

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490980** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.06.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/465* (2006.01)
A23G 4/20 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.20

(54) **НИКОТИНОВАЯ ЖЕВАТЕЛЬНАЯ РЕЗИНКА**

(31) 2151282-7

(32) 2021.10.21

(33) SE

(86) PCT/EP2022/079258

(87) WO 2023/067087 2023.04.27

(71) Заявитель:
МАКНИЛ АБ (SE)

(72) Изобретатель:

Эдман Мартин, Нильгард Джилл (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)

(57) Изобретение относится к никотиновой жевательной резинке, обеспечивающей немедленное высвобождение и поглощение никотина, а также пролонгированное высвобождение и поглощение никотина. В изобретении дополнительно описаны подходящие процессы производства таких составов жевательной резинки, а также применение жевательной резинки для лечения человека, страдающего от тяги к табаку и/или зависимости от электронных сигарет.

202490980

A1

A1

202490980

НИКОТИНОВАЯ ЖЕВАТЕЛЬНАЯ РЕЗИНКА

5 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение относится к никотиновой жевательной резинке, обеспечивающей немедленное высвобождение и поглощение никотина, и пролонгированное высвобождение и поглощение никотина, а также к подходящим процессам производства таких составов жевательной резинки. Изобретение также
10 относится к использованию таких жевательных резинок для лечения человека, страдающего от тяги к табаку и/или зависимости от электронных сигарет.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] В соответствии с данными ВОЗ около шести миллионов человек погибают
15 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.

[0003] Стандартным способом получения никотиновой жевательной резинки
20 является создание комплекса никотина с катионообменной смолой и добавление этого комплекса к составу жевательной резинки.

[0004] Такие жевательные резинки доступны на рынке уже много лет и продаются,
25 например, под торговой маркой Nicorette[®]. Тем не менее, есть потребители, которые ищут никотиновые продукты (лекарственные средства), которые могли бы обеспечить более быстрое снижение тяги к курению, приближенное к уровню, достигаемому при употреблении сигарет, и, таким образом, все еще существует потенциал для разработки новых никотиновых жевательных резинок, которые могли бы удовлетворить
30 потребности данной аудитории, потребляющей никотин в различных формах, включая табак и электронные сигареты.

[0005] Одним из представленных на рынке продуктов, который способствует более
быстрому уменьшению тяги к курению, является Nicorette[™] QuickMist[™],

представляющий собой спрей для полости рта, предназначенный для нанесения на слизистую оболочку полости рта, из которой соединение никотина легко всасывается в кровотоки для обеспечения быстрого уменьшения тяги к курению. В продукте Nicorette™ QuickMist™ никотин находится в свободной форме, и благодаря буферной способности системы никотин быстро проходит через слизистую оболочку, обеспечивая быстрое уменьшение тяги к курению.

[0006] Таким образом, для специалиста в данной области техники было бы очевидно создать гибридный жидкий спрей QuickMist™ и жевательной резинки. Однако такой продукт может создать ряд проблем, включая стабильность никотина, т. е. никотин нестабилен в жидком виде, и существуют проблемы при производстве и хранении. Если вы попытаетесь приготовить жевательную резинку с жидкостью внутри, жевательная резинка будет медленно растворяться, при этом компоненты, присутствующие в жидкости и жевательной резинке, смешаются, вызывая неподходящие химические реакции.

[0007] Жевательную резинку, содержащую никотин, необходимо разжевать и смешать со слюной, чтобы никотин высвободился через слизистую оболочку рта. В спреях, подобных QuickMist™, используется жидкость, содержащая никотин, а также один или более буферов для увеличения скорости трансмукозного поглощения.

[0008] Для специалиста в данной области техники было бы очевидно предложить жевательную резинку с жидкой сердцевиной. Однако такой продукт имеет ряд проблем, включая стабильность свободной формы никотина, как правило используемой в QuickMist™.

[0009] Таким образом, существует необходимость найти альтернативный продукт-заменитель никотина, который был бы таким же удобным, как жевательная резинка, и имел бы такое же быстрое поглощение никотина, как QuickMist™, сохраняя при этом приятное ощущение во рту.

[0010] В WO 2007/133141 описана никотиновая жевательная резинка, имеющая твердую сердцевину, содержащую никотин в любой форме, и по меньшей мере один слой оболочки, забуференный триметамолом. В WO 2007/133141 описана сердцевина

жевательной резинки, которая содержит основу жевательной резинки, однако там ничего не говорится о жидкой сердцевине.

[0011] В WO 2020/012009 описана никотиновая жевательная резинка, имеющую
5 точку на жевательной резинке, при этом точка обеспечивает немедленное
высвобождение никотина и быстрое уменьшение тяги к курению, а жевательная
резинка — пролонгированное высвобождение. Проблема с этим изобретением
заключалась в том, что его было невозможно изготовить, а также требовалось очень
много энергоресурсов. Ингредиенты точки должны находиться в жидкой форме при
10 помещении на жевательную резинку. Этот процесс энергозатратный. Кроме того, этот
подход опасен для человека на производственном предприятии, поскольку никотин в
жидком состоянии токсичен, а никотин и буфер невозможно совместить. Проблема
этого подхода заключается в том, что никотин возвращается в свободную форму до
того, как точка затвердевает.

15
[0012] Задача, решаемая данным изобретением, состоит в том, чтобы создать
продукт, который дает приятное и приемлемое ощущение во рту, обеспечивает быстрое
поглощение никотина, а также пролонгированное поглощение никотина, чтобы помочь
человеку бросить курить. Предлагая такой продукт, впервые стало возможным
20 предложить продукт, который дает как немедленное, так и длительное уменьшение
тяги к курению, а также продукт, который можно производить и хранить без проблем
со стабильностью.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

25
[0013] Авторы изобретения исследовали возможность создания жевательной
резинки, которая обеспечивает как немедленное, так и пролонгированное
высвобождение и поглощение никотина, и которая все еще имеет приятный вкус и
вкусовые качества, и которую возможно изготовить. Чтобы обеспечить немедленное
30 высвобождение и усваивание никотина из никотиновой жевательной резинки, подход
изобретателей заключался в применении никотина в более доступной форме соли
никотина, например, никотина битартрата или никотина дитартрата дигидрата,
содержащейся в сердцевине, в виде порошка внутри жевательной резинки. Однако
наличие сердцевины с порошком также означает, что потребитель при жевании

жевательной резинки будет подвергаться воздействию порошка, что как правило не вызывает приятных ощущений. Однако изобретенный порошок был разработан для быстрого растворения и, таким образом, придания приятного вкуса и ощущения.

5 **[0014]** РКа для никотина составляет приблизительно 7,8. Хорошо известно, что незаряженный никотин (форма свободного основания) может легче и быстрее проникать в биологические мембраны, такие как слизистая оболочка полости рта, по сравнению с солью никотина или никотином в его положительно заряженной кислотной форме. Более легкое и быстрое проникновение через биологические
10 мембраны приводит к более быстрому системному поглощению.

[0015] Среднее значение рН слюны человека, как правило, составляет около 6-7,5.

[0016] За счет выбора и добавления определенных ингредиентов в порошковую
15 сердцевину жевательной резинки происходит быстрое и немедленное впитывание в слизистую оболочку без каких-либо неприятных ощущений во рту от порошка. Это приведет к тому, что примерно 90% никотина в порошковой сердцевине будет преобразовано в форму свободного основания после распада и растворения порошка в слюне для легкого поглощения системным кровотоком, чтобы обеспечить более
20 быстрое уменьшение тяги к курению. Порошок растворяется, когда потребитель жует жевательную резинку, в течение примерно 30 секунд и адсорбируется в слизистой оболочке, обеспечивая быстрое уменьшение тяги к курению, например, в течение 15–30, 10 или 20 секунд. Скорость растворения порошка зависит от того, насколько интенсивно потребитель жует жевательную резинку.

25 **[0017]** Форма свободного основания никотина не подходит для непосредственного составления в полутвердые или твердые дозированные формы, поскольку форма свободного основания никотина находится в жидкой форме с высокой летучестью при нормальных условиях. Чтобы решить эту проблему, предпочтительным является
30 порошок, например, в котором никотин находится в форме соли. Использование соли облегчает контроль, а также упрощает производство продукта.

[0018] Для обеспечения кратковременного и подходящего увеличения рН выгодно использовать буферную систему, например, один или более различных буферов

(буферных соединений). 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 соединения) может быть недостаточной.

5

[0019] Для обеспечения пролонгированного высвобождения никотина из оболочки никотиновой жевательной резинки подходит использование никотина, связанного со смолой, например, никотинового полакрилекса. Никотиновый полакрилекс обычно применяют в содержащих лекарственное средство жевательных резинках, доступных на рынке. Такая содержащая лекарственное средство жевательная резинка будет обеспечивать пролонгированное высвобождение в течение периода времени от около 20 до 45 минут, в зависимости от применения. Однако такие свойства этих жевательных резинок, как высвобождение и поглощение в течение первых 5–10 минут использования несколько ограничено, что в настоящем изобретении решается путем использования порошковой сердцевины с солью никотина, что обеспечивает быстрое поглощение.

10

15

20

[0020] Никотиновая жевательная резинка по изобретению обеспечивает новые характеристики в одном и том же продукте по сравнению с другими коммерчески доступными в настоящее время на рынке никотиновыми жевательными резинками.

[0021] В первом аспекте данное изобретение относится к никотиновой жевательной резинке, содержащей:

25

- i. порошковую сердцевину, содержащую по меньшей мере битартрат никотина и/или дигидрат дитартрата никотина, подсластитель (-и), буфер (-ы) и наполнитель (-и) на основе полиола, и
- ii. оболочку жевательной резинки, содержащую по меньшей мере никотинполакрилекс,

30

при этом никотин из порошковой сердцевины высвобождается немедленно, а никотин из оболочки жевательной резинки высвобождается в течение длительного времени.

[0022] Изобретение также относится к никотиновой жевательной резинке, содержащей:

- i. порошковую сердцевину, содержащую по меньшей мере битартрат никотина и/или дигидрат дитартрата никотина, подсластитель (-и), буфер (-ы) и наполнитель (-и) на основе полиола, и
- ii. оболочку жевательной резинки, содержащую по меньшей мере основу жевательной резинки и никотинполакрилекс,

при этом битартрат никотина и/или дигидрат дитартрата никотина из сердцевинного порошка имеет немедленное высвобождение, а никотинполакрилекс из оболочки жевательной резинки имеет пролонгированное высвобождение.

10 **[0023]** Необязательно, жевательную резинку покрывает по меньшей мере одна твердая оболочка, содержащая по меньшей мере один сахарный спирт или смеси сахарных спиртов на основе полиола,

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

15

Определения

[0024] В контексте настоящей заявки и изобретения применяются приведенные ниже определения:

20

[0025] 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 резинки.

25 **[0026]** Термин «буфер(ы)» относится к одному или двум различным видам буферных форм, также дифференцируя соответствующую кислотно-щелочную пару буферной системы.

30 **[0027]** Используемый в настоящем документе термин «пролонгированное высвобождение» («ПВ») относится к составам, которые характеризуются тем, что никотин, присутствующий в сердцевине жевательной резинки, будет высвобождаться в течение продолжительного периода жевания, как правило в течение 20–45 минут, в течение которого потребитель или пациент жуёт (использует) резинку. Профиль высвобождения можно оценивать путем растворения *in vitro* с помощью методик,

известных специалистам в данной области (Европейская фармакопея 9.0, общие главы, способ анализа, 2.9.25 «Растворение для содержащих лекарственное средство жевательных резинок, аппарат В»).

5 **[0028]** В контексте данного документа термин «немедленное высвобождение»
(«НВ») означает высвобождение никотина, содержащегося в порошковой сердцевине
жевательной резинки, предназначенной для быстрого всасывания через слизистую
10 оболочку рта. Скорость высвобождения никотина не увеличивается с помощью
матрицы с контролируемым высвобождением или других подобных средств, а зависит
от распада и растворения сердцевин жевательной резинки и растворимости соли
15 никотина в воде при жевании. Как описано в настоящем документе, «немедленное
высвобождение» означает, что высвобождение никотина начинается примерно через
30 секунд после начала жевания жевательной резинки, что зависит от того, насколько
интенсивно потребитель жует жевательную резинку, а также может быть меньше
30 секунд.

[0029] Термин «порошок» предназначен для обозначения порошка, содержащего
мелкие сухие частицы, которые не агрегируют и которые остаются в стабильной форме
20 порошка и имеют средний размер частиц менее 310 мкм, в расчете на самый крупный
наполнитель, присутствующий в порошке.

[0030] Термин «оболочка жевательной резинки» означает оболочку жевательной
резинки, которая покрывает всю сердцевину порошка и защищает порошок от
воздействия влаги; и при этом порошковая сердцевина остается стабильной до того, как
25 жевательная резинка будет пережевана. При жевании жевательной резинки порошковая
сердцевина подвергается воздействию слюны и быстро растворяется, как определено
выше, что приводит к быстрому снижению тяги к курению.

[0031] Термин «ощущение во рту» относится к физическим ощущениям во рту,
30 вызванным употреблением еды или напитков, в данном случае жеванием жевательной
резинки, в отличие от вкуса. Это фундаментальный органолептический признак,
который, наряду со вкусом и запахом, определяет общее ощущение и текстуру
жевательной резинки. Термин используется для описания вкусового восприятия
посредством жевания.

[0032] Количество никотина, присутствующего в сердцевине жевательной резинки, рассчитывают и чаще всего выражают как количество соответствующей формы свободного основания никотина.

5

ЖЕВАТЕЛЬНАЯ РЕЗИНКА

[0033] В одном варианте осуществления изобретение относится к никотиновой жевательной резинке, содержащей порошковую сердцевину, содержащую по меньшей мере битартрат никотина и/или дигидрат дитартрата никотина, подсластитель (-и), буфер (-ы) и наполнитель (-и) на основе полиола, и к оболочке жевательной резинки, содержащей, по меньшей мере, никотинполакрилекс, при этом битартрат никотина и/или дигидрат дитартрата никотина из порошковой сердцевины высвобождается немедленно, а никотинполакрилекс из оболочки жевательной резинки высвобождается в течение длительного времени. Покрытие жевательной резинки инкапсулирует порошок в сердцевину и защищает порошок от влаги до тех пор, пока жевательную резинку не начнут жевать. При жевании порошок высвобождается и быстро растворяется, что приводит к быстрому уменьшению тяги к курению.

10

15

20

[0034] Изобретение также относится к никотиновой жевательной резинке, содержащей порошковую сердцевину, содержащую по меньшей мере битартрат никотина и/или дигидрат дитартрата никотина, подсластитель (-и), буфер (-ы) и наполнитель (-и) на основе полиола, и к оболочке жевательной резинки, содержащей по меньшей мере основу жевательной резинки и никотинполакрилекс, при этом битартрат никотина и/или дигидрат дитартрата никотина из порошковой сердцевины имеет немедленное высвобождение, а никотинполакрилекс из оболочки жевательной резинки имеет длительное высвобождение.

25

30

[0035] Никотиновая жевательная резинка может дополнительно содержать по меньшей мере одну твердую оболочку на основе полиола, которая покрывает внешнюю поверхность жевательной резинки.

[0036] Необязательно, жевательную резинку покрывает твердая оболочка на основе полиола, содержащая по меньшей мере один сахарный спирт или смеси сахарных спиртов.

5 **[0037]** Специалисту в данной области хорошо известно, как производить традиционную жевательную резинку.

[0038] Одним из примеров является процесс, раскрытый в US 3,877,468. Жевательные резинки с покрытием были описаны в WO 2006/124366, где описано, что
10 твердые покрытия на основе полиолов в комбинации с внутренним полимерным покрытием, содержащим один или более подсластителей и/или ароматизаторов, улучшают вкус и органолептическое восприятие жевательной резинки.

[0039] Порошковая сердцевина содержит никотин. Никотин, присутствующий в
15 порошковой сердцевине жевательной резинки (в пересчете на свободное основание), может составлять от около 0,5 до около 5,0 мг, от около 2,0 до около 4,0 мг, например 0,5, 1,0, 1,25, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,25, 3,5, 3,75, 4,0, 4,25, 4,5 или 5,0 в расчете на кусок резинки. Никотин будет высвобождаться из порошковой сердцевины, когда пользователь жуёт жевательную резинку, и высвобождение произойдет немедленно,
20 например, в течение около 30 секунд, например 10 или 20 секунд.

[0040] Буфер (-ы), подходящие для использования, выбирают из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната калия, основания триметамола (трис-основания) или соответствующей конъюгированной
25 кислоты триметамола, такой как гидрохлорид триметамола (трис-HCl), тринатрийфосфата, гидрофосфата динатрия, дигидрофосфата натрия, трикалийфосфата, дикалийгидрофосфата, калия дигидрофосфата и их смесей. Согласно варианту осуществления буфер может быть выбран из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, основания триметамола (основание Трис) или соответствующей
30 кислоты, сопряженной с триметамолом, такой как гидрохлорид триметамола (Трис HCl), или их смесей. В некоторых конкретных вариантах осуществления используются карбонат натрия и/или бикарбонат натрия.

[0041] Никотин в сердцевине необходимо предохранять от атмосферного воздействия, и при этом влага не будет контактировать с сухим порошком, и, таким образом, никотин будет сухим и сохранит стабильность.

5 **[0042]** Общее количество порошковой сердцевины может составлять до 80 мг, например от 10–80 мг, например, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80 мг, например, от 20 до 60 мг. Ограничением является то, что растворение порошка будет слишком медленным, а вкусовые характеристики менее приятными. Размер частиц порошка зависит от ингредиентов. Если количество порошка в сердцевине составляет 80 мг, то оболочка жевательной резинки должна составлять около 950 мг, чтобы можно было загрузить такое большое количество порошка. Однако если порошок в сердцевине составляет 40 мг, то 475 мг оболочки жевательной резинки должно быть достаточно.

15 **[0043]** Буфер (-ы) в порошковой сердцевине и/или оболочке жевательной резинки или пленочном покрытии может присутствовать в общем количестве от около 1,0 до около 8,0 мг (в расчете на кусочек жевательной резинки), 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, 7,5 или 8,0 мг.

[0044] Изобретение также относится к никотиновой жевательной резинке, порошковая сердцевина которой содержит битартрат никотина и/или дигидрат дитартрата никотина в количестве от около 0,5 мг до около 5,0 мг на кусочек жевательной резинки (в пересчете на свободное основание) и оболочка жевательной резинки содержит никотинполакрилекс в количестве от около 0,25 мг до около 6,0 мг (в пересчете на свободное основание).

30 **[0045]** Количество битартрата никотина и/или дигидрата дитартрата никотина в порошковой сердцевине и количество никотинполакрилекса в оболочке жевательной резинки могут быть рассчитаны как эквивалент свободного основания никотина и выражены в мг на кусочек жевательной резинки.

[0046] Основа жевательной резинки в жевательной оболочке согласно изобретению составляет около 15–80% по массе от общего количества жевательного покрытия и предпочтительно по меньшей мере около 40% по массе.

5 **[0047]** Количество жевательной основы, используемое для наиболее желательного медленного высвобождения никотина, как правило находится в более высоких пределах, когда никотин используется сам по себе или когда используется абсорбированная форма. Основа жевательной резинки может представлять собой любую традиционную, известную в данной области техники основу. Например, основу жевательной резинки природного или синтетического происхождения, и может быть легко получена из коммерчески доступных источников, Натуральные основы жевательной резинки включают, например, смолы чикли, джелутонг, лечи каспи, сох, сияк, катиау, сорва, балата, пендаре, малайя и персиковую камедь, натуральный каучук и натуральные смолы, такие как даммар и мастикс. Синтетические основы жевательной резинки представляют собой смесь:

10

- эластомеров (полимеров, жевательных веществ),
- пластификатора (смолы, эластомера, растворителя, гидрофобной смолы),
- наполнителя (текстуризатора, водонерастворимого адьюванта), смягчителя (жира),
- эмульгатора,
- 20 - воска,
- антиоксиданта и
- антиадгезивов (винилового полимера, гидрофильной смолы). Другими примерами основ жевательной резинки являются камеди, включающие агар, альгинат, гуммиарабик, камедь рожкового дерева, каррагинан, камедь гхатти, гуаровую камедь, камедь карайи, пектин, трагакантовую камедь, камедь рожкового дерева, геллановую камедь и ксантановую камедь.

25

[0048] Основа жевательной резинки и никотинполакрилекс могут присутствовать в виде двух отдельных слоев, причем указанные два слоя составляют оболочку жевательной резинки. Слой, содержащий никотинполакрилекс, может представлять собой внутреннюю часть оболочки жевательной резинки, т. е. слой, содержащий никотинполакрилекс, может находиться в контакте с порошковой сердцевиной. Альтернативно, слой, содержащий основу жевательной резинки, может быть внутренней частью покрытия жевательной резинки, т. е. слой, содержащий основу

30

жевательной резинки, может находиться в контакте с порошковой сердцевинной.

Оболочка жевательной резинки может содержать смесь никотинового полиакрилекса и основы жевательной резинки; оба из которых могут находиться в контакте с порошковой сердцевинной.

5

[0049] Основа жевательной резинки может отсутствовать в порошковой сердцевине.

10

[0050] Наполнители на основе полиола и/или твердое покрытие на основе полиола могут быть основаны на эритрите, мальтите, ксилите, лактите, изомальте, манните, арабите и сорбите или их смесях. Наполнители на основе полиола и/или твердое покрытие на основе полиола предпочтительно могут представлять собой ксилит.

15

[0051] Наполнители на основе полиола могут быть основаны на эритрите, мальтите, ксилите, лактите, изомальте, манните, арабите и сорбите или их смесях. Наполнителями на основе полиола предпочтительно может быть ксилит.

20

[0052] Твердое покрытие на основе полиола может быть основано на эритрите, мальтите, ксилите, лактите, изомальте, манните, арабите и сорбите или их смесях. Твердое покрытие на основе полиола предпочтительно может представлять собой ксилит.

25

[0053] В одном варианте никотиновой жевательной резинки с порошковой сердцевинной порошковая сердцевина может содержать гидротартрат никотина (Nicotine hydrogen tartrate, ННТ), карбонат натрия, бикарбонат натрия, ксилит и неотам.

30

[0054] Никотиновая жевательная резинка может быть покрыта внешней твердой оболочкой на основе полиола и может дополнительно включать одно или более пленочных покрытий на основе полимера.

[0055] Отдельные пленочные покрытия могут иметь толщину от около 20 мкм до около 200 мкм, например, от 20 мкм до около 100 мкм, например, от 20 мкм до 60 мкм, например, 30 мкм.

[0056] Пленкообразующие полимеры могут быть выбраны из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), метилгидроксиэтилцеллюлозы (МГЭЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ), сополимера метакриловой кислоты типа С, натрийкарбоксиметилцеллюлозы, фталата

5 гидроксипропилметилцеллюлозы (ФГПМЦ), этилгидроксиэтилцеллюлозы (ЭГЕЦ) и других пленкообразующих полимеров, таких как полидекстроза, полиэтиленгликоли, акрилатные полимеры, привитые сополимеры поливинилового спирта и

10 полиэтиленгликоля, комплексов поливинилпирролидона (ПВП), таких как повидон, поливинилового спирта (РVОН или ПВС), микрокристаллической целлюлозы, каррагинана, прежелатинизированного крахмала, полиэтиленгликоля и их комбинаций.

[0057] В одном варианте осуществления изобретения пленкообразующие полимеры выбраны из гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС), метилгидроксиэтилцеллюлозы (МНЕС), гидроксипропилцеллюлозы (НРС),

15 гидроксиэтилцеллюлозы (НЕС), этилгидроксиэтилцеллюлозы (ЕНЕС) и поливинилового спирта (РVОН или РVА).

[0058] Если наносят два пленочных покрытия на основе полимера, в отдельных покрытиях можно применять как одинаковые, так и разные полимеры и их смеси. В

20 одном варианте оба пленочных покрытия (также называемые пленочными слоями) могут быть основаны на гидроксипропилметилцеллюлозе (ГПМЦ). В другом варианте осуществления один пленочный слой основан на гидроксипропилметилцеллюлозе (ГПМЦ), а другой пленочный слой основан на другом пленкообразующем полимере, таком как поливиниловый спирт (ПВС). Пленкообразующие полимеры могут иметь

25 несколько иные характеристики. Например, считается, что РVА 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.

[0059] ГПМЦ обеспечивает приятные вкусовые качества, а также способна обеспечить длительное усиление вкуса и подсластитель при нанесении на никотиновую жевательную резинку с твердым покрытием.

30

[0060] Твердое покрытие на основе полиола вне жевательной резинки или пленочное покрытие может содержать по меньшей мере один сахарный спирт или его смеси. Сахарный спирт 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 мкм до около 750 мкм, например 500 мкм. В одном варианте осуществления твердое покрытие на основе полиола представляет собой смесь ксилита и мальтита или содержит только ксилит.

[0061] 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 разными и могут присутствовать в порошковой сердцевине, жевательной резинке, пленочном покрытии (-ях) и/или твердом покрытии на основе полиола. Подходящими примерами ароматизаторов являются ароматизаторы семейства мятных, фруктовые и ягодные ароматизаторы.

[0062] Кроме того, жевательная резинка может содержать по меньшей мере один искусственный подсластитель, присутствующий в порошковой сердцевине и/или оболочке жевательной резинки. По меньшей мере один искусственный подсластитель может присутствовать в оболочке жевательной резинки, порошковой сердцевине, пленочном покрытии (-ях) и/или твердом покрытии на основе полиола. Примерами искусственных подсластителей являются сахарин, сахарин натрия, аспартам, ацесульфам К, неотам, тауматин, глицирризин, сукралоза, цикламат, дигидрохалкон, алитам, адвантам, миракулин и монеллин и их смеси.

[0063] Соли никотина в оболочке жевательной резинки могут присутствовать в количестве от примерно 0,25 до примерно 6 мг, например от 0,5 до примерно 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.

5 **[0064]** Кроме того, оболочка жевательной резинки может содержать по меньшей мере один искусственный подсластитель. По меньшей мере один искусственный подсластитель может присутствовать в порошковой сердцевине и/или оболочке жевательной резинки. Примерами искусственных подсластителей являются сахарин, сахарин натрия, аспартам, ацесульфам К, неотам, тауматин, глицирризин, сукралоза, цикламат, дигидрохалкон, адвантам, алитам, миракулин и монеллин и их смеси. Неотам действует как маскирующий вкус и подсластитель и подходит для маскировки неприятного вкуса никотина.

15 **[0065]** И наконец, изобретение относится к применению определенных выше никотиновых жевательных резинок для лечения людей, страдающих от тяги к курению, от табачной зависимости и/или зависимости от электронных сигарет.

20 **[0066]** Изобретение относится к описанным выше никотиновым жевательным резинкам для использования при лечении человека, страдающего от тяги к табаку и/или зависимости от электронных сигарет.

ПРИМЕРЫ

25 **[0067]** Конкретные варианты осуществления настоящего изобретения проиллюстрированы представленными ниже примерами. Настоящее изобретение не ограничено установленными ограничениями, изложенными в данных примерах.

30 **[0068]** Количества ингредиентов выражены в примерах по-разному и не соответствуют тому, что получится в результате в готовой жевательной резинке. Тем не менее, для специалиста в данной области очевидно, как пересчитать и разработать жевательную резинку в соответствии с данным описанием.

ПРИМЕР 1. Порошковые смеси для сердцевин никотиновой жевательной резинки.

[0069] Таблица с разным количеством никотина и разным количеством буферов, наполнителя на основе полиола и подсластителей.

Ингредиенты	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4	Образец 5	Образец 6	Образец 7
ННТ	3	3	3	3		6	3
НРС					3		
Ксилит	31		31	31	31	31	71
Маннит		31					
Na ₂ CO ₃	4	4	6		4		4
NaHCO ₃	2	2		8	2		2
Неотам	0,02	0,02					0,02
Ацесульфам К					0,25		
Сукралоза					0,5		

ННТ = тартрат никотина

5 НРС = комплекс резината никотина

Все количества указаны в мг/камеди.

[0070] Все ингредиенты смешивают и просеивают через сито 710 мкм, чтобы обеспечить хорошее распределение порошковой смеси без комков/агрегатов.

10

ПРИМЕР 2. Основа жевательной резинки и производство новой никотиновой жевательной резинки

[0071] Никотиновую жевательную резинку согласно изобретению можно
15 производить традиционным способом изготовления жевательной резинки:

[0072] Основу жевательной резинки получали от коммерческого производителя
основы жевательной резинки. Приготовление основы жевательной резинки с
20 никотином полякрилексом было произведено в соответствии с одним или более
способами/примерами, описанными в патенте США 3,877,468.

[0073] Приготовление жевательной резинки с порошковой сердцевинной
осуществляли в соответствии с одним или несколькими более/примерами, описанными
в патенте США 5,976,581, с использованием традиционной кондитерской машины.

[0074] В WO 2006/124366 описан способ приготовления и производства никотиновых жевательных резинок с пленкой на основе полимера, содержащей внутри твердое покрытие на основе полиола.

5

ПРИМЕР 3. Оценка никотиновой жевательной резинки с порошковой сердцевинкой согласно ПРИМЕРУ 1.

[0075] 5 субъектов оценивали порошковые смеси образца 1–7 из ПРИМЕРА 1, где порошки присутствовали в жевательных резинках, приготовленных в соответствии с ПРИМЕРОМ 2. Время до уменьшения тяги к курению было измерено и составило от 10 до 30 секунд в зависимости от интенсивности жевания никотиновой жевательной резинки.

15 **[0076]** Кроме того, испытуемые должны были оценить ощущение во рту и ощущение порошка в различных продуктах (низший балл — 1, высший — 5). Высокая оценка 5 означает приятный вкус и отсутствие ощущения пудры.

20 **[0077]** Все испытуемые дали оценку 5 за образцы 1–7. Не было никакой разницы, использовались ли ксилит или маннит, разные буферы или подсластители. Чтобы получить статистическую значимость, это исследование необходимо повторить с большей группой субъектов, но полученные результаты дают общее представление.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Никотиновая жевательная резинка, содержащая:
 - 5 i. порошковую сердцевину, содержащую по меньшей мере битартрат никотина и/или дигидрат дитартрата никотина, подсластитель (-и), буфер и наполнитель на основе полиола; и
 - ii. оболочку резинки, содержащую по меньшей мере основу жевательной резинки и никотинполакрилекс,при этом битартрат никотина и/или дигидрат дитартрата никотина из сердцевинного порошка имеет немедленное высвобождение, а никотинполакрилекс из оболочки жевательной резинки имеет пролонгированное высвобождение.
10
2. Никотиновая жевательная резинка по п. 1, в которой порошковая сердцевина присутствует в количестве до 80 мг, при этом оболочка жевательной резинки
15 присутствует в количестве около 950 мг.
3. Никотиновая жевательная резинка по пп. 1–2, в которой порошковая сердцевина присутствует в количестве от около 20 мг до около 60 мг.
- 20 4. Никотиновая жевательная резинка по пп. 1–3, дополнительно содержащая по меньшей мере одно твердое покрытие на основе полиола, которое покрывает внешнюю поверхность жевательной резинки.
- 25 5. Никотиновая жевательная резинка по пп. 1–4, в которой подсластитель выбран из группы, состоящей из сахарина, сахарина натрия, аспартама, ацесульфамата К, неотама, тауматина, глицирризина, сукралозы, цикламата, дигидрохалкона, адвантама, алитама, миракулина и монеллина и их смеси.
- 30 6. Никотиновая жевательная резинка по пп. 1–5, в которой буфер выбран из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, бикарбоната калия, основания трометамола (основания Трис) или соответствующей сопряженной кислоты трометамола, такой как гидрохлорид трометамола (Tris HCl), тринатрийфосфат, динатрий гидрофосфат, дигидрофосфат натрия, трикалийфосфат, дикалий гидрофосфат, дигидрофосфат калия и их смеси.

7. Никотиновая жевательная резинка по п. 6, в которой буфер представляет собой карбонат натрия и/или бикарбонат натрия.
- 5 8. Никотиновая жевательная резинка по пп. 1–7, в которой наполнитель на основе полиола и/или твердое покрытие на основе полиола выбраны из группы, состоящей из ксилита, эритрита, лактита, маннита, мальтита, изомальта, арабита и сорбита или их смесей.
- 10 9. Никотиновая жевательная резинка по любому из предшествующих пунктов, в которой порошковая сердцевина содержит битартрат никотина и/или дигидрат дитартрата никотина в количестве от около 0,5 мг до около 5,0 мг на кусочек жевательной резинки (в пересчете на свободное основание), и оболочка жевательной резинки содержит никотинполакрилекс в количестве от около 0,25 мг до около 6,0 мг (в
15 пересчете на свободное основание).
10. Применение никотиновой жевательной резинки по любому из пп. 1–9 для лечения человека, страдающего тягой к табаку и/или зависимостью от электронных сигарет.