

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045857**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.11

(21) Номер заявки
202292096

(22) Дата подачи заявки
2021.01.14

(51) Int. Cl. *A61K 9/68* (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)

(54) **НИКОТИНОВАЯ ЖЕВАТЕЛЬНАЯ РЕЗИНКА И СПОСОБ ЕЁ ИЗГОТОВЛЕНИЯ
(ВАРИАНТЫ), А ТАКЖЕ ЕЁ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **2050026-0**

(32) **2020.01.15**

(33) **SE**

(43) **2022.09.27**

(86) **PCT/EP2021/050698**

(87) **WO 2021/144365 2021.07.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МАКНИЛ АБ (SE)

(72) Изобретатель:
**Линделл Катарина, Тюрессон
Кристина, Нильгард Джилл, Эдман
Мартин (SE)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) **WO-A2-2006124366
WO-A1-2009080020
WO-A2-2009141321**

(57) Изобретение направлено на никотиновую жевательную резинку и способ её изготовления (варианты). Никотиновая жевательная резинка по изобретению обеспечивает немедленное высвобождение и усвоение никотина из наружного слоя/участка резинки, а также пролонгированное высвобождение и усвоение никотина из сердцевины резинки. Также настоящее изобретение направлено на применение указанной никотиновой жевательной резинки для лечения человека, страдающего от пристрастия к табаку и/или зависимостью от электронного средства доставки никотина.

B1

045857

045857

B1

Область применения изобретения

Это изобретение относится к никотиновой жевательной резинке, обеспечивающей немедленное высвобождение и усвоение никотина и пролонгированное высвобождение и усвоение никотина, а также представлено описание подходящих способов изготовления таких составов жевательных резинок и применение указанной жевательной резинки для лечения человека, страдающего от пристрастия к табаку и/или зависимостью от электронного средства доставки никотина.

Предпосылки создания изобретения

В соответствии с данными ВОЗ около шести миллионов человек погибают каждый год от заболеваний, связанных с курением, даже несмотря на то, что на рынке имеются продукты (лекарственные средства), помогающие курильщику бросить курить; например, такие продукты, как никотинсодержащие жевательные резинки, пастилки, спреи и трансдермальные пластыри.

Стандартным способом получения никотиновой жевательной резинки является создание комплекса никотина с катионообменной смолой и добавление этого комплекса в состав жевательной резинки.

Такие жевательные резинки доступны на рынке уже много лет и продаются, например, под торговой маркой Nicorette®. Однако существуют потребители, которые ищут никотиновые продукты (лекарственные средства), которые могли бы обеспечивать более быстрое уменьшение тяги к курению, ближе к уменьшению тяги к курению сигарет, и, таким образом, все еще существует возможность разработки новой никотиновой жевательной резинки, которая могла бы удовлетворить эту группу людей, использующую табак и/или электронные средства доставки никотина.

Одним из представленных на рынке продуктов, обеспечивающих быстрое уменьшение тяги к курению, является Nicorette™ QuickMist™, который представляет собой спрей для полости рта, предназначенный для нанесения на слизистую оболочку, из которой соединение никотина легко всасывается в кровоток для обеспечения быстрого уменьшения тяги к курению.

В WO 2006124366 описана жевательная резинка, содержащая, по меньшей мере, никотиновую смолу в сердцевине, при этом по меньшей мере одно внутреннее покрытие из полимерной пленки, нанесенное на неё, и по меньшей мере одно внешнее твердое покрытие. Сформированная жевательная резинка обладает длительным действием ароматизаторов и обеспечивает замедленное высвобождение никотина при жевании субъектами жевательной резинки.

В WO 2010044736 раскрывается многопорционная лекарственная форма для рассасывания, в которой по меньшей мере одна порция быстро распадается и по меньшей мере одна порция медленно распадается, при этом ничего не упоминается о жевательной резинке. Существуют длинные перечни активных фармацевтических агентов, которые могут быть подходящими, и перечни заболеваний.

Проблема, которая должна быть решена посредством этого изобретения, заключается в получении продукта, который может обеспечить быстрое усваивание никотина, а также пролонгированное высвобождение никотина, чтобы помочь человеку бросить курить. Чтобы иметь возможность достижения такого действия, важно включать никотин, а также буфер в формате, который приведет к быстрому усваиванию никотина, в дополнение к характеристикам продолжительного/пролонгированного высвобождения, которые уже, как правило, применяются для содержащих никотин медицинских жевательных резинок.

Однако существуют потребители, которые могли бы иметь лечебно-профилактический эффект от продуктов, которые могли бы обеспечивать как быстрое, так и более продолжительное уменьшение тяги к курению в составе одного и того же продукта.

Изложение сущности изобретения

Авторы изобретения изучали возможность создания жевательной резинки, провоцирующей немедленное, а также пролонгированное высвобождение и усваивание никотина, которая при этом имела бы хорошую вкусовую привлекательность. Чтобы обеспечить немедленное высвобождение и усваивание никотина из готовой жевательной резинки, подход изобретателей заключался в применении никотина в более доступной форме соли никотина, например, никотина битартрата или никотина дитартрата дигидрата, содержащейся по меньшей мере в одном наружном участке/слое, наплавленном на наружную сторону никотиновой жевательной резинки с твердым покрытием.

РКа для никотина составляет приблизительно 7,8. Хорошо известно, что никотин в незаряженной форме (в форме свободного основания) может легче и быстрее проникать в биологические мембраны, например, слизистую оболочку полости рта, для того, чтобы получить быстрое системное поглощение по сравнению с никотином в его положительно заряженной кислотной форме.

Таким образом, если кислая лекарственная соль, например, битартрат никотина, входит в состав продукта, то продукт также содержит некоторое количество легкодоступного(ых) и быстро высвобождаемого(ых) буфера(ов), который(е) также присутствует(ют) снаружи никотиновой жевательной резинки с твердым покрытием. Этот(и) буферы(ы) может(гут) быстро и на короткое время увеличивать pH растворителя (в данном случае слюны) для того, чтобы преобразовать никотин в форму его свободного основания, что приведет к относительно более быстрому всасыванию никотина, присутствующего по меньшей мере в одном участке/слое снаружи сердцевины жевательной резинки с твердым покрытием.

Среднее значение рН слюны человека, как правило, составляет около 6-7,5.

Посредством выбора и добавления некоторого(ых) легко и быстро высвобождаемого(ых) буфера(ов) в части снаружи сердцевины жевательной резинки может быть достигнуто быстрое повышение уровня рН слюны приблизительно на одну единицу рН, превышающее рКа никотина (таким образом, в диапазоне при рН 9 или выше). Это приведет к тому, что приблизительно 90% никотина по меньшей мере в одном участке/слое будут преобразованы в форму его свободного основания после разрушения и растворения по меньшей мере одного участка/слоя в слюне для легкого поглощения системным кровотоком, чтобы обеспечить более быстрое уменьшение тяги к курению.

Форма свободного основания никотина не подходит для непосредственного приготовления полутвердых или твердых лекарственных форм, поскольку форма основания никотина находится в форме высоколетучей жидкости при нормальных условиях.

Для обеспечения кратковременного и подходящего увеличения рН выгодно использовать буферную систему, например, один или более различных буферов (буферных видов). Как правило, буферные системы не имеют хорошего вкуса, поэтому их необходимо тщательно выбирать и маскировать их вкус, например, подсластителями и ароматизаторами. Кроме того, буферная способность одного буфера (буферного вида) может быть недостаточной.

Для обеспечения пролонгированного высвобождения никотина из сердцевины никотиновой жевательной резинки подходит использование никотина, связанного со смолой, например, никотинового полакрилекса. Никотиновый полакрилекс, как правило, используется в медицинских жевательных резинках, доступных на рынке. Такая медицинская жевательная резинка обеспечит пролонгированное высвобождение в течение некоторого времени до около 20-45 мин в зависимости от использования. Однако высвобождение и усвоение из этих жевательных резинок в течение первых 5-10 мин использования в некоторой степени ограничено.

Никотиновая жевательная резинка по изобретению обеспечивает новые признаки в одном и том же продукте по сравнению с другими доступными в настоящее время в продаже лекарственными никотиновыми продуктами.

Никотиновая жевательная резинка также может стать привлекательным продуктом для потребителей или пациентов, которые предпочитают формат никотиновых жевательных резинок как таковой.

В первом аспекте это изобретение относится к никотиновой жевательной резинке, содержащей:

- i) сердцевину резинки, содержащую никотин,
- ii) пленочное покрытие на основе полимера, содержащее по меньшей мере один ароматизатор и по меньшей мере один подсластитель, нанесенное на сердцевину жевательной резинки,
- iii) по меньшей мере одно твердое покрытие на основе полиола, нанесенное на пленочное покрытие жевательной резинки, содержащее по меньшей мере один сахароспирт или смеси сахароспиртов,
- iv) по меньшей мере один участок/слой, наплавленный на наружную сторону твердого покрытия на основе полиола, при этом указанный участок/слой содержит никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов,
- v) по меньшей мере один участок/слой, наплавленный на наружную сторону твердого покрытия на основе полиола, при этом указанный участок/слой содержит один или более буферов в количестве от около 3 до около 7,5 мг и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, и при этом высвобождение никотина по меньшей мере из одного наружного участка/слоя (iv) является немедленным, а высвобождение никотина из сердцевины (i) является пролонгированным и при этом буфер(ы) (v), расположенный(ые) снаружи резинки с твердым покрытием, способствует(ют) быстрому усвоению никотина из (iv) через слизистую оболочку полости рта и при этом один или более буферов выбран(ы) из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, основания трометамола (трис-основания) или соответствующей конъюгированной кислоты трометамола, такой как гидрохлорида трометамола (трис-НСI), гидроортофосфата натрия, или их смесей.

Во втором аспекте изобретение относится к никотиновой жевательной резинке, содержащей:

- i) сердцевину резинки, содержащую никотин,
- ii) по меньшей мере одно пленочное покрытие, нанесенное на сердцевину резинки, содержащее по меньшей мере два буфера и по меньшей мере один пленкообразующий полимер,
- iii) по меньшей мере одно твердое покрытие на основе полиола, нанесенное по меньшей мере на одно пленочное покрытие, при этом твердое покрытие на основе полиола содержит по меньшей мере один сахароспирт или смеси сахароспиртов,
- iv) по меньшей мере один участок/слой, наплавленный на наружную сторону твердого покрытия на основе полиола, при этом указанный участок/слой содержит никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, и при этом высвобождение никотина из наружного участка/слоя (iv) является немедленным, а высвобождение никотина из сердцевины (i) является пролонгированным и при этом буферы (ii) в по меньшей мере одном пленочном покрытии, расположенном снаружи сердцевины, способствуют быстрому усвоению никотина из (iv) через слизистую оболочку полости рта и при этом один или более буферов выбран(ы) из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, основания трометамола (трис-основания) или соответствующей конъюгированной кислоты трометамола,

такой как гидрохлорида триметанола (трис-HCl), гидроортофосфата натрия, или их смесей.

В другом аспекте, изобретение относится к способу изготовления жевательной резинки, включающему стадии:

- i) получения сердцевин жевательной резинки, содержащей никотин,
- ii) получения состава пленочного покрытия на основе полимера, содержащего по меньшей мере один ароматизатор и по меньшей мере один подсластитель,
- iii) нанесения на сердцевину жевательной резинки пленочного состава на основе полимера,
- iv) получения жевательной резинки с пленочным покрытием на основе полимера,
- v) получения состава твердого покрытия на основе полиола, содержащего по меньшей мере один сахароспирт или смеси сахароспиртов,
- vi) нанесения на указанную жевательную резинку указанного состава твердого покрытия на основе полиола,
- vii) получения жевательной резинки с твердым покрытием на основе полиола,
- viii) получения композиции, содержащей никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов,
- ix) наплавления указанной композиции из viii) на наружную сторону жевательной резинки с твердым покрытием в виде по меньшей мере одного участка/слоя с получением жевательной резинки с твердым покрытием с по меньшей мере одним участком/слоем, содержащим никотиновую соль,
- x) получения композиции, содержащей один или более буферов в количестве от около 3 до около 7,5 мг и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов,
- xi) наплавления указанной композиции из x) на наружную сторону жевательной резинки с твердым покрытием в виде по меньшей мере одного участка/слоя и
- xii) получения никотиновой жевательной резинки с твердым покрытием по меньшей мере с одним участком/слоем, содержащим один или более буферов, и при этом высвобождение никотина по меньшей мере из одного наружного участка/слоя (ix) является немедленным, а высвобождение никотина из сердцевин (i) является пролонгированным и при этом один или более буферов по меньшей мере в одном пленочном покрытии (xi), расположенные снаружи резинки с твердым покрытием, способствуют быстрому усвоению никотина через слизистую оболочку полости рта (см., например, фиг. 1).

В другом аспекте, изобретение относится к способу изготовления жевательной резинки, включающему стадии:

- i) получения сердцевин жевательной резинки, содержащей никотин,
- ii) получения состава пленочного покрытия на основе полимера, содержащего по меньшей мере два буфера, по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один ароматизатор,
- iii) нанесения на указанную сердцевину жевательной резинки указанного состава пленочного покрытия на основе полимера,
- iv) получения жевательной резинки с пленочным покрытием, содержащей по меньшей мере два буфера, по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один ароматизатор,
- v) получения состава твердого покрытия на основе полиола, содержащего по меньшей мере один сахароспирт или смеси сахароспиртов,
- vi) нанесения на указанную жевательную резинку с пленочным покрытием указанного состава твердого покрытия на основе полиола,
- vii) получения жевательной резинки с твердым покрытием,
- viii) получения состава, содержащего никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов,
- ix) наплавления указанной композиции из viii) на наружную часть жевательной резинки с твердым покрытием в виде по меньшей мере одного участка/слоя, x. получения никотиновой жевательной резинки с твердым покрытием с по меньшей мере одним участком/слоем, содержащим никотиновую соль, и при этом высвобождение никотина из наружного участка/слоя (ix) является немедленным, а высвобождение никотина из сердцевин (i) является пролонгированным и при этом по меньшей мере два буфера в пленочном покрытии (iv), расположенные снаружи сердцевин резинки, способствуют быстрому усвоению никотина через слизистую оболочку полости рта (см., например, фиг. 2).

В другом аспекте изобретение относится к способу изготовления жевательной резинки, включающему стадии:

- i) получения сердцевин жевательной резинки, содержащей никотин,
- ii) получения состава пленки на основе полимера, содержащего по меньшей мере два буфера,
- iii) нанесения на указанную сердцевину жевательной резинки указанного пленочного состава на основе полимера,
- iv) получения жевательной резинки с пленочным покрытием, причем пленочное покрытие содержит по меньшей мере два буфера,
- v) получения состава пленки на основе полимера, содержащего по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один ароматизатор,
- vi) нанесения на указанную жевательную резинку указанного пленочного состава на основе поли-

мера,

- vii) получения жевательной резинки, покрытой пленочным покрытием на основе полимера;
- viii) получения состава твердого покрытия на основе полиола, содержащего по меньшей мере один сахароспирт или смеси сахароспиртов,
- ix) нанесения на указанную жевательную резинку с пленочным покрытием указанного состава твердого покрытия на основе полиола,
- x) получения жевательной резинки с твердым покрытием,
- xi) получения композиции, содержащей никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов,
- xii) наплавления указанной композиции из xi) на наружную сторону жевательной резинки с твердым покрытием в виде по меньшей мере одного участка/слоя с получением жевательной резинки с твердым покрытием с по меньшей мере одним участком/слоем, содержащим никотиновую соль,
- xiii) получения никотиновой жевательной резинки с твердым покрытием, при этом высвобождение никотина из наружного участка/слоя (xii) является немедленным, а высвобождение никотина из сердцевин (i) является пролонгированным и при этом по меньшей мере два буфера (iv) в пленочном покрытии, расположенные снаружи сердцевин резинки, способствуют быстрому усвоению никотина через слизистую оболочку полости рта (см., например, фиг. 3).

Описанные выше стадии могут быть в любом порядке. В одном примере стадия получения состава пленки на основе полимера, содержащего по меньшей мере два буфера, по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один ароматизатор, заменяет две стадии: получения по меньшей мере одного буфера в одном составе пленки на основе полимера на одной стадии и получения по меньшей мере одного подсластителя и по меньшей мере одного ароматизатора в одном составе пленки на основе полимера на другой стадии.

В конечном аспекте изобретение относится к применению описанных выше жевательных резинок для лечения человека, страдающего от пристрастия к табаку и/или зависимостью от электронного средства доставки никотина, т.е. для того, чтобы помочь человеку отказаться от курения, вейпинга, употребления "снуса" или жевательного табака.

Краткое описание графических материалов

На чертежах отсутствует масштабирование и они предназначены для иллюстрации изобретения.

На фиг. 1 проиллюстрирован один вариант осуществления никотиновой жевательной резинки в соответствии с изобретением.

На фиг. 2 проиллюстрирован один вариант осуществления никотиновой жевательной резинки в соответствии с изобретением.

На фиг. 3 проиллюстрирован один вариант осуществления никотиновой жевательной резинки в соответствии с изобретением.

Подробное описание вариантов осуществления изобретения

Определения

В контексте настоящей заявки и изобретения применяются приведенные ниже определения.

Термин "никотин" относится к количеству (мг) никотина в любой форме соли или никотина, связанного с любым носителем, в пересчете на количество соответствующего свободного основания.

Термин "сердцевина или сердцевина резинки" предназначен для обозначения системы доставки на основе жевательной резинки, используемой для переноса основы резинки, подсластителей, ароматизаторов, наполнителей и любых других веществ при жевании жевательной резинки и надувной жевательной резинки. Она обеспечивает все основные структурные и жевательные свойства резинки.

Термин "участок/слой" предназначен для обозначения части, которая наплавлена на или прикреплена к наружной части жевательной резинки с твердым покрытием в любом месте. Он может быть любой формы, включая круглый участок (точечный элемент), квадратный участок, конический участок, треугольный и т.д. Указанный участок может быть представлена в виде товарного знака, а также может иметь цвет. Указанный участок также может представлять собой слой, присутствующий снаружи твердого покрытия резинки, например 40% поверхности резинки для одного слоя, например, с одной стороны, или на обеих сторонах резинки.

Термин "буфер(ы)" относится к двум различным видам буферных форм, также дифференцируя соответствующую кислотно-щелочную пару буферной системы.

В контексте данного документа термин "с пролонгированным высвобождением" ("ПВ") относится к составам, которые характеризуются высвобождением никотина, присутствующего в сердцевине жевательной резинки, в течение длительного периода жевания, как правило, в течение 20-45 мин при жевании (использовании) потребителем или пациентом жевательной резинки. Профиль высвобождения можно оценивать посредством растворения *in vitro* с использованием методик, известных специалистам в данной области техники (Европейская фармакопея 9.0, общие главы, способ анализа, 2.9.25 "Растворение для содержащих лекарственное средство жевательных резинок, аппарат В").

В контексте данного документа термин "немедленное высвобождение" ("НВ") предназначен для обозначения высвобождения никотина, содержащегося в участке(ах)/слое(ях) на основе полиола (сахара-

роспирта) на наружной стороне жевательной резинки с твердым покрытием, предназначенном(ых) для быстрого всасывания через слизистую оболочку рта. Скорость высвобождения никотина не продлевается посредством матрицы контролируемого высвобождения или других подобных средств, но зависит от распадаемости и растворения участка(ов)/слоя(ев) или пленочных покрытий и растворимости в воде полиола и соли никотина. Как описано в данном документе, компонент "немедленного высвобождения" высвобождается вскоре после распада и растворения сахароспирта и никотиновой смеси (в слюне), что происходит вскоре после введения жевательной резинки и начала жевания.

Количество никотина, присутствующего в сердцевине жевательной резинки, рассчитывают и чаще всего выражают как количество соответствующей формы свободного основания никотина.

Предполагается, что термин "наплавленный на" в контексте данной заявки является взаимозаменяемым с "прикрепленным к", "сплавленным с", "приклеенным к", "осажденным на", "нанесенным на", "прилипшим к" или "расплавленным на", или "напечатанным на".

Жевательная резинка

В одном варианте осуществления изобретение относится к никотиновой жевательной резинке, содержащей:

- i) сердцевину резинки, содержащую никотин,
- ii) пленочное покрытие на основе полимера, содержащее по меньшей мере один ароматизатор и по меньшей мере один подсластитель, нанесенное на сердцевину жевательной резинки,
- iii) по меньшей мере одно твердое покрытие на основе полиола, нанесенное на пленочное покрытие жевательной резинки, содержащее по меньшей мере один сахароспирт или смеси сахароспиртов,
- iv) по меньшей мере один участок/слой, наплавленный на наружную сторону твердого покрытия на основе полиола, при этом указанный участок/слой содержит никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов,
- v) по меньшей мере один участок/слой, наплавленный на наружную сторону твердого покрытия на основе полиола, при этом указанный участок/слой содержит один или более буферов в количестве от около 3 до около 7,5 мг и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, и при этом высвобождение никотина из наружного участка/слоя (iv) является немедленным, а высвобождение никотина из сердцевины (i) является пролонгированным и при этом буфер(ы) (v), расположенный(ые) снаружи сердцевины жевательной резинки с твердым покрытием, способствует(ют) быстрому усвоению никотина из (iv) через слизистую оболочку полости рта (см., например, фиг. 1) и при этом один или более буферов выбран(ы) из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, основания трометамола (трис-основания) или соответствующей конъюгированной кислоты трометамола, такой как гидрохлорида трометамола (трис-НСI), гидроортофосфата натрия, или их смесей.

Сахароспирт, присутствующий в участке(ах) или слое(ях) на основе полиола снаружи твердого покрытия, содержит эритрит.

В другом варианте осуществления изобретение относится к никотиновой жевательной резинке, содержащей:

- i) сердцевину резинки, содержащую никотин,
- ii) по меньшей мере одно пленочное покрытие, нанесенное на сердцевину резинки, содержащее по меньшей мере два буфера и по меньшей мере один пленкообразующий полимер,
- iii) по меньшей мере одно твердое покрытие на основе полиола, нанесенное по меньшей мере на одно пленочное покрытие, при этом твердое покрытие на основе полиола содержит по меньшей мере один сахароспирт или смеси сахароспиртов,
- iv) по меньшей мере один участок/слой, наплавленный на наружную сторону твердого покрытия на основе полиола, при этом указанный участок/слой содержит никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, и при этом высвобождение никотина из наружного участка/слоя (iv) является немедленным, а высвобождение никотина из сердцевины (i) резинки является пролонгированным и при этом буферы (ii), расположенные в по меньшей мере одном пленочном покрытии снаружи сердцевины резинки, способствуют быстрому усвоению никотина из (iv) через слизистую оболочку полости рта (см., например, фиг. 2 и 3) и при этом один или более буферов выбран(ы) из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, основания трометамола (трис-основания) или соответствующей конъюгированной кислоты трометамола, такой как гидрохлорида трометамола (трис-НСI), гидроортофосфата натрия, или их смесей.

Сахароспирт, присутствующий в участке(ах) или слое(ях) на основе полиола снаружи сердцевины резинки с твердым покрытием, содержит эритрит.

В одном варианте осуществления изобретения одно пленочное покрытие содержит по меньшей мере два буфера, по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один ароматизатор.

В другом варианте осуществления изобретения наносят два различных пленочных покрытия на основе полимера, причем первое покрытие находится в контакте с сердцевиной резинки, а второе пленочное покрытие расположено снаружи первого пленочного покрытия. По меньшей мере два буфера присутствуют в одном из пленочных покрытий и по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один ароматизатор присутствуют в другом пленочном покрытии. В одном примере буферы присутству-

ют в первом пленочном покрытии и по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один ароматизатор во втором пленочном покрытии. В другом примере по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один ароматизатор присутствуют в первом пленочном покрытии, а по меньшей мере два буфера присутствуют во втором пленочном покрытии.

Специалистам в данной области техники хорошо известно, как получить обычную жевательную резинку.

Одним из примеров является способ, описанный в US 3877468. Жевательные резинки с покрытием описаны в WO 2006/124366, где были описаны твердые покрытия на основе полиола в комбинации с внутренним полимерным покрытием, содержащим один или более подсластителей и/или ароматизаторов для улучшения вкуса и органолептического восприятия жевательной резинки.

Сердцевина резинки содержит никотин, например, никотин, связанный с ионообменными смолами, например, никотиновый полакрилекс, никотин, связанный с цеолитами и/или никотин, связанный с бета-циклодекстринами, предпочтительно никотин в форме никотинового полакрилекса. Никотин, присутствующий в сердцевине жевательной резинки (в пересчете на свободное основание), может составлять от около 1,0 до около 6,0 мг, от около 2,0 до около 4,0 мг, например, 1,0, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 3,75, 4,0, 4,25, 4,5, 5,0, 5,5 или 6,0 в пересчете на жевательную резинку. Никотин высвобождается из сердцевины жевательной резинки, когда пользователь жует жевательную резинку, и высвобождение происходит в течение длительного периода времени, как правило, вплоть до около 30-45 минут, что является средним временем, в течение которого потребитель или пациент жует никотиновую жевательную резинку.

По меньшей мере два буфера могут присутствовать в по меньшей мере одном пленочном покрытии, расположенном снаружи сердцевины резинки, или один или более буферов могут присутствовать в по меньшей мере одном участке/слое, слитом с наружной стороной резинки, имеющей твердое покрытие. Буфер(ы) выбран(ы) из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната калия, основания триметамола (трис-основания) или соответствующей конъюгированной кислоты триметамола, например, гидрохлорида триметамола (трис-HCl), тринатрийфосфата, гидроортофосфата натрия, дигидрофосфата натрия, трикалийфосфата, гидроортофосфата калия, калия дигидрофосфата и их смесей.

В некоторых примерах буфер(ы) может(гут) присутствовать в по меньшей мере одном пленочном покрытии или в по меньшей мере одном участке/слое снаружи резинки с твердым покрытием и выбраны из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, основания триметамола (трис-основания) или соответствующей конъюгированной кислоты триметамола, например, гидрохлорида триметамола (трис-HCl) и их смесей.

Кислотная никотиновая соль и щелочные буферы не пригодны для присутствия в одном или том же или прилегающем пленочном покрытии на основе полимера или в одном и том же участке/слое снаружи резинки с твердым покрытием. Взаимодействие в процессе сушки и/или охлаждения может приводить к превращению никотина в форму свободного основания, которое является летучей и нестабильной жидкостью, что приводит к потере никотина или химически нестабильному продукту.

Буфер(ы) в пленочном покрытии может(гут) присутствовать в общем количестве от около 1,0 до около 7,5 мг (в пересчете на жевательную резинку), например, от около 1,0 до около 6,0, например, от около 2,0 до около 6,0, или от около 2,0 до около 5,0 мг, или от около 3,0 до около 6,0, или от около 3,0 до около 5,0, например 1,0, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 3,75, 4,0, 4,25, 4,5, 4,75, 5,0, 5,25, 5,5, 5,75, 6,0, 6,25, 6,5, 6,75, 7,0 7,25 или 7,5 мг.

В одном примере карбонат натрия или бикарбонат натрия может присутствовать в количестве от 0,5 мг до около 3,5 мг, например, от 0,5 мг до 2,5 мг, например, от 0,5 мг до 1,0 мг или 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 или 2,5 мг, а основание триметамола (трис-основание) или соответствующая конъюгированная кислота триметамола, например, гидрохлорид триметамола (трис-HCl), может присутствовать в количестве от 1,5 мг до 5,0 мг, например от 2,0 до 5,0 мг, от 3,0 мг до 5,0 мг или 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 или 5,0 мг.

Сердцевина резинки покрыта наружным твердым покрытием на основе полиола и может дополнительно включать одно или более покрытий на основе полимера.

Отдельные пленочные покрытия могут иметь толщину от около 20 до около 200 мкм, например от 20 до около 100 мкм, например от 20 до 60 мкм, например 30 мкм.

Пленкообразующие полимеры могут быть выбраны из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), метилгидроксиэтилцеллюлозы (МНЕС), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), гидроксиэтилцеллюлозы (HEC), сополимера метакриловой кислоты типа С, карбоксиметилцеллюлозы натрия, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, (HPMCP), этилгидроксиэтилцеллюлозы (ЕНЕС) и других пленкообразующих полимеров, например, полидекстрозы, полиэтиленгликолей, акрилатных полимеров, привитых сополимеров поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, комплекса поливинилпирролидона (PVP), например, повидона, поливинилового спирта (PVON или PVA), микрокристаллической целлюлозы, каррагинана, прежелатинизированного крахмала, полиэтиленгликоля и их комбинаций.

В одном варианте осуществления изобретения пленкообразующие полимеры выбраны из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), метилгидроксиэтилцеллюлозы (МНЕС), гидроксипропилцеллюлозы

(НРС), гидроксиэтилцеллюлозы (НЕС), этилгидроксиэтилцеллюлозы (ЕНЕС) и поливинилового спирта (РВОН или РВА).

Если наносят два пленочных покрытия на основе полимера, то в отдельных покрытиях могут быть использованы как одинаковые, так и разные полимеры и их смеси. Примеры включают, например, оба слоя пленки на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС) или один слой на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС), а другой слой на основе другого пленкообразующего полимера, например, поливинилового спирта (РВОН или РВА). Пленкообразующие полимеры могут иметь несколько иные характеристики. Например, считается, что РВА является более устойчивым к повышенному рН и, таким образом, может быть подходящим для использования в пленочном покрытии, содержащем буфер, когда существует цель достижения высокого рН.

НРМС, при его нанесении на никотиновую жевательную резинку с твердым покрытием, обеспечивает приятные вкусовые качества, а также может обеспечить продолжительное усиление действия ароматизатора и подсластителя.

Твердое покрытие на основе полиола снаружи пленочного покрытия содержит по меньшей мере один сахароспирт или его смеси. Сахароспирт может представлять собой эритрит, мальтит, ксилит, лактит, изомальт, маннит, арабит, изомальт и сорбит или их смеси. Твердое покрытие на основе полиола может иметь толщину от около 350 до около 750 мкм, например 500 мкм. В одном варианте осуществления изобретения твердое покрытие на основе полиола представляет собой смесь ксилита и мальтита или содержит только ксилит.

Примеры вкусоароматических добавок/ароматизаторов включают фруктовые и ягодные ароматизаторы, например, лайм, апельсин, лимон, черная смородина, апельсин-королек, клюква, морошка, ягоды годжи, малина, клубника, земляника, облепиха, вишня, дыня, киви, папайя, ананас, маракуйя, кокос и другие ароматизаторы, например, мед, травы, анис, горчица, лемонграсс, охлаждающий агент, имбирь, кофе, эвкалипт, мангостан, мята перечная, мята кудрявая, гаультерия, тутти-фрутти, корица, какао, ваниль, ликер, соль, перец, чили, ментол, анисовое семя или их смеси. Вкусоароматические добавки/ароматизаторы могут представлять собой как натуральные экстракты, так и синтетические и полусинтетические производные, а также смеси ароматизаторов. Ароматизаторы могут быть одинаковыми или различными и могут присутствовать в сердцевине резинки, пленочном(ых) покрытии(ях), твердом покрытии на основе полиола, а также в наружном(ых) участке(ах)/слое(ях). Подходящими примерами ароматизаторов являются ароматизаторы семейства мятных, фруктовые и ягодные ароматизаторы.

Кроме того, жевательная резинка может содержать по меньшей мере один искусственный подсластитель. По меньшей мере один искусственный подсластитель может присутствовать в сердцевине резинки, пленочном(ых) покрытии(ях) или твердом покрытии на основе полиола и/или в наружном(ых) участке(ах)/слое(ях). Примерами искусственных подсластителей являются сахарин, сахарин натрия, аспартам, ацесульфам К, неотам, тауматин, глицирризин, сукралоза, цикламат, дигидрохалкон, элитам, миракулин и монеллин и их смеси.

На твердое покрытие на основе полиола наплавливают по меньшей мере один участок/слой. По меньшей мере один участок содержит никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов. Указанный участок может также включать по меньшей мере один подсластитель и/или по меньшей мере один ароматизатор, например, упомянутые выше. Никотиновая соль в по меньшей мере одном участке/слое предназначена для включения никотина в легко растворимой форме.

В одном варианте осуществления изобретения другой по меньшей мере один участок/слой содержит по меньшей мере один буфер и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, при этом буфер(ы) в количестве от около 3 до около 7,5 мг наплавлен(ы) на жевательную резинку с твердым покрытием. По меньшей мере один участок/слой может также включать по меньшей мере один подсластитель и/или по меньшей мере один ароматизатор, например, упомянутые выше.

По меньшей мере один участок/слои могут иметь одинаковый размер и массу или различный размер и массу, могут быть размещены поверх друг друга, рядом друг с другом или с разных сторон жевательной резинки. По меньшей мере один участок/слой, содержащий никотин или буфер(ы), могут быть размещены поверх друг друга, рядом друг с другом, если по меньшей мере один участок/слой высыхает и отверждается полностью, или на противоположных сторонах жевательной резинки.

Вышеупомянутый по меньшей мере один участок/слой может содержать смесь эритрита и ксилита в пропорциональном количестве около 90:10, 91:9, 92:8, 93:7, 96:4, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 или 100:0 (% мас./мас. эритрита к ксилиту). В другом варианте осуществления изобретения указанный участок содержит по меньшей мере эритрит.

Никотин равномерно распределен в никотинсодержащем по меньшей мере одном участке/слое снаружи резинки с твердым покрытием. В тех вариантах осуществления, в которых имеется по меньшей мере один участок/слой снаружи резинки с твердым покрытием, содержащий буфер(ы), указанный(е) буфер(ы) равномерно распределен(ы) по меньшей мере в одном участке/слое.

Никотиновые соли по меньшей мере в одном участке/слое на наружной стороне жевательной резинки с твердым покрытием могут присутствовать в количестве от около 0,25 до около 2,5 мг, например от 0,5 до около 1 мг или 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25 или 2,5 мг. Кроме того, общая масса

участка(ов)/слоя(ев) составляет около 2-10%, например 2-5% от общей массы жевательной резинки.

В другом варианте осуществления изобретения по меньшей мере один участок/слой, содержащий один или более буфер(ов), может включать комбинацию эритрита и ксилита или эритрита. Такой(ие) участок(и)/слой(и) может(гут) иметь общую массу участка(ов) или слоя(ев) вплоть до 10% или даже вплоть до 15% от общей массы жевательной резинки.

В случае, если буфер(ы) присутствует(ют) в участке/слое с наружной стороны резинки с твердым покрытием, то буфер(ы) может(гут) присутствовать в общем количестве от около 3 до около 7,5 мг для каждой жевательной резинки, например от около 3 до около 5 мг, например 3,0, 3,25, 3,5, 3,75, 4,0, 4,25, 4,5, 4,75, 5,0, 5,25, 5,5, 5,75, 6,0, 6,25, 6,5, 6,75, 7,0, 7,25, 7,5 или 7,5 мг.

В другом варианте осуществления изобретение относится к новой жевательной резинке, содержащей по меньшей мере сердцевину резинки, содержащую никотиновый полакрилекс, по меньшей мере одно первое пленочное покрытие, содержащее поливиниловый спирт (PVA), которое содержит по меньшей мере два буфера, при этом один буфер представляет собой карбонат натрия или бикарбонат натрия, а другой представляет собой основание треметамола (трис-основание) и/или конъюгированную кислоту треметамола, например, гидрохлорид треметамола (трис-конъюгированную кислоту), и второе пленочное покрытие, содержащее НМРС и по меньшей мере один ароматизатор и по меньшей мере один подсластитель, по меньшей мере одно наружное твердое полиоловое покрытие, нанесенное на пленочные покрытия, содержащее по меньшей мере ксилит, и по меньшей мере один участок/слой, наплавленный на наружное полиоловое твердое покрытие, при этом указанный по меньшей мере один участок/слой основан на эритрите и содержит никотиновую соль, например, никотина битартрат или никотина дитартрата дигидрат (также может называться никотина гидротартратом (ННТ) или никотина битартратом).

По меньшей мере один наружный участок/слой на основе полиола может быть окрашен. Красители включают пигменты и краски, одобренные в качестве пищевой добавки, а примерами красителей являются искусственные красители или натуральные красители. Одним из примеров является участок, определенный выше, который может представлять собой точку, аналогичную точкам на божьей коровке.

Примеры искусственных красителей, одобренных для применения в ЕС, включают E104: хинолин, желтый, E122: кармоизин, E124: Ponceau 4R, E131: Patent Blue V и E142: Green S. В США в пищевых продуктах, как правило, допускается использование семи искусственных красителей: FD&C Blue № 1 - бриллиантовый синий FCF, E133 (синий оттенок), FD&C Blue № 2 - индиготин, E132 (оттенок индиго), FD&C Green № 3 - зеленый стойкий FCF, E143 (бирюзовый оттенок), FD&C Red № 3 - эритрозин, E127 (розовый оттенок, часто используют в глазированных вишнях), FD&C Red № 40 - очаровательный красный AC, E129 (красный оттенок), FD&C Yellow №5 - тартразин, E102 (желтый оттенок), FD&C Yellow № 6 - желтый солнечного заката FCF, E110 (оранжевый оттенок) или оксид железа.

Примеры натуральных красителей включают: гаротиноиды (E160, E161, E164), хлорофиллин (E140, E141), антоцианины (E163) и бетанин (E162), аннато (E160b), красновато-оранжевый краситель, полученный из семян ашиота, карамельный краситель (E150a-d), полученный из карамелизованного сахара, кармин (E120), красный краситель, полученный из кошенили мексиканской, *Dactylopius coccus*, сок из ягод бузины черной (E163), ликопин (E160d), паприка (E160c) и куркума (E100), диоксид титана или оксид железа.

Кроме того, жевательная резинка может содержать по меньшей мере один искусственный подсластитель. По меньшей мере один искусственный подсластитель может присутствовать в сердцевине резинки, в пленочном(ых) покрытии(ях), в твердом покрытии на основе полиола и/или снаружи одного или более участков/слоев. Примерами искусственных подсластителей являются сахарин, сахарин натрия, аспартам, ацесульфам К, неотам, тауматин, глицирризин, сукралозу, цикламат, дигидрохалкон, алитам, миракулин и монеллин и их смеси.

По меньшей мере один наружный участок/слой может иметь общую массу около 1-10% от общей массы резинки, например 2-10%, например 2-3%, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0% или даже вплоть до 15% или даже вплоть до 20% от общей массы жевательной резинки.

Никотиновый полакрилекс, присутствующий в сердцевине жевательной резинки, может находиться в количестве от около 1,0 до около 6,0 мг, от около 2,0 до около 4,0 мг, например 1,0, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 3,75, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5 или 6,0, в пересчете на свободное основание, а никотиновая соль, присутствующая снаружи по меньшей мере одного участка/слоя, может находиться в количестве от около 0,25 до около 2,5 мг, например, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1,0, 1,05, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 1,55, 1,6, 1,65, 1,7, 1,75, 1,8, 1,85, 1,9, 1,95, 2,0, 2,05, 2,1, 2,15, 2,2, 2,25, 2,3, 2,35, 2,4, 2,45 или 2,5 мг, например от 0,25 до 1,0 мг, или от 0,25 до 1,5, или от 0,25 до около 2,5 мг (в пересчете на свободное основание).

Относительное количество никотиновой соли по отношению к буферу(ам), расположенному(ым) снаружи сердцевины резинки или расположенному(ым) снаружи резинки с твердым покрытием, имеет важное значение, поскольку буфер(ы) обеспечивает(ют) превращение никотиновой соли в форму ее свободного основания для того, чтобы содействовать быстрому усвоению никотина.

Если доступно слишком мало буфера(ов) по отношению к никотиновой соли, то это повлияет на превращение никотина в форму его свободного основания, что может привести к относительно более

высокой доле никотина в его кислой форме, что приведет к снижению доли никотина, всасываемой слизистой оболочкой полости рта, а вместо этого никотин будет подвергаться транспортировке в желудочно-кишечный тракт и так называемому метаболизму первого прохождения. Это может привести к сравнительно более медленному и пониженному всасыванию никотина, влияющему на концентрацию никотина в системном кровотоке, а также к сравнительно более медленному (и более низкому) уменьшению тяги к курению.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один наружный участок/слой на резинке с твердым покрытием содержит никотина битартрат или никотина дитартрата дигидрат в количестве от 0,25 до 2,5 мг никотина (в пересчете на свободное основание), а также один или более буферов, которые расположены в другом участке/слое на наружной стороне резинки с твердым покрытием либо в пленочном покрытии снаружи сердцевины резинки, причем буфер(ы) содержит(ат) карбонат натрия и/или бикарбонат натрия в количестве от 0,5 до 3,5 мг и основную форму трометамола, как указано выше, в количестве от 1,5 до 5,0 мг.

Изготовление никотиновой жевательной резинки.

Изобретение также относится к способу изготовления жевательной резинки с использованием стадий, например, смешивания, обкатывания и нарезки, нанесения пленки и твердого покрытия и осаждения/наплавления одного или более участков на основе полиола на поверхность резинки посредством трафаретной печати, наложения расплава, печатания красками, пипетирования или 3-мерной печати, при этом могут быть использованы следующие стадии.

Стадия А. Получение сердцевины жевательной резинки, содержащей никотин, например, никотиновый полакрилекс, при этом жевательная резинка может быть изготовлена, как показано в способах и примерах, описанных в US 3877468.

Стадия В. Получение состава пленочного покрытия на основе полимера, содержащего подсластители и ароматизаторы, и нанесение пленочного покрытия на сердцевину жевательной резинки с использованием, например, имеющегося в продаже оборудования для нанесения пленочного покрытия, подходящего для водных составов, предоставление покрытию возможности высохнуть на жевательной резинке с использованием, например, воздуха, например, сухого воздуха с регулируемой температурой, для получения жевательной резинки с пленочным покрытием.

Стадия С. Получение состава пленки на основе полимера, содержащего по меньшей мере два буфера и необязательно также по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один ароматизатор, нанесение на указанную жевательную резинку пленочного покрытия с использованием, например, имеющегося в продаже оборудования для нанесения пленочного покрытия, подходящего для водных составов, предоставление покрытию возможности высохнуть на жевательной резинке с использованием, например, сухого воздуха с регулируемой температурой, и получение жевательной резинки с пленочным покрытием.

Стадия В может быть опущена при наличии стадии С.

Стадия С может быть опущена, если включена стадия G. Стадия В и стадия С могут идти в любом порядке, если они включены.

Стадия Е. Получение состава твердого покрытия на основе полиола, содержащего по меньшей мере один сахар или смесь сахароспирта, как определено выше, и нанесение на жевательную резинку состава твердого покрытия на основе полиола и получение жевательной резинки с наружным покрытием с использованием, например, имеющегося в продаже оборудования для нанесения твердого покрытия, подходящего для водных составов, предоставление покрытию возможности высохнуть на жевательной резинке с использованием, например, воздуха, например, сухого воздуха с регулируемой температурой, с получением жевательной резинки с твердым покрытием.

Стадия F. Получение композиции, содержащей никотиновую соль, например, монотартрат, битартрат, цитрат, малат, гидрохлорид, битартрат никотина или дигидрат битартрата никотина, соль никотина и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, например, эритрит, мальтит, ксилит, лактит, изомальт, маннит, арабит, изомальт и сорбит, или их смеси, и наплавление указанной композиции на указанную жевательную резинку с твердым покрытием в виде одного или более участков или слоев, расположенных снаружи жевательной резинки с твердым покрытием, и получение жевательной резинки с наружным(и) никотиновым(и) участком(ами) или слоем(ями) с использованием трафаретной печати, наложения расплава, печатания красками, пипетирования или 3-D печати.

Стадия G. Получение композиции, содержащей один или более буферов и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, и наплавление указанной композиции на указанную жевательную резинку в виде одного или более участков или слоев с использованием трафаретной печати, наложения расплава, печатания красками, пипетирования или 3-D печати с получением резинки с твердым покрытием, содержащей один или более участков или слоев, содержащих никотиновую соль, и с одним или более участками или слоями, содержащими один или более буферов.

Различные компоненты и ингредиенты, которые должны быть включены в технологический процесс, можно найти выше.

Наконец, изобретение относится к применению определенных выше жевательных резинок для ле-

чения человека, страдающего от пристрастия к табаку и/или зависимостью от электронного средства доставки никотина.

Примеры

Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения проиллюстрированы представленными ниже примерами. Настоящее изобретение не ограничено установленными ограничениями, изложенными в данных примерах.

Количества ингредиентов выражены в примерах по-разному и не соответствуют тому, что получится в результате в готовой жевательной резинке. Однако специалисту в данной области техники очевидно, как заново рассчитать и разработать жевательную резинку в соответствии с данным изобретением.

Пример 1. Жевательная резинка с одним полимерным пленочным покрытием с одним или более буферами

Основу жевательной резинки получали у производителя промышленной основы жевательной резинки, а приготовление жевательных резинок с никотиновым полакрилексом выполняли в соответствии одним или более способами/примерами, раскрытыми в US 3877468. В WO 2006/124366 раскрыт способ составления и изготовления никотиновых резинок с пленкой на основе полимера, содержащейся внутри твердого покрытия на основе полиола.

Для получения пленочного покрытия в этом примере использовали приведенные ниже пленкообразующие композиции. Композиции представлены в виде мг на жевательную резинку.

Примеры	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС)	7,5	9	7,5	13	15		9	9	9				11	11	9	11	13	26	7,5	9
Поливиниловый спирт (PVA)						7,5				8	8	8								
Полисорбат 80	0,5	0,5		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	0,5	0,5
Сукралоза	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	5	2,5
Ароматизатор	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	18	9	10
Карбонат натрия			1	1,25	3,5		1		0,5		0,25	0,5	0,25	1	1	1,5	1,25	3	1	1
Бикарбонат натрия	1	1		1,25		1		0,5	0,5	1	0,75		1,75	3	0,25	1,5	2,75	4		
Основание треметамол	2	3	3	1	1	3	5	5	5	5	5	5	3		1,75					
Очищенная вода ¹⁾	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во
Соляная кислота (10 %) или NaOH (0,1 M) ²⁾	до pH 9,5	до pH 9,5	до pH 10	до pH 10,5	до pH 10,5	до pH 9,5	до pH 10	до pH 9	до pH 10	до pH 9	до pH 9	до pH 10,5	до pH 9	до pH 10	до pH 9,5	до pH 10,5	до pH 10	до pH 10,5	до pH 10	до pH 10,5

1) В процессе нанесения пленочного покрытия удаляется большая часть очищенной воды.

2) Приготовление покрытия представляет собой доведение pH соляной (10 %) кислотой или NaOH (0,1 M) до целевого уровня pH

Для способа нанесения полимера содержание сухого вещества в препаративной форме покрытия может варьироваться в интервале между 20-50% мас./мас., чтобы облегчить включение различных количеств буферных агентов. Адаптация сухого состава с различным количеством буферного агента облегчит подготовку покрытия без высаливания полимера.

Пример 2. Жевательная резинка с двумя полимерными пленочными покрытиями, одно из которых содержит два или более буферов, а другое содержит ароматизаторы и подсластители

Основу жевательной резинки получали у производителя основы жевательной резинки, а приготовление сердцевин жевательных резинок с никотиновым полакрилексом выполняли в соответствии одним или более способами/примерами, раскрытыми в US 5976581. В WO 2006/124366 описано пленочное покрытие на основе полимера внутри твердого покрытия на основе полиола. Жевательные резинки покрывали двумя различными пленочными покрытиями на основе полимера, как показано в таблице ниже. Композиции представлены в виде мг на жевательную резинку.

Примеры	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Полимерное покрытие А	Поливиниловый спирт (PVA)	7,5	8	8	8	8	9	10	8	10	9
	Карбонат натрия					1	2,5	1,5	2,5	1,5	2,5
	Бикарбонат натрия	1	1	0,5	0,5		2,5	1,5	2,5	1,0	2,5
	Гидрофосфат натрия				0,5	1			5	5	2
	Трематамол	3	5	5	5	5	7	5			
	Очищенная вода ¹⁾	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во
	Соляная кислота (10 %) ²⁾	до pH 9,5	до pH 9,5	до pH 10,5	до pH 9	до pH 10,5	до pH 10,5	pH 10,7	до pH 10,5	pH 10,7	до pH 10,5
Полимерное покрытие В	Гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС)	7,5	8	9	7,5	7,5	9	9	8	10	10
	Полисорбат 80	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Сукралоза	4	5	5	4	4	4,9	5	5	5,3	5,2
	Ароматизатор	9	8	9	7	9	9	9	8	9,3	9,2
	Очищенная вода ¹⁾	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во

1) В процессе нанесения пленочного покрытия удаляется большая часть очищенной воды

2) Приготовление покрытия представляет собой доведение pH соляной (10 %) кислотой или NaOH (0,1 M) до целевого уровня pH

Содержание сухого вещества в препаративной форме покрытия может варьироваться в интервале между 20-50% мас./мас., чтобы облегчить включение различных количеств буферных агентов.

Пример 3. Состав композиций никотиновых солей для наружного(ых) участка(ов) или слоя(ев)
Получение различных участков, содержащих никотиновую соль и эксципиенты

	Примеры								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	<i>Количества, выраженные в % мас. мас. для каждого компонента в каждом примере</i>								
АФИ									
Дигидрат никотина битартрата	15,39	15,4	14,3	14,3	14,3	14,3	14,3	7,13	15,35
Эксципиенты									
Ксилит		82,8	80,4		82,4	20,0	3,9		
Изомальт	84,61								
Эритрит			3,3	83,7		65,7	79,8	92,7	84,65
Краситель	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во	Дост. кол-во
Маннит 25 мк					3,3				
Карбонат натрия									
Неотам								0,15	
Диоксид титана		1,8	2,0	2,0			2		

Приготовление: все исходные материалы, полиолы или смеси нескольких полиолов, источник никотина и краситель, затравку кристаллизации или подсластитель, если применимы, смешивали в стеклянном лабораторном стакане. Смесь нагревали до расплавления и при этом перемешивали все компоненты, за исключением диоксида титана. От 20 до 40 мг расплавленной массы наносили на жевательную резинку с помощью микропипетки. Каплю периодически расплющивали нагретым инструментом непосредственно после нанесения для уменьшения толщины нанесенной капли.

Использование ксилита в качестве основного полиола приводило к слишком длительному времени затвердевания, чтобы его можно было использовать при выпуске продукции на рынок. Использование затравок кристаллизации (маннит 25 ц или диоксид титана) не сокращает время затвердевания. Изомальт имел очень быстрое время затвердевания, но очень высокую температуру плавления (153°C), что нежелательно с точки зрения стабильности и безопасности. Эритрит показал быстрое затвердевание и гораздо более низкую температуру плавления (121,5°C).

Пример 4. Состав композиций для наружного(ых) участка(ов) или слоя(ев), включающий буферы

	1	2	3	4	5
Эритрит (г)	29,25	28,875	28,5	27,00	26,75
Трометамин (г)	0,75	1,125	1,5	3,00	3,75
Na ₂ CO ₃ (г)	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Всего (г)	30,75	30,75	30,75	30,75	30,75

Из всех составов примеров 1-5 получали прозрачный раствор при осторожном ручном перемешивании и плавлении при 125°C, не содержащий каких-либо остаточных частиц при визуальном контроле. Время затвердевания при осаждении участков на жевательную резинку удлинялось с увеличением концентрации трометамола, но в пределах выполнимости производства.

Приготовление: все исходные материалы, полиол и буфер(ы) перемешивали в стеклянном лабораторном стакане. Смесь нагревали до расплавления при перемешивании всех компонентов. От 20 до 40 мг расплавленной массы наплавливали на жевательную резинку с помощью микропипетки. Каплю периодически расплющивали нагретым инструментом непосредственно после нанесения для уменьшения толщины нанесенной капли.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Никотиновая жевательная резинка, содержащая:

- i) сердцевину резинки, содержащую никотин,
- ii) пленочное покрытие на основе полимера, содержащее по меньшей мере один ароматизатор и по меньшей мере один подсластитель, нанесенное на сердцевину жевательной резинки,
- iii) по меньшей мере одно твердое покрытие на основе полиола, нанесенное на пленочное покрытие жевательной резинки, содержащее по меньшей мере один сахароспирт или смеси сахароспиртов,
- iv) по меньшей мере один участок/слой, наплавленный на наружную сторону твердого покрытия на основе полиола, при этом указанный участок/слой содержит никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов,
- v) по меньшей мере один участок/слой, наплавленный на наружную сторону твердого покрытия на основе полиола, при этом указанный участок/слой содержит один или более буферов в количестве от около 3 до около 7,5 мг и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, и при этом высвобождение никотина из наружного участка/слоя (iv) является немедленным, а высво-

бождение никотина из сердцевин (i) резинки является пролонгированным и

при этом буфер(ы) (v) снаружи сердцевин способствует(ют) быстрому усвоению никотина из (iv) через слизистую оболочку полости рта, отличающаяся тем, что один или более буферов выбран(ы) из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, основания трометамола (трис-основания) или соответствующей конъюгированной кислоты трометамола, такой как гидрохлорида трометамола (трис-HCl), гидроортофосфата натрия, или их смесей.

2. Жевательная резинка по п.1, отличающаяся тем, что по меньшей мере один сахароспирт в участке(ах)/слое(ях) представляет собой эритрит.

3. Никотиновая жевательная резинка, содержащая:

i) сердцевину резинки, содержащую никотин,

ii) по меньшей мере одно пленочное покрытие, нанесенное на сердцевину резинки, содержащее по меньшей мере два буфера и по меньшей мере один пленкообразующий полимер,

iii) по меньшей мере одно твердое покрытие на основе полиола, нанесенное по меньшей мере на одно пленочное покрытие, при этом твердое покрытие на основе полиола содержит по меньшей мере один сахароспирт или смеси сахароспиртов,

iv) по меньшей мере один участок/слой, наплавленный на наружную сторону твердого покрытия на основе полиола, при этом указанный участок/слой содержит никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, и

при этом высвобождение никотина из наружного участка/слоя (iv) является немедленным, а высвобождение никотина из сердцевин (i) резинки является пролонгированным и при этом буферы (ii) в по меньшей мере одном пленочном покрытии снаружи сердцевин резинки способствуют быстрому усвоению никотина из (iv) через слизистую оболочку полости рта, отличающаяся тем, что один или более буферов выбран(ы) из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, основания трометамола (трис-основания) или соответствующей конъюгированной кислоты трометамола, такой как гидрохлорида трометамола (трис-HCl), гидроортофосфата натрия, или их смесей.

4. Жевательная резинка по п.3, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно пленочное покрытие снаружи сердцевин резинки содержит по меньшей мере два буфера, по меньшей мере один подсластитель, по меньшей мере один ароматизатор и по меньшей мере один пленкообразующий полимер.

5. Жевательная резинка по п.3, содержащая по меньшей мере два пленочных покрытия снаружи сердцевин резинки, при этом одно пленочное покрытие содержит по меньшей мере два буфера и по меньшей мере один пленкообразующий полимер, а другое пленочное покрытие содержит по меньшей мере один подсластитель, по меньшей мере один ароматизатор и по меньшей мере один пленкообразующий полимер.

6. Жевательная резинка по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что полимеры в пленочном покрытии выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), метилгидроксиэтилцеллюлозы (МНЕС), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), гидроксиэтилцеллюлозы (HEC), этилгидроксизтилцеллюлозы (ЕНЕС) и поливинилового спирта (PVA) или их смеси.

7. Жевательная резинка по п.6, отличающаяся тем, что одно из двух полимерных покрытий содержит PVA и по меньшей мере два буфера, а другое полимерное покрытие содержит HPMC, по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один ароматизатор.

8. Жевательная резинка по любому из пп.3-7, отличающаяся тем, что по меньшей мере один сахароспирт в наружном(ых) участке(ах)/слое(ях) представляет собой эритрит.

9. Жевательная резинка по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что буфер(ы) в по меньшей мере одном пленочном покрытии снаружи сердцевин резинки присутствуют в количестве от около 1,0 до около 7,5 мг.

10. Жевательная резинка по любому из пп.1-9, отличающаяся тем, что никотин в сердцевине резинки представляет собой никотиновый полакрилекс, а никотин в наружном(ых) участке(ах)/слое(ях) представляет собой никотина битартрат или никотина дитартрата дигидрат.

11. Жевательная резинка по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что сердцевина резинки содержит никотиновый полакрилекс в количестве от около 1,0 до около 7,5 мг (в пересчете на свободное основание), и по меньшей мере один участок/слой, наплавленный на наружную сторону твердого покрытия на основе полиола, содержит никотиновую соль, присутствующую в количестве от около 0,25 до около 2,5 мг (в пересчете на свободное основание).

12. Жевательная резинка по любому из предшествующих пунктов, содержащая:

i) никотина битартрат или никотина дитартрата дигидрат в количестве от 0,25 г до 2,5 мг в участке/слое, наплавленном на наружную сторону твердого покрытия на основе полиола (в пересчете на свободное основание),

ii) карбонат натрия и/или бикарбонат натрия в количестве от 0,5 г до 3,5 мг и

iii) основание трометамола или соответствующую конъюгированную кислоту трометамола, например гидрохлорид трометамола (трис-HCl) в количестве от 1,5 г до 5,0 мг,

при этом ii) и iii) присутствуют в пленочном покрытии снаружи сердцевин резинки или в наружном участке/слое, наплавленном на твердое покрытие на основе полиола.

13. Способ изготовления жевательной резинки по любому из пп. 1-12, включающий стадии:

- i) получения сердцевинки жевательной резинки, содержащей никотин,
- ii) получения состава пленочного покрытия на основе полимера, содержащего по меньшей мере один ароматизатор и по меньшей мере один подсластитель,
- iii) нанесения на сердцевину жевательной резинки указанного состава пленочного покрытия на основе полимера,
- iv) получения жевательной резинки с пленочным покрытием на основе полимера,
- v) получения состава твердого покрытия на основе полиола, содержащего по меньшей мере один сахароспирт или смеси сахароспиртов,
- vi) нанесения на указанную жевательную резинку указанного состава твердого покрытия на основе полиола,
- vii) получения жевательной резинки с твердым покрытием на основе полиола,
- viii) получения композиции, содержащей никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов,
- ix) наплавления указанной композиции из viii) на наружную сторону жевательной резинки с твердым покрытием в виде по меньшей мере одного участка/слоя с получением жевательной резинки с твердым покрытием с по меньшей мере одним участком/слоем, содержащим никотиновую соль,
- x) получения композиции, содержащей один или более буферов в количестве от около 3 до около 7,5 мг и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов,
- xi) наплавления указанной композиции из x) на наружную сторону жевательной резинки с твердым покрытием в виде по меньшей мере одного участка/слоя и
- xii) получения никотиновой жевательной резинки с твердым покрытием, при этом высвобождение никотина из наружного(ых) участка(ов)/слоя(ев) (ix) является немедленным, а высвобождение никотина из сердцевинки (i) является пролонгированным и при этом один или более буферов, расположенных снаружи жевательной резинки (xi) с твердым покрытием, способствуют быстрому усвоению никотина через слизистую оболочку полости рта.

14. Способ изготовления жевательной резинки по любому из пп. 1-12, включающий стадии:

- i) получения сердцевинки жевательной резинки, содержащей никотин,
- ii) получения состава пленочного покрытия на основе полимера, содержащего по меньшей мере два буфера, по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один ароматизатор,
- iii) нанесения на указанную сердцевину жевательной резинки указанного состава пленочного покрытия на основе полимера,
- iv) получения жевательной резинки с пленочным покрытием,
- v) получения состава твердого покрытия на основе полиола, содержащего по меньшей мере один сахароспирт или смеси сахароспиртов,
- vi) нанесения на указанную жевательную резинку с пленочным покрытием указанного состава твердого покрытия на основе полиола,
- vii) получения жевательной резинки с твердым покрытием,
- viii) получения состава, содержащего никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов,
- ix) наплавления указанной композиции из viii) на наружную часть жевательной резинки с твердым покрытием в виде по меньшей мере одного участка/слоя,
- x) получения никотиновой жевательной резинки с твердым покрытием, при этом высвобождение никотина по меньшей мере из одного участка/слоя (ix) является немедленным, а высвобождение никотина из сердцевинки (i) является пролонгированным и при этом по меньшей мере два буфера (iv) снаружи сердцевинки резинки способствуют быстрому усвоению никотина через слизистую оболочку полости рта.

15. Способ изготовления жевательной резинки по любому из пп. 1-12, включающий стадии:

- i) получения сердцевинки жевательной резинки, содержащей никотин,
- ii) получения состава пленки на основе полимера, содержащего по меньшей мере два буфера,
- iii) нанесения на указанную сердцевину жевательной резинки указанного пленочного состава на основе полимера,
- iv) получения жевательной резинки с пленочным покрытием, имеющей первое пленочное покрытие,
- v) получения состава пленки на основе полимера, содержащего по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один ароматизатор,
- vi) нанесения на указанную жевательную резинку второго пленочного состава на основе полимера,
- vii) получения жевательной резинки, покрытой двумя пленочными покрытиями на основе полимера,
- viii) получения состава твердого покрытия на основе полиола, содержащего по меньшей мере один сахароспирт или смеси сахароспиртов,
- ix) нанесения на указанную жевательную резинку с пленочным покрытием указанного состава

твёрдого покрытия на основе полиола,

х) получения жевательной резинки с твёрдым покрытием,

xi) получения композиции, содержащей никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов,

xii) наплавления указанной композиции из xi) на наружную сторону жевательной резинки с твёрдым покрытием в виде по меньшей мере одного участка/слоя с получением жевательной резинки с твёрдым покрытием с по меньшей мере одним участком/слоем, содержащим никотиновую соль,

xiii) получения никотиновой жевательной резинки с твёрдым покрытием, при этом высвобождение никотина по меньшей мере из одного участка/слоя (xii) является немедленным, а высвобождение никотина из сердцевин (i) является пролонгированным и

при этом по меньшей мере два буфера в пленочном покрытии (iv), расположенные снаружи сердцевин резинки, способствуют быстрому усвоению никотина через слизистую оболочку полости рта.

16. Применение жевательной резинки по любому из пп.1-12 для лечения человека, страдающего от пристрастия к табаку и/или зависимостью от электронного средства доставки никотина.

