Устройство прикрепляют в месте наложения посредством адгезивного слоя, покрывающего нижнюю часть устройства. Устройство снабжено с обратной стороны гибким нетканым материалом, который служит структурной подложкой. Непосредственно под нетканым материалом находится тонкий алюминиевый слой, действующий в качестве барьера для диффузии никотина через материал обратной стороны устройства. Устройство также оснащено кнопкой активации (15) для включения движущего электрического тока электрофоретической системы. Система пассивной диффузии обеспечивает базовую дозу никотина. Пользователь может активировать электрофоретическую систему путем нажатия на кнопку активации (15) и тем самым высвободить дополнительную дозу никотина. Дезактивация электрофоретической системы осуществляется посредством таймера. В качестве альтернативы пользователь в любое время может дезактивировать дополнительное введение никотина путем нажатия на кнопку активации (15) во второй раз.

35 Пример 2, схематически проиллюстрированный на Фиг.2

Базовое введение из отделения с резервуаром и дополнительное введение из отделения с микроиглами

40 Устройство в формате чрескожного пластыря, состоящее из двух различных систем доставки никотина.

Одна система, где чрескожная доза никотина доставляется из отделения с резервуаром через мембрану, контролирующую скорость (21). Механизмом чрескожной доставки никотина для этой системы является пассивная диффузия вдоль градиента концентрации. Скорость доставки определяется свойствами контролирующей скорости мембраны и концентрацией никотина, загруженного в отделение. Никотин в матрице находится в его нейтральной основной форме.

45 Еще одна система, где чрескожная доза никотина доставляется из отделения с резервуаром, покрытого на одной стороне микроиглами, функция которых заключается в их способности прокалывать роговой слой кожи, тем самым увеличивая скорость чрескожной доставки никотина (22). Микроиглы подвешены на близком расстоянии от поверхности кожи, и пользователь может активировать систему путем нажатия на обратную сторону пластыря, приводя микроиглы в контакт с кожей. Скорость доставки определяется свойствами микроигл и концентрацией никотина, загруженного в отделение. Никотин в

отделении с резервуаром с микроиглами находится в его нейтральной основной форме.

Две вышеупомянутые системы размещают рядом в тонком пластыреподобном устройстве, имеющем размер 20-50 см<sup>2</sup>. Устройство снабжено с обратной стороны гибким нетканым материалом, который служит структурной подложкой. Непосредственно под нетканым материалом находится тонкий алюминиевый слой, действующий в качестве барьера для диффузии никотина через материал обратной стороны устройства. Устройство прикрепляют в месте наложения посредством адгезивного слоя, покрывающего нижнюю часть устройства. Ближайшая область, окружающая отделение устройства с микроиглами, состоит из полужесткого гибкого полимера (23), который позволяет микроиглам прогибаться до контакта с роговым слоем (24) и до потери контакта, что диктуется нажатием пользователем на обратную сторону устройства непосредственно позади микроигл. Система пассивной диффузии обеспечивает базовую дозу никотина. Пользователь может активировать дополнительную дозу никотина путем нажатия на обратную сторону устройства так, чтобы микроиглы прокалывали роговой слой (24) кожи и направляли никотин через роговой слой (24) в нижележащую ткань.

Пример 3, схематически проиллюстрированный на Фиг.3

Базовое введение из матричного отделения и дополнительное введение из ультразвукового отделения

Устройство в формате чрескожного пластыря, состоящее из двух различных систем доставки никотина.

Одна система, где чрескожная доза никотина доставляется из отделения с полимерной матрицей (31). Механизмом чрескожной доставки никотина для этой системы является пассивная диффузия вдоль градиента концентрации. Скорость доставки определяется свойствами полимеров матрицы и концентрацией никотина, загруженного в матрицу.

Никотин в матрице находится в его нейтральной основной форме.

Еще одна система, где чрескожная доза никотина доставляется из отделения с полимерной матрицей (32), где механизмом транспорта никотина является сонофорез, а именно ультразвуковое устройство (33), вызывает нагрев кожи и обратимое разупорядочивание структуры рогового слоя. Скорость доставки никотина для этой системы определяется интенсивностью ультразвуковых вибраций. Никотин в матрице находится в его нейтральной основной форме.

Две вышеупомянутые системы размещают рядом в тонком пластыреподобном устройстве, имеющем размер 20-50 см<sup>2</sup>. Устройство прикрепляют в месте наложения посредством адгезивного слоя, покрывающего нижнюю часть устройства. Устройство также оснащено кнопкой активации (34) для включения ультразвуковых вибраций. Система пассивной диффузии обеспечивает базовую дозу никотина. Пользователь может активировать сонофоретическую систему путем нажатия на кнопку активации (34) и тем самым высвободить дополнительную дозу никотина. Дезактивация сонофоретической системы осуществляется посредством таймера. В качестве альтернативы пользователь в любое время может дезактивировать дополнительное введение никотина путем нажатия на кнопку активации (34) во второй раз.

Пример 4, схематически проиллюстрированный на Фиг.4

Базовое введение из матричного отделения, размещенного вместе с электрофоретическим отделением, обеспечивающим дополнительное введение

Устройство в формате чрескожного пластыря, состоящее из двух различных систем доставки никотина.

Одна система, где чрескожная доза никотина доставляется из отделения, где механизмом транспорта никотина является электрофорез, то есть движущая сила обеспечивается электрическим током. В этой системе положительно заряженный никотин загружают в оснащенное электродом (анодом) отделение для лекарства (41). Систему укомплектовывают вторым оснащенный электродом (катодом) отделением (42), куда загружают отрицательно заряженные противоионы. Это отделение также содержит нейтральный основной никотин системы пассивной диффузии подробно описанной ниже.

Батарея (43) обеспечивает необходимый электрический ток. Скорость доставки никотина для этой системы определяется величиной электрического тока между электродами.

Еще одна система, где чрескожная доза никотина доставляется из отделения с полимерной матрицей (42). Это отделение содержит никотин в его нейтральной основной форме и отрицательно заряженные противоионы, необходимые для электрофоретической системы. Механизмом чрескожной доставки никотина для этой системы является пассивная диффузия вдоль градиента концентрации. Скорость доставки никотина определяется свойствами полимеров матрицы и концентрацией никотина, загруженного в матрицу.

Две вышеупомянутые системы размещены в тонком пластыреподобном устройстве, имеющем размер 20-50 см<sup>2</sup>. Устройство прикрепляют в месте наложения посредством адгезивного слоя, покрывающего нижнюю часть устройства. Устройство снабжено с обратной стороны гибким нетканым материалом, который служит структурной подложкой. Непосредственно под нетканым материалом находится тонкий алюминиевый слой, действующий в качестве барьера для диффузии никотина через материал обратной стороны устройства. Устройство также оснащено кнопкой активации (44) для включения движущего электрического тока электрофоретической системы. Отделение пассивной диффузии, расположенное в электрофоретическом катодном отделении (42), обеспечивает базовую дозу никотина. Пользователь может активировать электрофоретическую систему путем нажатия на кнопку активации (44) и тем самым высвободить дополнительную дозу положительно заряженного никотина из электрофоретического анодного отделения (41). Дезактивация электрофоретической системы осуществляется посредством таймера. В качестве альтернативы пользователь в любое время может дезактивировать дополнительное введение никотина путем нажатия на кнопку активации (44) во второй раз.

Пример 5, схематически проиллюстрированный на Фиг.5

Базовое введение из отделения с резервуаром и дополнительное введение из электрофоретического отделения, где эти две части могут быть по отдельности наложены на кожу

Устройство в формате чрескожного пластыря, состоящее из двух различных систем доставки никотина.

Одна система, где чрескожная доза никотина доставляется из отделения с резервуаром через контролируемую скорость мембрану (51). Механизмом чрескожной доставки никотина для этой системы является пассивная диффузия вдоль градиента концентрации. Скорость доставки определяется свойствами контролирующей скорости мембраны и концентрацией никотина, загруженного в данное отделение. Никотин в матрице находится в его нейтральной основной форме.

Еще одна система, где транскожная доза никотина доставляется из отделения, где механизмом транспорта никотина является электрофорез, то есть движущая сила обеспечивается электрическим током. В этой системе положительно заряженный никотин загружают в оснащенное электродом отделение для лекарства (52). Систему укомплектовывают вторым оснащенный электродом отделением, куда загружают отрицательно заряженные противоионы (53). Батарея (54) обеспечивает необходимую электроэнергию. Скорость доставки никотина для этой системы определяется величиной электрического тока между электродами.

Две вышеупомянутые системы размещают рядом в тонком пластыреподобном устройстве, имеющем размер 20-50 см<sup>2</sup>. Устройство прикрепляют в месте наложения посредством адгезивного слоя, покрывающего нижнюю часть устройства. Устройство снабжено с обратной стороны гибким нетканым материалом, который служит структурной подложкой. Непосредственно под нетканым материалом находится тонкий алюминиевый слой, действующий в качестве барьера для диффузии никотина через материал обратной стороны устройства. Две системы в устройстве разделены перфорацией (55) в устройстве, делающей возможным отрыв одной системы от другой для отдельного размещения на теле этих двух частей. Электрофоретическое отделение устройства также оснащено кнопкой

активации (56) для включения движущего электрического тока электрофоретической системы. Система пассивной диффузии обеспечивает базовую дозу никотина.

Пользователь может активировать электрофоретическую систему путем нажатия на кнопку активации (56) и тем самым высвободить дополнительную дозу никотина. Дезактивация электрофоретической системы осуществляется посредством таймера. В качестве альтернативы пользователь в любое время может дезактивировать дополнительное введение никотина путем нажатия на кнопку активации (56) во второй раз.

Пример 6, схематически проиллюстрированный на Фиг. 6

Базовое введение из матричного отделения и дополнительное многоуровневое введение из электрофоретического отделения

Устройство в формате чрескожного пластыря, состоящее из двух различных систем доставки никотина.

Одна система, где чрескожная доза никотина доставляется из отделения с полимерной матрицей (61). Механизмом чрескожной доставки никотина для этой системы является пассивная диффузия вдоль градиента концентрации. Скорость доставки определяется свойствами полимеров матрицы и концентрацией никотина, загруженного в матрицу. Никотин в матрице находится в его нейтральной основной форме.

Еще одна система, где чрескожная доза никотина доставляется из отделения, где механизмом транспорта никотина является электрофорез, то есть движущая сила обеспечивается электрическим током. В этой системе положительно заряженный никотин загружен в оснащенное электродом (анодом) отделение для лекарства (62). Систему укомплектовывают вторым оснащенный электродом (катодом) отделением (63), куда загружают отрицательно заряженные противоионы. Батарея (64) обеспечивает необходимую электроэнергию. Скорость доставки никотина для этой системы определяется величиной электрического тока между электродами.

Две вышеупомянутые системы размещают рядом в тонком пластыреподобном устройстве, имеющем размер 20-50 см<sup>2</sup>. Устройство прикрепляют в месте наложения посредством адгезивного слоя, покрывающего нижнюю часть устройства. Устройство снабжено с обратной стороны гибким нетканым материалом, который служит структурной подложкой. Непосредственно под нетканым материалом находится тонкий алюминиевый слой, действующий в качестве барьера для диффузии никотина через материал обратной стороны устройства. Система пассивной диффузии обеспечивает базовую дозу никотина, устройство также оснащено набором кнопок активации (65, 66, 67) для включения движущего электрического тока электрофоретической системы. Пользователь может активировать электрофоретическую систему путем нажатия на одну из кнопок активации (65, 66, 67) и тем самым высвободить дополнительную дозу никотина. Количество никотина дополнительной дозы варьирует от малого до большого в зависимости от того, на какую кнопку нажимает пользователь. Каждая кнопка соответствует заранее заданному уровню дозы. Дезактивация электрофоретической системы осуществляется посредством таймера. В качестве альтернативы пользователь в любое время может дезактивировать дополнительное введение никотина путем нажатия на ту же самую кнопку активации во второй раз.

Другие воплощения

Другие комбинации раскрытых здесь средств для достижения, соответственно базового введения и дополнительного введения, иные, нежели средства, раскрытые в примерах, являются легко предусматриваемыми и полезными.

Настоящее устройство предпочтительно должно быть окклюзионным.

Настоящее устройство может доставлять никотин на протяжении заранее определенного промежутка времени, предпочтительно 12, 16, 24 или 48 часов.

По меньшей мере одно отделение, обеспечивающее базовое чрескожное введение, и по меньшей мере одно отделение, обеспечивающее дополнительное и активируемое пользователем чрескожное введение, можно комбинировать различными способами. Например, указанные отделения могут иметь по меньшей мере один общий элемент,

например общий адгезивный слой и/или общий резервуар для лекарства. Указанные отделения также можно комбинировать так, чтобы они не имели общих элементов.

#### Формула изобретения

- 5 1. Устройство для чрескожного введения никотина в любой форме, отличающееся тем, что оно содержит по меньшей мере одно первое отделение, обеспечивающее базовое введение никотина в любой форме, представляющее собой чрескожный пластырь предпочтительно резервуарного типа, матричного типа, типа «лекарство в адгезиве» и/или многослойного типа, предпочтительно типа «лекарство в адгезиве» или
- 10 резервуарного типа, либо комбинацию этих двух типов, и по меньшей мере одно второе отделение, обеспечивающее дополнительное введение никотина в любой форме, содержащее средства для электрофоретической доставки, сонофореза, впрыскивания струей и/или микроиглы, причем это по меньшей мере одно второе отделение активируется пользователем.
- 15 2. Устройство для чрескожного введения по п.1, отличающееся тем, что указанное по меньшей мере одно второе отделение, обеспечивающее дополнительное введение, содержит(ат) средство для электрофоретической доставки.
3. Устройство для чрескожного введения по п.1, отличающееся тем, что указанное по меньшей мере одно первое отделение и указанное по меньшей мере одно второе
- 20 отделение имеют по меньшей мере один общий элемент.
4. Устройство для чрескожного введения по п.1, отличающееся тем, что указанное по меньшей мере одно первое отделение и указанное по меньшей мере одно второе отделение выполнены с возможностью отделения друг от друга и/или могут быть наложены по отдельности.
- 25 5. Устройство для чрескожного введения по п.1, отличающееся тем, что форма никотина выбрана из свободного основания никотина, соли никотина, такой как тартрат, гидротартрат, цитрат, малеат или гидрохлорид, комплекса включения никотина, такого как комплекс с циклодекстрином, никотинового катионообменника, такого как никотин с полиакрилатом или никотин, связанный любой нековалентной связью, никотина, связанного
- 30 с цеолитами, никотина, связанного с целлюлозой, или никотина, связанного с микросферами крахмала, и их смесей.
6. Устройство для чрескожного введения по п.5, отличающееся тем, что формой никотина является свободное основание никотина.
7. Устройство для чрескожного введения по п.5 или 6, отличающееся тем, что
- 35 указанное по меньшей мере одно отделение, обеспечивающее базовое введение никотина, предназначено для доставки никотина в другой форме, нежели в указанном по меньшей мере одном отделении, обеспечивающем дополнительное введение никотина.
8. Устройство для чрескожного введения по п.1, отличающееся тем, что оно доставляет никотин в течение предварительно установленного периода времени, предпочтительно 12,
- 40 16, 24 или 48 ч.
9. Устройство по п.1, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит один или более стабилизаторов, предпочтительно выбранных из группы, состоящей из антиоксидантов, включая витамин Е, то есть токоферол, аскорбиновой кислоты, пиросульфата натрия, бутилированного гидрокситолуола (БГТ), бутилированного
- 45 гидроксанизола, эдетовой кислоты и эдетатных солей, и консервантов, включая лимонную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, уксусную кислоту, бензойную кислоту и сорбиновую кислоту, предпочтительно витамин Е и/или бутилированный гидрокситолуол (БГТ); и/или тем, что оно дополнительно содержит одно или более веществ, усиливающих чрескожное проникновение, предпочтительно
- 50 соединение, выбранное из группы, состоящей из спиртов, таких как спирты с короткой цепью, например этанол и тому подобное, жирные спирты с длинной цепью, например лауриловые спирты и тому подобное, и полиспирты, например пропиленгликоль, глицерин; амидов, таких как амиды с длинными алифатическими цепями или ароматические амиды,

подобные N,N-диэтил-мета-толуамиду; аминокислот; азона (azone) и азоновых соединений; незаменимых масел, то есть незаменимых масел или их компонентов, таких как 1-карвон, 1-ментон и тому подобное; жирных кислот и сложных эфиров жирных кислот, таких как олеиновая кислота, лауриновая кислота и тому подобное, дополнительных сложных эфиров жирных кислот, таких как изопропилмиристат, и различных сложных эфиров лауриновой кислоты и олеиновой кислоты; макроциклических соединений, таких как циклопентадеканон и циклодекстрины; фосфолипидных и фосфатных соединений, таких как фосфолипиды; 2-пирролидоновых соединений; разнородных соединений, подобных сульфоксидам, таким как диметилсульфоксиды, и простым эфирам жирных кислот, таким как Laureth-9 и полиоксилауриловый простой эфир; и/или тем, что оно дополнительно содержит одно или более веществ, снижающих реакции раздражения, предпочтительно витамин Е.

10. Устройство по п.1, отличающееся тем, что оно является окклюзионным.

11. Применение никотина для изготовления устройства для содействия прекращению курения, временному воздержанию от курения и/или снижению побуждения курить или иным способом использовать вещество, содержащее табак, и/или для лечения состояний, подходящих для лечения никотином, выбранных из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Крона, болезни Паркинсона, синдрома Туретта, неспецифического язвенного колита и контроля за массой тела после прекращения курения, где устройство представляет собой устройство по любому из пп.1-10.

12. Способ содействия прекращению курения, временному воздержанию от курения и/или снижению побуждения курить или иным способом использовать вещество, содержащее табак, и/или лечения состояний, подходящих для лечения никотином, выбранных из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Крона, болезни Паркинсона, синдрома Туретта, неспецифического язвенного колита и контроля за массой тела после прекращения курения, путем чрескожного введения никотина посредством устройства по любому из пп.1-10.

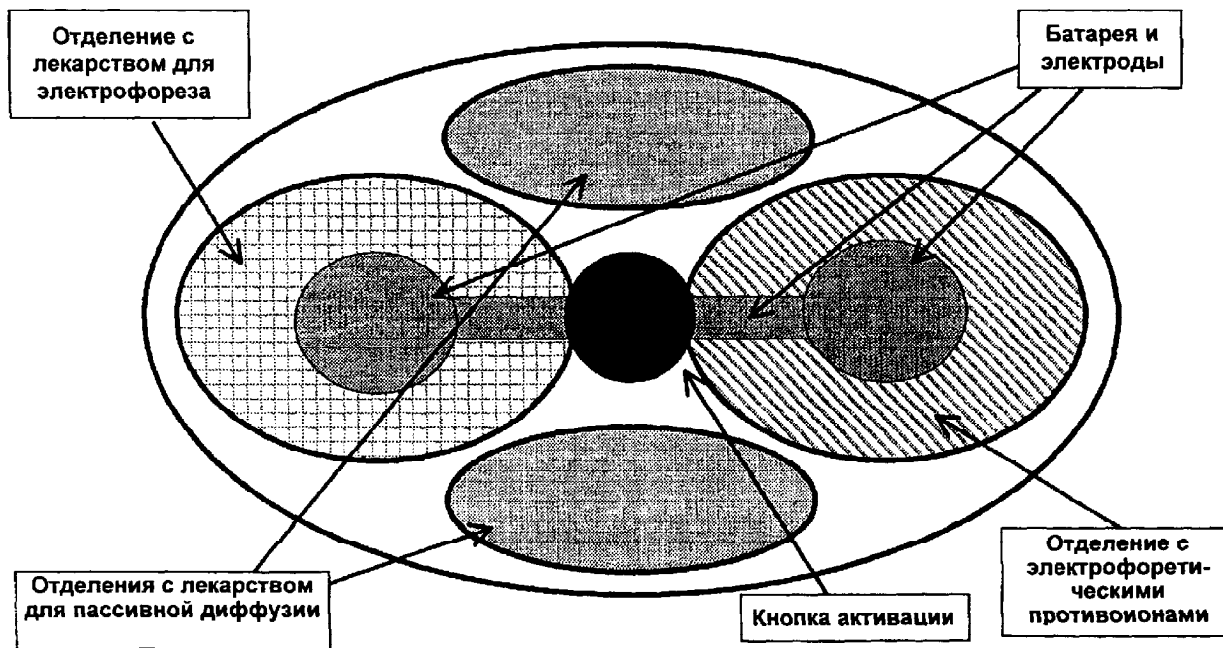
13. Способ содействия прекращению курения, временному воздержанию от курения и/или снижению побуждения курить или иным способом использовать вещество, содержащее табак, и/или лечения состояний, подходящих для лечения никотином, выбранных из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Крона, болезни Паркинсона, синдрома Туретта, неспецифического язвенного колита и контроля за массой тела после прекращения курения, путем чрескожного введения никотина посредством устройства по любому из пп.1-10 в комбинации со средствами, выбранными из спреев для рта, назальных спреев, чрескожных пластырей, устройств для ингаляции, лепешек, таблеток и из парентеральных способов, подкожных способов, внутривенных способов, ректальных способов, вагинальных способов и способов введения через слизистые оболочки, включая применение табака.

40

45

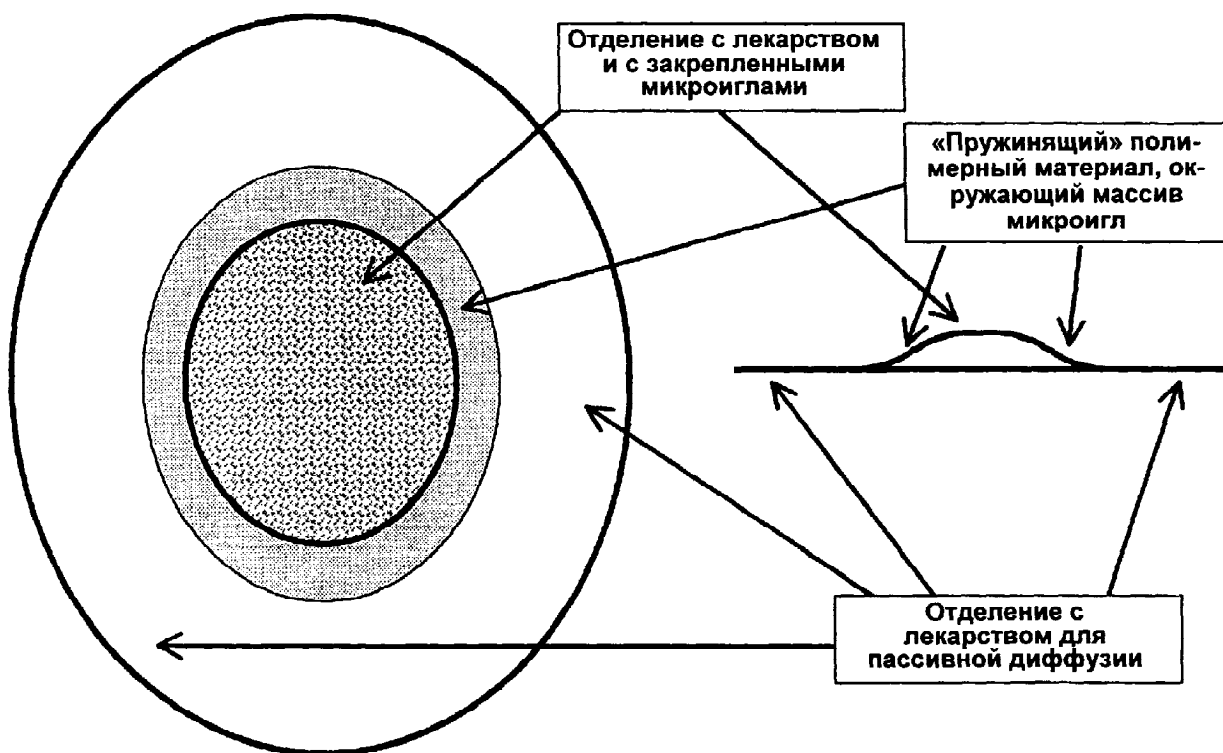
50

электрофорез + традиционный пластырь



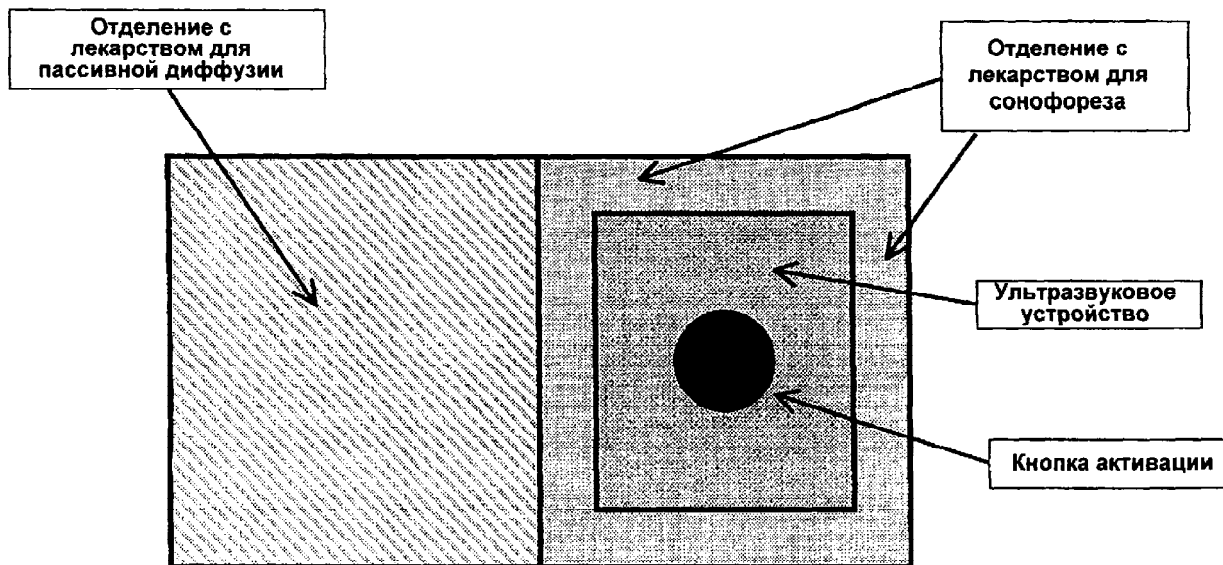
**Фиг. 1**

Массив микроигл + традиционный пластырь



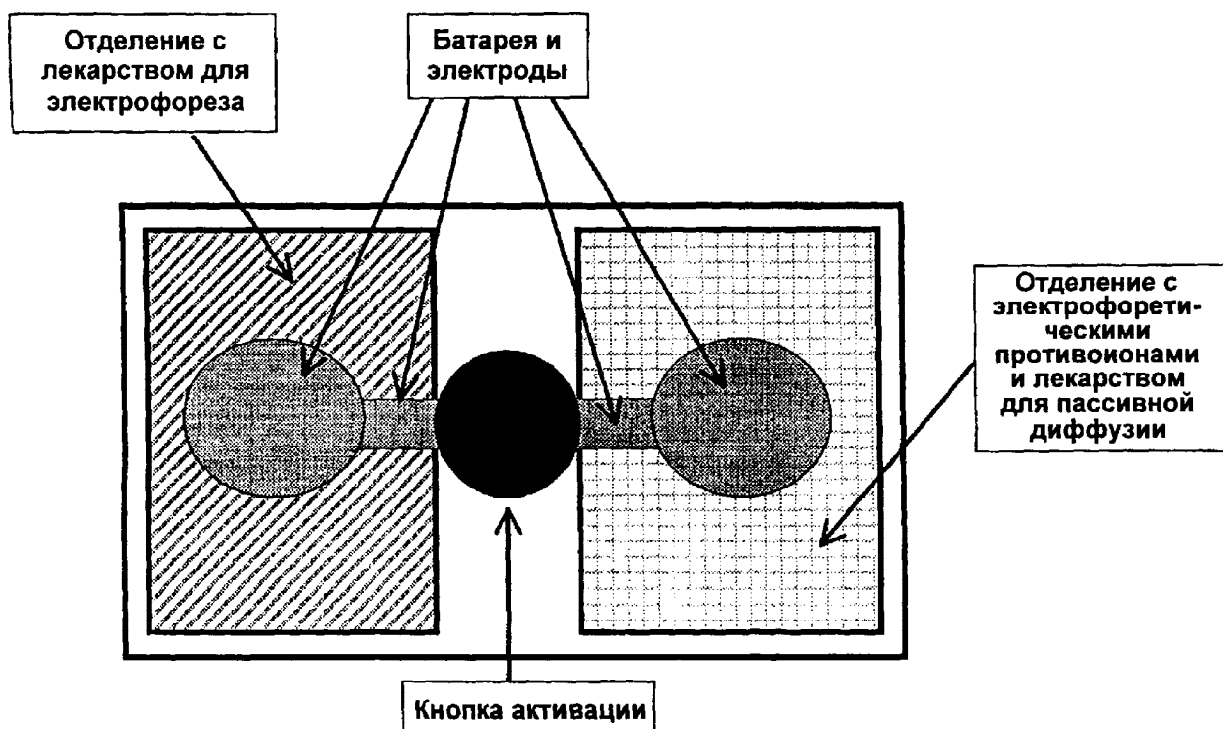
**Фиг. 2**

Сонофорез + традиционный пластырь



Фиг. 3

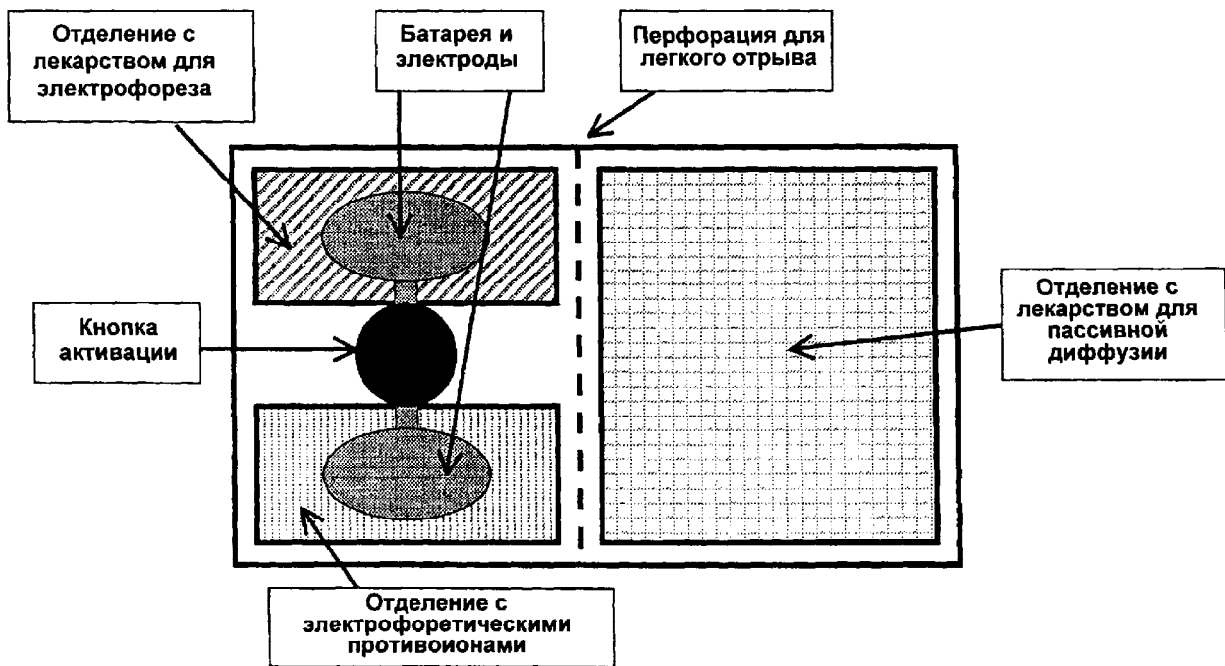
Электрофорез + диффузия лекарства из отделения с противоионами



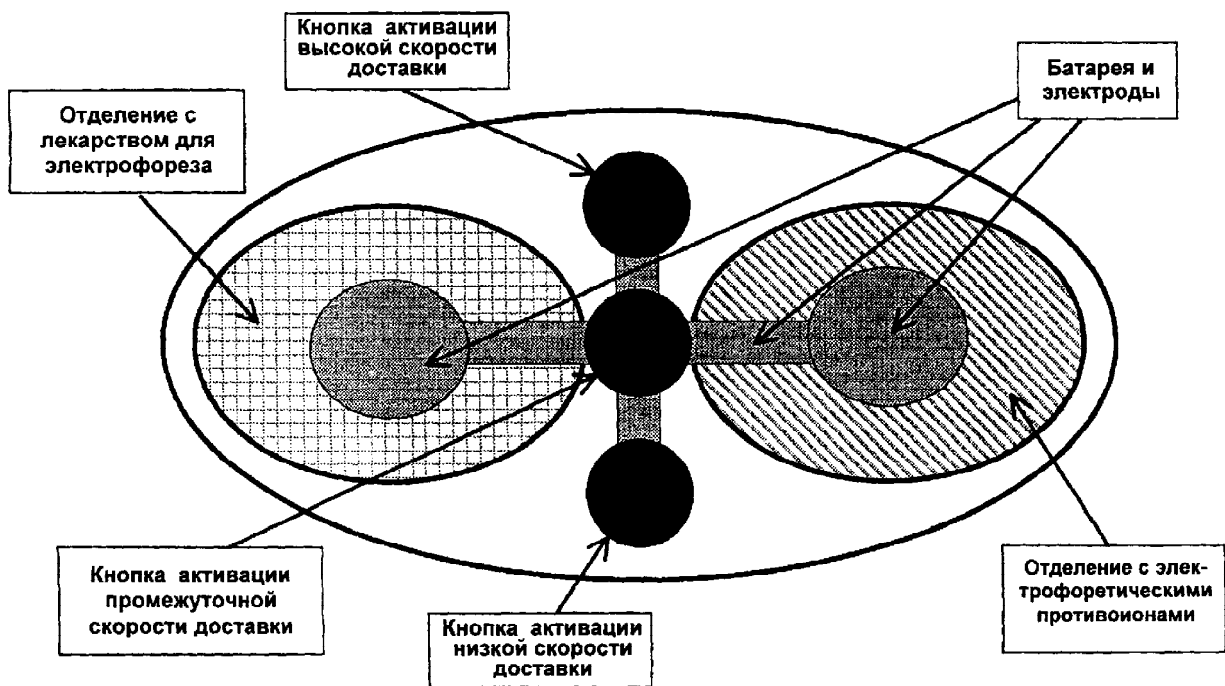
Фиг. 4



Электрофорез + традиционная система «отрывного» пластыря



**Фиг. 5**  
Многоуровневый электрофорез



**Фиг. 6**