

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2021-256**
(22) Přihlášeno: **25.05.2021**
(40) Zveřejněno: **07.12.2022**
(Věstník č. 49/2022)
(47) Uděleno: **01.03.2023**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **12.04.2023**
(Věstník č. 15/2023)

A61K 31/465 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 36/61 (2006.01)
A61K 36/15 (2006.01)
A61K 36/484 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

H. Wang et al.: "Nicotine-loaded nanoparticles for dry powder inhaler (DPI) formulations - Impact of nanoparticle surface charge on powder aerosolization" Advanced Powder Technology, 2018, 29.12: 3079-3086.
US 2019/0255035 A1; WO 2019/110076 A1; US 2020/0383373 A1; EP 1856991 A1; WO 2021/053078 A1; CZ 2012-932 A3; CZ 2013-1039 A3; CZ 1994-1608 A3.

(73) Majitel patentu:

Consumer Brands International s.r.o., Teplice,
Řetenice, CZ

(72) Původce:

PharmDr. Richard Pfleger, Praha 2, Vinohrady, CZ

(74) Zástupce:

Čermák a spol., JUDr. Karel Čermák, Ph.D.,
LL.M., Elišky Peškové 735/15, 150 00 Praha 5,
Smíchov

(54) Název vynálezu:

**Náplň nikotinového prostředku, zejména
nikotinového sáčku a způsob jeho výroby**

(57) Anotace:

Vynález se týká náplně nikotinového prostředku, zejména sáčku, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje 0,0001 do 10 hmotnostních dílů směsi nikotinových solí, 1 až 80 hmotnostních dílů plniva, 0,1 až 5 hmotnostních dílů povrchově aktivních látek, 0,01 až 10 hmotnostních dílů látek pro zlepšení fluidních a koloidních vlastností nikotinového prostředku, a 0,01 až 3 hmotnostních dílů látek pro zlepšení vstřebatelnosti směsi nikotinových směsí, tedy látek terpenického charakteru, zejména extraktu z jehličí korejské borovice a látek monoamonia glycyrrhycinátu, přičemž tato náplň nikotinového prostředku vykazuje vlhkost od 1 do 50 hmotnostních procent. Vynález se dále týká způsobu výroby náplně nikotinového prostředku.

Náplň nikotinového prostředku, zejména nikotinového sáčku a způsob jeho výroby

Oblast techniky

5

Vynález se týká náplně nikotinového prostředku s plnivou, látkami se zvýšeným aktivním povrchem, povrchově aktivními látkami s povrchovou vazebností, látkami zvyšující sypkost a kluznost společně s látkami zvyšující dostupnost nikotinu přes bariéru sliznice s obsahem dusíku a způsobu jeho výroby.

10

Dosavadní stav techniky

V současné době se pro uspokojování potřeb osob toužících po nikotinových produktech používají cigarety, doutníky a řada dalších alternativních produktů obsahujících nikotin. V poslední době se vývoj nikotinových produktů zaměřuje na nikotinové produkty, které omezují nežádoucí zejména zdravotní účinky cigaret a současně poskytují uživatelům úplné dodání nikotinu.

15

Výchozí surovinou pro takové nikotinové produkty jsou zpravidla směsi nikotinových solí zahrnující nikotinovou bázi, která ale snadno oxiduje, je nestabilní, a proto je snahou navázat nikotinovou bázi na nekovalentní vazbu s jinými složkami, které nestabilitu nikotinové báze eliminují.

20

Dosavadní řešení náplně nikotinového prostředku, zejména nikotinových sáčků s plnivou a způsobu její výroby, například podle dokumentu US 2015272878 A1, je poznamenáno vícestupňovou přípravou alespoň jedné volné nikotinové soli za použití zásaditého činidla, rozpouštědla a vzniku nikotinové soli a její následného zpracování ve formě granulátu.

25

Vzniklý granulát je dále využitý ve směsi s plnivem, zvlhčujícími látkami, látkami korigující senzorycké vlastnosti a regulující pH pro opětovné převedení stabilní soli na volnou bázi nikotinu v kontaktu se slinami za pomoci činidla snižující pH.

30

V případě granulátu jde o vícestupňovou přípravu, která zahrnuje vlastní přípravu stabilní formy nikotinové soli z nikotinové báze, která je však pro vlastní použití nestabilní a její technologické zpracování a zachycení do plniva a obalových materiálů pro bukalní použití je technologicky obtížné, zejména energeticky náročné anebo vede k nedostatečné a nízké absorpci nikotinu přes slizniční membránu.

35

Následná příprava granulátu představuje technologicky a časově náročný krok za pomoci fyzikálních metod, včetně suché nebo mokré granulace, přičemž jsou tyto postupy charakterizované velkou spotřebou energie, zejména s ohledem na nutnost dosažení vyšších tlaků. Stávající postupy výroby vyžadují velké nároky na stabilitu obsahových látek, sušením, zhuštěním a následným nákladným technologickým zpracováním.

40

Kombinace granulátu s plnivem a s látkami upravující pH představuje další stupeň výroby, zahrnující propojení a homogenizaci, s rizikem neúplné homogenizace.

45

Finalizace fyzikálně chemických vlastností náplně nikotinového prostředku pomocí přidavku chuťových korigencí, sladidel a látek zvyšující vlhkost zvyšují riziko nestabilního prostředí nosiče včetně původních fyzikálně chemických charakteristik granulátu či granulace je v rámci stavu techniky obtížná, přičemž se často nedostavuje dostatečný stupeň účinku nikotinu, neboť nikotinové soli nevznikají v dostatečném rozsahu.

50

Řešení podle stavu techniky neřeší buď vůbec anebo nedostatečně otázky spojené s ústní slizniční bariérou.

55

Z anatomicko-histologického hlediska je ústní dutina lemována sliznicí o celkové ploše přibližně 100 až 200 cm². Sliznice dutiny je trojvrstevná včetně dlaždicového epitelu, pojivové tkáně a bazální membrány. Bukální oblast dutiny ústní zahrnuje oblast vnitřní strany tváří a vnitřní oblasti horního i dolního rtu. Tato plocha zaujímá asi třetinu sliznice dutiny ústní.

Pod jazykem se nachází sublinguální sliznice, která umožňuje rychlý přechod látek do krve, protože je zde sliznice nezrohovatělá, tenká a dokonale prokrvená. Na tvrdém patře a dásních je palatální sliznice obsahující zrohovatělé buňky. Tyto části obsahují také neutrální lipidy – ceramidy a acylceramidy, které vytvářejí nepropustnou bariéru. Nezrohovatělá místa sliznice naopak obsahují pouze malé množství ceramidů a propouštějí větší množství vody než keratinizované tkáně. Fyziologické prostředí dutiny ústní je udržováno pomocí vodných slin, které představují vhodné vodné médium pro rozpouštění a následnou absorpci léčiva. Sliny regulují ústní mikroflóru udržováním fyziologického pH v ústech společně s aktivitou enzymů. Celková produkce slin je 0,5 až 2,0l za den v závislosti na fyziologii jedince. Sliny mají pH 5,5 až 7,0 a obsahují 99,5 % vody. Sliz (hlen) je produkován v pohárkových buňkách a slinnými žlázami. Základními stavebními komponentami slizu je glykoprotein mucinu. Tyto molekuly jsou schopny společně tvořit trojrozměrné struktury nesoucí negativní náboj a omezující transport přes epitel.

Uvedené vlastnosti ústní dutiny vedou k výhodám orální aplikace nikotinových produktů, zejména pro dobrou přístupnost ústní dutiny, vhodnému nástupu účinků nikotinové báze díky vysokému koncentračnímu gradientu, takže pro uspokojení potřeb účinků nikotinu je potřebná nižší dávka nikotinové báze.

Řešení podle stavu techniky využívají ústní dutinu pouze jako aplikační místo nikotinových prostředků, aniž by byla ústní dutina využívána pro optimalizaci aplikace nikotinových solí.

Dokument US 20050053665 A1 zmiňuje nikotin, který je vázán na celulózu jiného než semenného původu. Vysoká koncentrace kapalné volné nikotinové báze se prostřednictvím celulózy převádí na chemicky stabilní pevné produkty. Výsledkem je ale chemicky nestabilní náplň nikotinových prostředků.

Podstata vynálezu

Uvedené nedostatky, obtíže, technické a výrobní problémy stávajícího stavu techniky lze odstranit řešením podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že náplň nikotinového prostředku, zejména nikotinového sáčku obsahuje 0,0001 do 10 hmotn. dílů směsi nikotinových solí, 1 až 80 hmotn. dílů plniva, 0,1 až 5 hmotn. dílů povrchově aktivních látek, 0,01 až 10 hmotn. dílů látek pro zlepšení fluidních a koloidních vlastností nikotinového prostředku, a 0,01 až 3 hmotn. dílů látek pro zlepšení vstřebatelnosti směsi nikotinových směsí, tedy látek terpenického charakteru, zejména extraktu z jehličí korejské borovice a látek monoamonia glycyrrhcinátu, přičemž tato náplň nikotinového prostředku vykazuje vlhkost od 1 do 50 % hmotn.

Plnivem je výhodně rostlinná vláknina, zejména celulóza, inulin, arabinogalaktan, glukomannan, arabinoxylan nebo rostlinné fruktoligosacharidy, galaktooligosacharidy nebo xylooligosacharidy.

Plnivo nebo jeho část může být ve formě mikropeletizovaných částic o velikost od 1 do 1000 μm.

Je výhodné, aby méně než 8 % hmotn. plniva mělo velikost částic na sítu menší než 60 mikrometrů a více než 45 % hmotn. plniva mělo velikost částic na sítu větší než 400 mikrometrů.

Povrchově aktivní látkou je chitosan s charakterem přírodního ionexu se stupněm deacetylace od 50 % do 90 %.

Látkou pro zlepšení fluidních a koloidních vlastností nikotinového prostředku je sopečný prach s vysokou dávkou křemeliny, kde podíl křemeliny představuje 50 až 70 % hmotn.

5 Podstatou způsob výroby náplně nikotinového prostředku je to, že se nejprve smíchají jednotlivé
sytké frakce nikotinového prostředku, tedy plniva, s povrchově aktivními látkami, látkami pro
zlepšení fluidních a koloidních vlastností a látkami pro zlepšení vstřebatelnosti směsi nikotinových
solí prostřednictvím nejméně jednoho vertikálního nebo šikmého homogenizátoru a následně se
10 prostříkuje plocha již zhomogenizovaných prachových frakcí tekutou směsí nikotinových solí,
která obsahuje od 0,1 do 15 hmotn. dílů elektrolytu, od 0,01 do 3 hmotn. dílů pomocných látek a
77 až 99,79 hmotn. dílů vody, čímž vznikne sytký nikotinový prostředek o vlhkosti od 1 do 50 %
hmotn.

Jednotlivé sytké frakce nikotinového prostředku se intenzivně míchají šnekovým a planetovým
15 míchadlem s rozsahem otáček od 40 otáček do 200 otáček za minutu, přičemž otáčky planetového
pohybu ramene jsou v rozsahu od 1 otáčky do 10 otáček za minutu, přičemž míchání se provádí
v celém objemu po dobu nejméně 30 minut prostřednictvím nejméně jednoho šikmého nebo
vertikálního šnekového a planetového míchadla.

20 Vzájemně promíchané sytké frakce nikotinového prostředku se intenzivně míchají po dobu
nejméně 30 minut s tekutou směsí nikotinových solí.

Řešení podle uvedených vynálezů odstraňuje obtíže stávajícího stavu techniky vyřešením složení
náplně nikotinového prostředku a způsobu jeho výroby. Nikotinové směsi v kombinaci se směsí
25 plniv a způsobem jejich výroby podle vynálezu v kombinaci s dalšími pomocnými látkami, tedy
základním rostlinným plnivem, povrchově aktivními látkami, tedy zejména přírodním ionexem,
technologickou úpravou plniva v rámci mikropeletizace, která zvyšuje jeho vazebnou kapacitu,
látkami upravující sytkost a kluznost směsi a látkami zvyšující vstřebatelnost nikotinu z takové
směsi s plnivem, kde alespoň jedna taková látka obsahuje azanovou formu dusíku.

30 I nepatrné, ale prokazatelné množství nikotinu vytváří významný farmakodynamický účinek na
centrální a periferní nervový systém uživatele.

Způsob výroby nikotinových sáčků zajišťuje optimální smíchání kapalné fáze s obsahem
35 nikotinových solí s plnivou a přísadami umožňující jejich plynulou výrobu včetně látek
podporujících vstřebatelnost nikotinu.

Připravená náplň nikotinových prostředků splňuje požadavky na hodnotu pH, sytkost, kluznost a
vlhkost jako klíčových parametrů nutných pro plynulou adjustaci sytkého materiálu s obsahem
40 nikotinových solí do sáčků. Připravená náplň nikotinových prostředků se použije pro výrobu
finálních výrobků pro spotřebu uživatelů nikotinu, a to v řadě forem, například ve formě sáčku, ale
i prášku, tablet, dražé, kapsul, pastilek, pelet nebo mikročástic.

Vznik a tvorba náplně nikotinových prostředků podle vynálezu, představuje jejich stabilní pevnou
45 formu. Takto získané směsi plniv a dalších pomocných látek umožňují optimální a dostatečné
absorbování nikotinu nebo jeho solí jako meziprojektu pro výrobu sáčků.

Směsi různých forem plniv a pomocných látek podle vynálezu vedou k výhodám orální aplikace,
neboť ústní dutina je dobře přístupná a dobře prokrvená a dochází zde k rychlému či masivnímu
50 nástupu účinku nikotinu díky vysokému koncentračnímu gradientu, takže pro stejný účinek je
potřebná nižší dávka samotného nikotinu. Uvedené skutečnosti vyžadují použití látek zvyšující
vstřebatelnost přes slizniční bariéru.

Dalšími výhodami tohoto řešení je jeho snadná příprava plniva *in situ* a jeho následné navázání do
55 směsi s nikotinem a jeho solemi plnivem s nízkými časovými a finančními náklady na tvorbu
kompozic.

Způsob výroby směsi plnidel pro nikotinové soli podle vynálezu nevyžaduje energeticky ani investičně náročná zařízení zejména granulátory a sušičky. Přispívá tak ke zlepšení bezpečnosti práce, neboť minimalizuje manipulaci s nikotinovou bází, která je toxická.

5

Příklady uskutečnění vynálezu

Jednotlivé, dále uvedené příklady využití vynálezu vycházejí ze stejných látek, a proto budou v této části nejprve podrobněji popsány.

10

Příkladné uskutečnění vynálezu tedy náplně nikotinových prostředků, jako směsi pomocných látek a směsi nikotinových solí, tak i způsobu výroby náplně nikotinových prostředků, včetně stability těchto směsí předurčující fyzikálně chemické vlastnosti rozhodujících složek těchto směsí, které jsou klíčové pro dosažení požadovaného efektu.

15

Podstatnou složkou vynálezu je směs plniva s dalšími látkami s různými fyzikálně chemickými vlastnostmi a látek podporujících vstřebávání nikotinu v ústech, do které se po dokonalém promísení těchto složek, které jsou v pevné a sypké formě, přidává následně směs nikotinových solí v tekuté formě.

20

Jako plnivo lze použít formu rostlinné vlákniny jako je celulóza, inulin, arabinogalaktan, glukomannan, arabinoxylan nebo další rostlinné fruktoligosacharidy, galaktooligosacharidy nebo xylooligosacharidy. Plnivo lze použít ve formě mikropeletizovaných částic s podílem od 1 do 80 hmotn. dílů náplně nikotinového prostředku.

25

Látkou pro zlepšení fluidních a koloidních vlastností náplně nikotinového prostředku je sopečný prach s vysokou dávkou křemeliny s vysokou sypkostí, koloidními a fluidními vlastnostmi s podílem v rozsahu od 0,01 do 10 hmotn. dílů. Obsah křemeliny snižuje povrchové napětí práškové směsi.

30

Povrchově aktivní látkou je chitosan s podílem 0,1 až 5 hmotn. dílů, s charakterem přírodního ionexu, se stupněm deacetylace od 50 % až 90 %.

Chitosan a jeho deriváty jsou nejznámější látky usnadňující absorpci s dobrým bezpečnostním profilem. Chitosan je kladně nabitý lineární polysacharid, vyráběný deacetylací z chitinu přítomného ve schránkách korýšů a je dostupný v širokém rozmezí molekulových hmotností, úrovní viskozity a stupňů deacetylace. Chitosan je nerozpustný při neutrálním a zásaditém pH, ale vytváří ve vodě rozpustné soli s anorganickými a organickými kyselinami. Chitosan je bioadhezivum a je schopný silně reagovat se záporně nabitými složkami buněk naso/oropharyngelárního epitelu a nad ním ležící vrstvy hlenu, čímž poskytuje prodloužení doby kontaktu při transportu látek přes membránu dříve, než je přípravek odstraněn nebo degradován. Zlepšující účinek byl vyšší, pokud měl chitosan vyšší molekulovou hmotnost a nižší stupeň deacetylace, tedy vyšší kladný náboj. Navíc jednorázová ani dlouhodobá aplikace chitosanu nezpůsobuje na sliznici žádné zjevné poškození tkáně.

45

Jako látky zvyšující vstřebatelnost přes slizniční bariéru lze použít látky terpenického charakteru v rozsahu 0,01 až do 3 hmotn. dílů.

Látky terpenického charakteru zvyšují permeabilitu u membránových bariér. Typickými představiteli jsou – mono, – di, – tri terpeny a cyklické terpeny rostlinného charakteru jako *d*-limonen, geraniol, (+) – neomenthol, α pinen, 1,8 cineol, thymol, eukalyptol a další. Jejich účinek vychází z částečné destrukce lipidové vrstvy membránové bariéry.

50

Jehličí korejské borovice (*Pinus koraiensis* Siebold) je zdrojem mononasyčených mastných kyselin, kde celkový podíl nasyčených mastných kyselin dosahuje 45,9 % s vyšším podílem kyseliny laurové C12 a myristové C14 s podílem mononenasyčených mastných kyselin 18 % a polynenasycených mastných kyselin 49,2 %. Podíl volatilních látek fenolického charakteru dosahuje 1% s významným podílem α pinenu (9,88%), β karyofyllenu (6,51%), D limonenu (2,5%) nebo dermakrenu D (9,94%). Tyto látky mají velmi vysokou antioxidační kapacitu a působí jako lipidové disruptory s protizánětlivým a antimikrobiálním účinkem.

Mechanismus působení látek usnadňujících absorpci vychází z toho, že je zajišťován jedním nebo oběma následujícími mechanismy.

První vychází z toho, že některé sloučeniny mohou změnit fyzikálně-chemické vlastnosti léčivé látky v přípravku např. změnou rozpustnosti, rozdělovacího koeficientu nebo pomocí slabých iontových interakcí s účinnou látkou, přičemž tento mechanismus ovlivnění absorpce je žádoucí, protože může snížit potenciální toxicitu účinné látky,

Druhý vychází z toho, že větší množství látek ovlivňuje povrch ústní sliznice, zvyšuje membránovou fluiditu, tvoří přechodné hydrofilní póry nebo otevírá těsná spojení. Je třeba zdůraznit, že tento efekt není vždy nezbytně škodlivý. Ideální sloučenina usnadňující absorpci by měla zahrnovat tyto vlastnosti. Měla by být farmakologicky inertní, neměla by způsobovat alergie, měla by být netoxická a nedráždivá a současně i vysoce účinná. Měly by být dále kompatibilní se širokou škálou léčivých látek a pomocných látek, bezbarvá, bez chuti a bez zápachu a také levná a snadno dostupná ve vysoké čistotě a přijatelná pro regulační autority na celém světě.

Jako látky zvyšující vstřebatelnost přes slizniční bariéru lze použít látky s obsahem azanového typu dusíku s obsahem v rozsahu od 0,01 až do 3 hmotnostních dílů. Takovou látkou je například glycyrrhizinát amonný, když glycyrrhizin je hlavní složkou lékořice lysé (*Glycyrrhiza glabra*). Jedná se o saponin, který je asi 50 x sladší než sacharóza. Glycyrrhizinát amonný je složen z molekuly glycyrrhizinu, glycinu a methioninu. Má významné antioxidační, protizánětlivé a antinociceptivní účinky. Glycyrrhizinát amonný zvyšuje průnik přes buněčné membrány pro látky s nižší molekulární hmotností bez závislosti na pH a stavu ionizace.

Podstatnou složkou vynálezu je použití směsi plnidel s různými fyzikálně chemickými vlastnostmi a látek podporujících vstřebávání nikotinu v ústech ve formě komplexního plniva, do kterého se přidávají v jednotlivých krocích způsobu výroby směsi nikotinových solí.

Příprava směsi plnidel vychází z vlákniny, z vlákniny s vysokým aktivním povrchem, přírodním ionexem, organosilikátem a látkami podporující vstřebatelnost nikotinu v ústech.

Všechny složky jsou v pevné a sypké formě bez nutnosti další úpravy.

Jako plnivo lze použít formu rostlinné vlákniny jako je celulóza, inulin, arabinogalaktan, glukomannan, arabinoxylan nebo další rostlinné fruktoligosacharidy, galaktooligosacharidy nebo xylooligosacharidy.

Smícháním všech pevných prachových složek vzniká směs plniva s obsahem běžné práškové vlákniny o velikosti částic na sítu, jehož 8 % hmotn. má velikost částic na sítu menší než 60 μm a jehož více než 45 % hmotn. má velikost částic na sítu větší než 400 μm , v rozsahu od 1 do 80 hmotn. dílů, dále plniva ve formě mikropoletizovaných částic vlákniny v rozsahu od 1 až 75 hmotn. dílů, sopečného popela s křemelinou jako látky s vysokou sypkostí, koloidními a fluidními vlastnostmi v rozsahu od 0,01 do 10 hmotn. dílů, chitosanu jako látky s charakterem přírodního ionexu s rozsahem od 0,1 do 5 hmotn. dílů, látky zvyšující vstřebatelnost přes slizniční bariéru s obsahem azanového typu dusíku s rozsahem od 0,01 až do 3 hmotn. dílů a látky terpenického charakteru zvyšující vstřebatelnost přes slizniční bariéru v rozsahu od 0,01 až do 3 hmotn. dílů.

55

Směs nikotinových solí obsahuje od 0,1 do 15 hmotn. dílů elektrolytu s parametry pH od 2,4 do 12,2 a oxidačně-redukčním potenciálem od mínus 900 mV do plus 1200 mV, od 0,1 do 5 hmotn. dílů nikotinové báze, od 0,01 do 3 hmotn. dílů pomocných látek a 77 až 99,79 hmotn. dílů vody.

- 5 Způsob výroby náplně nikotinových prostředků vychází nejprve z důkladného promísení všech pevných a sypkých dílů plniva a pomocných látek. Protože některé z nich mají prachovou povahu, rozdílnou měrnou sypkost, různou sféricitou, tedy tvarovou rozdílnost nebo vykazují mezipovrchové přitažlivé síly, je třeba provádět intenzivní promíchání vertikálními nebo šikmými homogenizátory, nejlépe šnekovými a planetovými míchadly, které jsou uloženy v násypce se šikmými stěnami. Doba mísení je závislá především na velikosti dávky, ale probíhá po dobu
10 nejméně 30 minut.

Po ukončení promíchávání pevných a sypkých složek náplně nikotinových prostředků se do takto promíchané směsi přidává pod tlakem tekutá směs nikotinových solí, která je dopravována na
15 povrch promíchaných pevných částí čerpadly tak, aby byl obsah násypky se šikmými stěnami plošně co rovnoměrně zasažen tekutou směsí nikotinových solí. Následně dochází k dalšímu intenzivnímu promíchávání s tím, že musí být dosaženo výsledné vlhkosti homogenní náplně nikotinového prostředku v rozsahu od 1 do 50 % hmotn., neboť jinak by bylo obtížné tuto náplň optimálně vkládat do nikotinových sáčků, které jsou finálním výrobkem pro spotřebitele
20 nikotinového produktu.

Příklad 1

Nejprve se připraví směs pevných složek náplně nikotinových prostředků a to smícháním
25 8,02 hmotn. dílů methylcelulózy, 1,5 hmotn. dílů methylcelulózy ve formě mikropelet, 0,3 hmotn. dílů ionexu chitosanu, 0,03 hmotn. dílů sopečného popela s křemelinou a následně se přimíchá 0,05 hmotn. dílů azanu (*monoamonium glycyrrhcinátu*) a 0,1 hmotn. dílů extraktu jehličí korejské borovice s terpeny.

30 Všechny sypké látky se homogenizují v násypce se šikmými stěnami prostřednictvím vertikálního šnekového a planetového míchadla po dobu alespoň 30 minut.

Finálně se homogenizace pevné směsi zkontroluje na sítu o průměru minimálně 0,1 mm a více. Následně se přimíchává roztok směsi nikotinových solí pomocí čerpadla přes nejméně tři trysky,
35 které jsou umístěny v homogenizátoru do celého objemu směsi s výslednou maximální vlhkostí až do 50 % hmotn. po dobu míchání minimálně 30 min.

Finálně se homogenizace pevné a tekuté směsi zkontroluje na sítu o průměru minimálně 0,1 mm a
40 více.

Příklad 2

Nejprve se připraví směs plnidel a to smícháním 8,325 hmotn. dílů methylcelulózy, 1 hmotn. dílů
45 methylcelulózy ve formě mikropelet, 0,5 hmotn. dílů ionexu chitosanu, 0,025 hmotn. dílů sopečného popela s křemelinou a následně se přimíchá 0,1 hmotn. dílů azanu (*monoamonium glycyrrhcinátu*) a 0,05 hmotn. dílů extraktu jehličí korejské borovice s terpeny.

Všechny sypké látky se homogenizují prostřednictvím vertikálního homogenizátoru. Příprava
50 pevné směsi plniv probíhá ve vertikálním homogenizátoru alespoň 30 min. Následně se přimíchává roztok směsi nikotinových solí pomocí čerpadla přes nejméně tři trysky umístěnými v homogenizátoru do celého objemu směsi s výslednou maximální vlhkostí až do 50 % hmotn. po dobu míchání minimálně 30 min.

Finálně se homogenizace pevné a tekuté směsi zkontroluje na sítu o průměru minimálně 0,1 mm a
55 více.

Příklad 3

5 Nejprve se připraví směs plnidel a to smícháním 5,5 hmotn. dílů methylcelulózy, 3 hmotn. dílů methylcelulózy ve formě mikropelet, 1 hmotn. dílů ionexu chitosanu, 0,1 hmotn. dílů sopečného popela s křemelinou a následně se přimíchá 0,15 hmotnostních dílů azanu (*monoamonium glycyrrhycinátu*) a 0,25 hmotn. dílů extraktu jehličí korejské borovice s terpeny.

10 Všechny sypké látky se homogenizují prostřednictvím vertikálního homogenizátoru po dobu alespoň 30 minut.

Finálně se homogenizace zkontroluje na sítu o průměru minimálně 0,1 mm a více.

15 Průmyslová využitelnost

20 Náplň nikotinových prostředků se se použije pro výrobu finálních výrobků pro spotřebu uživatelů nikotinu, a to v řadě forem, například ve formě sáčku, ale i prášku, tablet, dražé, kapsul, pastilek, pelet nebo mikročástic, kde se nikotinové soli dostávají do těla uživatele přes sliznici úst za využití zvýšené stability nikotinu a jeho vstřebatelnosti.

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Náplň nikotinového prostředku, zejména sáčku, **vyznačující se tím**, že obsahuje 0,0001 do 10 hmotnostních dílů směsi nikotinových solí, 1 až 80 hmotnostních dílů plniva, 0,1 až 5 hmotnostních dílů povrchově aktivních látek, 0,01 až 10 hmotnostních dílů látek pro zlepšení fluidních a koloidních vlastností nikotinového prostředku, a 0,01 až 3 hmotnostní díly látek pro zlepšení vstřebatelnosti směsi nikotinových směsí, tzn. látek terpenického charakteru, zejména extraktu z jehličí korejské borovice a látek *monoamonia glycirrhicinátu*, přičemž tato náplň vykazuje vlhkost od 1 do 50 % hmotn.
- 10 2. Náplň nikotinového prostředku, zejména sáčku, podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že plnivem je rostlinná vláknina, zejména celulóza, inulin, arabinogalaktan, glukomannan, arabinoxylan nebo rostlinné fruktoligosacharidy, galaktooligosacharidy nebo xylooligosacharidy.
3. Náplň nikotinového prostředku, zejména sáčku, podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že plnivo nebo jeho část je ve formě mikropeletizovaných částic o velikosti od 1 do 1000 mikrometrů..
- 15 4. Náplň nikotinového prostředku, zejména sáčku, podle nároku 1 a 2, **vyznačující se tím**, že méně než 8 % hmotn. plniva má velikost částic na sítu menší než 60 mikrometrů a více než 45 % hmotn. plniva má velikost částic na sítu větší než 400 mikrometrů.
5. Náplň nikotinového prostředku, zejména sáčku, podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že látkou s aktivním povrchem je chitosan s charakterem přírodního ionexu se stupněm deacetylace od 50 %
20 do 90 %.
6. Náplň nikotinového prostředku, zejména sáčku, podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že látkou pro zlepšení fluidních a koloidních vlastností nikotinového prostředku je sopečný prach s podílem křemeliny v rozsahu 50 až 70 % hmotn.
- 25 7. Způsob výroby náplně nikotinového prostředku, zejména nikotinového sáčku, podle nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že se nejprve smíchají jednotlivé sypké frakce náplně nikotinového prostředku, tedy plniva, s látkami s povrchově aktivními látkami, látkami pro zlepšení fluidních a koloidních vlastností a látkami pro zlepšení vstřebatelnosti směsi nikotinových solí prostřednictvím nejméně jednoho vertikálního nebo šikmého homogenizátoru a následně se prostříkuje plocha již zhomogenizovaných prachových frakcí tekutou směsí nikotinových solí, která obsahuje od 0,1 do
30 15 hmotnostních dílů elektrolytu, od 0,01 do 3 hmotnostních dílů pomocných látek a 77 až 99,79 hmotnostních dílů vody, čímž vznikne sypká náplň nikotinového prostředku o vlhkosti od 1 do 50 % hmotn.
- 35 8. Způsob výroby náplně nikotinového prostředku, zejména nikotinového sáčku, podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že jednotlivé sypké frakce náplně nikotinového prostředku se intenzivně míchají šnekovým míchadlem s rozsahem od 40 do 200 otáček za minutu, přičemž otáčky planetového pohybu ramene míchadla jsou od 1 otáčky do 10 otáček za minutu, přičemž míchání probíhá v celém objemu po dobu nejméně 30 minut prostřednictvím nejméně jednoho vertikálního nebo šikmého šnekového a planetového míchadla.
- 40 9. Způsob výroby náplně nikotinového prostředku, zejména nikotinového sáčku, podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že vzájemně promíchané sypké frakce náplně nikotinového prostředku se intenzivně míchají po dobu nejméně 30 minut s tekutou směsí nikotinových solí.