



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 658 594 A5

⑤① Int. Cl.⁴: A 61 K 9/68
A 61 K 9/72
A 61 K 47/00
A 23 G 3/30

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 5780/83

㉒ Anmeldungsdatum: 22.02.1983

㉓ Priorität(en): 22.02.1982 SU 3425002
16.03.1982 SU 3425001
07.06.1982 SU 3470509

㉔ Patent erteilt: 28.11.1986

㉕ Patentschrift veröffentlicht: 28.11.1986

㉗ Inhaber:
Belorussky Nauchno- Issledovatel'sky Sanitarno-
Gigienichesky Institut, Minsk (SU)
Nauchno-Issledovatel'sky Institut
Fiziko-Khimicheskikh Problem Belorusskogo
Gosudarstvennogo Universiteta imeni V.I.
Lenina, Minsk (SU)

㉘ Erfinder:
Talapin, Vitaly Ivanovich, Minsk (SU)
Rimzha, Elena Andreevna, Minsk (SU)
Kaputsky, Fedor Nikolaevich, Minsk (SU)
Stelmakh, Viktor Aleksandrovich, Minsk (SU)
Ustichenko, Galina Vladimirovna, Minsk (SU)
Yurkshtovich, Tatyana Lukinichna, Minsk (SU)

㉙ Vertreter:
Patentanwälte Schaad, Balass, Sandmeier, Alder,
Zürich

㉚ Internationale Anmeldung: PCT/SU 83/00004
(Ru)

㉛ Internationale Veröffentlichung: WO 83/02892
(Ru) 01.09.1983

⑤④ **Arzneipräparat mit Antinikotinwirkung und Verfahren für seine Herstellung.**

⑤⑦ Das Arzneipräparat mit Antinikotinwirkung weist einen biologisch resorbierbaren Polymerträger auf, der eine kationische Austauschgruppe und ein mit ihr verbundenes Alkaloid mit Antinikotinwirkung enthält, wobei das Masseverhältnis Polymerträger zu Alkaloid 39 : 1 bis 1,5 : 1 beträgt.

Ein Verfahren zur Herstellung des genannten Arzneipräparates besteht darin, dass der biologisch resorbierbare Polymerträger, der eine kationische Austauschgruppe enthält, mit einem Alkaloid mit Antinikotinwirkung in einem Wasser-Alkohol-Medium bei einem Volumenverhältnis von Wasser zu Alkohol 1 bis 15 : 1 bis 25 umgesetzt und das Umsetzungsprodukt anschliessend getrocknet wird.

PATENTANSPRÜCHE

1. Arzneipräparat mit Antinikotinwirkung auf der Grundlage eines Wirkstoffes, Alkaloids mit Antinikotinwirkung, dadurch gekennzeichnet, dass es einen biologisch resorbierbaren Polymerträger aufweist, der eine kationische Austauschgruppe und ein mit ihr verbundenes Alkaloid mit Antinikotinwirkung enthält, wobei das Masseverhältnis Polymerträger zu Alkaloid 39 : 1 bis 1,5 : 1 beträgt.

2. Arzneipräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Polymerträger Monocarboxylzellulose enthält.

3. Arzneipräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Polymerträger Carboxymethylzellulose enthält.

4. Arzneipräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Polymerträger Phosphatzellulose enthält.

5. Arzneipräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Polymerträger Polymethacrylsäure enthält.

6. Arzneipräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Polymerträger Polyvinylsulfat enthält.

7. Arzneipräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Polymerträger Hydroxystärke bzw. Dicarboxyldextran enthält.

8. Arzneipräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es den Polymerträger und als Alkaloid Anabasinhydrogenchlorid enthält.

9. Arzneipräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es den Polymerträger und als Alkaloid Zytisin enthält.

10. Arzneipräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es den Polymerträger und als Alkaloid Lobelinhydrogenchlorid enthält.

11. Arzneipräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in Form von Kaugummi, dadurch gekennzeichnet, dass es auch eine Grundlage, einen Weichmacher, einen Aromastoff und Puderzucker bei folgendem Verhältnis der Komponenten in Masse % aufweist:

| | | |
|--|------------------|---------|
| Polymerträger, modifiziert mit einem Alkaloid mit Antinikotinwirkung | 0,05—4 | Masse % |
| Grundlage | 20—31 | Masse % |
| Weichmacher | 1—1,5 | Masse % |
| Melasse | 12—19 | Masse % |
| Aromastoff | 0,4—0,6 | Masse % |
| Puderzucker | Ergänzung zu 100 | Masse % |

12. Arzneipräparat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es zusätzlich Phosphatzellulose, die mit Pyrrroxan modifiziert ist, in einer Menge von 5 bis 10%, bezogen auf seine Gesamtmasse, enthält.

13. Arzneipräparat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es zusätzlich Aminocarboxylzellulose, die mit Ascorbinsäure modifiziert ist, in einer Menge von 5 bis 15%, bezogen auf seine Gesamtmasse, enthält.

14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneipräparates nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass ein biologisch resorbierbarer Polymerträger, der eine kationische Austauschgruppe aufweist, mit einem Alkaloid mit Antinikotinwirkung in einem Wasser-Alkohol-Medium bei einem Volumenverhältnis von Wasser zu Alkohol von 1 bis 15 : 1 bis 25 und bei einer Temperatur von 8 bis 22 °C umgesetzt und das Umsetzungsprodukt anschliessend getrocknet wird.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung der genannten Reagenzien bei einem pH-Wert gleich 6,5 bis 8,5 erfolgt.

16. Verfahren nach Anspruch 14 und 15, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Wasser-Äthanol- bzw. Wasser-Isopropanol-Medium verwendet.

Technisches Gebiet

Die Erfindung bezieht sich auf das Gebiet der Medizin, und insbesondere auf ein Arzneipräparat mit Antinikotinwirkung und auf ein Verfahren für seine Herstellung.

Stand der Technik

Der Kampf gegen Rauchen stellt zur Zeit eine wichtige soziale Aufgabe dar. Die Weltgesundheitsorganisation betont die riesengrosse Rolle des Rauchens bei der Entstehung und Entwicklung von Herz- und Kreislauf- sowie onkologischen Erkrankungen und verweist auf die dringende Notwendigkeit, entscheidende Massnahmen einzuleiten, die auf die Bekämpfung des Rauchens gerichtet sind.

Von der modernen medizinischen Praxis wurde neben prophylaktischen Massnahmen eine Reihe methodischer Behandlungen und Praktiken für die Bekämpfung des Rauchens ausgearbeitet. Dazu kann die Ablösung nikotinhaltiger Zigarettenerzeugnisse durch verschiedenartige Konditoreierzeugnisse wie Bonbons, Dragees sowie Kaufornen wie Obstpasteplättchen und Kaugummi gerechnet werden.

Im Kampf gegen das Rauchen werden Ablenkungsmittel wie Rosenkranz, Filmvorführung, Lesen, Sportspiele und anderes mehr angewendet (F. J. CHICOU, 1975; R. FLURIN et al. 1976; WHO Techn. Rep. Ser. 1975).

In einer Reihe von Ländern wie die USA, England, Frankreich, Kanada, Schweden und andere wird ein Komplex von Massnahmen verwirklicht, die die Konsumation von Tabakerzeugnissen verhindert. Mit diesem Ziel wird das Wachstumtempo ihres Verkaufs innerhalb des Landes durch die Erhöhung des Exports herabgesetzt, die Reklame wird eingeschränkt, der Gehalt an harzhaltigen Stoffen und an Nikotin in den herzustellenden Zigaretten verringert, es wird ihre spezielle Markierung mit Angabe des Gehaltes dieser Stoffe und anderes mehr vorgenommen (J. JOANNOU «Peut-on conjurer le péril tabagique» Vie med., 1979, 60, N9, 697—698).

Als Austauschstoff für Tabak werden in den USA Blätter anderer Nachtschattengewächse eingesetzt, zu denen gehören, neben Tabak, Kartoffel, Eierpflanzen, Fingerhut, Tomaten und andere Pflanzen (Labadie J. C. «Peut-on supprimer les facteurs de risque en bronchopatie chronique et en particulier le tabac» «Mediater. med.» 1976, 4, N112, 97, 99).

Es werden Modifikationen in der Struktur der Tabakerzeugnisse selbst durch die Schaffung von Filtern, durch spezielle Bearbeitung von Papier und anderes mehr eingebracht. (US-PS Nr. 4 011 141; Beil M. «Luftverschmutzung» durch «Prax. Pneumol.» 1975, 29, N7, 403—412).

Alle diese Vorkehrungen stellen jedoch palliative Massnahmen dar, die die Aufgabe des vollständigen Verzichtes auf Rauchen jedoch nicht lösen.

Für Behandlung von Personen, bei denen eine langjährige und hartnäckige Nikotinabhängigkeit des Organismus zu verzeichnen ist, und bei denen es nicht möglich ist, sich selbstständig von dieser Abhängigkeit zu befreien, sind chemotherapeutische Verfahren ausgearbeitet worden. Sämtliche pharmakologische Mittel für Behandlung der Nikotinsucht können in zwei Gruppen eingeteilt werden. Zur ersten gehören Silber-, Eisen- und Kupfersalze. Diese Stoffe werden für die Erzielung eines negativen Reflexes gegenüber dem Rau-

chen, üblicherweise in Form einer Lösung angewendet oder sie werden in einigen Ländern (Schweden, Dänemark, Österreich) in die Zusammensetzung von Kaugummi eingeführt. Die Grundlage des entstehenden Reflexes bildet das Auftreten eines starken unangenehmen Beigeschmacks im Mund beim Rauchen im Zusammenhang mit der vorherigen Spülung der Mundhöhle mit Salzlösungen beziehungsweise mit der Anwendung der diese Salze enthaltenen Kaugummi (US-PS 3 310 058).

Zur zweiten Gruppe der Mittel für Bekämpfung des Rauchens gehören Stoffe mit Alkaloidcharakter, die eine mit Nikotin ähnliche Wirkung auf N-cholinreaktive Systeme des Menschenorganismus ausüben. Der Mechanismus ihrer Einwirkung ist auf die Strukturähnlichkeit mit Nikotin und auf die Möglichkeiten der Entstehung zwischen diesen Alkaloiden eines «konkurrenzmassigen» Antagonismus zurückzuführen (F. R. Khalikova, S. Kh. Nasirov «Zur Pharmakologie des Anabasinalkaloids und einiger seiner Polymer- und Kopolymerderivate», Sammelband «Pharmakologie der Pflanzenstoffe, wissenschaftliche Beiträge der Taschkenter Universität», Ausgabe 457, 1973, S. 5–16).

Zu solchen Stoffen gehören Zytisin, Lobelin und ein neues einheimisches Präparat, Anabasinhydrogenchlorid. Zytisin ist beispielsweise Bestandteil des bekannten Mittels, Tabex (VRB), das gleiche Wirkungsprinzip weisen auch Kusmanovič-Tabletten (SFRJ) und das einheimische Präparat, «Lobesil», das Lobelinalkaloid enthält (Ju. D. Goldovt und andere «Arzneipräparate», Minsk, 1973, S. 206–207; L. V. Orlovski, «Latente Gefahr — zur Schädlichkeit des Rauchens», Moskau, «Znanie», 1977, S. 64).

Die Effektivität der Anwendung tablettierter Arzneipräparate für enterale Einnahme ist jedoch unzureichend hoch.

Die Kurzfristigkeit der Einwirkung tablettierter Arzneipräparate, die durch ihre Zersetzung beim Durchgehen durch den Magen-Darm-Trakt und durch die Leberbarrieren zu erklären ist, schafft praktische Unbequemlichkeiten im Zusammenhang mit der Notwendigkeit, mehrmals Tabletten, 5–8 mal am Tage einzunehmen, und das verursacht seinerseits die Vergrößerung von Tages- — und Gesamtkurdosen des Präparates.

Enterale Einnahme alkaloidhaltiger Arzneipräparate kann eine unerwünschte Einwirkung auf die Schleimhaut des Magens erweisen und bei Magengeschwürkranken Schmerzerscheinungen hervorrufen (S. Kh. Nasirov und andere «Chemischpharmazeutisches Journal», Band XII, 1978, Nr. 2, S. 149–152).

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein solches Arzneipräparat mit Antinikotinwirkung durch die Modifizierung eines Polymerträgers mit einem Alkaloid mit Antinikotinwirkung zu entwickeln, welches die Erhöhung der Effektivität der Behandlung bei der gleichzeitigen Senkung seiner einmaligen, Tages- und Gesamtkurdosen gewährleistet.

Die gestellte Aufgabe wird dadurch gelöst, dass das Arzneipräparat mit Antinikotinwirkung erfindungsgemäss einen biologisch resorbierbaren Polymerträger aufweist, der eine kationische Austauschgruppe und ein mit ihr verbundenes Alkaloid mit Antinikotinwirkung enthält, wobei das Masseverhältnis Polymerträger zu Alkaloid 39 : 1 bis 1,5 : 1 beträgt.

Die Anwendung des genannten Arzneipräparates sichert eine prolongierte lokale Einwirkung auf die gleichen Rezeptorzonen der Schleimhaut der Mundhöhle wie die das Nikotin beim Rauchen, schafft Bedingungen für alternative Verdrängung des Rauchens sowie für die Resorption des Alkaloids mit Antinikotinwirkung von der Schleimhaut der Mundhöhle, die die zerstörende Wirkung der Magen- und Darmfermente sowie die Barrierefunktion der Leber ausschliesst.

Solche Eigenschaften des Arzneimittels erlauben, die Gesamt- (Kur-)dosis des Antinikotinalkaloids bei der gleichzeitigen Steigerung der Effektivität der Behandlung wesentlich (auf das 4–12fache) herabzusetzen.

Zweckmässigerweise zur Regulierung der Geschwindigkeit der Auflösung des genannten Arzneipräparates in der Mundhöhle und zur Gewährleistung der erforderlichen Dauer seiner oralen Wirkung soll es als Polymerträger Monokarboxylzellulose, Karboxymethylzellulose, Phosphatzellulose, Hydroxystärke, Dikarboxyldextran, Polyvinylsulfat und Polymethakrylsäure enthalten, die mit Zytisin, Anabasinhydrogenchlorid und Lobelinhydrogenchlorid modifiziert würde.

Von uns wird ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung des Arzneipräparates mit Antinikotinwirkung vorgeschlagen, in dem erfindungsgemäss ein biologisch resorbierbarer Polymerträger, der eine kationische Austauschgruppe aufweist, mit einem Alkaloid mit Antinikotinwirkung im Wasser-Alkohol Medium bei einem Volumenverhältnis von Wasser zu Alkohol von 1–15 : 1–25 und einer Temperatur von 8–22 °C, zweckmässigerweise bei einem pH-Wert des Mediums gleich 6,5–8,5 umgesetzt und das Umsetzungsprodukt anschliessend getrocknet wird.

Das erfindungsgemässe Verfahren ermöglicht es, ein Präparat mit hoher Konzentration des Wirkstoffes darin (bis 40 Masse%) zu entwickeln und die Dauer seiner oralen Wirkung wesentlich zu verlängern.

Es ist wünschenswert, ein Wasser-Äthanol- beziehungsweise Wasser-Isopropanol-Medium mit dem Ziel der Schaffung günstiger Bedingungen für die Herstellung von Arzneipräparaten mit Antinikotinwirkung zu verwenden.

Für die Anwendung des erwähnten Arzneipräparates in Form von Kaugummi ist es zweckmässig, dass es zusätzlich eine Grundlage, einen Weichmacher, Melasse, einen Aromastoff und Puderzucker bei folgendem Verhältnis der Komponenten (Masse%) enthält:

| | |
|---|-----------------|
| Polymerträger, modifiziert mit einem Alkaloid | |
| mit Antinikotinwirkung | 0,05–4 Masse % |
| Grundlage | 20–31 Masse % |
| Plastifikator | 1–1,5 Masse % |
| Melasse | 12–19 Masse % |
| Aromastoff | 0,4–0,6 Masse % |
| Puderzucker | Rest |

Die Anwendung solcher Arznei-Kaugummi macht die medizinische Einnahme des Präparates bequemer und verbessert die Bedingungen für die alternative Verdrängung des Rauchens bei gleichzeitiger Verringerung der Ermüdung bei körperlicher und geistiger Arbeit.

Zweckmässigerweise zur Erhöhung der Antiabstinenzwirkung des erfindungsgemässen Arzneipräparates mit Antinikotinwirkung soll es auch Phosphatzellulose enthalten, die mit Pyroxan modifiziert und in einer Menge von 5–10%, bezogen auf seine Gesamtmasse, genommen wird. Zur Verbesserung der Geschmackseigenschaften des Arzneipräparates und zur Vorbeugung des hypovitaminosen Zustandes bei einem Raucher ist es wünschenswert, dass es Aminocarboxylzellulose enthält, die mit Ascorbinsäure modifiziert und in einer Menge von 5–15%, bezogen auf seine Gesamtmasse, genommen wird.

Beste Variante für die Realisierung der Erfindung.

Wie oben erwähnt, weist das erfindungsgemässe Arzneipräparat mit Antinikotinwirkung einen biologisch resorbierbaren Polymerträger auf, der eine kationische Austauschgruppe und ein mit ihr verbundenes Alkaloid mit Antinikotinwirkung enthält, wobei das Masseverhältnis Polymerträger zu Alkaloid 39 : 1 bis 1,5 : 1 beträgt.

Die Eigenschaften des Arzneipräparates, insbesondere die Dauer seiner oralen Wirkung, hängen von dem Verfahren für seine Herstellung, von der ihm verliehenen medizinischen Form und von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des einzusetzenden Polymerträgers ab. Als Polymerträger kann beliebiger pharmakologisch dafür geeigneter Träger vom Typ modifizierter hochmolekularer Natur- beziehungsweise Syntheseverbindungen eingesetzt werden, die fähig sind, sich nach kationischen Austauschreaktion mit Alkaloiden mit Antinikotinwirkung umzusetzen.

Zur Herstellung hocheffektiver Präparate soll zweckmäßigerweise als Polymerträger Monokarboxylzellulose, Karboxymethylzellulose, Phosphatzellulose, Polyvinylsulfat, Polymethakrylsäure, Dikarboxyldextran und Hydroxystärke verwendet werden. Als Wirkstoff für das Arzneipräparat kann beliebiges pharmakologisch dafür geeigneter Alkaloid mit Antinikotinwirkung genommen werden, insbesondere Zytisin, Anabasin, Lobelin und ihre Salze. Der Gehalt an Alkaloid mit Antinikotinwirkung im Präparat beträgt 2,5–40 Masse%. Die obere Grenze wird durch die Grenze der Sättigung des Polymerträgers mit dem genannten Alkaloid und die untere Grenze durch die Möglichkeit der Anwendung des Präparates in Form von verschiedenen Arzneiformen bestimmt, insbesondere in Form von Arzneifolien, Tabletten zum Lutschen und Kautabletten. Bei seiner Anwendung in Form von verschiedenen Tabletten ist die Verringerung der Konzentration an Alkaloid mit Antinikotinwirkung im Arzneipräparat bis zu einem Niveau möglich, das seine einmalige Behandlungsdosis in einer abgeformten Einheit gewährleistet.

Von uns wurden die IR-Spektren des von uns vorge schlagenen Arzneipräparates mit dem Ziel der Ermittlung des Ionenaustauschercharakters der Umsetzung des Alkaloids mit Antinikotinwirkung mit dem Polymerträger untersucht. Festgestellt wurde, dass sich die Intensität der Absorptionsbande 1730 cm^{-1} der Valenzschwingung der Karboxylgruppe dabei verringert. Gleichzeitig treten die Absorptionsbanden $1430\text{--}1610\text{ cm}^{-1}$ symmetrischer und asymmetrischer Valenzschwingungen eines Karboxylaseions auf, was eindeutig von dem Ionenaustauschercharakter der Umsetzung der obengenannten Komponenten zeugt.

Für die Herstellung des Arzneipräparates mit Antinikotinwirkung wird von uns ein Verfahren vorgeschlagen, das darin besteht, dass ein biologisch resorbierbarer Polymerträger, der eine kationische Austauschgruppe enthält, mit einem Alkaloid mit Antinikotinwirkung in einem Wasser-Alkohol-Medium bei einem Verhältnis von Alkohol zu Wasser von 1–25 : 1–15 und einer Temperatur von 8–22 °C umgesetzt wird, wobei es wünschenswert ist, Wasser-Äthanol beziehungsweise Wasser-Isopropanol-Medium bei einem pH-Wert des Mediums von 6,5–8,5 zu verwenden. Zuletzt wird das Umsetzungsprodukt getrocknet.

Solche Bedingungen der Prozessführung ermöglichen es, ein Arzneipräparat mit vorgegebenen physikalisch-chemischen Eigenschaften, mit einem hohen Sättigungsgrad des Polymerträgers mit Alkaloid mit Antinikotinwirkung sowie mit einer vergrößerten Dauer seiner Auflösung in der Mundhöhle herzustellen.

Von uns wird auch ein Arzneipräparat mit Antinikotinwirkung vorgeschlagen, das in Form von Kaugummi verwendet werden kann. Es enthält auch Kaumasse, die in diesem Fall die Grundlage darstellt, Weichmacher, Melasse, Aromastoff und Puderzucker bei folgendem Verhältnis der Komponenten (Masse%):

Polymerträger, modifiziert mit einem Alkaloid mit Antinikotinwirkung
Grundlage

0,005–4
20–31

Weichmacher 1–1,5
Melasse 12–19
Aromastoff 0,4–0,6
Puderzucker alles übrige.

5 Es wurde von uns festgestellt, dass der Polymerträger, modifiziert mit dem Alkaloid mit Antinikotinwirkung, bei seiner Einführung in die Kaumasse mit ihren Ingredienzien chemisch nicht umgesetzt und nicht inaktiviert wird. Man kann Natur-, Synthesegrundlagen beziehungsweise ihre Gemische verwenden.

Das erfindungsgemäße Arzneipräparat wird durch physikalisch-mechanische Vermischung von Ingredienzien hergestellt. In das Präparat in Form von Kaugummi können zusätzlich hochmolekulare Verbindungen, modifiziert mit 15 Pyrroxan und Ascorbinsäure, eingeführt werden, die dem Arzneipräparat eine höhere Abstinenzwirkung sowie die Fähigkeit gewährleisten, der C-Hypovitaminose vorzubeugen, die bei den Rauchern sich entwickelt.

Die Toxizität der Antinikotinalkaloide verändert sich 20 nicht bei ihrer chemischen Umsetzung mit den erfindungsgemäßen Polymerträgern.

Arzneipräparat mit Antinikotinwirkung weist keinen lokalen reizenden Effekt auf und besitzt keine Allergenaktivität. Zur Erleichterung der Entwöhnung vom Rauchen und 25 zur Behandlung der chronischen Nikotinsucht wird das Präparat in Form von Arzneifolien beziehungsweise Tabletten mit oraler Wirkung in der Mundhöhle bis zur vollständigen Auflösung gehalten, während der sich in die Mundhöhle Alkaloid mit Antinikotinwirkung längere Zeit (bis 12 Stunden) 30 aussondert. Das sichert eine längere Blockierung der mit Nikotin reagierenden Rezeptoren der Schleimhaut der Mundhöhle und Resorption des Alkaloids in Vermeidung des Magen-Darm-Traktes, und ermöglicht es, die Effektivität der Behandlung bei gleichzeitiger Senkung der einmaligen, Tages- und Gesamtkur Dosen der Antinikotinalkaloide zu erhöhen.

Die Einführung des Arzneipräparates in die Zusammensetzung der Kaugummi vergrößert die Anziehungskraft seiner medizinischen Anwendung und erhöht in einer Reihe 40 von Fällen die Effektivität der Behandlung durch eine ausgeprägtere alternative Verdrängung des Rauchens.

Klinische Untersuchungen des erfindungsgemäßen Arzneipräparates mit Antinikotinwirkung, bei denen das Präparat oral eingeführt wurde, zeugen von seiner höheren Effektivität gegenüber den anderen bekannten Arzneipräparaten 45 bei der gleichzeitigen Verringerung der Menge des in den Organismus einzuführenden Antinikotinalkaloids. Dabei wird die schädigende Wirkung des Alkaloids auf die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes fast vollständig ausgeschlossen und bedeutend seine ungünstige Einwirkung auf das Lebergewebe herabgesetzt.

Das Arzneipräparat mit Antinikotinwirkung schwächt die Neigung zum Rauchen ab und verringert vegetative und andere Störungen, von denen üblicherweise die Zeit der Abgewöhnung vom Rauchen begleitet wird.

Die Effektivität der Behandlung erreicht 90–96%, wobei der Behandlungseffekt des Präparates bei einem festen Entschluss des jeweiligen Rauchers, sich das Rauchen abzugewöhnen, wesentlich ansteigt.

Beispiel 1

Zellulose, genommen in einer Menge von 2,5 g, wird mit 11%iger Lösung des Distickstofftetroxid in Tetrachlorkohlenstoff (Flottenverhältnis 1 : 50) während 24 Stunden bei 65 Raumtemperatur oxydiert. Die hergestellte Probe wird während 30 Minuten an der Luft ventiliert, mit destilliertem Wasser bis zum Wegbleiben der Nachweisreaktion auf NO_2^- - und NO_3^- -Ionen gewaschen und bei Raumtempera-

tur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt der angefallenen Monokarboxylzellulose an Karboxylgruppen beträgt 8,4 Masse%.

Monokarboxylzellulose, genommen in einer Menge von 2 g, wird in 100 ml 1%iges Wasser-Äthanol-Lösung (volumenmässig 1 : 8) des Zytisins eingebracht, es werden 2 ml 1 n-Lösung der Salzsäure bis zu einem pH-Wert von 6,5 hinzugefügt und das Gemisch wird während 2 Stunden bei einer Temperatur von 15 °C gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Zytisin gemäss Kjeldahl-Bestimmung beträgt 10 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Arzneipräparates in der Mundhöhle beträgt 12 Stunden.

Beispiel 2

Monokarboxylzellulose, hergestellt wie in Beispiel 1 und genommen in einer Menge von 2 g, wird in ein Reaktionsgefäss mit 100 ml 1%iger Wasser-Äthanol-(volumenmässig 1 : 2) Zytisinlösung eingebracht und während 3 Stunden bei einer Temperatur von 12 °C und einem pH-Wert von 8,5 gehalten. Die hergestellte Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Zytisin gemäss Kjeldahl-Bestimmung beträgt 25,9 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Arzneipräparates in der Mundhöhle beträgt 10 Stunden.

Beispiel 3

Monokarboxylzellulose, hergestellt wie in Beispiel 1 und genommen in einer Menge von 2 g, wird in 100 ml 1%iger Wasser-Äthanol-(volumenmässig 1 : 3,5) Zytisinlösung eingebracht, es wird 1 ml 1 n-HCl bis zu einem pH-Wert von 7,1 hinzugefügt und während 4 Stunden bei einer Temperatur von 8 °C gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Zytisin gemäss der Kjeldahl-Bestimmung beträgt 40 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Arzneipräparates in der Mundhöhle beträgt 8 Stunden.

Beispiel 4

Karboxymethylzellulose, genommen in einer Menge von 2 g, wird in 100 ml 1%iger Wasser-Isopropanol-Lösung (volumenmässig 1 : 2) des Anabasinhydrogenchlorids eingebracht, es werden 4,8 ml 0,1 n-NaOH bis zu einem pH-Wert von 6,5 hinzugefügt und während 3 Stunden bei einer Temperatur von 8 °C gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Anabasin gemäss Kjeldahl-Bestimmung beträgt 10 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Arzneipräparates in der Mundhöhle beträgt 4 Stunden.

Beispiel 5

Monokarboxylzellulose, hergestellt wie in Beispiel 1 und genommen in einer Menge von 2 g, wird in 100 ml 1%iger Wasser-Isopropanol-Lösung (volumenmässig 1 : 3) des Zytisins bei einem pH-Wert von 8,5 und einer Temperatur von 15 °C eingebracht und während 4 Stunden gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustandes gehalten. Der Gehalt an gebundenem Zytisin gemäss Kjeldahl-Bestimmung beträgt 33,8 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Präparates in der Mundhöhle beträgt 9 Stunden.

Beispiel 6

Zellulose, genommen in einer Menge von 2,5 g in Form von Nesselgewebe, wird mit 14%iger Lösung von N₂O₄ in CCl₄ (Flottenverhältnis 1 : 50) während 24 Stunden bei Raumtemperatur oxydiert. Die hergestellte Probe wird an

der Luft während 30 Minuten ventiliert, bis zum Wegbleiben der Nachweisreaktion auf NO₂⁻- und NO₃⁻-Ionen mit destilliertem Wasser gewaschen und bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt der hergestellten Monokarboxylzellulose an Karboxylgruppen beträgt 8,4 Masse%.

Monokarboxylzellulose, genommen in einer Menge von 2 g, wird in 55 ml Wasser-Äthanol-Lösung (volumenmässig 10 : 1) eingebracht, die 0,5 g Anabasinhydrogenchlorid enthält, in dieser Lösung während 5 Stunden unter ständigem Vermischen und bei Raumtemperatur gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftigfeuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Anabasin gemäss Kjeldahl-Bestimmung beträgt 2,5 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Präparats in der Mundhöhle beträgt 1,7 Stunden.

Beispiel 7

Monokarboxylzellulose, hergestellt wie in Beispiel 1 und genommen in einer Menge von 2 g, wird in 100 ml Wasser-Äthanol-Lösung (volumengemäss 1 : 2) des Anabasinhydrogenchlorids, die 12 g Anabasinchlorid aufweist, eingebracht und in dieser Lösung während 5 Stunden unter ständigem Vermischen und bei Raumtemperatur gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Anabasin gemäss Kjeldahl-Bestimmung beträgt 7,3 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Präparates in der Mundhöhle beträgt 5 Stunden.

Beispiel 8

Zellulose, genommen in einer Menge von 2,5 g in Form von Nesselgewebe, wird mit 35%iger Lösung von N₂O₄ in CCl₄ (Flottenverhältnis 1 : 50) während 24 Stunden bei Raumtemperatur oxydiert. Die hergestellte Probe wird während 30 Minuten bis zum Verschwinden der Nachweisreaktion auf NO₂⁻- und NO₃⁻-Ionen mit destilliertem Wasser gewaschen und bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt der hergestellten Monokarboxylzellulose an Karboxylgruppen beträgt 14,5 Masse%.

Die hergestellte Monokarboxylzellulose, genommen in einer Menge von 2 g, wird 100 ml Wasser-Äthanol-Lösung (volumengemäss 1 : 4) des Anabasinhydrogenchlorids, die 1,8 g des genannten Alkaloids enthält, eingebracht und in dieser Lösung während 5 Stunden unter ständigem Vermischen und bei Raumtemperatur gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Anabasin gemäss Kjeldahl-Bestimmung beträgt 14,8 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Präparats in der Mundhöhle beträgt 2,5 Stunden.

Beispiel 9

Monokarboxylzellulose, genommen in einer Menge von 2 g und hergestellt wie in Beispiel 8, wird in 100 ml Wasser-Äthanol-Lösung (volumengemäss 10 : 1), die 0,2 g Zytisin enthält, eingebracht und in dieser Lösung während 5 Stunden bei Raumtemperatur und unter ständigem Vermischen gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Zytisin beträgt 3,0 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Präparates in der Mundhöhle beträgt 3,2 Stunden.

Beispiel 10

Monokarboxylzellulose, genommen in einer Menge von 2 g und hergestellt wie in Beispiel 8, wird in 55 ml Wasser-Äthanol-Lösung (volumenmässig 15 : 1), die 0,4 g Zytisin enthält, eingebracht und in dieser Lösung während 5 Stun-

den bei Raumtemperatur und unter ständigem Vermischen gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Zytisin beträgt 8,2 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Präparates in der Mundhöhle beträgt 2 Stunden.

Beispiel 11

Monokarboxylzellulose, genommen in einer Menge von 2 g und hergestellt wie in Beispiel 6, wird in 55 ml Wasser-Äthanol-Lösung (volumenmässig 10 : 1), die 0,5 g Zytisin enthält, eingebracht und in dieser Lösung während 5 Stunden bei Raumtemperatur und unter ständigem Vermischen gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Zytisin beträgt 15,1 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Arzneipräparates in der Mundhöhle beträgt 3 Stunden.

Beispiel 12

Monokarboxylzellulose, genommen in einer Menge von 2 g und hergestellt wie in Beispiel 8, wird in 100 ml Wasser-Äthanol-Lösung (volumenmässig 1 : 10), die 0,9 g Lobelinhydrogenchlorid enthält, eingebracht und in dieser Lösung während 5 Stunden bei Raumtemperatur und unter ständigem Vermischen gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Lobelinhydrogenchlorid beträgt 2,9 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Arzneipräparates in der Mundhöhle beträgt 1,8 Stunden.

Beispiel 13

Monokarboxylzellulose, genommen in einer Menge von 2 g und hergestellt wie in Beispiel 8, wird in 100 ml Wasser-Äthanol-Lösung (volumenmässig 1 : 20), die 1,4 g Lobelinhydrogenchlorid enthält, eingebracht und in dieser Lösung während 5 Stunden bei Raumtemperatur und unter ständigem Vermischen gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Lobelinhydrogenchlorid beträgt 6,3 Masse%. Die Dauer der Auflösung des Arzneipräparates in der Mundhöhle beträgt 2,4 Stunden.

Beispiel 14

Monokarboxylzellulose, genommen in einer Menge von 2 g und hergestellt gemäss Beispiel 8, wird in 100 ml Wasser-Äthanol-Lösung (volumenmässig 1 : 25), die 1,7 g Lobelinhydrogenchlorid enthält, eingebracht und in dieser Lösung während 5 Stunden bei Raumtemperatur und unter ständigem Vermischen gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Lobelinhydrogenchlorid beträgt 13,9 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Arzneipräparates in der Mundhöhle beträgt 2,3 Stunden.

Beispiel 15

Hydroxystärke, genommen in einer Menge von 2 g, wird in 100 ml 1%iger Wasser-Äthanol-Lösung (volumenmässig 1 : 8) des Zytisins eingebracht, es werden 1,2 ml 1 n-HCl bis zum pH-Wert von 6,9 hinzugefügt und während 2 Stunden bei einer Temperatur von 12 °C gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Zytisin gemäss Kjeldahl-Bestimmung beträgt 40 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Präparates in der Mundhöhle beträgt 4 Stunden.

Beispiel 16

Dikarboxyldextran, genommen in einer Menge von 2 g, wird in 100 ml 1%iger Wasser-Äthanol-Lösung (volumen-

mässig 1 : 2) des Lobelinhydrogenchlorids eingebracht, man gibt 4,2 ml 0,1 n-NaOH bis zum pH-Wert von 6,5 hinzu und hält man während 4 Stunden bei einer Temperatur von 15 °C. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Lobelinhydrogenchlorid gemäss Kjeldahl-Bestimmung beträgt 5 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Präparates in der Mundhöhle beträgt 8 Stunden.

Beispiel 17

Polymethakrylsäure, genommen in einer Menge von 2 g, wird in 100 ml 1%iger Wasser-Äthanol-Lösung (volumenmässig 1 : 25) des Zytisins bei einem pH-Wert von 8,5 eingebracht und während 3 Stunden bei einer Temperatur von 8 °C gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Zytisin gemäss Kjeldahl-Bestimmung beträgt 20 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Präparates in der Mundhöhle beträgt 10 Stunden.

Beispiel 18

Polyvinylsulfat, genommen in einer Menge von 2 g, wird in 100 ml 1%iger Wasser-Äthanol-Lösung (volumenmässig 1 : 6) des Anabasin-Hydrogenchlorids eingebracht, es werden 4,5 ml 0,1 n-NaOH bis zum pH-Wert von 7 hinzugefügt und bei einer Temperatur von 8 °C während 2 Stunden gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Anabasin gemäss Kjeldahl-Bestimmung beträgt 2,7 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Präparates in der Mundhöhle beträgt 2 Stunden.

Beispiel 19

Sulfodextran, genommen in einer Menge von 2 g, wird in 100 ml 1%iger Wasser-Isopropanol-Lösung (volumenmässig 1 : 8) des Anabasinhydrogenchlorids eingebracht, es werden 4,2 ml 0,1 n-NaOH bis zum pH-Wert von 6,5 hinzugefügt und bei einer Temperatur von 8 °C während 3 Stunden gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Anabasin gemäss Kjeldahl-Bestimmung beträgt 3,2 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Präparates in der Mundhöhle beträgt 4 Stunden.

Beispiel 20

Karboxymethylzellulose, genommen in einer Menge von 2 g, wird in 100 ml 1%iger Wasser-Äthanol-Lösung (volumenmässig 1 : 6) des Lobelinhydrogenchlorids eingebracht, man gibt 3,8 ml 1 n-NaOH mit einem pH-Wert von 6,5 hinzu und hält bei einer Temperatur von 8 °C während 3 Stunden. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Lobelinhydrogenchlorid gemäss Kjeldahl-Bestimmung beträgt 8,2 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Präparates in der Mundhöhle beträgt 6 Stunden.

Beispiel 21

Zellulose, genommen in einer Menge von 2 g, wird in eine Lösung eingebracht, die 3,52 ml H₃PO₄ (Dichte 1,72 g/cm³) 14,8 g Harnstoff und 2,4 ml Wasser enthält, bei einer Temperatur von 80 °C während 30 Minuten gehalten, aus der Lösung extrahiert, bis zu einem Gewicht von 4,2 g gequetscht und bei einer Temperatur von 50 °C während 24 Stunden getrocknet. Die erhaltene Probe wird während 1 Stunde bei einer Temperatur von 145 °C thermisch bearbeitet, viermal mit Warmwasser (Wassertemperatur 90 °C) und zweimal mit Wasser mit Raumtemperatur gewaschen, dann mit 100 ml 0,1 n-HCl übergossen und bei Raumtemperatur

während 2 Stunden gehalten. Danach wird die extrahierte Probe mit Wasser bis zum Verschwinden der Nachweisreaktion auf Cl^- -Ion wäscht, bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand trocknet. Der Gehalt an phosphorsauerer Gruppen beträgt 2,97 mg Val/g.

Phosphatzellulose, genommen in einer Menge von 2 g, wird in 55 ml 1%iger Wasser-Äthanol-Lösung (volumenmässig 10 : 1) des Zytisins eingebracht, es wird 1 ml 1 n-Salzsäurelösung bis zum pH-Wert von 7,5 hinzugefügt und während 3 Stunden bei einer Temperatur von 15 °C gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Zytisin gemäss Kjeldahl-Bestimmung beträgt 39,8 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Arzneipräparates in der Mundhöhle beträgt 13 Stunden.

Beispiel 22

Phosphatzellulose, genommen in einer Menge von 2 g und hergestellt wie in Beispiel 21, wird in 100 ml 1%iger Wasser-Äthanol-Lösung (volumenmässig 1 : 3) des Lobelinhydrogenchlorids eingebracht, es werden 4,5 ml 0,1 n-NaOH bis zum pH-Wert von 7,2 hinzugefügt und bei einer Temperatur von 15 °C während 4 Stunden gehalten. Die erhaltene Probe wird bei Raumtemperatur bis zum luftig-feuchten Zustand getrocknet. Der Gehalt an gebundenem Lobelinhydrogenchlorid beträgt 20 Masse%. Die Zeit der Auflösung des Arzneipräparates in der Mundhöhle beträgt 15 Stunden.

Beispiel 23

In einen beheizten Behälter werden 20 kg modifizierten Lerchenbalsam aufgegeben und bei einer Temperatur von 75 °C bis zu vollständigen Aufschmelzung der Masse unter Vermischen erwärmt. Der geschmolzenen Grundlage gibt man allmählich 1,5 kg Weichmacher (Sonnenblumenöl), 12 kg Melasse, 0,6 kg Aromastoff (Apfelsinenöl) und 61,9 kg Puderzucker unter ständigem Vermischen hinzu.

Die fertige Kaumasse mit einer Temperatur von 51 °C wird aus dem beheizten Behälter herausgeholt und zur Formung weitergeleitet. Bei der Formung wird in die Zusammensetzung der Kaumassekomposition Monokarboxylzellulose, modifiziert wie in Beispiel 6 mit Anabasinhydrogenchlorid, bei folgendem Verhältnis (Masse%):

| | |
|-------------------------|------|
| Anabasinhydrogenchlorid | 2,5 |
| Monokarboxylzellulose | 97,5 |

in Form einer Bahn eingeführt.

Dadurch wird jede abgeformte Einheit der Kaugummi mit einer Masse von 3 g 0,12 g modifizierten Anabasinhydrogenchloridpolymer enthalten, was 4 Masse%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Kaugummi, ausmacht.

Beispiel 24

In einen beheizten Behälter werden 31 kg synthetischer Grundlage der französischen Firma «Dreifuss» aufgegeben und bei einer Temperatur von 75 °C bis zur vollständigen Aufschmelzung der Masse unter Vermischen erwärmt. Der geschmolzenen Grundlage gibt man allmählich unter ständigem Vermischen 1 kg Weichmacher (Glycerin), 19 kg Melasse, 0,4 kg Aromastoff (Pfefferminzöl) und 48,4 kg Puderzucker hinzu.

Die fertige Kaumasse mit einer Temperatur von 51 °C wird aus dem beheizten Behälter herausgeholt und der Formung weitergeleitet. Bei der Formung wird in die Zusammensetzung der Kaukomposition in Form einer fadenartigen Faser Phosphatzellulose, modifiziert wie in Beispiel 22 mit Lobelinhydrogenchlorid, bei folgendem Verhältnis (Masse%) eingeführt:

| | |
|------------------------|------|
| Lobelinhydrogenchlorid | 20,0 |
| Phosphatzellulose | 80,0 |

Dadurch wird jede geformte Einheit der Kaugummi mit einer Masse von 5 g 0,01 g modifizierten Lobelinhydrogenchloridpolymer enthalten, was 0,2 Masse%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Kaugummi beträgt.

Beispiel 25

In einen beheizten Behälter werden 12,5 kg modifizierten Lerchenbalsam und synthetische Grundlage der französischen Firma «Dreifuss» aufgegeben und bei einer Temperatur von 75 °C bis zur vollständigen Aufschmelzung der Masse unter Vermischen erwärmt. Der geschmolzenen Grundlage gibt man allmählich unter ständigem Vermischen 1,2 kg Weichmacher (Glycerin), 15,5 kg Melasse, 0,5 kg Aromastoff (Pfefferminzöl) und 57,8 kg Puderzucker hinzu.

Die fertige Kaumasse mit einer Temperatur von 50 °C wird aus dem beheizten Behälter herausgeholt und der Formung weitergeleitet. Bei der Formung wird in die Zusammensetzung der Kaukomposition in Form einer fadenförmigen Faser Monokarboxylzellulose eingeführt, modifiziert wie in Beispiel 3 mit Zytisin, bei folgendem Verhältnis (Masse%):

| | |
|-----------------------|----|
| Zytisin | 40 |
| Monokarboxylzellulose | 60 |

Dadurch wird jede abgeformte Einheit der Kaugummi mit einer Masse von 5 g 0,0025 g modifizierten Zytisinpolymer enthalten, was 0,05 Masse%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Kaugummi, beträgt.

Beispiel 26

Kaumasse, hergestellt wie in Beispiel 25, wird aus dem beheizten Behälter mit einer Temperatur von 51 °C herausgeholt. Bei der Formung wird in die Zusammensetzung der Kaukomposition zusätzlich Phosphatzellulose, modifiziert mit Pyrroxan und genommen in einer Menge von 10%, bezogen auf die Gesamtmasse der Kaugummi, eingeführt.

Beispiel 27

Kaumasse, hergestellt wie in Beispiel 24, wird aus dem beheizten Behälter herausgeholt und auf 43 °C gekühlt. Bei der Formung wird in die Zusammensetzung der Kaukomposition zusätzlich Aminokarboxylzellulose, modifiziert mit Ascorbinsäure und genommen in einer Menge von 5%, bezogen auf die Gesamtmasse der Kaugummi, eingeführt.

Gewerbliche Verwertbarkeit

Das vorgeschlagene Arzneipräparat mit Antinikotinwirkung ist geeignet, um das Abgewöhnen von Rauchen zu erleichtern und die chronische Nikotinsucht zu behandeln.