

니코틴 패취제의 생물학적 동등성 평가

배준호 · 박은석 · 지상철*

성균관대학교 약학대학

Bioequivalence of Nicotine Patches

Joon-Ho BAE, Eun-Seok PARK and Sang-Cheol CHI*

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746 Korea

(Received August 11, 1997; accepted September 19, 1997)

Abstract – The bioequivalence of two nicotine patches was evaluated in 16 normal male volunteers (age 21~27 yrs) following single transdermal application. Test product was “Nicostop patch” made by Sam Yang Co. and reference product was “Nicotinell TTS patch” made by Korean Searle Ciba-Geigy Co. After nicotine patches were applied onto the inside of the forearm, blood was taken at predetermined time intervals and the nicotine concentration in plasma was determined with a sensitive GC method using NPD detector. AUC and C_{max} were calculated and statistically analyzed for the bioequivalence of the two products. The results showed that the differences in AUC and C_{max} between two products were 5.47% and 2.70%, respectively. The powers ($1-\beta$) for AUC and C_{max} were >90% and 88.76%, respectively. Detectable differences(Δ) and confidence intervals were all less than 20%. All of these parameters met the criteria of KFDA for bioequivalence, indicating that “Nicostop patch” is bioequivalent to “Nicotinell TTS patch”.

Keywords □ nicotine patch, bioequivalence, AUC, C_{max} , GC

흡연에 의하여 유발되는 증상은 사람에 따라 매우 다양하나 가장 지속적인 증후와 증상들은 과민, 불안, 졸리움, 두통, 식욕의 증가, 수면장애(불면증)와 위장관 장애이며 이들 증상의 동반에 따른 신체적 의존성이 유발되어 계속 흡연을 하게 된다(Benowitz, 1993).

흡연자의 금연을 돕기 위한 여러 가지 방법중 니코틴 대체 요법(nicotine replacement therapy)이 신체적 의존성을 최소화시키므로서 효율적인 방법으로 여겨지고 있으며 이와 관련하여 chewing nicotine gum 제제(Russell et al., 1980; MacArthur and Williams, 1976)가 현재 개발되어 금연보조제로 사용되고 있으나 이 제제는 구강점막 손상 및 혀, 입의 자극, 현기증 및 구토증상 발현 등의 부작용이 있으며(Moertel and Foss, 1958) 초회통과 효과를 나타내는 등의 결점을 안고 있다. 이에 생체이용률을 높이고, 오랜 시간 동안 약물의 유효혈중농도를 유지시키므로써 약물이 갖는 체내독성을 최소화하고, 환자의 복약순응성을 증진시키기 위한 방출조절형 제형에 대한 연구가 활발히 진행되어 경피흡수형 제제인 니코틴 TTS제제가 개발되었다(Mulligan et al., 1990; Kochak et al., 1992; Gorsline et al., 1992; Caspray et

al., 1991; Rose et al., 1990). 개발된 니코틴 TTS제제는 금연보조제로서 유용하게 사용되고 있는데, 니코틴 TTS제제를 사용하는 경우 placebo의 경우보다 3배이상의 절제효과를 나타내었다(Rose et al., 1990). (주)삼양사에서 “니코스탑 패취”이라는 상품명으로 니코틴 TTS 제제를 개발하였는 바 이의 판매를 위하여는 현재 “의약품등 제조업 및 제조품목허가 등 지침”, “의약품등의 안전성 유효성 심사에 관한 규정” 및 식품의약품안전본부 고시 “생물학적 동등성 시험 기준”에 의하여 기존에 제제학적으로 동등한 제품이 시판되고 있을 경우, 기존 제품을 대조로 하여 이 제제의 생물학적 동등성을 입증하여야 한다. 본 연구에서는 이 기준에 따라 (주)삼양사의 “니코스탑 패취”를 가지고 기존에 판매되고 있는 한국셀시바-가이(주)의 “니코틴엘 TTS 패취”에 대한 생물학적 동등성 시험을 수행하고자 하였으며 여기에 그 결과를 보고하고자 한다.

실험방법

시약 및 재료

실험에 사용된 시험약은 (주)삼양사에서 자가 제조한 니코스탑 패취(제조번호: SY0008, 제조일자: 1997. 1. 21), 대

* To whom correspondence should be addressed.

조약은 한국셀시바-가이(주)에서 기존에 판매하고 있는 니코틴엘TTS 패취(제조번호: 189100, 제조일자: 1996. 6)로서 니코틴을 시험약은 38 mg, 대조약은 35 mg을 함유하는 매트릭스 형태의 패취제이었다.

시험에 사용한 니코틴, 아나바신(Sigma Chemical Co.), HPLC급 아세토니트릴 및 메탄올(Mallinckrodt Baker Inc.) 등의 시약들은 구입한 후 더 이상 정제하지 않고 그대로 사용하였다. 기타 시약은 모두 특급 시약을 사용하였으며 물은 실험실에서 역삼투수를 정제하여 사용하였다.

피부투과 시험에는 micro-HPLC 시스템을 사용하였으며 이 시스템은 solvent delivery module(Microtech Scientific Co., Model Prodigix-4P), solvent mixer(Microtech Scientific Co., Model Dyna-Mix Plus), degasser(Microtech Scientific Co., Model ERC-3415), autosampler(Spectra System Co., Model AS3000), UV detector(Linear Instrument Corp., Model UV/VIS-205)로 구성되었다. 혈장중 니코틴 분석에는 NPD 검출기를 장착한 GC(Chrompack, Model CP 9001)을 사용하였다. 그 외 원심분리기(비전과학, Model VS-15000), 탁상형 원심분리기(비전과학, Model VS-5000), 왕복진탕기(제일과학, Model C-SGM) 등을 사용하였다.

피부투과실험

7주령의 웅성 hairless mouse를 경추 탈골한 후 대략 2.5 cm×2.5 cm 면적의 등쪽 피부를 떼어 낸 후 피부 밑에 붙어있는 피하 지방과 조직들을 피부가 상하지 않도록 조심스럽게 제거하였다. 척출 피부들은 사용전 -20℃에서 보관하였으며, 보관 기간은 1주일을 넘지 않도록 하였다.

피부투과시험에는 Franz diffusion cell을 사용하였으며 cell의 receptor phase와 접촉하는 피부 면적은 0.64 cm²이었으며, receptor phase의 부피는 5 ml이었다. Receptor compartment는 초산완충액과 물(1:9) 혼합액으로 채우고 온도는 32℃로 유지하였다.

각각의 니코틴 패취를 지름 약 1 cm의 원형으로 절단하여 skin에 얹고 이것을 donor와 receptor compartment 사이에 고정하고 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 24시간 후에 200 μ l의 receptor phase를 sampling port로부터 microsyringe를 사용하여 채취하였다. 채취된 양은 즉시 동량의 32℃의 초산완충액과 물(1:9) 혼합액으로 보충하였다. 각각의 실험은 4번 반복하였다.

검액중 니코틴을 정량하기 위하여 니코틴 250 mg을 초산완충액(pH 4.0)과 물(1:9) 혼합액 100 ml에 녹여 니코틴 저장용 원액(2.5 mg/ml)을 제조하였으며 이 니코틴 저장용 원액 적량을 초산완충액(pH 4.0)과 물(1:9) 혼합액으로 희석하여 니코틴 표준액(500, 200, 100, 50, 20, 10 μ g/ml)을 제조하였다. 이 용액들은 분석당일 제조하여 사용하였다.

표준액 및 검액중 니코틴의 함량은 HPLC로 분석한 후 피이크 면적을 구하여 표준액의 검량선을 작성하고 이로부터

피부투과량을 산출하였다. 표준액의 농도 범위에서 r>0.999의 좋은 직선성을 나타내었으며 각 표준 농도에 대하여 산출한 %CV는 모두 <5%이었다. 분석에 사용한 HPLC의 분석 조건으로 이동상은 초산완충액(pH 4.0):메탄올:물(10:55:35)의 혼합액이었으며 그 유속은 210 μ l/min이었다. 사용한 칼럼은 CAPCELLPAK C₁₈ (5 μ m particle size, 2×150 mm, Shiseido Co.)이었고 검출과장은 260 nm이었다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전본부 고시 "생물학적 동등성 시험 기준"에 따라 선정하였다. 즉, 성균관대학교 약학대학에 재학중인 20-30세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였으며 지원자는 이 시험에 대한 설명회를 참석한 후 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자중에서 선정하였다. 이와 같은 절차를 거쳐 이 시험의 피험자로 선정된 사람은 평균체중 67.3 kg의 21~27살(평균 24.1살)의 건강한 남성 지원자 16인이었으며 모두 시험 참여의 동의서를 받았다.

약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 16명의 피험자를 군당 8인씩 임의로 2군으로 나누고 제 I기에서 제 1군에는 대조약인 "니코틴엘TTS 패취"를, 제 2군에는 시험약인 "니코스탑 패취"를 투여하였고 제 II기에서 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1매로 하였다. 휴약기간은 생체이용률 실험에서 니코틴의 반감기가 α -phase에서 10분이내, β -phase에서 1~4 시간(평균 2시간)으로 보고되어 있어(Benowitz et al., 1991) 충분한 시간을 두고자 본 시험에서는 7일로 하였다.

피험자들 모두에게 IV catheter를 팔 정맥부위에 설치하고 PRN adapter를 연결하고 대조약 또는 시험약을 팔 안쪽에 부착하였다. 다음 각 피험자로부터 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 25, 26, 28 및 30시간째에 5 ml의 혈액을 채취하여 헤파린 처리를 한 혈액용 플라스틱 튜브에 넣고 천천히 흔들어 섞고 잠시 방치한 후 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 다음 혈장만을 취하여 에펜도프 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 70℃에서 분석시까지 보관하였다.

채혈이 끝난 후에는 채혈시에 있을 수 있는 오염에 의한 위해를 방지하기 위해 모든 피험자들에게 아목시실린 250 mg 캡셀을 투여하였다.

혈장중 니코틴 정량

혈장중 니코틴의 함량 분석은 이미 그 분석방법의 유효성이 평가되어 보고된 가스크로마토그래피법(GC)을 이용한 분석방법(Mulligan, et al, 1990)을 약간 수정하여 사용하였다.

Blank 혈장 900 μ l에 각 니코틴 표준용액(20, 50, 100, 200 ng/ml 이소옥탄) 100 μ l씩을 가하여 만든 혈장시료 또는 피험자들의 혈장 1.0 ml에 내부표준물질 표준용액(아나바신

1 $\mu\text{g/ml}$ 이소옥탄) 100 μl 를 가하고 진탕한 후 500 μl 의 5 N 수산화나트륨용액과 4 ml의 디클로로메탄을 가하고 왕복 진탕기에 넣고 30분 동안 흔들어 추출하고 1,500 rpm으로 15분 동안 원심분리시켰다. 다음 유기 용매층을 일회용 피펫으로 취하여 깨끗한 유리관으로 옮기고 질소기류하 상온에서 주의하면서 50 μl 까지 농축시켰다. 여기에 이소옥탄 50 μl 를 가하고 진탕한 후, 이를 다시 질소기류하 상온에서 50 μl 까지 농축시킨 후 이 최종 시료 용액중 4 μl 를 칼럼에 주입하였다.

분석에 사용한 GC의 분석조건으로는 칼럼은 HP-5(cross-linked 5% phenylmethyl siloxane, 30 m \times 0.32 mm \times 0.25 μm thickness coated)이었으며, 온도구배는 120 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3분간 유지시키고 120-160 $^{\circ}\text{C}$ 에서 분당 10 $^{\circ}\text{C}$ 씩 승온시키고, 160 $^{\circ}\text{C}$ 에서 5분간 유지시키고, 160-260 $^{\circ}\text{C}$ 에서 분당 50 $^{\circ}\text{C}$ 씩 승온시키고, 260 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4분간 유지시켰다. 가스의 유속은 헬륨은 1.5 ml/분, 수소는 4.0 ml/분, air는 70 ml/분, auxiliary gas(헬륨) 9 ml/분이었고 주사용적은 4 μl 이었다

니코틴과 내부표준물질의 피이크 높이비를 가지고 니코틴 표준용액을 이용하여 만든 혈장시료로부터 검량선을 구하고 이 검량선으로부터 피험자의 혈장 시료중 니코틴의 농도(ng/ml)를 산출하였다.

평가항목

니코틴 패취의 생물학적 동등성 여부는 식품의약품안전본부 고시의 기준에 준하여 평가하였다. 즉, 이 고시에는 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성 평가를 위한 비교항목으로 원칙적으로 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC), 최고혈중농도(C_{max}) 및 최고혈중농도 도달시간(T_{max}) 등으로 하게 되어 있으나, 약물이 흡수되어 혈중농도가 평형상태(steady-state plasma concentration)에 도달한 후부터는 제제를 떼어낼 때까지 이 혈중농도를 그대로 유지시켜 주는 패취제의 경우 이론상으로 생물학적 동등성 평가의 파라메타로서 T_{max} 의 비교는 중요하지 않다고 할 수 있다. 미국에서도 약효가 속효성이어야 하는 제제나 일회 사용하는 제제 등의 경우에는 T_{max} 를 비교하고 있으나 패취제나 지속성 제제의 경우에는 T_{max} 를 포함시키지 않고 있어 본 시험에서도 T_{max} 는 생물학적 동등성 평가 파라메타의 검토대상에서 제외시켰다.

AUC와 C_{max} 는 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램을 이용하여 분산분석(ANOVA)으로 처리하였다.

실험결과 및 고찰

피부투과실험

패취제에 있어 제제로부터 약물의 피부투과는 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 피부투과시험을 하여 시험약 및 대조약이 생물학적으로 동등한지를 추정하고자 하였

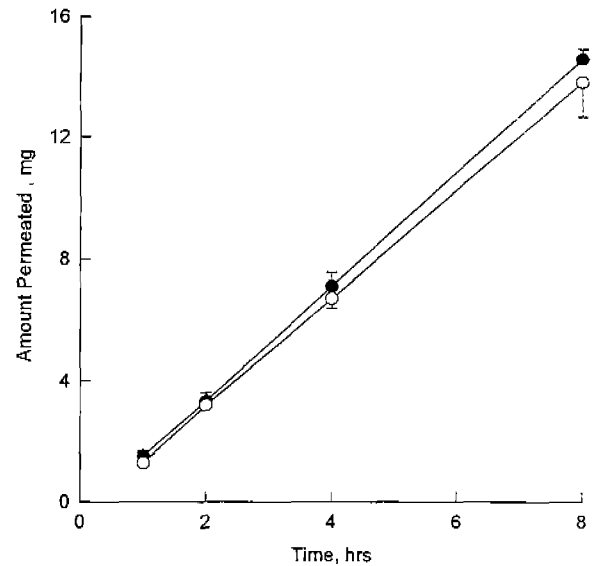


Fig. 1. Skin permeation profiles of nicotine through hairless mouse skin from Nicostop patch (●) and Nicotinell TTS patch (○).

다. 즉, 일단 패취제로부터 피부를 통하여 전신혈로 들어온 약물은 분포, 대사, 배설 등의 약물동력학적 양상이 동일할 것이므로 두 제제간의 피부투과도가 동일하면 생체이용률이 같다고 추론할 수 있으므로 피험자에 대한 제제 투여에 앞서 대조약과 시험약의 피부투과도를 비교하기 위하여 hairless mouse skin을 장착한 Franz diffusion cell을 사용하여 피부투과 시험을 하였다.

시험약 및 대조약의 각 시료 채취 시간에 따른 피부투과 양상은 Fig. 1과 같다. 이 그림에서와 같이 두 제제는 매우 유사한 피부투과 양상을 나타내었으며 이 피부투과양상들로부터 산출한 평형상태에서의 피부투과속도(flux)는 시험약인 "니코스타프 패취"가 $532.9 \pm 14.7 \mu\text{g/hr}$, 대조약인 "니코틴엘TTS 패취"가 $586.9 \pm 134.7 \mu\text{g/hr}$ 로서 유의수준 0.05에서 두 제제간에 차이가 없었다. 이와 같이 시험약과 대조약은 in vitro 시험인 피부투과 시험에서 동일한 피부투과도를 나타내어 이를 바탕으로 피험자에 대한 생물학적 동등성 시험을 진행하였다.

혈장중 니코틴 정량

본 시험방법과 같이 검체를 처리하여 GC로 분석하였을 때 얻어진 대표적인 크로마토그램은 Fig. 2와 같았으며, 이 크로마토그램에서 알 수 있듯이 니코틴과 내부표준물질의 피이크들은 혈장으로부터 유래된 피이크들로부터 잘 분리되었고 니코틴과 내부표준물질의 유지시간은 각각 8.3분과 11.2분이었다. 검량선은 2 ng/ml-20 ng/ml에서 좋은 직선성 ($r > 0.999$)을 나타내었으며 이 GC 방법의 유효성을 검토한 결과 각 표준농도에서 10%이하의 %CV를 나타내었다.

혈장중 니코틴 농도 추이

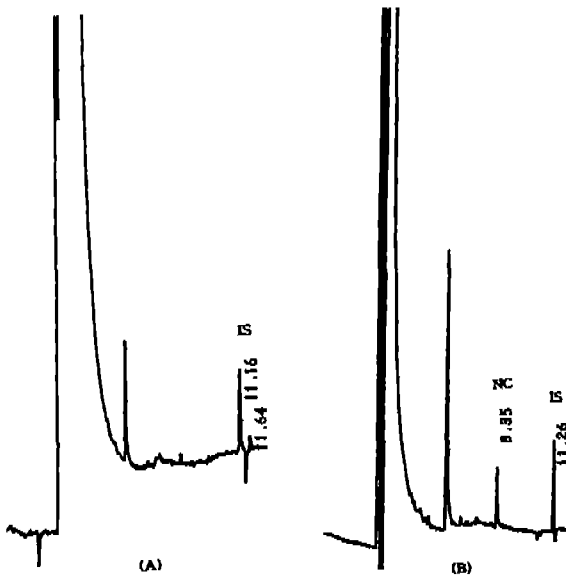


Fig. 2. Representative chromatograms of extract of blank human plasma (A) and plasma obtained from a volunteer (B). Key: NC; nicotine, IS; internal standard.

시험약과 대조약 각각 1매씩을 지원자 16명에게 경피투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻어진 니코틴의 평균농도는 Fig. 3과 같다. 또한 각 피험자에 있어서 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 이들 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 AUC와 C_{max} 값은 Table I에 나타내었다. 단, 각 피험자의 AUC 값은 약물투여 후 30시간까지의 각 피험자의 혈장중 약물농도-시간곡선들로부터 사다리꼴 공식에 의해 구한 수치이며 C_{max} 값은 약물투여후 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 가장 높이 올라간 혈장중 약물농도를

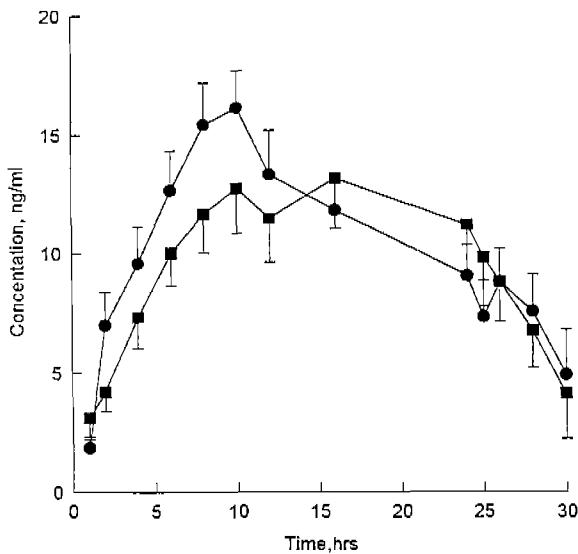


Fig. 3. Plasma concentration of nicotine after the transdermal application of Nicostop patch (●) and Nicotinell TTS patch (○) in 16 male volunteers (mean \pm S.E.).

Table I. C_{max} and AUC for each volunteer obtained after the transdermal application of Nicostop[®] and Nicotinell TTS[®] patch

Volunteer	Age (Year)	Weight (Kg)	Nicotinell TTS		Nicostop	
			C_{max} (ng/ml)	AUC (ng·hr/ml)	C_{max} (ng/ml)	AUC (ng·hr/ml)
A-1	24	80	31.65	340.06	28.60	359.36
A-2	26	66	14.74	195.05	17.89	286.28
A-3	21	75	24.70	383.81	14.68	237.52
A-4	22	62	14.50	288.73	22.09	297.38
A-5	27	67	32.77	479.87	27.60	480.17
A-6	22	70	5.79	97.27	8.40	136.33
A-7	26	58	21.52	281.99	21.50	351.31
A-8	23	58	21.85	327.51	19.19	291.81
B-1	24	78	10.31	184.85	12.97	235.68
B-2	26	63	10.14	175.42	18.54	291.67
B-3	24	62	21.03	465.89	27.83	450.19
B-4	22	61	33.95	608.06	40.37	501.25
B-5	26	68	23.76	318.77	23.05	337.56
B-6	24	67	15.06	242.08	15.09	265.95
B-7	24	82	13.52	164.95	21.37	284.31
B-8	27	60	28.92	447.09	23.78	462.36
Mean	24.1	67.8	20.26	312.59	21.43	329.32
(S.D.)	(1.9)	(7.8)	(8.69)	(138.21)	(7.53)	(100.75)

읽은 수치이다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC 값과 C_{max} 값으로부터 이들 파라메타에 분산분석하여 얻은 결과를 Table II에 나타내었다.

먼저 AUC에 대한 결과를 보면 유의수준=0.1의 구간 순서효과 검정에서 F비가 F분석표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 또한 대조약에 대한 두 약의 AUC 차이가 5.47%로 대조약과 시험약의 비교항목 평균치의 차이가 대조의 20%이내일 때 동등한 것으로 한다는 생물학적 동등성 시험 기준의 전제 조건을 만족하였다.

Table II. Statistical results of bioequivalence evaluation of nicotine patches

Parameters	Parameters	
	AUC	C_{max}
Difference	5.47%	2.70%
F value ^a	2.35	<0.01
Noncentrality (γ) ^b	3.32	3.02
Power (1- β) ^c	>90%	88.76%
Detectable difference (Δ) ^d	15.76%	17.30%
Confidence interval (δ) ^e	-5.14 \leq δ \leq 16.08	-8.96 \leq δ \leq 14.35

^a $\alpha=0.1$, $F_{0.1}(1, 14)=3.10$, ^b $\alpha=0.1$, $v=14$, ^c $\alpha=0.1$, $\Delta=0.2$, ^d $\alpha=0.1$, $1-\beta=0.8$, ^e $\alpha=0.1$.

유의수준=0.1, 자유도(v)=14에서 산출한 비심도는 3.32이었으며 이를 가지고 유의수준=0.1, 최소검출차(Δ)=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 t검정의 검출력과 비심도(γ) 수치로부터 계산한 결과 90%이상이었으며, 유의수준=0.1, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 15.76%로 나타나, 각각 80%이상과 20%이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한 AUC 차이의 신뢰한계(δ)는 유의수준=0.1에서 $-5.14 \leq \delta \leq 16.08$ 로서 20%이내에 들어 바람직한 것으로 나타났다. 따라서 두 약은 평가항목 AUC에 있어 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

C_{max} 에 대하여도 유의수준=0.1의 구간 순서효과 검정에서 F비가 F분석표의 한계값보다 작아 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다. 또한 대조약에 대한 두 약의 C_{max} 차이가 2.70%로 대조약과 시험약의 비교항목 평균치의 차이가 대조의 20%이내일 때 동등한 것으로 한다는 생물학적 동등성 시험 기준의 전제 조건을 만족하였다.

유의수준=0.1, 자유도=14에서 산출한 비심도는 3.02이었으며 이를 가지고 유의수준=0.1, 최소검출차=0.2를 검출하기 위한 검출력을 양측 t검정의 검출력과 비심도 수치로부터 계산한 결과 88.76%이었으며, 유의수준=0.1, 검출력=0.8의 조건에서 최소검출차를 계산한 결과 17.30%로 나타나, 각각 80%이상과 20%이하이어야 한다고 하는 생물학적 동등성 시험 기준을 만족하였다. 또한 두 약의 C_{max} 차이의 신뢰한계는 유의수준=0.1에서 $-8.96 \leq \delta \leq 14.35$ 로서 20%이내에 들어 바람직한 것으로 나타났다. 따라서 두 약은 평가항목 C_{max} 에 있어 생물학적으로 동등함을 알 수 있었다.

이상의 시험결과를 종합해 볼때 시험약인 "니코스탑 패취"는 대조약인 "니코틴엘TTS 패취"에 대하여 생물학적으로 동등하다고 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 과학기술처의 중간핵심기술개발사업의 지원

을 받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Benowitz, N. L., Jacob III, P., Densro, C. and Jenkins, R. (1991). Stable isotope studies of nicotine kinetics and bio-availability *Clin. Pharmacol. Ther.* **49**, 270-277.
- Benowitz, N. L. (1993). Nicotine replacement therapy, what has been accomplished-can we do better? *Drugs* **45**, 157-170.
- Caspray, S., Keller-Stanislawski, B., Hurber, T. and Merz, P.-G. (1991). Pharmacokinetics of nicotine after application of a 30 cm² nicotine patch under steady-state conditions. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **29**, 92-95.
- Gorsline, J., Okerholm, R. A., Rolf, C. N., Moss, C. D. and Hwang, S. S. (1992). Comparison of plasma nicotine concentration after application of nicoderm (Nicotine transdermal system) to different skin sites. *J. Clin. Pharmacol.* **32**, 576-581.
- Kochak, G. M., Sun, J. X., Choi, R. L. and Piraino, A. J. (1992). Pharmacokinetic disposition of multiple-dose transdermal nicotine in healthy adult smokers. *Pharm. Res.* **9**, 1451-1455.
- MacArthur, D. R. and Williams, G. W. (1976). Nicotine gum in smoking cessation. *Pharm. J. Jan.*, 45-46.
- Moertel, C. G. and Foss, E. L. (1958). Multicenteric carcinomas of the oral cavity. *Surg. Gynec. Obstet.* **106**, 652-654.
- Mulligan, J. G., Masterson, J. G., Devane, J. G. and Kelly, J. G. (1990). Clinical and pharmacokinetic properties of a transdermal nicotine patch. *Clin. Pharmacol. Ther.* **47**, 331-337.
- Rose, J. E., Levin, E. D., Behm, F. M., Adivi, C. and Schur, C. (1990). Transdermal nicotine facilitates smoking cessation. *Clin. Pharmacol. Ther.* **47**, 323-330.
- Russel, M. A. H., Raw, M. and Jarvis, J. (1980). Clinical use of nicotine chewing gum. *Br. Med. J.* **280**, 1559-1602.