



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2014-0050599  
 (43) 공개일자 2014년04월29일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 47/02</i> (2006.01) <i>A61K 47/12</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/465</i> (2006.01) <i>A24B 15/10</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7028248</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년03월28일<br/>         심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년10월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/SE2012/050336</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/134380<br/>         국제공개일자 2012년10월04일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         1150273-9 2011년03월29일 스웨덴(SE)<br/>         61/470,264 2011년03월31일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>틸제 에이비</b><br/>         스웨덴, 263 58 스트란드바덴, 슬레뜨베겐 5</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>닐슨, 페르-구나르</b><br/>         스웨덴, 에스-219 29 말외, 단스카 뵈겐 35</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>허용록</b></p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **프리 염 형태의 니코틴을 함유하는 파우치**

**(57) 요약**

본 발명은 적어도 1개의 프리 니코틴염, 적어도 1개의 pH 조절제 및 적어도 1개의 필터의 분말을 포함하는 코어 및 수불용성 파우치를 함유하는 니코틴을 경구전달하기 위한 제품에 관한 것으로서, 상기 파우치는 타액에 대하여 투과성이며, 분말의 일부가 그안에 용해되고, 상기 제품은 정제수와 접촉할 때 적어도 6의 pH를 제공하는 것을 특징으로 한다. 본 발명은 또한, 상기 제품의 제조방법에 관한 것이다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

- a) 적어도 1개의 프리 니코틴염
- b) 적어도 1개의 pH 조절제
- c) 적어도 1개의 필터

의 분말을 포함하는 코어 및 수불용성 파우치를 함유하는 니코틴 경구전달용 제품으로서,

상기 파우치는 타액에 대하여 투과성이며, 분말의 일부가 그 안에 용해되며, 상기 제품은 정제수와 접촉할 때 적어도 6의 pH를 제공하는 제품.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 니코틴염이 수용성인 것을 특징으로 하는 제품.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 니코틴염은 니코틴 하이드로클로라이드, 니코틴 디하이드로클로라이드, 니코틴 모노타르trate, 니코틴 바이타르trate, 니코틴 바이타르trate 디하이드레이트, 니코틴 설페이트, 니코틴 아연 클로라이드 모노하이드레이트 및 니코틴 살리실레이트 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제품.

### 청구항 4

제3항에 있어서,

상기 니코틴염은 니코틴 바이타르trate 디하이드레이트인 것을 특징으로 하는 제품.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 pH 조절제는 모노카보네이트, 바이카보네이트 및 세스퀴카보네이트를 포함하는 카보네이트, 아세테이트, 글리시네이트, 글루코네이트, 보레이트, 글리세로포스페이트 또는 알칼리금속 또는 암모늄의 시트레이트, 모노하이드로젠포스페이트, 디하이드로젠포스페이트 및 트리하이드로젠포스페이트를 포함하는 포스페이트 시스템들, 수산화나트륨 및 수산화칼륨과 같은 금속 수산화물, 및 이들의 혼합물들로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제품.

### 청구항 6

제5항에 있어서,

상기 pH 조절제는 소듐 바이카보네이트 또는 소듐 카보네이트 및 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 제품.

### 청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 pH 조절제는 캡슐화 또는 함침되는 것을 특징으로 하는 제품.

### 청구항 8

제7항에 있어서,

상기 pH 조절제는 니코틴염으로부터 pH 조절제를 물리적으로 분리하는 폴리머에 의해 캡슐화 또는 함침되는 것을 특징으로 하는 제품.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 필러는 폴리사카라이드, 폴리올, 당, 천연 섬유, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제품.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제품은 감미료 또는 향미료인 적어도 1개의 필러를 포함하는 것을 특징으로 하는 제품.

**청구항 11**

제10항에 있어서,

상기 감미료는 모노-, 디-, 트리-, 및 폴리사카라이드, 폴리올, 예를 들면 만니톨 및 말리톨, 천연 및 합성 감미료, 예를 들면 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 말토스, 프룩토스, 사카린, 아스파탐, 아세실팜, 수크랄로스, 사카린 및 사이클라메이트, 및 이들의 혼합물들로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제품.

**청구항 12**

제10 항에 있어서,

상기 향미료는 베가모트, 유칼립투스, 오렌지, 만다린, 시트러스, 레몬, 페퍼민트, 민트, 멘톨, 리퀴라이스, 윈터그린, 담배, 커피, 바닐라, 라임, 사과, 복숭아 및 이들의 혼합물들로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제품.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 파우치는 약학적으로 허용가능한 막 재료들로 구성된 그룹으로부터 선택되는 재료로 제조되는 것을 특징으로 하는 제품.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제품은 니코틴 베이스로 계산된 단위 투여량당 0.1 내지 10mg의 양으로 니코틴을 포함하는 것을 특징으로 하는 제품.

**청구항 15**

제14항에 있어서,

상기 제품은 니코틴 베이스로 계산된 단위 투여량당 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0 또는 9.0mg의 양으로 니코틴을 포함하는 것을 특징으로 하는 제품.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제품은 상기 분말 50mg 내지 1000mg을 포함하는 것을 특징으로 하는 제품.

**청구항 17**

제16항에 있어서,

상기 제품은 상기 분말을 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 또는 950 mg 포함하는 것을 특징으로 하는 제품.

**청구항 18**

- a) 적어도 1개의 프리 니코틴염 및 적어도 1개의 pH 조절제 및 적어도 1개의 필러의 분말, 및 수불용성 파우치를 제공하는 단계
- b) 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 제품을 얻는 단계를 포함하는 제품의 제조방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서,  
상기 방법은 pH 조절제를 캡슐화 또는 함침하는 추가의 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 20**

제18항 또는 제19항에 있어서,  
상기 방법은 분말을 과립화하는 추가의 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 적어도 1개의 프리 니코틴염, 적어도 1개의 pH 조절제 및 적어도 1개의 필러의 분말을 포함하는 코어, 및 수불용성 파우치를 함유하는 니코틴을 경구전달하기 위한 제품에 관한 것으로서, 상기 파우치는 타액에 대하여 투과성이며, 그 안에 분말의 일부가 용해되고, 상기 제품은 정제수와 접촉할 때 적어도 6의 pH를 제공한다. 본 발명은 또한, 상기 제품을 제조하는 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 흡연 물품(예를 들면, 쉐도 및 여승연)은 담배로부터 제조된다. 흡연에 의해 담배로부터 니코틴이 투여되면, 만족감을 제공한다. 그러나, 흡연은 건강에 매우 해로우며, 이는 니코틴 자체의 투여와 반드시 관련되는 것은 아니다. 중요한 위험요소들은 발암성 니트로사민, 일산화탄소 및 타르 생성물과 같은 담배 연소 중 생성 또는 방출되는 물질이다.

[0003] 흡연은 건강에 해로우므로, 흡연을 줄이거나 금연하는 것을 용이하게 하기 위한 즐거운 방법으로 니코틴을 투여하는 대체 수단을 강구하는 것이 바람직하다. 니코틴은 중독성이 강한 물질이며, 흡연자들이 니코틴 의존성이라는 사실로 인하여 금연하기가 어렵다는 것이 일반적으로 인정되고 있다. 그러므로, 다른 잠재적 유해성분들을 소량 가지면서 니코틴을 제공할 수 있는 것이 바람직하다. 종래에는 흡연 대체품으로서, 껌, 패치, 비강 스프레이, 캔디 및 구강 파우치와 같은 여러 다른 니코틴 투여물을 제시해왔다.

[0004] 쉐도를 피울 때, 니코틴이 흡연자의 혈액안으로 거의 바로 흡수되어, 뇌에 신속하게 도달한다. 빠른 흡수는 흡연자에게 신속한 만족을 제공한다. 그러므로, 니코틴-함유 제품들로 치료하는데 있어서, 니코틴의 신속한 흡수가 바람직하다. 그러므로, 사용자에게 니코틴을 신속하게 전달함으로써, 원하는 효과를 사용자에게 제공하는 니코틴 제품을 제공하는 것이 바람직하다.

[0005] 불필요한 낭비를 피하기 위해, 사용자에게 니코틴을 거의 완전하게 전달하는 니코틴 제품을 제공하는 것이 바람직하다.

[0006] 니코틴 베이스는 쉽게 산화되며, 니코틴 베이스를 함유하는 배합물은 니코틴의 휘발성으로 인한 문제점을 가질 수 있다. 니코틴 베이스가 다른 성분들과의 조합을 형성하는 여러 다른 배합물들은 니코틴 베이스의 안정성 및 휘발성 문제점들을 처리하도록 개발되어 왔다. 니코틴 베이스는 진분, 알긴산염, 베타-사이클로덱스트린 및 셀룰로스 및 같은 다른 성분들에 결합되고, 흡착하고, 흡수되고, 밀봉되거나, 복합체 또는 다른 비-공유결합을 형성되어 왔다.

[0007] WO 2010/104464 A1에는 매트릭스내 니코틴과 같이, 생물학적 활성 물질에 들어가게 하는 알긴산염 매트릭스가 설명되어 있다. 니코틴염으로서 제공될 수 있는 니코틴은 버퍼 성분들과 같은 다른 성분들 및 알긴산염과 함께 수용액내에 용해된다. 용액이 건조될 때, 니코틴은 다른 용해된 성분들과 함께 알긴산염 매트릭스내에 수용될

것이다. 상기 매트릭스는 니코틴을 보호할 것이며, 또한 매트릭스로부터의 니코틴 전달을 조절하기 위해 사용될 수도 있다.

- [0008] US 2005/0053665 A1에는 무중자 기원의 셀룰로스에 흡수 또는 흡착되는 니코틴이 설명되어 있다. 이 셀룰로스는 높은 내표면적 및 외표면적을 제공한다. 이 방법에서, 고농도의 액체의 프리 니코틴 베이스 또는 다른 액체, 반 고체 또는 고체 형태의 니코틴이 화학적으로 안정적인 고체의 제품에 전달된다. 이 제품에서, 니코틴은 쉽게 생체이용할 수 있는 비이온화 베이스 형태로 만연되어 있다.
- [0009] WO 92/01445에는 고체 덩어리 또는 정제와 같은, 구획으로 구성된 삼투장치가 설명되어 있으며, 이는 수성 유체를 투과할 수 있는 벽으로 둘러싸여 있다. 이 구획은 니코틴염과 수성 유체 사이의 화학반응을 개시하여, 니코틴 베이스를 생성하는 다른 성분들 및 니코틴염을 함유한다. 벽은 니코틴 베이스에 대하여는 불투과성이지만, 니코틴 베이스는 벽 안의 통로를 통해 구획으로부터 전달된다. 생성물로부터 니코틴 베이스가 방출되는 것은 수 시간동안 계속할 수 있다.
- [0010] 빠른 니코틴 방출속도는 보통 니코틴 조합에 대하여 주요 관심사는 되지않았지만, 많은 경우 이러한 접근은 니코틴의 방출속도를 보다 낮추었다. 그리고, 니코틴 조합 또는 삼투장치는 보다 복잡한 제조방법을 요구한다. 따라서, 신속한 니코틴 전달 및 간단한 제조방법에 대한 요구를 절충하지 않으면서 니코틴 성분의 만족스러운 화학적 안정성 및 낮은 휘발성을 갖는 니코틴 배합물을 제공하는 것이 바람직하다.
- [0011] “스누스(Snus)” 또는 코담배(snuff)는 소비자가 부분을 형성하고, 윗입술 아래에 두는 담배 혼합물이다. 선택적으로, 담배 혼합물은 윗입술 아래에 두는 파우치로 미리 사전위치된다. “스누스”를 사용하면, 보통 보다 높은 안정상태의 니코틴 혈액농도를 갖는 니코틴 혈액수준이 얻어지지만, 흡연으로부터 얻어지는 피크수준을 제공하지는 않는다. 그 이유는 니코틴이 “스누스” 제품으로부터 너무 느리게 방출되기 때문이다.
- [0012] 그리고, “스누스”는 보통 사용자에게 사용가능한 니코틴의 프랙션만 전달한다. 30분 사용후, “스누스” 제품의 수에 대하여, 니코틴 전달은 종종, 니코틴의 사용가능한 양의 50% 미만이며, 일부 제품들에 대하여는 25% 미만이다.
- [0013] 담배 “스누스” 파우치와 유사하지만, 담배보다 순수한 니코틴 원료를 갖고, 니코틴이 보다 빠르고 완전하게 방출되는 니코틴 제품은 흡연을 줄이거나 또는 금연하는데 중요한 도움이 될 수 있다.
- [0014] 요컨대, 흡연을 줄이거나 또는 금연하기 위한 개선된 제품을 제공하는 것이 바람직하다. 담배 “스누스” 파우치와 유사하지만, 담배 “스누스” 파우치와 관련된 단점들이 없는 제품은 매력적인 옵션이 될 수 있었다. 이 제품은 니코틴을 빠르고 거의 완전하게 전달해야 하며, 다른 유해한 성분들이 없으며, 니코틴 베이스의 안정성 및 휘발성 문제점을 다루고, 마지막으로 저렴하고 제조하기가 간단해야 한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0015] 본 발명은 적어도 1개의 프리 니코틴염, 적어도 1개의 pH 조절제 및 적어도 1개의 필러의 분말을 포함하는 코어, 및 수불용성 파우치를 함유하는 니코틴을 경구전달하기 위한 제품에 관한 것으로서, 상기 파우치는 타액에 대하여 투과성이며, 그 안에 분말의 일부가 용해되고, 정제수와 접촉할 때의 상기 투여형태는 적어도 6의 pH를 제공한다. 본 발명은 또한, 상기 제품을 제조하는 방법에 관한 것이다.

**과제의 해결 수단**

- [0016] 니코틴은 보통 베이스 형태 또는 염 형태로 되어 있다. 니코틴 베이스는 점막을 통해 쉽게 흡수된다. 불행히도, 니코틴 베이스는 매우 불안정하며, 종래의 포장재를 사용하여 함유시키기가 곤란하다. 다른 한편, 니코틴염은 보통 안정적이다. 그러나, 니코틴염은 점막을 통해 쉽게 흡수되지 않는다. 니코틴염을 제품에 통합시킴으로써 저장수명 및 포장문제점들이 극복될 수 있는 반면, 상기 제품은 점막을 통한 바람직하지 않게 낮은 니코틴 흡수율을 가졌다. 이 문제점은 니코틴 염을 니코틴 베이스로 제자리에서 전환시키는 pH 조절제를 통합시킴으로써 해결될 수 있다.
- [0017] 많은 니코틴염들은 물리적으로 및 화학적으로 안정적인 것으로 알려져 있다. 니코틴 베이스 대신에, 적당한 약학적으로 허용가능한 니코틴염을 사용함으로써, 산화 및 휘발성에 의한 문제점들이 감소되거나 또는 피해될 수 있다. 니코틴염을 사용함으로써, 산화 및 높은 휘발성으로부터 니코틴을 보호하기 위해, 분말내 니코틴과 다른

성분들 사이의 조합을 형성할 필요가 없다. 니코틴염은 자유로울 수 있는데, 즉 분말내 다른 성분들과 함께 혼합되기 위해서 필요할 뿐이다. 그리고, 니코틴염은 구강내 타액과 같은 수성 액체내에 니코틴염을 신속하게 용해시키기 위해, 매우 수용성이어야 한다. 이 분야에 통상의 기술을 가진 자들에게, 이러한 특성들을 갖는 적당한 니코틴염은 쉽게 선택될 수 있다.

- [0018] 분말은 또한, 1개 또는 그 이상의 pH 조절제들을 함유한다. 이는 분말이 타액에 용해될 때, 충분히 높은 국소 pH가 얻어지도록 한다. 상기 높은 국소 pH는 용해된 니코틴이 비양성자화(unprotonated)되어, 구강 점막을 통해 효과적으로 흡수될 수 있도록 하는데 중요하다.
- [0019] 일부 구체예에서, 니코틴염 및 pH 조절제는 제품보관중에 서로 분리될 필요가 있다. 높은 pH는 다른 안정한 니코틴염의 안정성에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 이 경우, pH 조절제는 니코틴염과 혼합하기 전에 폴리머와 함께 캡슐화 또는 함침되어, 보관하는 동안 니코틴염으로부터 물리적으로 분리될 수 있다.
- [0020] 분말은 단위투여량의 분말 양이 적당하도록 하기 위해 1개 또는 그 이상의 필러들을 함유한다. 필러는 또한, 예를 들어 감미료 또는 향미료와 같은 2차 기능을 가질 수 있다.
- [0021] 상기 분말은 파우치에 분말입자들이 남는 것을 방지하는 수불용성 파우치내에 함유된다. 파우치는 타액과 같은 수성 액체에 투과성이다. 이는 동작시에, 구강내에 존재하는 타액이 파우치를 통해 침투하여, 코어내 니코틴염 및 pH 조절제를 용해시켜, 용해된 물질을 파우치를 통해 구강으로 운반한다는 것을 의미한다. pH 조절제와 니코틴염 사이의 반응으로 인해 비양성자화된 니코틴이 형성된다. 비양성자화된 니코틴과 양성자화된 니코틴 사이의 비율은 국소 pH에 따라 다르다. 일단 구강내에서는, 니코틴은 점막을 통해 흡수될 수 있다.
- [0022] 두번째 양상에서, 본 발명은 분말내에 사용된 성분들을 제공하는 단계 및 성분들을 혼합하는 단계를 포함하는 상기 제품의 제조방법에 관한 것이다. 필요하다면, pH 조절제가 폴리머와 함께 캡슐화 또는 함침될 수 있다. 첨가된 성분들 중 어느 하나라도 액체라면 건조단계가 필요할 수 있다. 원하는 특성들에 의존하여, 분말 혼합물이 과립화되거나 또는 과립화되지 않을 수 있다. 제조 중에 액체 성분들이 분말에 첨가된다면, 액체 성분들이 상당한 정도로 니코틴염을 용해하지 않아, 낮은 화학적 안정성을 얻을 수 있도록 하는 것이 중요하다. 그후, 분말은 밀봉된 파우치내에 위치된다.

**발명의 효과**

- [0023] 첫째로, 소비자에게 사용가능하게 되고, 다른 유해한 성분들이 없고, 안정성 및 휘발성 문제점들을 다루고, 및 마지막으로 저렴하고, 제조하기가 간단한 니코틴을 신속하고, 거의 완전히 전달하는 프리 니코틴염과의 분말 혼합물을 포함하는 제품을 얻을 수 있다. 이 제품에 의해, 소비자는 니코틴 검과 같이 오늘날 시중에 시판되고 있는 여러 다른 제품들과 비교하여, 더욱 빨리 만족할 것이다.

**도면의 간단한 설명**

- [0024] 이하의 두 도면에서는, 참고 제품들뿐만 아니라 본 발명의 제품들로부터의 니코틴 방출이 개시되어 있다.
  - 도 1은 64분 이하의 사용시간후 방출된 니코틴(사용하지 않은 제품내 니코틴의 양(%))을 나타낸다. 이 시험은 사용자가 각 4분간 혀로 윗입술 아래에서 제품의 위치를 변경시키는 생체의 연구이다.
  - 도 2는 64분 이하의 사용시간후 방출된 니코틴(사용하지 않은 제품내 니코틴의 양(%))을 나타낸다. 이 시험은 정제수 4.0g 또는 20.0g으로 적신 여과지 위에 제품을 놓은 시험관내 연구이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0025] 정의
- [0026] “프리” 니코틴염이라는 용어는 소비자가 사용하기 전, 보관중 제품내 니코틴염이 제품내 다른 성분과 어떠한 조합도 형성하지 않음을 의미한다. 적당한 염으로서 니코틴을 제공함으로써, 니코틴 소스가 휘발되지 않거나 산화되기 쉽지 않음으로써, 보관중에 안정적이어서 조합할 필요성을 제거한다.
- [0027] “pH 조절제”라는 용어는 pH 조절제를 함유하는 생성물이 수성 액체내에 용해 또는 분산될 때, 타액과 같은 수성 액체의 pH를 조절 및 제어하기 위한 목적으로 첨가된 1개 또는 그 이상의 물질들을 의미한다.
- [0028] “캡슐화 또는 함침된 pH 조절제”라는 용어는 니코틴 염으로부터 물리적으로 분리하여, 목적하는 저장시간동안 화학적으로 안정적인 제품을 제공하기 위해, 캡슐화 또는 함침되었던 pH 조절제를 의미한다.

- [0029] “국소 pH” 라는 용어는 사용시에 제품에 밀접하게 근접한 타액내 pH와 같이, 제품과 밀접하게 근접한 수성 액체내 pH를 의미한다.
- [0030] “필러” 라는 용어는 분말의 부피를 증가시키는 물질을 의미한다. 한 구체예에서, 필러는 입술아래에서 사용되는 파우치의 부피를 증가시키기 위해 존재한다. 필러는 감미료 또는 향미료와 같은 2차 기능을 가질 수도 있다.
- [0031] “물리적으로 및 화학적으로 안정한” 니코틴염이라는 용어는 목적하는 보관시간동안 물리적으로 및 화학적으로 안정한 니코틴염을 의미한다.
- [0032] “수용성” 니코틴염이라는 용어는 사용하는동안 적당한 수성 용해도를 갖는 니코틴염을 의미한다. 높은 수용해도는 종종 수성 액체내 높은 용해속도를 의미한다.
- [0033] “약학적으로 허용가능한” 이라는 용어는 유효성분들, 즉 니코틴의 생물학적 활성의 효능을 감소시키지 않는 비독성 물질을 의미한다. 상기 약학적으로 허용가능한 부형제들은 당 분야에 잘 알려져 있다(예를 들면, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, A. R Gennaro, Ed., Mack Publishing Company (1990) and handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edition, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press (2000) 참조).
- [0034] **제품**
- [0035] 본 발명은 1개 또는 그 이상의 프리 니코틴염, 1개 또는 그 이상의 pH 조절제, 1개 또는 그 이상의 필러의 분말을 포함하는 코어 및 수불용성 파우치를 함유하는 니코틴 경구전달용 제품에 관한 것으로서, 상기 파우치는 타액에 대하여 투과성이며, 그 안에 분말의 일부가 용해되며, 상기 제품은 정제수와 접촉할 때 적어도 6의 pH를 제공한다.
- [0036] 적당한 사용자 조건하에, 제품이 구강으로 신속하고 거의 완전하게 니코틴을 전달할 수 있다면, 하기의 조건들이 만족되어야 한다.
- [0037] 첫째, 분말을 수성 액체내에 넣을 때 니코틴을 방출하도록 분말이 배합되어야 한다. 예를 들어, 복합체내에 니코틴이 단단히 결합된 배합물 또는 매우 낮은 수성 용해도를 갖는 니코틴염을 포함하는 배합물은 다량의 수성 액체의 존재하에 니코틴의 불만족스러운 방출을 가질 수 있다. 상기 고유의 낮은 니코틴 방출속도를 갖는 배합물이 정상적인 사용자 조건하에 구강내에서 불만족스러운 니코틴 방출속도를 가짐이 분명해진다.
- [0038] 둘째, 구강내 타액과 같은 수성 액체의 양이 제한될 때에도 상기 배합물은 만족스러운 니코틴 방출을 가져야 한다. 다른 배합물들은 니코틴을 신속하고 거의 완전하게 전달하기 위해 필요한 수성 액체의 양에 대하여 다른 조건들을 가진다. 다량의 수성 액체의 존재하에 신속하게 니코틴을 방출할 수 있는 특성의 배합물들은 사용가능한 타액의 양이 너무 제한됨에 따라 정상적인 사용자 조건하에 구강내에서 니코틴을 만족스럽게 전달할 수 없다.
- [0039] 셋째, 파우치는 타액이 파우치로 쉽게 흐르도록 하고, 타액과 그 안에 용해된 분말의 일부가 파우치 밖으로 쉽게 흐르도록 하는 재료로 제조되며, 적당한 디자인을 가져야 한다.
- [0040] 니코틴 베이스는 쉽게 산화되며, 니코틴 베이스를 갖는 배합물은 니코틴의 휘발성에 의한 문제점을 가질 수 있다. 한편, 많은 니코틴염들이 화학적으로 안정적인 것으로 알려져 있다. 니코틴 베이스 대신에, 적당한 약학적으로 허용가능한 니코틴염을 사용하여, 니코틴의 산화 및 휘발성에 의한 문제점들이 피해질 수 있다. 물리적으로 및 화학적으로 안정한 니코틴염을 사용함으로써, 저장안정성을 개선시키기 위해 제품내 다른 성분과 조합을 형성할 필요가 없으며, 즉 니코틴염이 자유롭게 될 수 있다.
- [0041] 제품이 사용될 때 코어내에 들어가는 제한된 양의 타액에 신속하고 완전히 용해시키기 위해, 니코틴염이 적당히 수용성이어야 한다. 타액은 파우치를 통해 코어로 들어가서, 니코틴염을 용해시키고, 용해된 니코틴이 타액과 함께 파우치를 통해 코어 밖으로 운반된다.
- [0042] 당 분야에 통상의 기술을 가진 자들을 위해, 이러한 특성들을 갖는 적당한 니코틴염들은 용이하게 선택될 수 있다. 적당한 니코틴염들의 예로는 니코틴 하이드로클로라이드, 니코틴 디하이드로클로라이드, 니코틴 모노타르트레이트, 니코틴 바이타르트레이트, 니코틴 바이타르트레이트 디하이드레이트, 니코틴 설페이트, 니코틴 아연 클로라이드 모노하이드레이트 및 니코틴 살리실레이트 및 이들의 혼합물들이 있다. 특히, 니코틴 바이타르트레이트 디하이드레이트는 본 발명의 분말에 사용하기에 적당하다.
- [0043] 일부분으로 니코틴염의 양은 니코틴 베이스(C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, CAS no. 54-11-5)로서 계산된 니코틴 0.1mg 내지 10mg, 예

를 들면 니코틴 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0 또는 9.0mg이다.

- [0044] pH 조절제는 약학적으로 허용가능하며, 제품내 분말이 정제수내에 용해 또는 분산될 때, 6 또는 그 이상의 pH를 제공한다. 상기 pH 조절제의 예로는 모노카보네이트, 바이카보네이트 및 세스퀴카보네이트를 포함하는 카보네이트, 아세테이트, 글리시네이트, 글루코네이트, 보레이트, 글리세로포스페이트 또는 알칼리금속 또는 암모늄의 시트레이트, 모노하이드로겐포스페이트, 디하이드로겐포스페이트 및 트리하이드로겐포스페이트를 포함하는 포스페이트 시스템들, 수산화나트륨 및 수산화칼륨과 같은 금속 수산화물, 및 이들의 혼합물들이 있다.
- [0045] 일부 구체예에서, 제품내 니코틴염 및 pH 조절제는 보관중에 서로로부터 분리될 필요가 있다. 높은 pH는 안정적인 니코틴염의 안정성에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 이러한 경우, pH 조절제는 다른 성분들과 혼합하기 전에 폴리머에 의해 캡슐화 또는 함침될 수 있다. 상기 캡슐화 또는 함침은 pH 조절제내 알칼리성분들로부터 니코틴염을 보호할 것이다. 니코틴염 및 pH 조절제는 타액이 구강내로 성분들을 용해 및 방출할 때, 사용하는 동안에만 혼합될 것이다.
- [0046] 구강으로부터 체순환으로의 니코틴 흡수, 즉 점막투과 흡수는 사용시에 제품에 가깝고 내부에 있는 타액의 국소 pH에 따라 다르다. 니코틴은 비양성자화 형태로 점막을 통해 우선적으로 흡수될 것이다. 그러므로, 비양성자화 니코틴의 높은 프랙션을 형성하는 국소 pH를 갖는 것이 바람직하다. 니코틴의 pKa는 약 7.8이며, 이는 약 8.8의 pH에서 니코틴의 약 90%가 비양성자화 형태로 있다는 것을 의미한다. pH 조절에 의해, 타액의 국소 pH가 증가될 수 있으며, 그러므로 pH 조정이 없을 경우에 비해 니코틴의 흡수가 증가된다. 이론적으로, 국소 pH가 높을수록, 비양성자화 니코틴의 프랙션이 높아진다. 그러나, 너무 높은 pH는 구강 점막을 자극할 것이다. 그러므로, 상기 언급한 양상들을 고려하여, pH의 실제 상한은 예를 들면, 약 pH 10이 될 수 있다.
- [0047] 분말이 정제수에 용해 또는 분산될 때, pH 조절제는 pH를 약 6까지 조절한다. 예를 들면, 7.5 내지 9.5와 같은 약 8.5의 pH를 얻는 것이 바람직하다.
- [0048] 이에 의해, 분말내 니코틴염은 소비자가 제품을 사용하여, 제품이 타액과 접촉하게 될 때까지 물리적 및 화학적으로 안정한 형태로 있게 된다. 구강내에 존재하는 타액은 파우치를 통해 침투하고, 코어내 니코틴염 및 pH 조절제를 용해하여, 용해된 물질들을 파우치를 통해 구강으로 운반한다. 타액내에서 pH 조절제와 니코틴염 사이의 반응으로 인해, 구강 점막을 침투하여 흡수될 수 있는 비양성자화 니코틴이 형성된다.
- [0049] 제품은 또한, 1개 또는 그 이상의 필터들을 함유한다. 필터는 파우치의 부피를 증가시킨다. 예를 들면, 파우치가 너무 작으면 입술에 달라붙을 수 있어, 사용후 제거하기가 어려울 수 있다. 필터의 예로는 폴리스카라이드, 폴리올, 슈가, 천연 섬유, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체, 및 이들의 혼합물들이 포함된다. 필터는 또한 감미료 또는 향미료와 같은 2차 기능을 가질 수 있다.
- [0050] 2차 기능을 갖는 필터들은 제품을 제조하거나, 또는 소비자가 분말을 경험하고, 분말이 효과를 미치게 될 때 분말에게 개선된 특성을 줄 수 있다. 분말내 다른 성분들의 양 및 성분들의 타입은 매력적인 맛 또는 양호한 파워 흐름(power flow)을 얻기 위한 최종 제품의 원하는 특성들에 따라 다양할 수 있다. 전형적으로, 혼합물은 감미료 또는 향미료로서의 기능을 갖는 1개 또는 그 이상의 필터들을 포함할 수 있다.
- [0051] 담배계 제품들과 비교하여, 분말 혼합물은 담배내에서 보통 발견될 수 있는 다른 강력한 유해성분들 뿐만 아니라 니트로사민들로부터 유리되어 있다.
- [0052] 감미료의 예로는 모노-, 디-, 트리-, 및 폴리스카라이드, 폴리올, 예를 들면 만니톨, 말티톨, 및 자일리톨, 천연 및 합성 감미료, 예를 들면 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 말토스, 프룩토스, 사카린, 아스파탐, 아세실팜, 수크랄로스, 사카린 및 사이클라메이트, 및 이들의 혼합물들이 포함된다.
- [0053] 향미료의 예로는 베가모트, 유칼립투스, 오렌지, 만다린, 시트러스, 레몬, 페퍼민트, 민트, 멘톨, 리퀴라이스, 윈터그린, 담배, 커피, 바닐라, 라임, 사과, 복숭아 및 이들의 혼합물들이 포함된다.
- [0054] 분말은 과립화되거나, 또는 과립화되지 않을 수 있다. 과립화는 무미건조를 감소시키거나, 분말 흐름을 개선시킬 수 있는 분말의 입자크기를 증가시킬 수 있다. 과립화 제제의 예로는 Kollidon 25와 같은 폴리비닐피롤리딘이 있다.
- [0055] 부형제의 다른 예들은 당 분야에 잘 알려져 있으며, Handbook of Pharmaceutical Excipients edited by Rowe, R. C. et al., 4.sup.th edition, Pharmaceutical Press, London 2003에 찾아볼 수 있으며, 이는 이후에 참고 문헌으로 통합된다.

- [0056] 분말은 파우치로 채워지고, 밀봉에 의해 파우치내에서 유지된다. 이상적인 파우치는 하기의 특성들을 가진다: 화학적 및 물리적으로 안정하고, 약학적으로 허용가능하며, 물에 불용성이고, 분말을 채우고 밀봉하기가 쉽고, 분말에 가방에 남는 것을 방지하면서 타액은 허용하고, 파우치내 분말로부터 그 안에 용해된 성분들, 예를 들면 니코틴이 상기 파우치를 통해 자유롭게 통과하도록 하는 반-투과성 막층을 제공한다.
- [0057] 파우치 재료는 적당한 재료, 예를 들면 직물 또는 부직포(예를 들면, 면직물, 양모 등), 가열 밀봉성 부직 셀룰로스 또는 다른 폴리머 재료, 예를 들면 합성, 반합성 또는 천연 폴리머재료일 수 있다. 적당한 파우치 재료의 예로는 펄프 및 소량의 습강제로 제조된 페이지가 있다.
- [0058] 파우치는 사용자에게 의해 구강에 들어간다. 타액이 파우치 안으로 들어가고, 타액에 용해성인 니코틴 및 다른 성분들이 용해되기 시작하여, 타액에 의해 파우치 밖으로 나와 구강으로 수송되며, 여기에서 니코틴이 흡수된다.
- [0059] 제품은 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 또는 950 mg 과 같은 상기 분말 50 ~ 1000mg을 포함할 수 있다.
- [0060] **방법**
- [0061] 본 발명은 본 발명에 따른 제품의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0062] 코어내 분말의 제조방법은 적어도1개의 프리 니코틴염, 적어도 1개의 pH 조절제 및 적어도 1개의 필터의 분말들을 제공하는 단계 및 이 성분들을 혼합하는 단계를 포함한다. 상기 혼합은 종래의 블렌더로 수행될 수 있다. 블렌딩 균일도를 개선시키기 위해서는 1개 또는 그 이상의 체질(sieving) 단계들이 유리하다.
- [0063] 필요하다면, pH 조절제는 니코틴염과 혼합하기 전에 예를 들면 폴리머에 의해 캡슐화 또는 함침될 수 있다. 이는 pH 조절제에 폴리머 용액을 첨가하고, 그후 용매를 증발시켜 폴리머로 캡슐화 또는 함침된 pH 조절제로 구성된 분말을 형성함으로써 수행될 수 있다.
- [0064] 성분들 중 어느 하나라도 액체라면, 추가의 제조단계들이 필요하다. 전형적으로 여러 향미제들이 액체 또는 액체 용액이며, 따라서 건조단계가 필요할 수 있다. 또한, 원하는 특성들에 따라, 분말이 과립화되거나, 또는 그렇지 않을 수 있다. 예를 들면 분말 흐름 특성들을 개선시키기 위해, 분말 혼합물이 과립화된다면, 과립화 단계가 부가된다. 선택적으로, 제조동안 분말에 액체 성분들이 첨가된다면, 액체 성분들이 니코틴염을 과도하게 용해시키지 않아, 화학적 안정성을 낮추지 않도록 하는 것이 중요하다. 마지막으로, 분말은 밀봉되는 파우치내부에 위치된다.
- [0065] 상기 간단하고 제어된 제품의 제조방법에 의해, 제품이 저렴하고 간단한 방법으로 우수한 저장안정성을 갖는 유효한 제품을 얻을 수 있다.
- [0066] **실시예**
- [0067] 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것일뿐 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 고려되어서는 안된다. 당 분야에 통상의 기술을 가진 자는 본 명세서의 관점에서, 개시된 특정 구현예들이 다양하게 변형될 수 있으며, 본 발명의 정신 및 범주를 벗어나지 않으면서 여전히 비슷하거나 또는 유사한 결과를 얻을 수 있음을 잘 알고 있다.
- [0068] 실시예 1 내지 8에는, 본 발명에 따른 여러 조성물들이 개시되어 있으며, 제조 방법들이 설명되어 있다. 실시예 1에는 분말 혼합물들이 개시되어 있으며, 실시예 2 내지 8에는 과립화 배치(batch)들이 개시되어 있다(pH 조절제가 폴리머에 의해 캡슐화된 실시예 7 및 8 포함).
- [0069] 실시예 9에는, pH 측정이 설명되어 있으며, 실시예 10에는 니코틴 방출속도가 설명되어 있으며, 실시예 11에는 보관하는 동안의 안정성이 수많은 배치들에 대하여 설명되어 있다.
- [0070] 실시예 1.
- [0071] 본 발명에 따른 많은 조성물들이 표 1에 설명되어 있다.
- [0072] [표 1]
- [0073] 본 발명에 따른 조성물(파우치당 mg)

	A	B	C	F	G	I	J	K	L
니코틴 바이타르트레이트 디하이드레이트	3.1 (*)	3.1	3.1	9.2 (**)	9.2	9.2	15.4 (***)	15.4	15.4
말티톨	220.9	-	-	119.8	118.9	108.9	104.3	-	479.3
만니톨	-	220.9	-	-	-	-	104.3	229.3	-
Avicel PH 200	-	-	20.9	95.0	95.0	95.0	-	229.3	479.3
소듐 바이카보네이트	21.0	21.0	21.0	16.5	16.5	16.5	11.5	11.5	11.5
소듐 카보네이트	5.0	5.0	5.0	9.5	9.5	9.5	14.5	14.5	14.5
아세살팜 K	-	-	-	-	0.9	0.9	-	-	-
멘들 듀라덤	-	-	-	-	-	10	-	-	-
타겟 필 중량	250	250	50	250	250	250	250	500	1000

[0074]

[0075]

[0076]

[0077]

[0078]

[0079]

[0080]

[0081]

[0082]

[0083]

[0084]

[0085]

[0086]

[0087]

[0088]

[0089]

[0090]

[0091]

(\*) 파우치당 니코틴 베이스 1mg에 해당함

(\*\*) 파우치당 니코틴 베이스 3mg에 해당함

(\*\*\*) 파우치당 니코틴 베이스 5mg에 해당함

표 1에 따른 조성들을 갖는 제품들은 하기 방법으로 제조된다: 성분들을 분말로 제공한다. 분말을 혼합하고, 체질하여, 분말 혼합물을 형성한다. 분말 혼합물을 파우치에 수동으로 채운다. 파우치당 타겟 필 중량은 표 1에 설명되어 있다. 파우치는 긴 섬유지로 제조된다.

실시예 2.

콜리돈(Kollidon) 25(폴리비닐피롤리돈) 10.0g을 에테인을 18.0g에 용해한다. 레몬향(Firmenich) 13.0g, 글리세롤 2.5g 및 멘톨 0.5g을 첨가하여, 균질한 과립화 용액을 형성한다.

하기의 고체 성분들을 혼합하고, 체질하여 분말 혼합물을 형성한다: 니코틴 바이타르트레이트 디하이드레이트 12.3g, 만니톨 185.3g, 아세살팜 K 0.4g, 소듐 바이카보네이트 16.0g 및 소듐 카보네이트 10.0g.

과립화 용액을 분말 혼합물에 교반하에 천천히 첨가한다. 과립물을 체질하고, 트레이 위에 놓는다. 분말을 밤새 60°C에서 건조시킨 후, 체질한다.

분말을 파우치에 수동으로 채운다(타겟 필 중량 파우치당 분말 250mg). 파우치는 긴 섬유지로 제조된다.

실시예 3.

콜리돈 25 70.0g을 에테인을 105.0g에 용해한다. 레몬향(Firmenich) 17.5g, 프레쉬 페퍼민트향(Firmenich) 7.0g, 만다린향(Firmenich) 3.5g 및 멘톨 1.4g을 첨가하여, 균질한 과립화 용액을 형성한다.

하기의 고체 성분들을 유성혼합기에서 혼합하고, 체질에 의해 추가로 블렌딩하여 분말 혼합물을 형성한다: 니코틴 바이타르트레이트 디하이드레이트 43.0g, Avicel PH200 192.5g, 만니톨 447.3g, 아세살팜 K 1.8g, 소듐 바이카보네이트 56.0g 및 소듐 카보네이트 35.0g.

유성혼합기(planetary mixer)에서 교반하에 과립화 용액을 분말 혼합물에 천천히 첨가한다. 과립물을 체질하고, 트레이 위에 놓는다. 분말을 밤새 주위조건에서 건조시킨 후, 체질한다.

인-하우스 파우치 필링기계를 사용하여, 분말을 파우치에 수동으로 채운다(타겟 필 중량 파우치당 분말 250mg). 파우치는 긴 섬유지로 제조된다.

실시예 4.

콜리돈 25 70.0g을 에테인을 105.0g에 용해한다. 레몬향(Firmenich) 21.0g, 프레쉬 페퍼민트향(Firmenich) 8.4g, 만다린향(Firmenich) 4.2g 및 멘톨 1.8g을 첨가하여, 균질한 과립화 용액을 형성한다.

하기의 고체 성분들을 유성혼합기에서 혼합하고, 체질에 의해 추가로 블렌딩하여 분말 혼합물을 형성한다: 니코틴 바이타르트레이트 디하이드레이트 43.0g, Avicel PH200 385.0g, 만니톨 248.5g, 아세살팜 K 2.3g, 소듐 바이카보네이트 56.0g 및 소듐 카보네이트 35.0g.

- [0092] 유성혼합기에서 교반하에 과립화 용액을 분말 혼합물에 천천히 첨가한다. 과립화 액체를 첨가한 후, 에테인을 20g을 더 첨가한다. 과립물을 체질하고, 트레이 위에 놓는다. 분말을 밤새 주위조건에서 건조시킨 후, 체질한다.
- [0093] 인-하우스 파우치 필링기계를 사용하여, 분말을 파우치에 채운다(타겟 필 중량 파우치당 분말 250mg). 파우치는 긴 섬유지로 제조된다.
- [0094] 실시예 5.
- [0095] 콜리돈 25 70.0g을 에테인을 105.0g에 용해한다. 레몬향(Firmenich) 21.0g, 프레쉬 페퍼민트향(Firmenich) 8.4g 및 만다린향(Firmenich) 4.2g을 첨가하여, 균질한 과립화 용액을 형성한다.
- [0096] 하기의 고체 성분들을 유성혼합기에서 혼합하고, 체질에 의해 추가로 블렌딩하여 분말 혼합물을 형성한다: 니코틴 바이타르트레이트 디하이드레이트 43.0g, Avicel PH200 385.0g, 말티톨 236.3g, 아세살팜 K 2.3g, 소듐 바이카보네이트 56.0g, 소듐 카보네이트 35.0g 및 멘톨 듀라룸 14.0g.
- [0097] 유성혼합기에서 교반하에 과립화 용액을 분말 혼합물에 천천히 첨가한다. 과립화 액체를 첨가한 후, 에테인을 10g을 더 첨가한다. 과립물을 체질하고, 트레이 위에 놓는다. 분말을 밤새 주위조건에서 건조시킨 후, 체질한다.
- [0098] 인-하우스 파우치 필링기계를 사용하여, 분말을 파우치에 채운다(타겟 필 중량 파우치당 분말 250mg). 파우치는 긴 섬유지로 제조된다.
- [0099] 실시예 6.
- [0100] 콜리돈 25 70.0g을 에테인을 105.0g에 용해한다. 레몬향(Firmenich) 21.0g, 프레쉬 페퍼민트향(Firmenich) 8.4g 및 만다린향(Firmenich) 4.2g을 첨가하여, 균질한 과립화 용액을 형성한다.
- [0101] 하기의 고체 성분들을 유성혼합기에서 혼합하고, 체질에 의해 추가로 블렌딩하여 분말 혼합물을 형성한다: 니코틴 바이타르트레이트 디하이드레이트 21.5g, Avicel PH200 385.0g, 말티톨 257.6g, 아세살팜 K 2.3g, 소듐 바이카보네이트 73.5g, 소듐 카보네이트 17.5g 및 멘톨 듀라룸 14.0g.
- [0102] 유성혼합기에서 교반하에 과립화 용액을 분말 혼합물에 천천히 첨가한다. 과립화 액체를 첨가한 후, 에테인을 10g을 더 첨가한다. 과립물을 체질하고, 트레이 위에 놓는다. 분말을 밤새 주위조건에서 건조시킨 후, 체질한다.
- [0103] 인-하우스 파우치 필링기계를 사용하여, 분말을 파우치에 채운다(타겟 필 중량 파우치당 분말 250mg). 파우치는 긴 섬유지로 제조된다.
- [0104] 실시예 7.
- [0105] 캡슐화된 pH 조절제는 하기 방법으로 제조된다: 소듐 바이카보네이트 480.0g 및 소듐 카보네이트 300.0g을 혼합한다. Eudragit L100 60.0g을 에테인을 342g에 용해한다. 유성혼합기에서 교반하에 과립화 용액을 분말 혼합물에 천천히 첨가한다. 과립물을 체질하고, 트레이 위에 놓는다. 분말을 밤새 주위조건에서 건조시킨 후, 체질한다.
- [0106] 콜리돈 25 70.0g을 에테인을 105.0g에 용해한다. 레몬향(Firmenich) 21.0g, 프레쉬 페퍼민트향(Firmenich) 8.4g 및 만다린향(Firmenich) 4.2g을 첨가하여, 균질한 과립화 용액을 형성한다.
- [0107] 하기의 고체 성분들을 유성혼합기에서 혼합하고, 체질에 의해 추가로 블렌딩하여 분말 혼합물을 형성한다: 니코틴 바이타르트레이트 디하이드레이트 43.0g, Avicel PH200 385.0g, 말티톨 229.3g, 아세살팜 K 2.3g, 캡슐화 pH 조절제 98.0g 및 멘톨 듀라룸 14.0g.
- [0108] 유성혼합기에서 교반하에 과립화 용액을 분말 혼합물에 천천히 첨가한다. 과립물을 체질하고, 트레이 위에 놓는다. 분말을 밤새 주위조건에서 건조시킨 후, 체질한다.
- [0109] 인-하우스 파우치 필링기계를 사용하여, 분말을 파우치에 채운다(타겟 필 중량 파우치당 분말 250mg). 파우치는 긴 섬유지로 제조된다.
- [0110] 실시예 8.
- [0111] 콜리돈 25 70.0g을 에테인을 80.0g에 용해한다. 레몬향(Firmenich) 21.0g, 프레쉬 페퍼민트향(Firmenich) 8.4g

및 만다린향(Firmenich) 4.2g을 첨가하여, 균질한 과립화 용액을 형성한다.

[0112] 하기의 고체 성분들을 유성혼합기에서 혼합하고, 체질에 의해 추가로 블렌딩하여 분말 혼합물을 형성한다: 니코틴 바이타르트레이트 디하이드레이트 43.0g, Avicel PH200 385.0g, 말티톨 229.3g, 아세살팜 K 2.3g 및 멘톨 듀라콤 14.0g.

[0113] 유성혼합기에서 교반하에 과립화 용액을 분말 혼합물에 천천히 첨가한다. 과립물을 체질하고, 트레이 위에 놓는다. 분말을 밤새 주위조건에서 건조시킨 후, 체질한다.

[0114] 얻은 과립물을 캡슐화 pH 조절제와 혼합한다(실시예 7에 설명됨). 과립화 분말의 일부에 대하여, 캡슐화 pH 조절제 0.126부를 첨가한다.

[0115] 인-하우스 파우치 필링기계를 사용하여, 상기 혼합한 분말을 파우치에 채운다(타겟 필 중량 파우치당 분말 250mg). 파우치는 긴 섬유지로 제조된다.

[0116] 상기 실시예 2 내지 8에 따라 제조된 니코틴 파우치들의 조성은 표 2에 요약되어 있다.

[0117] [표 2]

[0118] 실시예 2 내지 8의 배합물의 조성(파우치당 mg)

	2	3	4	5	6	7	8
니코틴 바이타르트레이트 디하이드레이트	12.3 (*)	12.3	12.3	12.3	6.15 (**)	12.3	12.3
만니톨	185	128	-	-	-	-	-
말티톨	-	-	71.0	67.5	73.6	65.5	65.5
Avicel PH 200	-	55.0	110	110	110	110	110
소듐 바이카보네이트	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	-	-
소듐 카보네이트	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	-	-
캡슐화 pH 조절제 (***)	-	-	-	-	-	28.0	28.0
아세살팜 K	0.40	0.50	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65
글리세롤	2.50	-	-	-	-	-	-
레몬향	13.0	5.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00
프레쉬 페퍼민트 향	-	2.00	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40
만다린 향	-	1.00	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
멘톨	0.50	0.40	0.50	-	-	-	-
멘톨 듀라콤	-	-	-	4.00	4.00	4.00	4.00
콜리돈 PVP25	10.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0

[0119]

(\*) 파우치당 니코틴 베이스 4mg에 해당함

[0120]

(\*\*) 파우치당 니코틴 베이스 2mg에 해당함

[0121]

(\*\*\*) 소듐 바이카보네이트 16.0mg, 소듐 카보네이트 10.0mg 및 Eudragit L100 2.0mg

[0122]

실시예 9.

[0123]

[0124] 본 발명에 따른 제품에 대하여 pH를 측정한다. 파우치를 정제수 15.0g에 첨가한다. 샘플을 교반하거나, 또는 세이킹하고, 적어도 30분후 종래의 pH 측정기를 사용하여 pH를 측정한다. 조사된 제품은 상기 실시예들에 설명되어 있다.

[0124]

[0125] [표 3]

[0125]

[0126] 본 발명에 따른 제품에 대한 pH

[0126]

	pH
IF	9.0, 9.0
II	8.9, 9.1
3	8.46, 8.52, 8.47, 8.46
4	8.63, 8.62
6	8.44, 8.53
7	8.34
8	8.14

[0127]

[0128] 조사된 제품들의 pH는 pH 6 이상인 것으로 보인다.

[0129] 실시예 10.

[0130] 본 발명에 따른 제품으로부터의 니코틴 방출이 설명되어 있다. 참고예로서, 본 발명에 따르지 않는 제품들로부터의 니코틴 방출도 동일한 방법으로 측정하여 설명되어 있다.

[0131] 조사된 샘플들

[0132] 본 발명에 따른 제품들은 실시예 1 내지 8 및 표 1 및 2에 설명되어 있다.

[0133] 파우치내에 채워진 분말들을 함유하는 니코틴으로 제조된 두 참고제품들도 또한 시험했다. 그러나, 니코틴 소스는 본 발명에서와 같이 니코틴염이 아니지만, 니코틴 조합물이다.

[0134] 첫번째 참고제품은 상업용으로 시판가능한 제품인, 스웨덴에서 구입한 “Zonnic mint 4mg” 이다. Zonnic의 세 배치들을 조사하였다. 이 배합물은 니코틴-셀룰로스에 기초되어 있으며, 파우치당 4mg의 니코틴을 함유한다. WO 2007/104573 및 WO 2010/031552는 니코틴 파우치 조성물을 제조하기 위한 상기 니코틴-셀룰로스 조합물에 관한 것이다. 특허공보에는, 니코틴-셀룰로스 조합물이 스너프 조성물에 사용하기에 매우 적합하다고 설명되어 있는데, 상기 스너프 조성물은 니코틴을 비교적 신속하게 방출하여, 니코틴 효과의 빠른 개시를 가능하게 하는 한편, 구강에 적용한 후 니코틴 내용물이 완전히 또는 거의 완전히 방출될 수 있도록 한다. 그러므로, 본 발명에 따른 제품으로부터의 니코틴 방출을 WO 2007/104573 및 WO 2010/031552에 설명된 본 발명에 따른 제품에 대한 니코틴 방출과 비교하는 것이 주목된다.

[0135] 두번째 참고제품은 니코틴 폴라크릴렉스 복합체(Amberlite IRP64)에 기초하고 있다. 이 복합체는 상업용으로 사용가능하며, 흡연감소 및 금연을 위한 니코틴 제품에 사용된다. 이 제품은 Cambrex에서 구입하였으며, 15% 니코틴을 함유한다. 표 4에는, 니코틴 폴라크릴렉스 복합체에 기초한 두 참고 배치들(R1 및 R2)이 설명되어 있다. 두 배치 모두 실시예 2-6에 설명된 것과 유사한 방법으로 인 하우스 제조되었으며, 니코틴염이 아닌 니코틴 복합체를 사용한 것이 중요한 예외사항이다.

[0136] [표 4]

[0137] 니코틴 폴라크릴렉스 복합체에 기초한 참고 제품의 조성(파우치당 mg)

	10R1	10R2
니코틴 폴라크릴렉스	42.0 (*)	42.0
아스코르빌 팔미테이트	4.0	4.0
만니들	152	122
Avicel PH 200	-	30.0
소듐 바이카보네이트	15.0	15.0
소듐 카보네이트	9.00	9.00
아세실팜 K	0.30	0.30
글리세롤	2.50	2.50
레몬향	12.0	12.0
멘들	0.50	0.50
콜리돈 PVP25	15.0	15.0

[0138]

[0139]

(\*) 파우치당 니코틴 6.3mg에 해당함

[0140]

실험방법

[0141]

니코틴 파우치를 보통 윗입술 아래에 두고, 거기에서 제한된 양의 타액만 니코틴을 방출하기 위해 사용가능하다. 그러므로, 시험관내 니코틴 방출속도를 모의하기 위해 시도할때에는, 제한된 양의 수성 액체만 존재하는 실험조건들을 사용하는 것이 유리하다. 그렇지 않으면, 다른 니코틴 제품들이 시험관내 비교될 때, 니코틴의 얻어진 방출속도의 순서가 정상적인 사용자 조건하의 니코틴의 방출속도의 순서를 반영하지 않는다.

[0142]

니코틴 전달을 측정하기 위해서는, 두 실험방법들을 사용하였다; 생체의 방법 및 시험관내 방법. 두 방법 모두에 대하여, 제한된 양의 수성 액체는 파우치로부터 니코틴을 사용가능하게 방출하였다.

[0143]

**생체의.** 생체의는 생체내에서 실험이 수행되고, 제품내 유효성분의 남은 양을 시험관내에서 분석하는 실험기술이다. 현행 실험에서, 파우치는 특정 시간동안 윗입술아래에 계속 두게 한다. 그후, 빼내어, 파우치내 남은 니코틴을 분석한다. 이는 (새로운 파우치를 각 시간동안 사용하여) 다른 사용시간동안 수행한다.

[0144]

사용하는 동안, 사용자에 의해 파우치를 다르게 취급하면, 다른 니코틴 방출속도가 얻어질 수 있다. 그러므로, 사용하는 동안 파우치의 취급을 표준화하여야 한다. 2개의 다른 접근방법들을 사용한다. 첫번째 접근법에서는, 파우치를 윗입술 아래에 “전방에” 두고, 사용하는동안 그 위치를 유지한다. 두번째 접근법에서는, 제품을 약간 왼쪽 위 또는 오른쪽 위의 윗입술 아래에 둔다. 그후, 제품을 윗입술의 반대쪽으로 각 4분 이동시킨다. 두번째 접근법에서는, 파우치에 보다 많은 타액이 사용가능하다.

[0145]

사용후, 정제수 15.0g을 함유하는 튜브에 파우치를 즉시 넣고, 파우치내 남은 니코틴이 모두 수상에 용해될때까지(최소 시간 30분) 세이킹한다.

[0146]

**시험관내.** 140mm 페트리 접시에, 특정량(40g 또는 20.0g)의 정제수를 첨가한다. 접시 중앙에 110mm 필터지(Munktell grade 00R)를 놓는다. 필터지가 정제수로 완전히 젖고, 모든 기포들이 제거되도록 한다. 파우치를 필터지 중앙에 편평하게 특정시간동안 놓는다. 파우치는 니코틴염을 용해한 물을 조금 흡수하고, 니코틴은 파우치로부터 외부 수상으로 방출된다. 사용후, 정제수 15.0g을 함유하는 튜브에 파우치를 즉시 넣고, 파우치내 남은 니코틴이 수상에 용해될때까지(최소 시간 30분) 세이킹한다.

[0147]

**분석방법.** 각각의 니코틴 파우치내 니코틴의 남은 함유량은 생체의 및 시험관내 샘플에 대하여 같은 방법으로 측정한다: 시험관내 니코틴함유 수상을 적당한 농도로 희석한다. 용액의 UV 흡광도를 260nm에서 측정한다. 보정곡선을 사용하여 니코틴 농도를 계산하고, 파우치내 니코틴의 잔류 양을 계산한다. 그러므로, 260nm에서 흡광도를 또한 갖는 파우치내 다른 물질들은 니코틴 측정에 작은 오차를 줄 수 있다.

[0148]

니코틴 함량도 또한, 동일한 배치로부터 사용하지 않은 니코틴 파우치들의 수에 대하여 동일한 방법으로 측정한다

다. 하기의 수학적식으로부터, 시간(t)에서 방출된 니코틴의 프랙션을 계산한다:

[0149]  $X_{\text{방출됨}(t)} = (N_{\text{비사용}} - N_{\text{사용}(t)})/N_{\text{비사용}}$

[0150]  $X_{\text{방출됨}(t)}$  은 시간(t)에서 사용된 파우치에 대한 방출된 니코틴의 프랙션이며,

[0151]  $N_{\text{비사용}}$  은 배치로부터 사용되지 않은 파우치내 니코틴의 평균양이며,

[0152]  $N_{\text{사용}(t)}$ 은 시간(t)에서 사용된 파우치내 니코틴의 잔류 양이다.

[0153] **결과**

[0154] 하기 표 5에서,  $X_{\text{방출됨}(6)}$  및  $X_{\text{방출됨}(16)}$ (6분 및 16분 사용시간후, 사용된 파우치에 대한 방출된 니코틴의 프랙션)이 설명되어 있다. 예를 들면, 상기 방법에 따라 분석 및 계산할 경우, Zonnic 참고 배치 09E56은 사용자에게 의해 파우치가 매 4분마다 움직여진 생체의 시험에서 16분후 니코틴 함량의 21%를 방출했다.

[0155] [표 5]

[0156] 상기 실험조건에 대하여 6분 및 16분후 방출된 니코틴(배치에 대하여 비사용 파우치내 니코틴의 평균 양의 비율로).

배치 (Batch)	코멘트 (*)	생체의 (**)				시험관내			
		고정된 위치		매 4분마다 이동		4.0 g 물		20.0 g 물	
		6 분	16 분	6 분	16 분	6 분	16 분	6 분	16 분
Zonnic 09E56	참고	-	-	11	21	11	23	16	28
Zonnic 10H23	참고	-	-	-	-	14	24	21	34
Zonnic 10H24	참고	-	-	-	-	14	26	23	31
10R1	참고	-	-	-	-	-	-	28	32
10R2	참고	-	-	-	-	-	-	17	24
1F	본 발명	-	-	-	-	-	-	80	88
11	본 발명	-	-	-	-	-	-	70	85
2	본 발명	-	-	-	-	-	-	82	93
3	본 발명	-	-	15	41	19	32	60	86
4	본 발명	8	21	22	33	33	44	59	78
5	본 발명	-	-	-	-	-	-	55	79
6	본 발명	-	-	-	-	-	-	51	71
7	본 발명	-	-	-	-	-	-	40	74
8	본 발명	-	-	-	-	-	-	48	64

[0157]

[0158] (\*) “참고” 는 참고 샘플을 의미한다. “본 발명” 은 본 발명에 따른 샘플을 의미한다.

[0159] (\*\*) 두 사용자들에 대한 평균값들(모든 실험에서 사용자들은 동일함)

[0160] (-) 측정되지 않음

[0161] 모든 실험조건에 대하여, 본 발명에 따른 제품들에 대한 니코틴 방출은 참고 제품들, 즉 니코틴-셀룰로스 조합에 기초한 참고 제품 및 니코틴 폴라크릴릭스 복합체에 기초한 참고 제품에 대한 것보다 신속했다.

[0162] 정제수 20.0g에 의한, 시험관내 시험에 사용된 실험조건하에, 가장 신속한 니코틴 방출을 얻었다. 16분 사용시간후, 니코틴 방출은 본 발명에 따른 제품에 대하여 보다 완전하고, 한 경우를 제외한 모든 경우에 70% 이상이다. 한편, 참고제품들에 대하여, 니코틴 방출은 동일한 실험조건하에서 30-35%에 가까웠다. 이는 파우치로부터 니코틴을 거의 완전히 전달하기 위해서는, 참고 제품과 비교하여, 본 발명에 따른 제품에 더 적은 양의 액체 또는 더 짧은 시간이 필요함을 보여준다.

[0163] 제품 일부에 대하여, 니코틴 방출은 64분 이하의 다른 사용시간에서도 측정하였다. 파우치에 대한 정상적인 사용시간은 약 30분 내지 60분인 것으로 예상된다. 정상적인 사용시간후에 니코틴 전달이 가능한 완전한 것이 바람직하다. 도 1에는, 64분 이하의 사용시간동안 니코틴 전달이 실제 3(도면에서 T0-025라고 명명) 및 실제 예 4(도면에서 T0-042라고 명명)에 설명된 배치(batch)들 뿐만 아니라 Zonnic 배치(batch) 09E56에 대하여 설명되어 있다. 실험조건들은 두 참여자들에 의한 생체의 연구이며, 그 결과들은 두 참여자들의 평균값으로 나타

낸다. 두 참여자들은 표 5에서와 동일했다. 참여자들은 윗입술의 왼쪽으로부터 오른쪽으로 매 4분마다 파우치의 위치를 변경시켰다. 본 발명에 따른 샘플에 대한 니코틴 방출은 보통, Zonnic 샘플들에 대한 것보다 더 높음을 보여준다. 특히, 사용시간 32분 및 64분에 대하여, 니코틴 전달은 Zonnic에 대한 것보다 본 발명에 따른 배합물에 대하여 보다 완전했다.

[0164] 도 2에는, 64분 이하의 사용시간동안 니코틴 전달이 실시예 3에 설명된 배치(도면에는 T0-025라고 명명됨) 및 Zonnic 배치 09E56에 대하여 설명되어 있다. 실험조건은 물 4.0g 및 물 20.0g에 의한 시험관내 실험이다. 생체 외 실험에서와 동일한 패턴이 나타났다. 니코틴 방출은 Zonnic 제품에 대한 것보다 본 발명에 따른 제품에 대하여 보다 빠르고 보다 완전했다.

[0165] 실시예 11.

[0166] 본 발명에 따른 제품들을 25°C/60% RH에서 3개월 이하동안 보관했다. 니코틴으로부터의 제품 분해는 역상 액체 크로마토그래피에 의해 측정했다. 파우치내 분해 제품의 함량은 포스페이트 버퍼 pH 10.0 및 아세트나이트릴로 구성된 유동상을 사용하여 Gemini C18 컬럼상에서 측정하였다.

[0167] 샘플내 분해 제품들의 보유시간과 하기 물질들에 대한 보유시간의 매칭은 분해 제품들에 대한 동일성 시험으로서 제공한다:

- [0168] · 블랭크 용액(오직 유동상)
- [0169] · 니코틴 바이타르트레이트 디하이드레이트없이 동일한 부형제를 갖는 샘플들
- [0170] · 니코틴 바이타르트레이트 디하이드레이트의 샘플들

[0171] 하기 샘플들을 조사하였다:

[0172] [표 6]

[0173] 조사된 샘플들의 조성들(mg/파우치)

	성분들	11A	11B
P(*)	니코틴 바이타르트레이트 디하이드레이트	9.22	9.22
P	말티톨	80.9	78.9
P	Avicel PH 200	95.0	95.0
P	소듐 바이카보네이트	16.5	-
P	소듐 카보네이트	9.5	-
P	캡슐화 pH- 조절제 (***)	-	28.0
P	멘톨 듀라들	10.0	10.0
P	아세살팜 K	0.85	0.85
GL(**)	원터그린 (Borgwaldt)	7.0	7.0
GL	프레쉬 시트러스 멘톨 (Borgwaldt)	1.0	1.0
GL	콜리돈 25	20.0	20.0

[0174] (\*) 분말 성분들

[0176] (\*\*) 과립화 액체의 성분들

[0177] (\*\*\*) 소듐 바이카보네이트 16.5mg, 소듐 카보네이트 och 9.5mg, Eudragic L 100 2.0mg

[0178] 두 배치들을 하기 방법으로 제조하였다:

[0179] 캡슐화 pH 조절제를 실시예 7에 설명된 방법에 따라 제조하였다.

[0180] 액체 성분들(GL)을 (30mg/파우치에 해당하는 에테인올과 함께) 혼합하여, 균질한 용액을 얻었다. 분말 성분들(P)을 유성 혼합기에서 혼합하고, 체질하였다. 과립화 용액을 교반하여 분말 혼합물에 천천히 첨가하였다. 과립 물을 체질하고, 주위조건하에 트레이 상에서 건조시켰다.

[0181] 인-하우스 파우치 필링 기계를 사용하여 분말을 파우치에 채웠다(타겟 필 중량은 파우치당 분말 250mg). 이 파우치는 긴 섬유지로 제조된다. 상기 채워진 파우치들을 습도에 투과성인 플라스틱 용기내에 보관하였다.

[0182] 하기 결과들을 얻었다:

[0183] [표 7]

[0184] 25°C/60% RH에서 저장한 후 관찰된 분해 생성물들

보관조건 (개월/온도 (°C) 상대습도)	분해 제품들의 합 (%)	
	배치 11A	배치 11B
1/25/60	n.d.p.o.	n.d.p.o.
2/25/60	n.d.p.o.	n.d.p.o.

[0185]

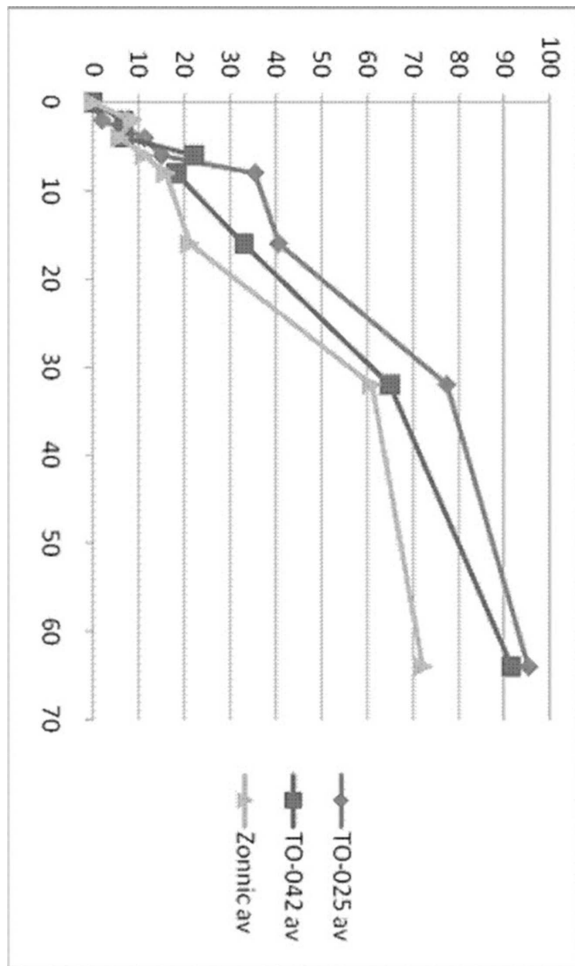
[0186] (\*) 분해 생성물이 관찰되지 않음

[0187] 1 또는 3개월 보관후 25°C/60% RH에서 보관된 샘플들 중 어느 것에서도 니코틴으로부터의 생성물 분해가 관찰되지 않았다. 크로마토그램에서 관찰된 모든 피크들은 니코틴 디하이드레이트, 부형제 또는 유동상으로 인용될 수 있었다.

[0188] 이는 니코틴염, 니코틴 바이타르트레이트 디하이드레이트가 본 발명에 따른 제품에서 또한 안정함을 보여준다.

**도면**

**도면1**



도면2

