

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **048283**

(13) **B1**

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

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2024.11.15
- (21) Номер заявки
202292078
- (22) Дата подачи заявки
2021.01.14
- (51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)

(54) **ПАСТИЛКА**

- (31) **2050030-2**
- (32) **2020.01.15**
- (33) **SE**
- (43) **2022.09.26**
- (86) **PCT/EP2021/050705**
- (87) **WO 2021/144367 2021.07.22**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МАКНИЛ АБ (SE)
- (72) Изобретатель:
**Тюрессон Кристина, Линделл
Катарина (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-A1-03039518
WO-A1-02076211
WO-A1-2019244176
US-A1-2010247586**

-
- (57) Изобретение относится к никотиновой пастилке, обеспечивающей немедленное высвобождение и усвоение никотина, и пролонгированное высвобождение и усвоение никотина, а также представлено описание подходящих способов изготовления таких составов пастилок и применение указанной пастилки для лечения человека, страдающего от пристрастия к табаку и/или зависимостью от электронного средства доставки никотина.

B1

048283

048283

B1

Область применения изобретения

Это изобретение относится к никотиновой пастилке, обеспечивающей немедленное высвобождение и усвоение никотина и пролонгированное высвобождение и усвоение никотина, а также представлено описание подходящих способов изготовления таких составов пастилок и применение указанной пастилки 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.

Одним стандартным способом получения пастилки является создание комплекса никотина с катионообменной смолой и добавление этого комплекса в состав пастилки.

Такие пастилки 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 пастилки, которая могла бы удовлетворить эту группу потребителей, использующую табак и/или электронные средства доставки никотина.

Одним из представленных на рынке продуктов, обеспечивающих быстрое уменьшение тяги к курению, является Nicorette™ QuickMist™, 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 2008140372 описана пастилка, содержащая никотин в сердцевине, и имеющая покрытие, содержащее одну или более аминокислот, которые действуют как буфер. В изобретении не говорится о присутствии никотина в другом участке/слое.

В WO 2007133141 описаны различные форматы, при этом в примерах описаны жевательная резинка и таблетка. Ни в одном из примеров не указано, что никотин должен присутствовать в двух частях указанного формата.

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 пастилки, провоцирующей немедленное, а также пролонгированное высвобождение и усваивание никотина, при этом указанная пастилка имела бы хорошую вкусовую привлекательность. Чтобы обеспечить немедленное высвобождение и усваивание никотина из готовой пастилки, 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 слое/участке на поверхности никотиновой пастилки.

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 получения быстрого системного поглощения по сравнению с никотином в его положительно заряженной кислотной форме.

Таким образом, если кислая лекарственная соль, например, битартрат никотина, входит в состав продукта таким образом, что указанный продукт также содержит некоторое количество легкодоступного(ых) и быстро высвобождаемого(ых) буфера(ов), который(е) присутствует(ют) по меньшей мере в одном пленочном покрытии или по меньшей мере в одном участке/слое на пастилке, то буфер(ы) может(гут) быстро и кратковременно повышать рН растворителя (в данном случае слюны) для того, чтобы преобразовать никотин в форму его свободного основания, что приводит к более быстрому всасыванию никотина, высвобождаемого из по меньшей мере одного покрытия или участка/слоя на поверхности никотиновой пастилки.

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) по меньшей мере в одно покрытие или по меньшей мере в один участок/слой, 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 около 90% никотина, диссоциированного и растворенного из по меньшей мере одного участка/слоя, будет находиться в форме его свободного основания и сразу же будет поглощаться системным кровотоком для обеспечения более быстрого уменьшения тяги к курению.

Для обеспечения кратковременного и подходящего увеличения рН выгодно использовать буферную систему, например, один или более различных буферов (буферных видов). Как правило, буферные сис-

темы 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.

Форма свободного основания никотина не подходит для непосредственного приготовления полутвердых или твердых лекарственных форм, поскольку форма основания никотина является высоколетучей жидкостью при нормальных условиях.

Для обеспечения пролонгированного высвобождения никотина из никотиновой пастилки используют никотин, связанный со смолой, например, никотиновый полакрилекс. Никотиновый полакрилекс, как правило, используется в лекарственных пастилках, доступных на рынке, и обеспечивает пролонгированное высвобождение в течение некоторого времени вплоть до около 10-20 мин в зависимости от использования.

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

Никотиновая пастилка также может стать привлекательным продуктом для потребителей или пациентов, которые предпочитают формат никотиновых пастилок как таковой.

В первом аспекте изобретение относится к пастилке, содержащей в сердцевине никотин и

a) по меньшей мере первый участок/слой, содержащий по меньшей мере один буфер и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, наплавленный на наружную сторону пастилки, и

b) по меньшей мере второй участок/слой, содержащий никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, наплавленный на пастилку (см. фиг. 1), или

c) по меньшей мере одно пленочное покрытие на основе полимера, нанесенное на пастилку, содержащее по меньшей мере один буфер, по меньшей мере один ароматизатор и по меньшей мере один подсластитель, и

d) по меньшей мере один участок/слой, содержащий никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, наплавленный на пастилку (см. фиг. 3), или

e) по меньшей мере одно пленочное покрытие на основе полимера, нанесенное на пастилку, содержащее по меньшей мере один ароматизатор и по меньшей мере один подсластитель, и

f) по меньшей мере первый участок/слой, содержащий по меньшей мере один буфер и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, наплавленный на наружную сторону пастилки, и

g) по меньшей мере второй участок/слой, содержащий никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, наплавленный на пастилку (см. фиг. 2), и

при этом высвобождение никотина по меньшей мере из одного участка/слоя является немедленным, а высвобождение никотина из пастилки является пролонгированным, и

при этом по меньшей мере один буфер способствуют быстрому усвоению никотина через слизистую оболочку полости рта.

В другом аспекте изобретение относится к технологии изготовления такой пастилки.

В конечном аспекте изобретение относится к применению жевательной резинки 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.

Краткое описание графических материалов

На чертежах отсутствует масштабирование, и они предназначены для иллюстрации изобретения.

На фиг. 1 проиллюстрирован один вариант осуществления изобретения никотиновой пастилки в соответствии с изобретением, имеющей сердцевину и два участка.

На фиг. 2 проиллюстрирован один вариант осуществления изобретения никотиновой пастилки в соответствии с изобретением, имеющей сердцевину, пленочное покрытие и два участка.

На фиг. 3 проиллюстрирован один вариант осуществления изобретения никотиновой пастилки в соответствии с изобретением, имеющей сердцевину, пленочное покрытие и один участок.

На фиг. 4 проиллюстрирован один вариант осуществления изобретения никотиновой пастилки в соответствии с изобретением, имеющей сердцевину, пленочное покрытие и два участка.

Подробное описание вариантов осуществления изобретения

Определения.

В контексте настоящего изобретения 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 на кусочек пастилки.

Термин "участок/слой" предназначен для обозначения части, которая наплавлена на или прикреплена к пастилке 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 на поверхности пастилки, например, 40% поверхности пастилки для одного слоя, например, с одной стороны, или на обеих сторонах пастилки. По меньшей мере один участок/слой может быть нанесен в выдавленное(ые) гладкое(ие) углубление(я) на пастилке.

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 пастилке, в течение длительного периода сосания, как правило, в течение 10-20 мин при сосании (использовании) пастилки потребителем или пациентом. Профиль высвобождения может быть оценен посредством растворения *in vitro* с использованием методов, хорошо известных специалисту в данной области техники.

В контексте данного документа термин "немедленное высвобождение" ("НВ") предназначен для обозначения высвобождения никотина, содержащегося в участке(ах)/слое(ях) на поверхности пастилки. Высвобожденный никотин предназначен для обеспечения быстрого всасывания через слизистую ротовой полости. Скорость высвобождения никотина не продлевается посредством матрицы контролируемого высвобождения или других подобных средств, но зависит от распадаемости и растворения участка(ов)/слоя(ев) и растворимости в воде полиола, полимера, соли никотина и буфера(ов). Как описано в данном документе, компонент "немедленного высвобождения" высвобождается вскоре после распада и растворения сахароспирта и никотиновой смеси (в слюне), что происходит вскоре после начала сосания пастилки.

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

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

Пастилка.

В первом варианте осуществления изобретение относится к пастилке, содержащей в сердцевине никотин и

а) по меньшей мере первый участок/слой, содержащий по меньшей мере один буфер и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, наплавленный на наружную сторону пастилки, и

б) по меньшей мере второй участок/слой, содержащий никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, наплавленный на пастилку (см. фиг. 1), или

с) по меньшей мере одно пленочное покрытие на основе полимера, нанесенное на пастилку, содержащее по меньшей мере один буфер, по меньшей мере один ароматизатор и по меньшей мере один подсластитель, и

д) по меньшей мере один участок/слой, содержащий никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, наплавленный на пастилку (см. фиг. 3), или

е) по меньшей мере одно пленочное покрытие на основе полимера, нанесенное на пастилку, содержащее по меньшей мере один ароматизатор и по меньшей мере один подсластитель, и

ф) по меньшей мере первый участок/слой, содержащий по меньшей мере один буфер и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, наплавленный на наружную сторону пастилки, и

г) по меньшей мере второй участок/слой, содержащий никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, наплавленный на пастилку (см. фиг. 2), и

при этом высвобождение никотина по меньшей мере из одного участка/слоя является немедленным, а высвобождение никотина из пастилки является пролонгированным, и

при этом по меньшей мере один буфер способствуют быстрому усвоению никотина через слизистую оболочку полости рта.

В другом варианте осуществления изобретения пастилка содержит никотин и по меньшей мере одно пленочное покрытие на основе полимера, нанесенное на пастилку, содержащее по меньшей мере один ароматизатор и по меньшей мере один подсластитель, и

h) по меньшей мере одно пленочное покрытие на основе полимера, нанесенное на первое пленочное покрытие на основе полимера, содержащее по меньшей мере один буфер и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, наплавленное на наружную сторону пастилки, и

i) по меньшей мере второй участок/слой, содержащий никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, наплавленный на пастилку (см. фиг. 4), и

при этом высвобождение никотина по меньшей мере из одного участка/слоя является немедленным, а высвобождение никотина из пастилки является пролонгированным и

при этом по меньшей мере один буфер способствуют быстрому усвоению никотина через слизистую оболочку полости рта.

Пастилка может быть получена непосредственно прессованием или гранулированием с последующим прессованием.

Сердцевина пастилки содержит никотин, например, никотин, связанный с ионообменными смолами, например, никотиновый полакрилекс, никотин, связанный с цеолитами и/или никотин, связанный с бета-циклодекстрином, предпочтительно никотин в форме никотинового полакрилекса. Никотин, присутствующий в сердцевине (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 кусочек пастилки. Никотин будет высвобождаться из сердцевинки при сосании пользователем пастилки, и высвобождение будет происходить в течение продолжительного периода времени, в течение времени вплоть до около 10-20 минут.

Кроме того, сердцевина может содержать эксципиенты, включая наполнители, глиданты, буферы, смазывающие вещества, подсластители, ароматизаторы, красители, связывающие/гелеобразующие агенты и их смеси, хорошо известные специалисту в данной области техники.

В одном варианте осуществления изобретения по меньшей мере один буфер присутствует по меньшей мере в одном пленкообразующем полимерном покрытии или по меньшей мере в одном участке/слое.

По меньшей мере один буфер выбран из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната калия, основания трометамола (трис-основания) или соответствующей конъюгированной кислоты трометамола, например, гидрохлорида трометамола (трис-НСI), тринатрийфосфата, гидроортофосфата натрия, дигидрофосфата натрия, трикалийфосфата, гидроортофосфата калия, калия дигидрофосфата и их смесей.

В некоторых примерах по меньшей мере один буфер выбран из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, основания трометамола (трис-основания) или соответствующей конъюгированной кислоты трометамола, например, гидрохлорида трометамола (трис-НСI), или их смесей.

Однако кислотная никотиновая соль и щелочные буферы не подходят для присутствия в одном и том же участке/слое снаружи пастилки, поскольку взаимодействие в процессе плавления, сольubilизации, сушки или охлаждения может приводить к превращению никотина в форму его свободного основания, которая представляет собой летучую и нестабильную жидкость, что приводит к потере никотина из участка снаружи пастилки или химически нестабильному продукту.

По меньшей мере один буфер может присутствовать в общем количестве от около 1,0 до около 7,5 мг (в пересчете на кусочек пастилки), 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 каждый из карбоната натрия или бикарбоната 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 трометамола (трис-основание) или соответствующая конъюгированная кислота трометамола, например, гидрохлорид трометамола (трис-НСI), 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.

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 (HPC), гидроксиэтилцеллюлозы (HEC), этилгидроксиэтилцеллюлозы (ЕНЕС) и поливинилового спирта (PVON или PVA).

Если наносят два пленочных покрытия на основе полимера (двойное полимерное покрытие), то в двух слоях покрытия могут быть использованы как одинаковые, так и разные полимеры и их смеси. Примеры включают двойное полимерное покрытие на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) или одно покрытие на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), а другое покрытие на основе другого пленкообразующего полимера, например, поливинилового спирта (PVON или PVA). Разные пленкообразующие полимеры могут иметь разные характеристики. Например, считается, что PVA 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.

HPMC, при его нанесении на пастилку, обеспечивает приятные вкусовые качества, а также может обеспечить продолжительное усиление действия ароматизатора и подсластителя.

Пленочное покрытие может иметь среднюю толщину от 10 до 500 микрон, более предпочтительно от 20 до 250 микрон, наиболее предпочтительно от 30 до 150 микрон. Толщина пленки может быть измерена различными способами, известными в данной области техники, например, методом СЭМ (сканирующей электронной микроскопии), цифровым микрометром, рентгеновской микротомографией, терагерцевой импульсной визуализацией и т.д. См. дополнительно, например, Quantitative Analysis of Film Coating in a Pan Coater Based on In-Line Sensor Measurements, Jose D. Perez-Ramos et al., AAPS PharmSciTech 2005; 6 (1) Article 20, Nondestructive analysis of tablet coating thicknesses using terahertz pulsed im-

aging. J Pharm Sci. 2005; 94:177Y183. Fitzgerald A J, Cole B E, Taday P F., Hancock B, Mullarney M P. X-ray microtomography of solid dosage forms. Pharm Technol. 2005; 29:92Y100.

Пастилка, по меньшей мере одно покрытие на основе полимера или по меньшей мере один участок/слой могут иметь дополнительные ингредиенты, например, по меньшей мере один ароматизатор и по меньшей мере один подсластитель.

В одном варианте осуществления изобретения одно покрытие на основе полимера содержит по меньшей мере один буфер, а другое покрытие на основе полимера содержит по меньшей мере один ароматизатор и по меньшей мере один подсластитель.

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 пастилке, пленочном(ых) покрытии(ях), а также в наружном(ых) участке(ах)/слое(ях). Подходящими примерами ароматизаторов являются ароматизаторы семейства мятных, фруктовые и ягодные ароматизаторы.

Кроме того, пастилка содержит по меньшей мере один искусственный подсластитель. По меньшей мере один искусственный подсластитель может присутствовать в пастилке, пленочном(ых) покрытии(ях) 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, алитам, миракулин и монеллин и их смеси.

Пленочное покрытие на основе полимера может содержать один или более пластификаторов для пленкообразующего полимера, чтобы облегчить возможность распределения и пленкообразования. Примерами подходящих пластификаторов являются глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль (ПЭГ 200-6000), органические эфиры, например триацетин (глицерилтриацетат), триэтилцитрат, диэтилфталат, дибутилфталат, дибутилсебацат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, трибутилцитрат и масла/глицериды, например, фракционированное кокосовое масло, касторовое масло и дистиллированные ацетилированные моноглицериды. Дополнительно или в альтернативном варианте в состав могут быть включены поверхностно-активные вещества для облегчения введения ароматизаторов и усиления проникающих свойств и способности к растеканию жидкого покрытия. Неограничивающими примерами поверхностно-активного вещества являются полисорбаты, полученные из пегилированного сорбитана, этерифицированного жирными кислотами, например, Полисорбат 20 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмонолаурат), Полисорбат 40 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмонопальмитат), Полисорбат 60 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмоностеарат), Полисорбат 80 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат) (например, Tween 80, Tween 40, Tween 20), лаурилсульфат натрия (SLS), поверхностно-активные вещества на основе полксамера, т.е. поверхностно-активные вещества на основе блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида, и другие поверхностно-активные вещества с высоким значением гидрофильно-липофильного баланса.

Участки 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 пастилки. Участки, содержащие никотин и буфер(ы), могут быть размещены поверх друг друга, рядом друг с другом или на противоположных сторонах пастилки. По меньшей мере один участок/слой может быть нанесен в выдавленное(ые) гладкое(ие) углубление(я) на пастилке.

Вышеупомянутый(е) участок(и)/слой(и) может(гут) 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.

Никотиновая соль равномерно распределена в никотинсодержащем по меньшей мере одном участке/слое снаружи пастилки. В тех вариантах осуществления изобретения, в которых имеется по меньшей мере один участок/слой снаружи пастилки, содержащий буфер(ы), указанный(е) буфер(ы) равномерно распределен(ы) в указанном(ых) участке(ах)/слое(ях).

Никотиновые соли, присутствующие в одном или более участках или слоях на пастилке, 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, 1,5, 2,0, 2,25 или 2,5 мг. Кроме того, один участок имеет общую массу около 2-10%, например, от 2-5% от общей массы пастилки.

В другом варианте осуществления изобретения один или более участков/слоев, содержащих один или более буферов, может включать комбинацию эритрита и ксилита или эритрита. Такой(ие) участок(и)/слой(и) может(гут) иметь массу вплоть до 10% или даже вплоть до 15% от общей массы пастилки.

Наружный(ые) участок(ки)/слой(и) может(гут) быть окрашены. 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 - индиголин, E132 (оттенок индиго), FD&C Green № 3 - зеленый стойкий FCF, E143 (бирюзовый оттенок), FD&C Red № 3 - эритрозин, E127 (розовый оттенок, часто используют в глазированной вишне), 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).

Примеры натуральных красителей включают: каротиноиды (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 (E163), ликопин (E160d), паприка (E160c) и куркума (E100) или диоксид титана.

Никотиновый полакрилекс, присутствующий в сердцевине, 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 на пастилку, а никотиновая соль, присутствующая по меньшей мере в одном участке/слое или по меньшей мере одно пленочное покрытие 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 2,0 мг (в пересчете на свободное основание).

Относительные количества никотиновой соли, а также количества буфера(-ов), расположенного(-ых) на поверхности пастилки, важны, поскольку буфер(ы) обеспечивает(ют) превращение никотиновой соли в форму ее свободного основания для содействия быстрому усвоению никотина.

Если доступно слишком мало буфера(ов) по отношению к никотиновой соли, то это отрицательно повлияет на превращение никотина в форму его свободного основания, что может привести к более высокой доле никотина в его кислой форме, что приведет к снижению доли никотина, доступной для всасывания 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 никотину.

Способ производства пастилки.

Для смешивания компонентов композиций по изобретению может быть использовано стандартное смесительное оборудование. Длительность периода смешивания, вероятно, будет варьироваться в зависимости от используемого оборудования, и специалисту в данной области техники не составит труда определить подходящее время смешивания заданной комбинации ингредиентов путем проведения стандартных экспериментов. Один из способов получения пастилок представлен в примерах. Способ изготовления пастилки может также включать дополнительные стадии гранулирования, сушки и измельчения и/или просеивания.

Наконец, изобретение относится к применению определенных выше пастилок для лечения человека, страдающего от пристрастия к табаку и/или зависимостью от электронного средства доставки никотина.

Примеры

Пример 1.

Получение никотиновой пастилки.

Все приобретенные ингредиенты были фармацевтического качества, за исключением ароматизаторов, которые были предназначены для пищевой промышленности.

Ингредиенты смешивали.

Время перемешивания было оптимизировано для получения однородной порошковой смеси, очевидной для специалиста в данной области техники.

Пастилки получали посредством непосредственного прессования порошковой смеси.

Пастилка имела продолговатую форму при целевой массе пастилки 600 мг.

Изготовление осуществляли в производственной зоне с контролируемыми температурой и влажностью.

Пример 2.

Получение никотиновой пастилки с покрытием.

Сердцевину пастилки получали, как описано в примере 1.

Покрывающий полимер диспергировали в теплой воде и затем охлаждали. В раствор для нанесения покрытия добавляли другие исходные материалы.

Раствор для нанесения покрытия гомогенизировали.

Затем на сердцевину наносили пленочное покрытие и контролировали процесс нанесения пленочного покрытия по температуре отходящего воздуха 45°C.

Пример 3.

Примеры для одного полимерного покрытия пастилки

| Пример | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <i>Количества выражены в %/ (мас./мас.) для каждого эксципиента на одну партию</i> | | | | | | | |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС) | 15 | 16 | 25 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| Полисорбат 80 | 0,2 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,2 | 0,1 | 0,3 |
| Сукралоза | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| Ароматизатор | 3 | 2 | 3 | 4 | 3 | 3 | 3 |
| Карбонат натрия | 0,5 | | 2,5 | 3 | 2,5 | 2,5 | 4 |
| Бикарбонат натрия | | 1 | 2,5 | 1 | 2,5 | | 1 |
| Гидрофосфат натрия | | | | | 5 | 5 | 4 |
| Трометамол | 5 | 5 | 7 | 6 | | | |
| Очищенная вода ¹⁾ | Дост. кол-во |
| Соляная кислота (10 %) ²⁾ | до pH 9 | до pH 9 | до pH 10 | до pH 10,4 | до pH 9,9 | до pH 10,7 | до pH 10,4 |

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

²⁾ Получение покрытия представляет собой доведение pH соляной кислотой (10%) до целевого уровня pH.

Пример 4.

Примеры двойного полимерного покрытия пастилки.

| Пример | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | |
|------------------------------|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Полимерное покрытие А | Поливиниловый спирт (ПВС) | 8 | 12 | 15 | 17 | 12 | 15 | 10 | 17 | 16 |
| | Карбонат натрия | 1 | 1 | 0,5 | | 2,5 | 3 | 2,5 | 2,5 | 4 |
| | Бикарбонат натрия | | | | 1 | 2,5 | 1 | 2,5 | | 1 |
| | Гидрофосфат натрия | | | | | | | 5 | 5 | 4 |
| | Трометамол | 3 | 5 | 5 | 5 | 7 | 6 | | | |
| | Очищенная вода ¹⁾ | Дост. кол-во |
| | Соляная кислота (10 %) ²⁾ | до pH 9 | до pH 9 | до pH 9 | до pH 9 | до pH 10 | до pH 10,4 | до pH 9,9 | до pH 10,7 | до pH 10,4 |
| Полимерное покрытие В | Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) | 13 | 14 | 15 | 16 | 15 | 16 | 17 | 18 | 17 |
| | Полисорбат 80 | 0,1 | 0,2 | 0,2 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,2 | 0,1 | 0,3 |
| | Сукралоза | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| | Ароматизатор | 2,5 | 3 | 3 | 2 | 3 | 4 | 3 | 3 | 3 |
| | Очищенная вода ¹⁾ | Дост. кол-во |

¹⁾ Большую часть очищенной воды удаляют во процессе нанесения пленочного покрытия.

²⁾ Получение покрытия представляет собой доведение pH соляной кислотой (10%) или NaOH (0,1 М) до целевой pH.

Содержание сухого вещества при получении покрытия может варьироваться от 20 до 50% мас./мас. для облегчения включения различных количеств буферных агентов.

Пример 5.

Получение различных смесей участков, содержащих никотин и эксципиенты.

| При-меры | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <i>Количества выражены в % мас./мас. для каждого компонента на одну партию</i> | | | | | | | | |
| АФИ | | | | | | | | |
| Дигидрат никотина битартрата | 15,39 | 15,4 | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 14,3 | 7,13 |
| Экси-пиенты | | | | | | | | |
| 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 |
| Краситель | Дост. кол-во |
| Маннит 25 мк | | | | | 3,3 | | | |
| Карбонат натрия | | | | | | | | |
| Неогам | | | | | | | | 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 пастилку с помощью микропипетки. Каплю периодически расплющивали нагретым инструментом непосредственно после нанесения для уменьшения толщины нанесенной капли.

Применение ксилита в качестве первичного полиола давало слишком длительное время затвердевания для использования в товарном производстве. Использование затравок кристаллизации (маннита 25 мк или диоксида 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 демонстрировал быстрое затвердевание и гораздо более низкую температуру плавления (121,5°C).

Пример 6.

Участки, содержащие буфер

| Пример | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|-------|--------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| <i>Количества выражены в (г) для каждого эксципиента на одну партию</i> | | | | | | | | |
| Эритрит | 29,50 | 29,250 | 28,875 | 28,50 | 29,250 | 28,50 | 28,875 | 28,50 |
| Безводный карбонат натрия | 0,50 | 0,750 | 1,125 | 1,50 | | | | |
| Бикарбонат натрия | | | | | 0,750 | 1,50 | | |
| Карбонат калия | | | | | | | 1,125 | |
| Трометамол | | | | | | | | 1,50 |

Методика: все исходные материалы, полиол и буфер(ы) 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 пастилку с покрытием с помощью микропипетки. Каплю периодически расплющивали нагретым инструментом непосредственно после нанесения для уменьшения толщины нанесенной капли.

Пример 7.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|-------|--------|-------|-------|-------|
| <i>Количества выражены в (г) для каждого эксципиента на одну партию</i> | | | | | |
| Эритрит (г) | 29,25 | 28,875 | 28,5 | 27,00 | 26,75 |
| Трометамол (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 перемешива-

нии и плавлении при 125°C, не содержащий каких-либо остаточных частиц при визуальном контроле. Время затвердевания при нанесении порций на пастилку 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 и при этом перемешивали все компоненты, за исключением диоксида титана. От 20 до 40 мг расплавленной массы наносили на пастилку с помощью микропипетки. Каплю периодически расплющивали нагретым инструментом непосредственно после нанесения для уменьшения толщины нанесенной капли.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пастилка, содержащая в сердцевине никотин и

i) первый участок/слой, содержащий по меньшей мере один буфер и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, наплавленный на внешнюю часть пастилки, и

ii) второй участок/слой, содержащий никотиновую соль и по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, наплавленный на пастилку,

отличающаяся тем, что по меньшей мере один сахароспирт или смесь сахароспиртов, содержащаяся в участках или слоях, содержит по меньшей мере эритрит, и что никотин в сердцевине представляет собой никотиновый полакрилекс, никотин в участке/слое представляет собой никотина битартрат или никотина дитартрата дигидрат.

2. Пастилка по п.1, отличающаяся тем, что по меньшей мере один буфер выбран из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната калия, трометамола, гидрохлорида трометамола (трисHCl), трис(гидроксиметил)аминометана, тринатрийфосфата, динатрийгидрофосфата, дигидрофосфата натрия, трикалийфосфата, дикалийгидрофосфата, дигидрофосфата калия, цитрата натрия, цитрата калия и их смесей.

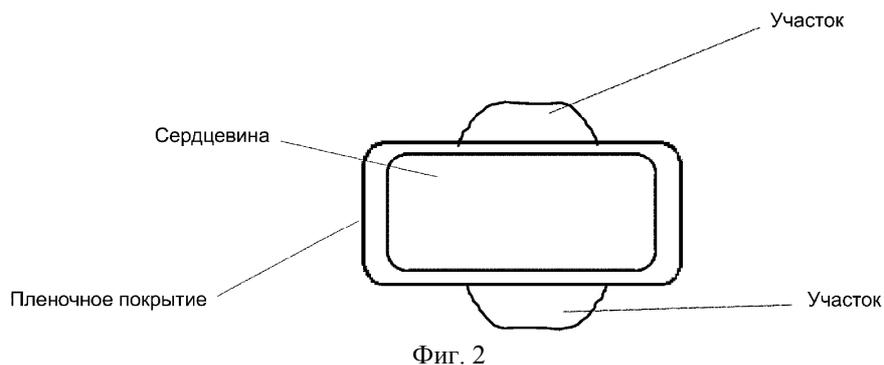
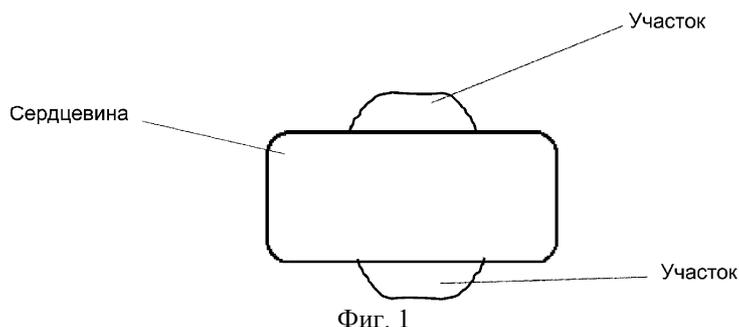
3. Пастилка по п.2, отличающаяся тем, что по меньшей мере один буфер выбран из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, трометамола, гидрохлорида трометамола (трисHCl) или их смесей.

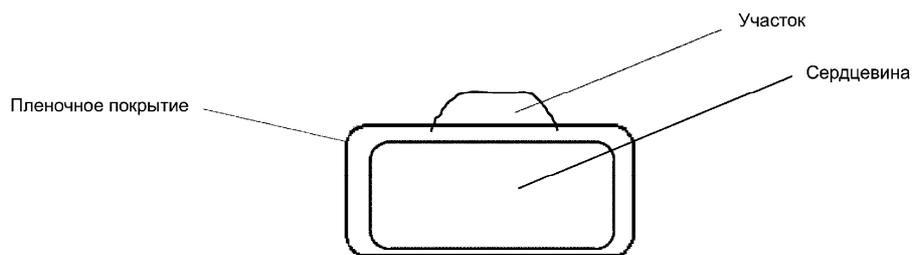
4. Пастилка по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что по меньшей мере один буфер присутствует в количестве от 1,0 до 7,5 мг на пастилку.

5. Пастилка по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что сердцевина содержит никотин в количестве от 1,0 мг до 7,5 мг, и по меньшей мере один участок/слой содержит никотиновую соль, присутствующую в количестве от 0,25 мг до 2,5 мг.

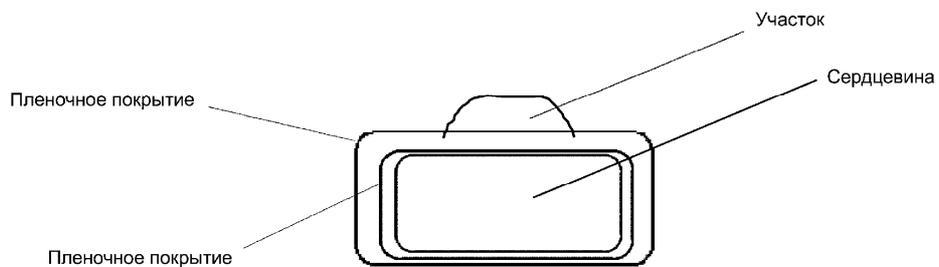
6. Пастилка по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что указанная пастилка получена непосредственно прессованием или гранулированием с последующим прессованием.

7. Применение пастилки по любому из пп.1-6 для лечения человека, страдающего от пристрастия к табаку и/или зависимостью от электронного средства доставки никотина.





Фиг. 3



Фиг. 4

