(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0011902
(43) 공개일자 2025년01월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A24B 13/00* (2021.01)
A24B 15/16 (2020.01) *A24B 15/28* (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01) *A61K 47/02* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61P 25/14* (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0056 (2013.01)
A24B 13/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7036623
(22) 출원일자(국제) 2023년04월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년11월01일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/058710
(87) 국제공개번호 WO 2023/187223
국제공개일자 2023년10월05일
(30) 우선권주장
2204804.5 2022년04월01일 영국(GB)
2208809.0 2022년06월15일 영국(GB)

(71) 출원인
엠플리큐어 아베 (퍼블릭)
스웨덴 웁살라 에스이-754 50 비르딩스 알레 32비
(72) 발명자
잉큐비스트, 하칸
스웨덴 웁살라 752 29 노를란드가탄 27B
뢰프, 예스페르
스웨덴 배링에 743 81 오스군스베겐 15
(74) 대리인
특허법인세림

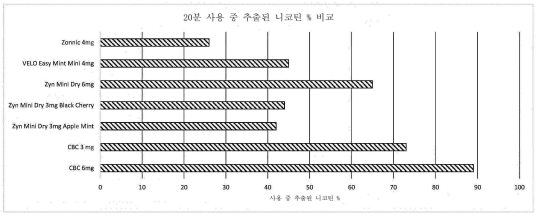
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 **니코틴 제제**

(57) 요 약

고체의 다공성 화학 결합 세라믹 시스템과 니코틴 또는 이의 염을 포함하는 분말로서, 니코틴 또는 이의 염이 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 위치하는 분말이 제공된다. 분말을 함유하는 구강 내 제제는 입안에 유지되어 니코틴을 방출하고 혈류로의 니코틴 흡수를 촉진하는 환경을 제공하는 데 기여할 수 있다.

대 표 도



5

(52) CPC특허분류
A24B 15/16 (2013.01)
A24B 15/283 (2013.01)
A61K 31/465 (2013.01)
A61K 47/02 (2013.01)
A61K 9/143 (2013.01)
A61P 25/14 (2018.01)
A61P 25/16 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 25/34 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

고체의 다공성 화학 결합 세라믹 시스템과 니코틴 또는 이의 염을 포함하는 분말로서, 상기 니코틴 또는 이의 염이 상기 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 위치하는 분말.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 니코틴 또는 이의 염 중량의 80% 이상이 상기 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 위치하는 분말.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화학 결합 세라믹 시스템이 상기 니코틴 또는 이의 염의 존재 하에 형성되는 분말.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분말이 니코틴의 염을 사용하여 제조되는 분말.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 니코틴의 염이 니코틴 중주석산염, 예를 들어 니코틴 중주석산염 이수화물인 분말.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분말이 타액과 접촉 시 pH가 8 이상인 분말.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학 결합 세라믹 시스템이 인산칼슘, 황산칼슘, 규산칼슘, 알루민산칼슘, 또는 이들의 혼합물을 기반으로 하는 분말.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학 결합 세라믹 시스템이 황산칼슘을 기반으로 하는 분말.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학 결합 세라믹 시스템이 상기 분말의 중량의 약 40% 내지 약 98%로 존재하는 분말.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분말이 대기 조건 하에서 액체이거나 저융점 고체인 물질을 추가로 포함하는 분말.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 물질은 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 알긴산나트륨 또는 이들의 혼합물인 분말.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분말이 pH 조절제를 추가로 포함하는 분말.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 pH 조절제가 알칼리제이고, 선택적으로 상기 pH 조절제가 탄산염(탄산수소염 포함), 규산염, 알루민산염, 아세트산염, 글리신산염, 인산염, 글리세로인산염, 구연산염, 붕산염, 수산화물 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된 분말.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 pH 조절제가 상기 분말의 중량의 약 1% 내지 약 10%로 존재하는 분말.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분말이 입자 또는 과립의 형태로 제공되는 분말.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분말이 충전제, 향미제, 타액 분비 촉진제 및/또는 방출 제어제를 추가로 함유하는 분말.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분말이 파우치에 사용하기에 적합하며 상기 파우치가 입에 들어갈 때 니코틴 또는 이의 염을 방출하기 위한 분말.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 정의된 분말을 함유하는 투과성의 밀봉된 봉지.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 정의된 분말을 1g 이상 함유하는 용기로서, 바람직하게는 분말을 10g 이상 함유하는 용기.

청구항 20

니코틴 의존성의 치료, 니코틴 의존성의 증상 하나 이상의 치료, 금연 보조 또는 치매, 알츠하이머병 파킨슨병, 헌팅턴병 및 우울증으로 구성된 군에서 선택된 질병 또는 질환에 관련된 증상의 개선의 방법으로서, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 정의된 분말을 필요로 하는 사람에게의 구강 내 투여 단계를 포함하는 방법.

청구항 21

고체의 다공성 화학 결합 세라믹 시스템과 향미제를 포함하는 분말로서, 상기 향미제가 상기 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 위치하는 분말.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 향미제의 중량의 80% 이상이 상기 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 위치하는 분말.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 화학 결합 세라믹 시스템이 상기 향미제의 존재 하에 형성되는 분말.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학 결합 세라믹 시스템이 인산칼슘, 황산칼슘, 규산칼슘, 알루민산칼슘, 또는 이들의 혼합물을 기반으로 하는 분말.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학 결합 세라믹 시스템이 황산칼슘을 기반으로 하는 분말.

청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학 결합 세라믹 시스템이 상기 분말의 중량의 약 40% 내지

약 98%로 존재하는 분말.

청구항 27

제21항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분말이 입자 또는 과립의 형태로 제공되는 분말.

청구항 28

제21항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분말이 충전제, 타액 분비 촉진제 및/또는 방출 제어제를 추가로 함유하는 분말.

청구항 29

제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분말이 파우치에 사용하기에 적합하며 상기 파우치가 입에 들어갈 때 향미제를 방출하기 위한 분말.

청구항 30

제21항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 향미제가 설탕, 당알코올 및 인공 감미료로 구성된 군에서 선택되는 분말.

청구항 31

제21항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 향미제가 멘톨, 페퍼민트, 윈터그린, 스위트 민트, 스피어민트, 바닐린, 초콜릿, 블랙 체리, 커피, 시나몬, 정향, 담배, 시트러스, 과일맛 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 분말

청구항 32

제21항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 향미제가 상기 고체의 다공성 화학 결합 세라믹 시스템과 상기 향미제 조합의 중량의 0.1% 내지 50%의 양으로 존재하는 분말.

청구항 33

제21항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 분말을 함유하는 식품 또는 건강식품.

청구항 34

제21항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 분말 및 니코틴 또는 이의 염을 함유하는 구강 내 파우치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 니코틴을 저장하고 방출할 수 있는 새로운 분말 제품에 관한 것이다. 본 발명은 또한 니코틴의 구강 내 전달에 있어서 니코틴 함유 분말의 용도에 관한 것이다. 분말은 금연 보조, 니코틴 의존성의 치료 또는 니코틴 의존성 증상 완화에 사용될 수 있다. 분말은 오락 용도의 제품에도 사용될 수 있다.

배 경 기 술

[0002] 패치, 껌, 사탕, 니코틴 파우치, 설하정, 흡입기 및 비강 스프레이를 비롯하여 다양한 니코틴 대체 요법 제품이 시판되고 있다(U. Wadgave 외, Int J Health Sci(Qassim), 2016년 7월; 10(3): 425-435). 이와 같은 니코틴 대체 요법은 담배 사용자가 담배 제품, 특히 궐련에 대한 노출을 줄이려고 시도할 때 니코틴 금단 현상으로 인해 발생하는 어려움을 극복하는 데 도움이 된다.

[0003] 일부 니코틴 전달 시스템은 니코틴 흡수에서 발생하는 즐거운 감각을 제공하기 위해 개인이 사용하기도 한다. 이러한 방식으로 사용되는 구강 내 제품은 니코틴 파우치와 스누스(snus)를 포함하며, 후자는 노르웨이와 스웨덴에서 특히 인기가 있다. 스누스는 일반적으로 루스(loose) 스누스 또는 포션(portion) 스누스로 제공되는 담배 함유 제품이다. 스누스 제품은 담배보다 편리하고 안전한 대안으로, 담배 연기에서(예, 일산화탄소, 벤젠,

포름알데히드) 및 담배 자체에서(예, 담배 필터에 사용되는 염화비닐) 발견되는 유해 물질과 같은 흡연 관련 일부 위험에 사용자를 노출시키지 않는 니코틴 공급원을 제공한다.

[0004] 루스 스누스는 습성 분말로, 손가락 끝이나 전용 장치를 사용하여 원통형 또는 구형으로 분할되고 포장할 수 있다. 모양이 잡힌 스누스 덩어리는 그런 다음 윗입술 아래에 넣는다. 시간이 지남에 따라 루스 스누스에 대한 수요는 분할된 품종으로 대체되었으며, 이는 취급이 쉽고 보다 예민한 특성으로 인해 사용자에게 이익이 된다.

[0005] 포션 스누스는 습성 분말로서 작은 티백 모양의 사셰(sachet)에 포장되어 있으며, 또한 윗입술 아래에 둘 수 있다. 스누스와 마찬가지로 포션 스누스는 일반적으로 5분에서 1시간 동안 입안에 머금고 있으면 해당 시간 동안 니코틴이 방출된다.

[0006] 포션 스누스는 미니, 일반/대형(가장 보편적), 맥시 등 세 가지 크기로 제공된다. 미니 포션의 무게는 일반적으로 0.5g에 가깝고, 일반(대형) 포션의 무게는 약 0.8 내지 1g, 맥시 포션의 무게는 최대 1.7g이다. 일부 제조업체에서는 일반 크기 사셰의 "일반" 버전과 "긴" 버전의 선택지를 제공할 수도 있으며, 이는 내용물 무게가 비슷하다. 이러한 긴 포션은 잇몸에 보다 편안하게 들어맞도록 더 얇지만 더 길다는 점에서 기존 사셰와 다르다. 담배 함유 스누스 제품은 주로 담배 건조 속도를 늦추기 위해 냉장 보관 조건이 필요한 경우가 많다. 또한 제품의 안정성을 향상시키기 위해 무담배 니코틴 파우치 제품에도 냉장 보관이 일반적으로 사용된다.

[0007] 니코틴 파우치는 잠재적으로 염 형태의 담배 유래 니코틴 또는 합성 니코틴을 함유하고 있지만 담배 잎, 분쇄된 담배(즉, 가루) 또는 담배 줄기는 함유하지 않는 흰색의 사전 분할 파우치이다. 이는 스누스와 유사하거나 스누스의 무담배 버전으로 설명된다. 무담배 기반 니코틴 파우치는 시판되고 있으며, 이에 대한 첫 번째 사례 중 하나는 Swedish Match® 표시된 제품인 ZYN®이다(N. Plurphanswat 외, The American Journal on Addictions, 29: 279-286, 2020; Lunell E. 외, Nicotine & Tobacco Research, 2020, 1757-1763). 니코틴을 전달하는 셀룰로스 함유 상품이 많이 있다. 그러나 입에 넣으면 셀룰로스가 물과 상호 작용하여 소비자의 입안에서 끈적끈적한 덩어리를 형성할 수 있으며, 이는 사용자의 맛 경험에 부정적인 영향을 미치고 따라서 니코틴 방출에 영향을 미칠 가능성이 높다.

[0008] 니코틴 파우치는 예, 노르웨이 의약청에서 금연용으로 승인되었으며 니코틴 대체 요법으로 판매되고 있다. 니코틴 파우치는 또한 담배나 스누스 등 담배 제품의 대안으로서 오락용으로 점점 더 많이 사용되고 있다. 니코틴 파우치는 건조하거나 습윤할 수 있다. 습성 파우치는 일반적으로 입안에서 보다 편안한 느낌을 주며 니코틴의 보다 빠른 방출을 제공하는 경우가 많다. 습성 파우치에는 일반적으로 글리세롤이 포함되어 있다.

[0009] 니코틴 파우치를 사용하려면 사용자는 파우치를 입안 표면, 일반적으로는 윗입술과 잇몸 사이, 아랫입술 뒤 또는 뺨에 기대어 접촉시킨 후 니코틴 및 맛이 방출되는 동안 그대로 두며, 이는 포션 스누스와 매우 유사하다. 파우치는 일반적으로 5분에서 1시간 동안 입에 머금고 있다가 사용이 끝나면 폐기한다.

[0010] 빠르게 방출되는 경구용 니코틴 제품은 국제특허출원 공개번호 WO 2019/110073에 개시되어 있다. 유리 염 형태의 니코틴을 함유한 파우치는 미국 특허 번호 9,161,908에 개시되어 있다.

[0011] 구강 점막(특히 설하 및 협점막)을 통한 니코틴 전달은 구강 환경의 pH를 정상 수준 이상으로, 일반적으로 약 pH 8-9로 증가시킴으로써 크게 향상시킬 수 있다(참조: Ciolino LA, McCauley HA, Fraser DB, Wolnik KA. *J. Anal. Toxicol.* 2001;25:15-25 및Tomar S. L. 외 *Tobacco Control* 1997;6:219-225). pH 조절제 또는 적합한 완충제는 이러한 pH 증가를 달성하기 위해 구강 내 제제에 포함될 수 있다.

[0012] 시판 중인 니코틴 파우치는 일반적으로 상당한 비율의 니코틴이 단시간에 방출되어 니코틴을 삼키게 되거나/되고 점막을 포화시킬 수도 있는 방출 프로필을 가지고 있다. 점막과 인접한 주변 타액이 포화된 경우 상당량의 유효 니코틴이 타액으로 인해 씻겨 나가 삼키게 되는 것으로 추측된다. 장기간 지속되는 치료 및/또는 비치료 효과를 제공하기 위해 구강 내 제제로부터 니코틴의 총량 및 방출 속도를 제어하고 제품이 상업적으로 유용한 저장 수명을 갖도록 보장하는 것은 추가적인 과제를 제시한다. 니코틴 함유 제품의 제조는 또한 니코틴 자체의 독성으로 인해 발생하는 안전 문제도 제시한다. 니코틴의 방출 제어를 제공하고 또한 혈류로의 니코틴 흡수량이 적절하도록 적합한 알칼리성 환경을 제공 및 유지하는 구강 경점막 제품(구강 내 제품)에 대한 충족되지 않은 요구가 존재한다.

[0013] 또한, 장기간 입에 머금고 있어도 향이 오래 지속되는 제품에 대한 충족되지 않은 요구도 있다.

[0014] 우리는 이제 유리한 특성을 갖고 구강 내 전달을 위한 현재 니코틴 제제와 관련된 문제를 하나 이상 해결하는 니코틴 또는 이의 염을 함유하는 새로운 분말을 고안했다.

[0015] 본원에서 분명히 이전에 출판된 문서의 목록이나 논의는 반드시 그 문서가 최신 기술의 일부이거나 일반적인 일반 지식이라는 점을 인정하는 것으로 받아들여져서는 안 된다.

발명의 내용

[0016] 본 발명의 첫 번째 측면에 따르면, 고체의 다공성 화학 결합 세라믹 시스템과 니코틴 또는 이의 염을 포함하는 분말로서, 니코틴 또는 이의 염이 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 위치하는 분말이 제공된다.

[0017] 이러한 분말은 이후 "본 발명의 분말" 또는 "본 발명의 조성물"로 지칭된다.

[0018] 우리는 본 발명의 조성물이 입안에 머금고 있을 때 니코틴(또는 이의 염)의 지속적인 방출을 제공할 수 있다는 것을 유리하게 발견했다. 또한, 조성물은 니코틴을 저장하는 편리한 방법을 제공하며, 니코틴, 니코틴 염 및 기타 시판 중인 형태에 비해 취급하기가 훨씬 더 쉽고 및/또는 안전한 제품을 생성하는 결과를 가져올 수도 있다. 화학 결합 세라믹 시스템의 기공에 니코틴(또는 이의 염)을 높은 정도로 로딩하는 것은 동시에 구강 점막을 통해 만족스러운 속도이며 한 번 입에 넣으면 만족스러운 정도로 운반될 수 있도록 조성물이 니코틴을 여전히 방출하도록 한다. 따라서 본 발명의 조성물은 구강 내 사용을 위한 것이며, 특히 세라믹 운반체가 알칼리성의 원천으로서 작용할 수 없는 경우 pH 조절제와 결합될 때 본원에 설명된 임의의 최종 제품 형태로 최종 사용자에게 공급될 수 있다.

[0019] "화학 결합 세라믹 시스템"(또는 유사한 용어)이라는 용어는 상온 또는 약간 높은 온도(예, 약 200℃ 미만)에서 형성될 수 있는 재료를 지칭한다. 이러한 시스템은 니코틴(또는 이의 염)이 위치할 수 있는 기공을 함유하므로 본 발명의 제제에서 운반체 역할을 한다.

[0020] "화학 결합 세라믹"이라는 용어는 일반적으로 자경성(self-setting) 전구체 물질로부터 형성된 시스템을 지칭한다. 화학 결합 세라믹 시스템은 비수화, 부분 수화 또는 완전 수화 세라믹을 포함한다. 따라서, 본 발명의 구현예에서, 다공성 고체는 자경성 전구체 세라믹으로부터 형성된 세라믹 재료를 기반으로 한다. 화학 결합 세라믹 시스템의 비제한적인 실시예는 인산칼슘, 황산칼슘, 규산칼슘, 알루민산칼슘 및 이들의 조합으로부터 형성된 것들을 포함한다. 바람직한 조성물은 화학 결합 세라믹 시스템을 기반으로 하는 것들을 포함하며, 이는 그 다음의 하나 이상의 적절한 전구체 물질의 수화에서 네트워크를 형성하도록 제어된 양의 물을 소비한다. 이 점에 있어서 언급될 수 있는 전구체 물질은 $CaOAl_2O_3$, $(CaO)_{12}(Al_2O_3)_7$, $(CaO)_3(Al_2O_3)$, $(CaO)(Al_2O_3)_2$, $(CaO)_3(SiO_2)$, $(CaO)_2(SiO_2)$, 특히 황산칼슘(예, 황산칼슘 반수화물), 알파-인산삼칼슘 및 인산사칼슘($Ca_4(PO_4)_2O$)을 포함한다. 이러한 물질은 모두 상온에서 물과 반응하여 화학 결합 세라믹 시스템을 형성할 수 있다. 물은 액체 형태로 제공될 수 있고, 또는 전구체 물질은 재료가 경화(cure) 및 경화(harden)되기에 충분한 시간 동안 습한 대기에 노출될 수 있다.

[0021] 사용 가능한 다른 특정 시스템은 알루민산염 및 규산염을 기반으로 하는 시스템으로, 둘 다 많은 양의 물을 소비한다. 결정 또는 비결정 상태인 CA2, CA, C3A 및 C12A7, 및, C2S 및 C3S와 같은 상(C= CaO, A =Al_2O_3, SiO_2 = S, 일반적인 시멘트 용어에 따름)이 사용될 수 있으며 이는 쉽게 구할 수 있다. 알루민산칼슘 및/또는 규산칼슘 상은 별도의 상 또는 상의 혼합물로서 사용될 수 있다. 위에서 언급한 상들은 모두 수화되지 않은 형태로, 수화될 때 운반체에서 결합제 상(시멘트)으로 작용한다. 액체(물)-시멘트 중량비는 일반적으로 0.2 내지 0.5 범위, 바람직하게는 0.3 내지 0.4 범위이다.

[0022] 제조 중 물-시멘트비, 특히 알루민산칼슘 및 규산칼슘으로부터 형성된 화학 결합 세라믹 시스템의 경우, 기공 크기와 기공 부피에 있어서 중요하다. 어느 실시예로서, 순수 1:1 CA 전구체의 경우 완전한 수화 및 모든 물의 완전한 사용을 제공하는 이론상의 물-시멘트비("W/C")는 약 0.4이다. W/C 비율을 높이면 존재하는 과잉수로 인해 기공 부피가 증가하고 기공 크기도 어느 정도 증가한다. 알루민산칼슘 및 규산칼슘의 경우 허용되는 물 함량 범위가 매우 넓으며, 즉, 완전한 수화에 필요한 이론적 값보다 W/C 비를 훨씬 높여도 여전히 충분한 구조적 무결성을 갖춘 경화된 본체를 가질 수 있다.

[0023] 사용할 수 있는 특정 세라믹 재료는 황산칼슘과 같은 황산염이나 인산칼슘과 같은 인산염 기반 재료를 포함한다. 그러한 물질의 특정 실시예는 알파 또는 베타 상황산칼슘 반수화물(최종 생성물 황산칼슘 이수화물), 알칼리성 또는 중성 인산칼슘(인회석) 및 산성 인산칼슘(브러시석)이 있다. 한 구현예에서, 화학 결합 세라믹 시스템은 황산칼슘(예, 황산칼슘 반수화물)으로부터 형성된다.

[0024] 칼슘을 함유하는 화학 결합 세라믹 시스템을 사용하면 특히 사용자의 구강 건강에 유익할 수 있다. 타액으로

칼슘을 방출할 수 있는(예, 용해된 칼슘 이온의 형태) 화학 결합 세라믹 시스템은 재광화가 가능하며 따라서 예를 들어 치아 표면의 광물 성장에 기여할 수 있다. 생리학적 조건(예, 입안에서 일반적으로 발견되는 pH 및 온도) 하에서 과잉 이온(예, 칼슘 이온, 수산화물 이온, 또한 인산염 이온도 가능할 수 있음)이 주변 타액으로 확산되도록 허용하는 재료가 특히 이에 적합할 수 있으며, 그러한 재료는 알파-인산삼칼슘 및 인산사칼슘으로부터 생성된 화학 결합 세라믹 시스템을 포함한다. 인산칼슘 이외의 재료로부터 형성되지만 여전히 타액으로 칼슘을 방출할 수 있는 화학 결합 세라믹 시스템은 타액이 인산 이온의 원천으로 작용할 수 있어 이러한 맥락에서 유용하며, 따라서 인회석, 치아와 같은 광물의 성장에 기여한다. 이러한 재료는 규산칼슘, 알루민산칼슘, 특히 황산칼슘로부터 형성된 화학 결합 세라믹 시스템을 포함한다.

[0025] 본 발명의 조성물은 사용 중인 의도된 양의 니코틴을 유지하고 전달하기에 충분한 양의 운반체를 함유할 수 있다. 본 발명의 한 구현예에서, 화학 결합 세라믹 시스템은 분말 조성물 중량의 약 40% 내지 약 98%로 존재한다. 사용자에게 제공되는 최종 제품은 본원의 다른 부분에 설명된 대로(예, 니코틴 파우치 및 설하 및 협측 정제) 일반적으로 질량이 2g을 초과하지 않는다. 본 발명의 구현예에서, 화학 결합 세라믹 시스템은 최종 제품(예, 니코틴 파우치) 중량의 약 40% 내지 약 98%로 존재한다.

[0026] 본 발명의 조성물에 사용되는 화학 결합 세라믹 시스템은 화학 결합 세라믹 시스템을 니코틴 또는 이의 염을 함유한 액체에 침지하거나 해당 물질의 시스템 기공으로의 연신(drawing)을 용이하게 하는 기타 방법을 통해 니코틴 또는 이의 염을 로딩할 수 있으며, 이는 모세관힘(분무, 브러싱, 압연, 딥 코팅, 분체 도장, 미스팅 또는 진공 강화 로딩)을 통한 것이다.

[0027] 본 발명의 분말이 또한 pH 조절제를 함유하는 실시예에서, 해당 pH 조절제는 화학 결합 세라믹 시스템을 니코틴(또는 이의 염)으로 로딩하는 과정 동안 존재하지 않을 수 있다. pH 조절제는 본 발명의 분말이 형성된 후에 대신 본 발명의 분말에 첨가될 수 있다. 대안적으로, pH 조절제는 니코틴 이전 또는 동시에 화학 결합 세라믹 시스템에 첨가될 수 있다.

[0028] 본 발명의 조성물, 특히 니코틴 파우치를 함유하는 구강 내 제제는 또한 대기 온도 하에서 내부에 함유된 성분의 상당한 저하 없이 보관에 적합할 수 있다. 냉장 보관 요구를 피하는 것은 이러한 제품의 제조업체, 소매업체 및 사용자에게 분명한 이점이 있다.

[0029] 그러나 바람직하게는 화학 결합 세라믹 시스템이 형성될 때 니코틴(또는 이의 염)이 존재한다. 이는 화학 결합 세라믹 시스템의 기공이 니코틴으로 채워지는 정도를 보다 잘 제어할 수 있게 하여 따라서 최종 조성물의 방출 특성을 보다 잘 제어할 수 있게 한다. 특히, 이러한 로딩 방식을 통해 화학 결합 세라믹 시스템에 저장 및 방출되는 니코틴의 총량을 보다 확실하게 제어할 수 있다.

[0030] 앞서 설명한 바와 같이, 화학 결합 세라믹 시스템은 일반적으로 수화를 위해 분말 형태로 제공되는 황산칼슘 또는 인산칼슘과 같은 적합한 전구체 물질로부터 형성된다. 임의의 전구체 분말 입자의 평균 입자 크기는 약 500 μm 미만, 예를 들어 약 100 μm 미만, 바람직하게는 약 1 μm 내지 약 30 μm이다. 이는 수화를 강화하기 위한 것이다. 이러한 전구체 물질은 수화 중에(예를 들어 액체 물 또는 습한 대기와 접촉하는 경우) 나노 크기의 미세 구조로 변형될 수 있다. 이 반응은 전구체 물질의 용해 및 물(용액)과 수화되지 않은 전구체 물질이 남아 있을 시 나노 크기 수화물의 반복적인 차후 침전을 포함한다. 이 반응은 전구체 물질이 변형될 때까지 및/또는 액체 내 H_20 및/또는 습도 뿐만 아니라 시간과 온도를 사용하는 부분 수화에 의해 결정된 미리 선택된 다공성이 측정될 때까지 유리하게 계속된다.

[0031] 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 크기는 운반체 재료 네트워크 구조를 제조하는 과정에서 다양한 기술로 제어될 수 있다. 본 발명에 사용되는 화학 결합 세라믹 시스템과 함께 사용하기에 적합한 특정 방법은 화학 결합 세라믹 시스템의 형성 동안 희생 상의 사용을 포함하는 기공 유도물질(porogen) 침출 방법이다. 최종 운반체 물질 네트워크 내의 기공 형성을 지원하기 위해 화학 결합 세라믹 시스템의 형성 동안 반응 혼합물의 일부로서 기공 생성제가 포함될 수 있다. 기공 생성제는 예를 들어 기름, 액체(예, 물), 설탕, 만니톨 등을 포함한다. 해당 기공 생성제는 그런 다음 예를 들어 경화(curing) 공정 동안 가열하여 소각하거나, 또는 적절한 용매를 사용하여 용해하여 제거하여 운반체로부터 제거될 수 있다. 용해는 일반적으로 제제에 유해한 영향을 미치거나 사용자에게 악영향을 미칠 수 있는 물질의 잔류량을 남기는 것을 피하기 위해 물을 사용하여 달성된다. 그러한 경우, 니코틴 또는 이의 염은 이후 본원의 다른 곳에 개시된 방법 중 임의의 방법에 의해 화학 결합 세라믹 시스템의 기공에 로딩될 수 있다. 보조 기능을 가진 기공 생성제도 사용될 수 있다. 예를 들어, 기공 생성제는 향미제, 예를 들어 감미료의 원천으로 작용할 수 있다. 그러한 경우, 사용 전에 기공 생성제가 운반체로부터 제거되는 것이 필수적이지는 않다. 대신, 기공 생성제의 일부 또는 전부가 니코틴(또는 이의 염)과 함께 운반체

에 남아 있어, 두 물질 모두 사용자의 입안에서 방출될 수 있다. 물에 빠르게 용해되는 기공 생성제는 이러한 방식으로 사용하기에 특히 적합하다. 또한, 물에 천천히 용해되는 기공 생성제는 예를 들어 지속적인 방출이 요구되는 경우 알칼리성 활성 약제의 방출을 제어하는 데 유용할 수 있다. 감미료로서 사용될 수 있는 기공 생성제는 당업계에 알려진 감미제, 특히 단당류, 올리고당류 및 다당류; 만니톨, 소르비톨, 말티톨, 자일리톨과 같은 당알코올; 수크로스, 글루코스, 덱스트로스, 말토스, 과당, 사카린, 아스파탐, 아세설팜 K, 수크랄로스, 사카린 및 시클라민산과 같은 천연 및 합성 감미료; 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0032] 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 크기를 늘리기 위해 발포 방법을 사용할 수도 있다. 그러한 방법은 당업자에게 공지되어 있으며 보다 큰 기공 크기를 갖는 운반체를 형성하는 데 특히 유용하다. 그러한 방법의 한 예는 탄산수 또는 기포가 함유된 물을 사용하여 운반체를 제조하는 것이다. 이는 발포제(예, Tween 80)를 사용하지 않고도 달성할 수 있다

[0033] 화학 결합 세라믹 시스템의 총 공극률은 약 10% 내지 약 70%, 예를 들어 약 20% 내지 약 40%일 수 있다. 공극률 및 평균 기공 크기는 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 수은압입법, BET(Brunauer, Emmet, and Teller) 방법 및 N_2-흡착 기법에 의해 측정될 수 있다.

[0034] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 니코틴(또는 이의 염)은 운반체 물질 네트워크 내의 기공에 동시-형성으로 산재된다. 이는 운반체를 형성하기 위해 어떤 공정을 사용하든 반드시 니코틴이 산재된 기공도 형성해야 함을 의미한다. 운반체가 형성되는 과정이 기공 유도 물질의 사용을 포함하는 경우, 니코틴은 또한 앞서 언급한 기공 유도물질의 사용으로부터 직접 발생하는 기공 내에 산재될 것이다. 화학 결합 세라믹 시스템은 소결 세라믹과 달리 운반체 및 그 기공 네트워크가 형성되는 정이 매우 높은 온도를 필요로 하지 않기 때문에 이러한 구현예에 사용하기에 특히 적합하다.

[0035] 니코틴(또는 이의 염)은 건조 분말 혼합과 같은 다양한 기술을 사용하여 전구체(들)와 화학 결합 세라믹 시스템으로 혼합될 수 있다. 대안적으로, 니코틴(또는 이의 염) 및 전구체(들)는 졸겔법 방식으로 적절한 액체(예, 수성 또는 유기 용매)의 존재 하에 용액으로서 또는 슬러리, 페이스트 또는 예를 들어 앞서 언급한 전구체(들)의 입자, 과립 또는 펠릿의 퍼티로서 혼합될 수 있다. 이 혼합 단계 이후에는 일종의 "경화" 공정이 이어져 화학 결합 세라믹시스템이 형성되고, 이는 니코틴이 존재하는 기공으로 구성된다. 이러한 방식으로 형성된 화학 결합 세라믹 시스템은 니코틴이 사전에 로딩되어 있다고 할 수 있다.

[0036] 그러한 기공은 자체가 고체 네트워크 내의 통로 또는 공극의 3차원 네트워크이며, 니코틴 또는 이의 염(예, 입자)을 포함한다.

[0037] 따라서 그러한 기공은 본질적으로 화학적 상호작용(예, "결합")에 의해 형성된 "2차 기공"일 수 있다(자체적으로 다공성일 수 있음(즉, "1차" 기공으로 구성)). 그러한 기공은 예를 들어 그러한 물질이 하나 이상의 화학 시약에 노출되어 물리적 및/또는 화학적 변형(예, 부분 용해)이 발생하고, 이후 해당 표면이 물리적 및/또는 화학적으로 결합(이는 그 자체가 건조, 경화와 같은 다른 물리화학적 공정의 결과로서 발생할 수 있음)되어 앞서 언급한 기공/공극이 생성될 수 있다.

[0038] 그러한 경우, 화학 시약은 화학 결합 세라믹 시스템의 이전 또는 준비 동안 니코틴과 함께 혼합될 수 있다. 그러나 이러한 2차 기공은 반드시 이러한 방식으로 형성되는 것은 아니며, 화학 결합 세라믹 재료의 1차 입자의 결합은 물리적 및/또는 기계적일 수도 있고, 니코틴의 존재 하에 앞서 설명한 바와 같이 3차원의 화학 결합 세라믹 네트워크의 생산 중에 형성될 수도 있다.

[0039] 바람직하게는, 화학 결합 세라믹 시스템의 전구체는 경화(hardening) 공정이 일어나기 전에 니코틴(또는 이의 염)과 혼합된다. 그러면 니코틴은 기공 형성이 발생하여 니코틴이 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 위치하게 되는 순간에 존재하게 된다. 제제에 로딩된 니코틴의 총량의 탁월한 제어가 이러한 방식으로 처리하면 달성될 수 있다. 따라서 한 구현예에서, 니코틴(또는 이의 염)의 적어도 일부는 (경화된) 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 위치한다. 이것의 의미는 니코틴 (또는 이의 염)의 무게의 최소 20%(예, 최소 30%, 최소 40%, 최소 50%, 최소 60%, 최소 70% 또는 최소 80%)가 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 위치한다는 것이다. 따라서 한 구현예에서, 니코틴(또는 이의 염)의 최소 80%는 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 위치한다. 또 다른 구현예에서, 본질적으로 니코틴(또는 이의 염)의 전부가 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 위치한다. 이것의 의미는 니코틴 (또는 이의 염)의 무게의 최소 90%(예, 최소 95%, 바람직하게는 최소 98%)가 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 위치한다는 것이다.

[0040] 본 발명의 조성물에 존재하는 니코틴(또는 이의 염)의 양은 의도된 용도, 의도된 구강 내 제제의 형태 및 의도

된 방출 프로필에 따라 상당히 달라질 수 있다. 예를 들어, 조성물은 조성물(즉, 분말)의 중량의 0.1% 내지 50%의 양으로 앞서 언급한 니코틴 또는 이의 염으로 구성될 수 있다.

[0041] 본 발명의 조성물은 치료 및 오락 목적 모두를 위해 니코틴의 구강 내 전달에 사용되기 위한 것이다. 분말화 조성물은 담배 제품(예, 궐련 및 담배 함유 스누스)에 대한 대안을 제공하는 구강 내 제제의 제조에 유용할 수 있으며, 따라서 담배 제품에서 발견되는 잠재적으로 독성이 있는 많은 성분에 대한 사용자의 노출을 줄이는 데 사용될 수 있다. 니코틴은 일반적으로 담배 제품, 예를 들어 담배 기름 및 기타 추출물에서 얻어진다. 예를 들어, 니코틴은 유리 염기(예, 니코틴 유리 염기와 결정 셀룰로스와 같은 다공성 미립자 운반체의 혼합물), 니코틴 염(예, 니코틴 주석산염 또는 니코틴 중주석산염 또는 다른 니코틴 유기산염)으로서, 니코틴 수지 복합체(예, 니코틴 폴라크릴렉스), 또는 용매화물 또는 기타 적합한 형태로서 제공된다.

[0042] 바람직하게는, 니코틴의 일부 또는 전부가 수용성 니코틴 형태로서 본 발명의 조성물에 존재한다. 이러한 맥락에서, "수용성 형태"라는 용어는 온도는 25℃, 대기압, pH는 7인 대기 조건 하에서 물에서의 용해도가 물 100mL당 최소 10g인 니코틴의 형태를 지칭하는 것으로서 이해된다. 본 발명의 조성물에 존재하는 니코틴은 (적어도 대체로)무정형 물질로 존재하는 것으로 여겨진다. 본 발명에 사용되는 화학 결합 세라믹 시스템이 형성되는 공정은 니코틴(또는 이의 염)의 존재 하에 경화 단계로 이어지는 적합한 전구체 물질의 수화를 포함한다. 제조 공정 시작 시, 니코틴 또는 이의 염은 고순도의 결정질 고체로 손쉽게 얻어질 수 있으므로 결정질 고체 형태로 제공하는 것이 바람직하다. 공정 중에 니코틴(또는 염)은 수화액에 용해 및/또는 희석되고, 이후 건조 단계에서는 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 무정형 니코틴 제품이 침전된다. 이 무정형 니코틴 제품은 니코틴 염일 수 있다. 분말 X-선 결정학은 결정질 성분(예, 니코틴 염)의 존재를 검출하는 데 사용될 수 있으며, 결정도 및/또는 비정질성의 검출 및 정량화를 위한 다른 방법은 당업계에 알려져 있다.

[0043] 한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 니코틴 중주석산염(예, 니코틴 중주석산염 이수화물)과 같은 니코틴의 염을 사용하여 제조된다. 언급될 수 있는 다른 염 형태는 니코틴 아스코브산염, 니코틴 아스파르트산염, 니코틴 벤조산염, 니코틴 일주석산염, 니코틴 염화물(예, 니코틴 염산염 및 니코틴 중염산염), 니코틴 구연산염, 니코틴 푸마르산염, 니코틴 겐티스산염, 니코틴 젖산염, 니코틴 뮤케이트, 니코틴 라우린산염, 니코틴 레불린산염, 니코틴 말린산염, 니코틴 과염소산염, 니코틴 피루브산염, 니코틴 살리실산염, 니코틴 소브산염, 니코틴 석신산염, 니코틴 염화 아연, 니코틴 황산염, 니코틴 토실산염 및 이들의 수화물(예, 니코틴 염화아연 일수화물)을 포함한다. 의심의 여지를 없애기 위하여, 본 발명의 조성물이 니코틴의 염을 사용하여 제조되는 경우, 니코틴은 니코틴 유리 염기, 니코틴의 염(예, 니코틴 중주석산염) 또는 이의 혼합물로서 최종 조성물에 존재할 수 있다. 또한, 조성물 중 니코틴은 대체로(예, 최소 70%) 무정형일 수 있다.

[0044] 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같이, 본 발명의 조성물은 스누스와 유사하게 파우치에 포함될 수 있다. 스누스는 일반적으로 분쇄된 담배가 함유한다. 그러나 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물은 분쇄된 담배를 함유하지 않는다. 본 발명의 분말 조성물 중 니코틴(또는 이의 염)은 시판 중인 제품, 즉 여기에 개시된 종류의 화학 결합 세라믹 운반체의 기공 내에 니코틴이 저장되지 않은 조성물과 비교하여 향상된 안정성 프로필을 갖는 것으로 여겨진다. 이론에 구속시키고자 하는 것은 아니지만, 본 발명의 조성물은 니코틴의 산화를 방지하거나 느리게 하여 제품의 저장 수명을 연장시키는 것으로 여겨진다. 또한, 조성물은 장기간 보관 후에도 지속된-방출 특성을 유지할 수 있다.

[0045] 또한, 본 발명의 분말 조성물은 니코틴(또는 이의 염)을 위한 안전한 저장 수단을 제공하므로 유리하다. 순수 니코틴은 급성 독성을 가진 것으로 분류되며 피부와 눈에 자극을 준다. 따라서 순수 니코틴의 제조 및 취급은 까다로우며, 사용 중(예, 리필 중) 액체에 사용자가 노출될 위험이 있는 최종 사용자 제품은 매우 바람직하지 않다. 본 발명의 분말 조성물은 희석된 고체 형태의 니코틴을 제공함으로써 이러한 위험을 극복한다. 이 형태에서는 니코틴을 쉽게 처리할 수 있으며 사용자가 니코틴에 노출될 위험이 크게 줄어든다. 본 발명의 분말 조성물은 또한 니코틴이 로딩된 결정 셀룰로스와 같은 다른 고체 형태의 니코틴에 비해 개선된 안전성 프로필을 갖고 있는데, 이는 니코틴이 분진으로서 니코틴(종종 염 형태)을 방출하는 경향이 있기 때문이다. 대조적으로, 본 발명의 분말 조성물은 운반체 내에 니코틴을 결합하여 의도된 시간 이전에 방출되는 것을 방지하는 데 있어서 훨씬 더 효과적이다.

[0046] 니코틴이 구강 점막을 통해 체내로 흡수되는 속도는 타액의 pH에 따라 다르다. Tomar S. L. *외*. (*Tobacco Control* 1997;6:219-225)에서는 알칼리도가 증가하면 니코틴 흡수를 촉진하고 생리학적 효과가 증가한다고 보고했다. 따라서 본 발명의 조성물에 니코틴의 경점막 흡수의 속도 및 정도를 향상시키기 위해 pH 조절제가 존재할 수 있다.

[0047] pH 조절제와 함께 적당량의 니코틴(또는 이의 염)을 함유하는 구강 내 제제를 제조하는 것은 어렵다. 우리는 경화된 다공성 화학 결합 세라믹 시스템을 형성하는 과정에서 상당한 비율의 니코틴이 손실될 수 있음을 발견했다. 이론에 구속시키고자 하는 것은 아니지만, 손실의 주요 메커니즘은 증발이라고 믿어진다.

[0048] 우리는 놀랍게도 화학 결합 세라믹 시스템이 pH 조절제가 존재하지 않고도 경화되고 굳도록 함으로써 이러한 증발 손실이 크게 감소되거나 본질적으로 완전히 제거될 수 있다는 것을 발견했다. 따라서, 본 발명의 두 번째 측면에서는, 방법이 pH 조절제 없이 화학 결합 세라믹 시스템을 형성하는 것을 포함하는 경우에 본 발명의 분말 조성물을 형성하는 방법이 제공된다. 본 발명의 조성물과 관련하여 본원에 개시된 모든 구현예 및 선호사항은 또한 앞서 언급한 방법과 관련하여 개시된다. 본 발명은 또한 앞서 언급한 방법에 의해 얻을 수 있는(또는 얻어지는) 분말 조성물에 관한 것이다.

[0049] 니코틴(또는 이의 염)은 경화 단계 동안 여전히 존재할 수 있으며, 즉, 니코틴은 화학 결합 세라믹 시스템을 위한 전구체 물질과 혼합될 수 있으며, 그 결과 니코틴 로딩의 양호한 제어가 달성될 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물의 한 구현예에서, 화학 결합 세라믹 시스템은 니코틴 또는 이의 염의 존재 하에 형성된다. 이어서, 니코틴의 증발 손실이 발생하지 않고 화학 결합 세라믹 시스템이 경화된 후에 pH 조절제가 도입될 수 있다.

[0050] 화학 결합 세라믹 시스템이 니코틴 또는 이의 염의 존재 하에 형성되는 방법 및 조성물에 대한 본원에서의 언급은 화학 결합 세라믹 시스템이 최종 제품의 니코틴의 단지 일부(그러나 전체는 아님)의 존재 하에 형성되는 방법 및 조성물을 포함한다. 이러한 방식으로 경화된 화학 결합 세라믹 시스템의 기공에는 또는 최종 제품의 총 니코틴 또는 염의 양의 중량의 최대 99%(예, 최대 95%, 최대 90%, 최대 80% 또는 최대 70%)가 포함된다.

[0051] 일반적으로, 일단 화학 결합 세라믹의 경화된 덩어리(예, 니코틴 또는 이의 염이 로딩된 화학 결합 세라믹 시스템의 경화된 덩어리)가 형성되면, 이를 분쇄하여 분말을 형성한다. 그런 다음, 앞서 언급한 분말은 필요한 경우 pH 조절제와 혼합될 수 있다. 분쇄 공정은 효율적인 혼합을 보장하기 위해 pH 조절제의 존재 하에서 수행될 수도 있다.

[0052] 화학 결합 세라믹 시스템의 형성 동안 pH 조절제가 존재하지 않으면, pH 조절제는 화학 결합 세라믹 시스템의 기공에 포함되지 않는다. 화학 결합 세라믹 시스템의 기공으로 소량의 pH 조절제의 유입은 두 구성 요소를 함께 모을 때 또는 후속 처리 중에 일어날 수 있지만, 이러한 방식으로는 최소한의 유입만 발생한다. 따라서, 한 구현예에서, pH 조절제는 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 외부에 대부분 위치한다. 이것의 의미는 pH 조절제의 무게의 최소 90%(예, 최소 95%, 바람직하게는 최소 98%)가 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 외부에 위치한다는 것이다.

[0053] "pH 조절제"라는 용어는 정상적인 타액의 pH를 변경할 수 있는 모든 물질을 지칭한다. 정상적인 타액의 pH는 약 6.8이다. 니코틴의 pKa는 약 8.02이다(Tomar S. L. 외, *Tobacco Control* 1997;6:219-225). 니코틴의 구강에서 체순환으로의 흡수, 즉 경점막 흡수는 사용 중인 제품의 내부 및 인접한 타액의 국소 pH에 따라 달라진다. 니코틴은 대부분 양성화되지 않은 형태로 점막을 통해 흡수된다. 따라서, 양성화되지 않는 니코틴의 높은 비율을 초래하는 국소 pH를 제공하는 것이 바람직하다. 이러한 이유로 알칼리성 조건은 구강 점막을 거쳐 혈류로의 니코틴의 수송을 향상시키므로 따라서 pH 조절제는 알칼리제, 즉 타액의 pH를 정상 이상으로 증가시킬 수 있는 물질인 것이 바람직하다. 알칼리성 완충제도 이러한 맥락에서 고려된다. 용어 "알칼리성 완충제(alkaline buffering agent)"는 "알칼리성 완충제(alkaline buffer)"와 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 알칼리성 pH를 갖는 완충 용액을 얻기 위한 제제를 지칭한다. 바람직한 알칼리제는 탄산염(탄산수소 포함), 규산염, 알루민산염, 아세트산염, 글리신산염, 인산염, 글리세로인산염, 알칼리 금속의 구연산염과 같은 구연산염 및 붕산염, 수산화물 또는 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 완충제이다. 한 구현예에서, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 또는 이들의 혼합물과 같은 강한 염기가 사용된다. 특정 구현예에서, 탄산염(탄산수소 포함) 또는 인산염(삼인산염 포함) 화합물이 pH 조절제로서 사용될 수 있다. 이러한 화합물은 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 마그네슘과 같은 임의의 적합한 양이온이 있는 염으로 형성될 수 있다. 언급될 수 있는 특정 pH 조절제는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 인산삼나트륨, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0054] 사용될 수 있는 pH 조절제의 추가 예는 알루민산칼슘, 규산칼슘, 인산칼슘 및 탄산칼슘뿐만 아니라 임의의 이들 칼슘 염(본원의 다른 곳에 기술된 바와 같음)으로부터 제조된 화학 결합 세라믹 시스템 및 이들의 혼합물을 포함한다. 의심의 여지를 없애기 위하여, 앞서 언급한 화학 결합 세라믹 시스템의 모든 기공이 니코틴 또는 이의 염을 포함하는 것이 필수적인 것은 아니다. 여기에 언급된 임의의 칼슘 염으로부터 제조된 화학 결합 세라믹 시스템이 pH 조절제로 사용되는 경우, 해당 시스템은 본 발명의 조성물의 다른 성분에 첨가되기 전에(예, 칼슘 염의 수화물 덩어리를 경화하여) 형성된다. 그러한 예에서 pH 조절제는 "제2" 화학 결합 세라믹 시스템으로 지

칭될 수 있다. 본 발명의 조성물은 이미 화학 결합 세라믹 시스템(pH 조절제 없이 형성됨)을 함유하고 있으며, 따라서 이는 "제1" 화학 결합 세라믹 시스템으로 지칭될 수 있다.

[0055] 본 발명의 그러한 조성물의 특정 예에서, 제2 화학 결합 세라믹 시스템(즉, pH 조절제)은 알루민산칼슘으로부터 형성될 수 있고, 제1 화학 결합 세라믹 시스템은 황산칼슘(바람직하게는 제2 화학 결합 세라믹 시스템의 부재 하에)으로부터 형성될 수 있다. 제1 화학 결합 세라믹 시스템이 형성되면, 제1 화학 결합 세라믹 시스템을 침지하는 등의 방법을 통해 니코틴 또는 이의 염을 로딩할 수 있다. 그러나, 제1 화학 결합 세라믹 시스템은 바람직하게는 니코틴 이의 염의 존재 하에(그리고 바람직하게는 제2 화학 결합 세라믹 시스템의 부재 하에) 형성된다.

[0056] 조성물에 존재하는 pH 조절제의 양은 일반적으로 투여 부위의 pH를 8 이상으로 올리기에 충분하도록 선택된다.

대안적으로, 알칼리성 공급원으로 작용하는 화학 결합 세라믹 시스템을 니코틴의 운반체로 사용할 수 있다. 구강 조직의 손상을 피하기 위해 pH를 너무 높이지 않는 것이 바람직하다. 따라서 추가 구현예에서, 본 발명의 조성물은 타액과 접촉 시 최대 9.5(예, 최대 9, 최대 8.8 또는 최대 8.5)의 pH를 제공할 수 있다. 본 발명의 구현예에서, 조성물은 앞서 언급한 pH 조절제를 조성물의 중량의 0.1% 이상, 특히 0.5% 이상의 양으로 포함한다. 예를 들어, 조성물은 앞서 언급한 pH 조절제를 조성물의 중량의 0.1% 내지 50%, 예를 들어 조성물의 중량의 약 1% 내지 약 10%의 양으로 포함할 수 있다. 그러한 중량은 pH 조절제가 탄산나트륨인 조성물, 즉 pH 조절제가 탄산나트륨(Na_2CO_3), 중탄산나트륨($NaHCO_3$) 또는 이들의 혼합물인 경우에 특히 적합한다.

[0057] 일부 구현예에서, pH 조절제는 탄산나트륨 및 중탄산나트륨 예를 들어, 5:1 내지 2.5:1의 중량비, 바람직하게는 4.1:1 내지 3.5:1의 중량비로 구성된 완충제이다. 언급될 수 있는 특정 완충제는 탄산나트륨 - 중탄산나트륨 완충 시스템이다.

[0058] 본 발명은 분말에 관한 것이다. 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 사용된 용어 "분말"은 미립자 형태의 임의의 고체 물질을 지칭한다. 여기에는 일반적으로 평균 입자 크기가 1㎜ 이하인 입자 및 과립이 포함된다. 분말은 바람직하게는 유동성이 있어서, 예를 들어 본원의 다른 곳에 설명된 대로(예, 스누스 제품) 운송, 저장 및 이후 최종 제품으로의 가공이 용이하다. 분말은 또한 저장 시 비유동성 또는 저유동성 상태일 수 있지만, 적절한 조건(예, 통기 또는 전단력) 하에서 유동성이 증가하기 쉽다. 분말은 저장 및 운반을 위해 임의의 적합한 용기, 바람직하게는 밀폐 용기에 보관될 수 있다. 분말은 또한 약 1그램 내지 약 1톤과 같은 소규모 및 대규모 모두에서 제조, 저장, 운송 및/또는 추가 가공될 수 있다. 본 발명의 구현예에서는, 본 발명의 분말의 최소 1g(예, 최소 10g, 최소 100g, 최소 1kg, 최소 10kg, 최소 100kg, 또는 최소 1000kg)을 함유하는 용기(예, 밀봉 또는 밀폐 용기)가 제공된다.

[0059] **연장된 향미제 방출**

[0060] 본 발명의 첫 번째 측면과 관련하여 본원에 개시된 고체의 다공성 화학 결합 세라믹 시스템은 또한 입안에서 향미제의 연장된 방출을 제공하는 데 있어서 놀랄 만큼 효과적인 것으로 밝혀졌다. 실시예에 나타난 바와 같이, 하나 이상의 향미제가 세라믹의 기공에 로딩된 그러한 세라믹 시스템을 함유한 건조 분말은 충분한 속도로 충분한 기간 동안 놀랍게도 시판 중인 제제에 의해 달성된 것보다 훨씬 더 오래 향미제를 방출할 수 있어 사용자에게 의미 있는 감각적 경험을 제공할 수 있었다. 어떤 경우에는 시판 제품과 비교했을 때 본 발명의 조성물을 사용하여 향미가 거의 20배나 오래 지속되었다.

[0061] 따라서, 본 발명의 세 번째 측면에 따르면, 본원에 개시된 바와 같은 고체의 다공성 화학 결합 세라믹 시스템과 향미제의 조합이, 예를 들어 분말 형태로 제공된다. 향미제는 니코틴과 관련하여 위에서 설명한 방법 중 하나를 사용하여 화학 결합 세라믹 시스템의 기공에 포함된다. 따라서 니코틴 제품과 관련하여 본원의 다른 곳에서 설명된 선호사항 및 구현예는 고체의 다공성 화학 결합 세라믹 시스템과 향미제의 조합에 관한 구현예에도 동일하게 적용 가능하다.

[0062] 한 구현예에서, 본 발명의 제제에 사용되는 화학 결합 세라믹 시스템은 화학 결합 세라믹 시스템을 향미제 함유한 액체에 침지하거나 해당 향미제의 시스템 기공으로의 연신을 용이하게 하는 기타 방법을 통해 향미제(들)를 로딩할 수 있으며, 이는 모세관힘(분무, 브러싱, 압연, 딥 코팅, 분체 도장, 미스팅 또는 진공 강화 로딩)을 통한 것이다. 예를 들어 일부 향미제는 액체 제품(예, 용액, 현탁액 또는 에멀젼)으로 공급될 수 있다. 그러한 액체 제품은 향미제가 세라믹의 기공에 통합되도록 두 성분의 간단한 혼합을 통해 화학 결합 세라믹 시스템과 접촉시킬 수 있다. 실시예에 나타난 바와 같이, 세라믹 기공은 향미제 도입 전에 니코틴을 함유할 수 있으며, 제품은 여전히 니코틴과 향미제 모두의 연장된 방출을 제공할 수 있다.

[0063] 또 다른 구현예에서, 향미제는 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 동시-형성으로 산재된다. 예를 들어, 화학 결합 세라믹 시스템의 전구체는 경화 공정이 발생하기 전에 향미제(들)와 혼합될 수 있다. 그러면 향미제는 기공 형성이 발생하여 향미제가 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 위치하게 되는 순간에 (선택적으로 니코틴 또는 이의 염과 함께)존재하게 된다.

[0064] 향미제의 실시예는 본원의 다른 곳에 설명된 감미료 및 향미제(또는 "향료")를 포함한다. 의심의 여지를 없애기 위하여, 이는 설탕, 포도당, 결정 포도당, 엿당 및/또는 과당과 같은 당, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 말티톨 및/또는 이소말트와 같은 당 알코올 또는 수크랄로스, 시클라민산, 아스파탐, 아세설팜 및/또는 사카린과 같은 인공 감미료를 포함한다.

[0065] 특히 니코틴 파우치에 사용될 수 있는 다른 향료는 멘톨, 페퍼민트, 윈터그린, 스위트 민트, 스피어민트, 바닐린, 초콜릿, 블랙 체리, 커피, 시나몬, 정향, 담배, 시트러스, 과일 향미제 및 이들의 혼합물을 포함한다. 한 구현예에서, 향료는 담배 또는 니코틴이 아니다. 그러한 향미제는 고체 다공성 화학 결합 세라믹 시스템과 향미제(들)의 조합의 중량을 기준으로 0.1% 이상, 바람직하게는 50% 이하의 양으로 조합물 내에 존재할 수 있다.

[0066] 향미제는 본원의 다른 곳에 설명된 임의의 화학 결합 세라믹 시스템과 조합하여 사용될 수 있다. 의심의 여지를 없애기 위하여, 이는 인산칼슘, 황산칼슘, 규산칼슘, 알루민산칼슘, 탄산마그네슘 또는 이들의 조합으로 형성된 임의의 화학 결합 세라믹 시스템을 포함한다. 바람직한 화학적 조성물은 화학 결합 세라믹 시스템을 기반으로 하는 것들을 포함하며, 이는 그 다음의 하나 이상의 적절한 전구체 물질의 수화에서 네트워크를 형성하도록 제어된 양의 물을 소비한다. 본 발명의 세 번째 측면에 있어서 언급될 수 있는 전구체 물질은 $CaOAl_2O_3$, $(CaO)_{12}(Al_2O_3)_7$, $(CaO)_3(Al_2O_3)$, $(CaO)(Al_2O_3)_2$, $(CaO)_3(SiO_2)$, $(CaO)_2(SiO_2)$, 특히 알파-인산삼칼슘 및 인산사칼슘($Ca_4(PO_4)_2O$) 및 황산칼슘(예, 황산칼슘 반수화물)을 포함한다.

[0067] 본 발명의 세 번째 측면에 따른 조합물은 구강 내 제품, 예를 들어 여기에 설명된 종류의 식품(예, 츄잉껌, 과자, 브레스 민트, 기타 등등)뿐만 아니라 장기간(예, 5분 이상) 입에 머금고 있도록 의도된 건강 식품의 제조에 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 이는 예를 들어 여기에 개시된 방법 중 임의의 방법에 따라 파우치로 로딩하기 전에 니코틴(또는 이의 염)에 조합물을 첨가함으로써 니코틴 파우치의 제조에 사용될 수 있다. 본 발명의 세 번째 측면에 따른 조합물은 분말로서의 이러한 용도 또는 임의의 다른 용도를 위해 유리하게 제공될 수 있는데, 그 이유는 조합물이 취급하기 쉬운 분말로 공급될 수 있기 때문이다. 그러한 조합은 임의의 적합한 용기(예, 밀폐용기)에 저장될 수 있다. 또한 수량에 관계없이 예를 들어 제조 목적에 따라 1g 내지 100kg까지 공급될 수도 있다.

[0068] 추가 구현예에서, 본 발명의 세 번째 측면에 따른 조합물을 함유하는 파우치(예, 부직포 파우치)가 제공된다.

[0069] **구강 내 제제**

[0070] 본 발명의 분말 조성물은 입안의 습기에 노출되면 니코틴(또는 이의 염)을 방출할 수 있다. 따라서 조성물은 니코틴 파우치(스누스와 유사), 설하 및 협측 정제와 같은 최종 제품의 제조에 사용될 수 있으며, 이는 구강 내 사용을 위해 고안되었으며, 예를 들어 조성물은 니코틴 또는 이의 염을 입에 넣을 때 방출하는 파우치에 사용하기에 적합하다. 본원에서 "최종 제품" 및 "구강 내 제제"에 대한 언급에는 본 발명의 분말 조성물을 함유하는 제품에 대한 언급이 포함된다. 본 발명의 분말은 또한 니코틴(또는 이의 염)을 함유하는 약학 제제와 같은 다른 제품의 제조에도 사용될 수 있다. 본 발명의 분말은 장기간 안전하게 보관할 수 있고 최종 제품(예, 니코틴 파우치 또는 제약 제제) 제조 중에 쉽게 취급할 수 있는 형태의 니코틴을 제공하므로, 분말은 대량으로 유리하게 제조, 저장 및 운송될 수 있다.

[0071] 본 발명의 조성물은 니코틴이 방출되는 동안 조성물을 함유하는 구강 내 제제가(예를 들어 파우치 형태로) 연장된 기간(몇 분) 동안 입술, 잇몸 또는 볼과 접촉되도록 두는 경점막 투여에 특히 적합하다. 타액의 알칼리도가 증가하면 니코틴의 경점막 흡수 속도와 정도가 향상되므로, 본 발명의 분말은 바람직하게는 타액과 접촉 시 적어도 8의 pH를 제공할 수 있다.

[0072] 본원에 사용된 용어 "파우치" 및 "니코틴 파우치"는 본 발명의 조성물이 완전히 또는 부분적으로 로딩된 파우치 또는 봉지를 지칭한다. 본 발명의 조성물을 함유하는 니코틴 파우치는 무담배 버전의 스누스로서 설명될 수 있다. 그러한 시스템에서, 파우치 또는 봉지는 특정 양의 조성물, 즉 특정 양의 니코틴을 함유하지만 일반적으로 담배 가루, 잎 또는 줄기는 포함하지 않는다.

[0073] 본 발명의 어느 구현예는 본 발명의 조성물을 함유하는 투과성 밀봉 봉지로 구성된 니코틴 파우치에 관한 것이

다. 봉지는 일반적으로 강(cavity)을 둘러싸는 투과성 재료로 만들어진다. 분말 조성물은 공동 내에 유지되지만, 봉지가 물(예, 타액)에 노출될 때 조성물의 가용성 성분은 봉지 재료를 통과할 수 있다. 니코틴 파우치에 적합한 재료는 당업자에게 공지되어 있으며, 티백에 사용되는 종류의 종이, 여과지, 기타 등등을 포함한다. 기타 재료는 장섬유 종이, 면 및 실크와 같은 열-밀봉성 부직포 셀룰로스를 포함한다.

[0074] 일부 구현예에서 니코틴 파우치 내의 분말은 pH 조절제를 함유하지만, 일정량의 pH 조절제가 대안적으로 또는 추가적으로 존재할 수 있으며 봉지 재료 자체와 회합될 수 있다. 예를 들어, pH 조절제(예, 탄산나트륨 및/또는 중탄산나트륨)의 입자는 이 pH 조절제가 타액과 접촉 시 쉽게 용해될 수 있도록 봉지의 투과성 물질 내에 임베드된다. 봉지 재료와 회합된 pH 조절제는 분말 내의 임의의 pH 조절제와 동일하거나 상이할 수 있다. 따라서, 한 구현예에서, 봉지는 투과성 물질로 둘러싸인 강을 포함하고, 제품 내의 pH 조절제의 적어도 일부는 투과성 물질과 회합된다. pH 조절제 또는 니코틴을 봉지 재료에 포함시키는 적합한 방법은 당업자에게 공지되어 있을 것이다.

[0075] 의심의 여지를 없애기 위하여, 최종 제품의 모든 니코틴이 화학 결합 세라믹 시스템의 기공 내에 위치하는 것이 필수적인 것은 아니다. 일부 니코틴은 기공 외부에 위치할 수 있다. 예를 들어, 최종 제품이 분말 조성물을 함유한 파우치인 경우, 니코틴의 일부(바람직하게는 니코틴의 분말 염)는 해당 파우치에 넣기 전에 화학 결합 분말 세라믹 시스템(그 자체가 일정량의 니코틴 또는 이의 염을 함유하는 기공을 포함할 수 있음)과 혼합될 수 있다. 앞서 언급한 혼합은 니코틴이 로딩된 화학 결합 세라믹 시스템의 입자에 니코틴 용액을 분무한 후 파우치에 넣기 전에 혼합물을 건조시켜 달성할 수 있다. 그러한 구현예에서, 경화되고 분말화된 화학 결합 세라믹 시스템에 첨가되는 니코틴(또는 이의 염)의 양은 최종 제품의 총 니코틴(또는 이의 염)의 중량의 1 내지 50%, 5 내지 40% 또는 10 내지 30%이다.

[0076] 추가 실시예에서, 최종 제품이 분말화 조성물을 함유하는 파우치 형태로 제공되는 경우, 제품 내 니코틴의 일부는 파우치를 형성하는 재료와 회합될 수 있으며, 즉, 니코틴의 일부는 봉지의 강 내에 위치하지 않지만(본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같이) 대신 봉지 자체의 벽 내에 결합되거나 포함될 수밖에 없다. 이는 예를 들어 니코틴(염 또는 용해된 니코틴 염으로서)을 함유한 용액에 파우치 재료를 침지한 다음 용매(예, 물 또는 다른 적절한 용매)가 증발하여 파우치 재료에 포함되는 니코틴 또는 이의 염을 남김으로써 달성될 수 있다. 최종 제품이 분말화된 조성물을 함유하는 파우치 형태로 제공되고, 앞서 언급한 최종 제품의 니코틴 일부가 파우치를 형성하는 재료와 회합되는 구현예에서, 재료와 회합되는 니코틴(또는 이의 염)의 양은 최종 제품에서 총 니코틴(또는 이의 염)의 중량의 0.1 내지 30%, 0.5 내지 20% 또는 1 내지 10%일 수 있다.

[0077] 본 발명의 구현예에서, 분말은 파우치 내에 함유되고, 로딩된 파우치의 총 중량은 0.2 내지 3g, 예를 들어 0.4 내지 2g이다. 또 다른 구현예에서, 니코틴 파우치는 시판 포션 스누스 제품 및 니코틴 파우치와 유사한 중량 및/또는 부피를 갖는다. 본 발명의 추가 구현예에서, 분말은 총 중량이 0.1 내지 0.5g, 예를 들어 0.1 내지 0.4g인 작은 파우치 내에 함유된다. 소형 파우치는 본원의 다른 곳에서 논의되며, 본원에서 지칭된 화학 결합 세라믹 시스템이 적절한 방출 프로필을 유지하면서 매우 콤팩트하고 안정적인 니코틴 저장을 제공할 수 있다는 사실 덕분에 그러한 저중량 제품의 유용성이 가능하다.

[0078] 니코틴 파우치는 당업자에게 공지된 방법, 특히 스누스 및 시판 니코틴 파우치(예, ZYN®)의 제조에 사용되는 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 파우치용 분말화된 내용물은 본원에 기술된 방법 또는 당업계에 공지된 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있으며, 그런 다음 분말은 밀봉 가능한 봉지, 예를 들어 열-밀봉 봉지에 로딩될 수 있다. 그러한 봉지는 물에 녹지 않고 타액을 투과할 수 있어야 한다. 니코틴 파우치에 적합한 물질은 앞서 설명하고 있으며 또한 당업자에게, 예를 들어 미국 특허 번호 9,161,908에서 공지되어 있다. 장섬유 종이와 같은 열-밀봉 부직포 셀룰로스는 니코틴 파우치에 사용하기에 특히 적합한 재료를 제공한다. 파우치에 일정량의 분말을 충전한 후 밀봉되어 파우치에 보관된다. 입안에서의 니코틴 흡수는 생체접착(bioadhesion) 및/또는 점막접착(mucoadhesion) 촉진제를 니코틴 파우치에 포함하여 촉진될 수 있다. 생체접착 및/또는 점막접착 촉진제는 봉지의 강에 제공될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 해당 제제는 봉지 재료에 포함되거나 결합될 수 있다.

[0079] 언급될 수 있는 정제 기반 구강 내 제품은 설하 정제, 협측 정제, 웨이퍼 및 사탕을 포함한다. 이 형태에서, 본 발명의 분말 조성물을 함유하는 구강 내 제품은 혀 밑, 입술 아래, 잇몸 또는 뺨에 위치하도록 의도되었으며, 니코틴(또는 이의 염)은 주변 점막을 통해 흡수된다. 그러한 제제는 니코틴에 대한 긴급한 요구 또는 갈망을 충족시키기 위해 사용자에게 낮은 용량의 니코틴을 제공하는 데 있어서 특히 유용할 수 있다. "설하 정제"에 대한 본원의 다른 곳에서의 언급은 달리 표시된 경우를 제외하고 구강 정제에 대한 언급을

포함한다. 입안에서의 내부 표면에의 부착은 생체접착 및/또는 점막접착 촉진제를 정제, 웨이퍼 또는 사탕에 포함하여 촉진될 수 있다.

[0080] 생체접착 및/또는 점막접착 촉진제는 파우치 또는 설하 정제를 구강 점막에 접착시키는 데 있어서 효과적이다. "점막접착"이라는 표현은 구강의 점막과 같이 점액으로 덮인 점막으로의 접착을 나타내도록 의도된 반면, "생체접착"이라는 표현은 점액으로 덮여 있지 않은 점막을 포함하여 보다 일반적인 생물학적 표면으로의 접착을 나타내도록 의도된다. 이러한 표현은 일반적으로 정의로서 중복되며 "생체접착(bioadhesive)"이라는 표현의 범위가 다소 넓더라도 일반적으로 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 본원 및 청구범위에 있어서, 두 표현은 본 발명의 목적과 관련하여 동일한 목적을 제공하며, 이는 "생체/점막접착(bio/mucoadhesion)"이라는 공통 용어를 사용하여 표현되었다. 적합하게는 구강 내 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 0.1 내지 25 중량 퍼센트의 생체/점막접착 촉진 화합물을 함유한다.

[0081] 생체/점막접착 촉진제는 중합체 물질, 바람직하게는 평균 분자량(중량 평균)이 5,000 달톤을 초과하는 물질이다. 당업계에 공지된 다양한 중합체가 생체/점막접착 촉진제로서 사용될 수 있다. 그러한 생체/점막접착 촉진제의 예는 히드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC), 히드록시에틸 셀룰로스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로스(HPC), 메틸 셀룰로스, 에틸 히드록시에틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 변성 셀룰로스 검 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스(NaCMC)와 같은 셀룰로스 유도체; 중간 정도로 가교된 전분, 변성 전분, 전분 글리콜산나트륨과 같은 전분 유도체; 카보머 및 그 유도체(Polycarbophyl®, Carbopol®) 등과 같은 아크릴 중합체; 폴리비닐피롤리돈; 폴리에틸렌 옥사이드(PEO); 키토산(폴리-(D-글루코사민)); 젤라틴, 알긴산나트륨, 펙틴과 같은 천연고분자; 스클레로글루칸; 잔탄검; 구아검; 폴리 공중합체(메틸비닐 에테르/말레산 무수물); 미결정 셀룰로스(Avicel®); 및 크로스카멜로스(예, 크로스카멜로스 나트륨)을 포함한다. 그러한 중합체는 가교될 수 있다. 두 개 이상의 생체/점막접착 중합체의 조합도 사용될 수 있다.

[0082] 니코틴 파우치 및 설하 정제에는 충전제(일반적으로 식품 등급 충전제), 물, 염 및 향료로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 기타 성분이 포함될 수도 있다. 그러한 다른 성분이 화학 결합 세라믹 시스템의 기공에 통합되는 것이 필수적인 것은 아니지만, 이러한 방식으로 통합되고 수용성인 그러한 성분은 이러한 기공 내에 포함된 니코틴에 대해 유사한 방출 프로필을 가질 것으로 예상된다.

[0083] 타액 생성을 증가시키는 충전제도 본원에 기술된 제품에서 유리하게 사용될 수 있다. 때때로 타액 분비 촉진제(sialogogue)로 알려진 그러한 물질은 당업계에 공지되어 있으며 염(NaCl), 감미료(예, 자일리톨)_및 산성 물질(예, 말산 및 아스코르브산)을 포함한다. 분말의 니코틴은 타액에 용해될 수 있으며 그런 다음 구강 점막을 통해 흡수된다. 제품의 향미제도 타액을 통해 구강 내 미뢰로 전달된다. 타액 생성을 증가시키는 물질을 포함하면 제품의 니코틴 및 향미제에서 발생하는 감각이 더 빨리 발생할 수 있도록 하여 사용자의 경험을 향상시킨다.

[0084] 니코틴 파우치에 사용될 수 있는 기타 충전제는 고무 아라비쿰, 미결정 셀룰로스, 말티톨을 포함한다. 언급될 수 있는 더 많은 충전제는 알루미나, 지르코니아 및 유리와 같은 불활성 무기 충전제를 포함한다.

[0085] 충전제는 일반적으로 구강 내 제제의 중량의 약 10% 내지 약 90% 범위의 양으로 구강 내 제제 안에 존재한다.

[0086] 방출 제어제도 또한 제제에 포함될 수 있다. 그러한 물질은 제품에서 니코틴이 방출되는 속도를 늦추고 이에 따라 사용자의 감각 경험 기간을 연장한다. 방출 제어제는 서방형, 방출 지연 또는 둘 다를 제공할 수 있는 물질인 것이 바람직하다.

[0087] 이 점 있어서, 방출 제어제는 중합체인 것이 바람직하다. 방출 제어제로서 사용될 수 있는 중합체의 예는 알킬셀룰로스 중합체(예, 에틸셀룰로스 중합체) 및 아크릴 중합체(예, 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메타크릴산 공중합체, 메타크릴산 메틸 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴산, 시아노에틸 메타크릴레이트, 메타크릴산 메틸, 공중합체, 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴산 메틸 공중합체, 메타크릴산 메틸 공중합체, 메타크릴산 공중합체, 메타크릴산 공중합체, 아미노알킬 메타크릴산 공중합체, 메타크릴산 공중합체, 메타크릴산 메틸 공중합체, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산, 메타크릴산 알킬아미드 공중합체), 폴리(메타크릴산 메틸), 폴리(메타크릴산)(무수물), 메타크릴산 메틸, 폴리메타크릴산, 메타크릴산 메틸 공중합체, 폴리(메타크릴산 메틸), 폴리(메타크릴산 메틸) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴산 공중합체, 폴리(메타크릴산 무수물) 및 글리시딜 메타크릴산 공중합체)를 포함하며 이에 국한되지 않는다. 중합체는 또한 중합체의 혼합물일 수 있다. 일반적으로, 중합체의 분자량(중량 평균 및/또는 수 평균)은 겔 투과 크로마토그래피로 측정할 때 1,000 내지 10,000,000, 10,000 내지 1,000,000, 바람직하게는 50,000 내지 500,000g/mol이다.

[0088] 바람직한 중합체는 본원에 기술된 알킬 셀룰로스 중합체 및 아크릴 중합체를 포함한다.

[0089] 본 발명의 제제의 감각적 특성을 개선하기 위해, 하나 이상의 감미료 또는 질감 개선제가 첨가될 수 있다. 이러한 물질들은 설탕, 포도당, 결정 포도당, 엿당 및/또는 과당과 같은 당, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 말티톨 및/또는 이소말트와 같은 당 알코올 또는 수크랄로스, 시클라민산, 아스파탐, 아세설팜 및/또는 사카린과 같은 인공 감미료를 포함한다. 감미료는 구강 내 제제에서 니코틴의 맛을 가리는 데 특히 유용하다.

[0090] 특히 니코틴 파우치에 사용될 수 있는 다른 향료는 멘톨, 페퍼민트, 윈터그린, 스위트 민트, 스피어민트, 바닐린, 초콜릿, 블랙 체리, 커피, 시나몬, 정향, 담배, 시트러스, 과일 향미제 및 이들의 혼합물을 포함한다. 한 구현예에서, 향료는 담배가 아니다. 본 발명의 조성물은 임의의 향미제 또는 향미제들의 조합과 함께 사용될 수 있다. 그러한 향미제는 니코틴 파우치의 중량의 0.1% 이상, 바람직하게는 5% 이하의 양으로 존재할 수 있다.

[0091] 당 알코올(예, 에리스리톨)과 같은 시원한 입안 촉감을 제공하는 물질은 본원에 개시된 구강 내 제제에 사용될 수 있다.

[0092] 한 구현예에서, 본 발명은 건조 분말에 관한 것이다. "건조 분말" 및 "건조 제제"라는 용어는 분말이 대기 조건에서 액체이거나 저융점 고체인 어떠한 성분(니코틴 제외)도 포함하지 않음을 의미한다. 니코틴은 운반체의 기공에 고정되어 분말은 건조한 고체의 특성을 갖게 된다.

[0093] 본 발명의 건조 제제는 또한 수용성 성분의 신속한 방출을 제공하는 것으로 밝혀졌다. 인간 자원자를 포함하는 연구에서는 향미제와 관련된 감각의 개시가 시판 건조 제제와 비교하여 본 발명의 건조 제제의 경우에 더 빠르다는 것을 발견했다. 본 발명의 건조 제제에 대한 니코틴 감각의 개시에 필요한 시간은 시판 건조 제제에 대한 것과 동일하거나 더 짧았다. 따라서 본 발명의 제제는 사용자에게 신속한 감각 경험을 생성할 수 있다.

[0094] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 습윤 분말에 관한 것이다. 습윤 분말은 대기 조건에서 액체이거나 저융점 고체인 성분(니코틴 제외)을 추가로 함유하는 본 발명의 조성물이다. 적합한 성분은 당업계에 공지되어 있으며, 글리세롤, 프로필렌 글리콜("PG", E1520), 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 알긴산나트륨(E401)을 포함한다. 상대적으로 적은 양의 그러한 성분을 첨가하면 가장 작은 입자를 서로 결합시켜 미세 입자의 형성을 최소화하는 것이 유리하다. 미세 분진은 니코틴 파우치 제조에 일반적으로 사용되는 일종의 부직포를 통과하여 이동하거나 기공을 막을 수 있다. 일반적으로, 액체 또는 저융점 고체는 분말이 형성된 후(예를 들어 더 큰 고체 덩어리를 파쇄함으로써), 선택적으로는 화학 결합 세라믹 시스템의 거친 입자가 제거된 후에 첨가된다. 당업자는 본 발명의 분말에 첨가되어야 하는 액체 또는 저융점 고체의 양을 결정할 수 있을 것이다. 적합한 양은 분말의 중량의 0.1% 내지 10%(예, 2 내지 5%) 범위일 수 있다. 제조, 취급, 운송, 분할 및/또는 가공이 용이한 분말형 물질을 생성할 수 있을 정도로 양이 충분히 낮은 것이 바람직하다.

[0095] 습윤 분말이 들어있는 파우치는 습윤 파우치라고도 지칭할 수 있다. 습윤 파우치는 일반적으로 입안에서 더 편안한 느낌을 주며 일반적으로 건조 파우치에 비해 니코틴의 초기 방출이 더 빠르다. 그러나, 본 발명의 습윤 분말도 건조 분말과 유사하게 놀라운 지속 방출 특성을 갖는다는 것을 발견했다. 즉, 습윤 분말을 함유한 파우치는 장기간에 걸쳐 니코틴(또는 이의 염)뿐만 아니라 다른 향미제도 방출할 수 있다. PG 또는 위에서 언급한 종류의 다른 습윤제의 사용은 파우치 막의 기공을 통해 통과할 수 있는 분말의 미세한 부분을 응집시킴으로써 파우치에서 물질이 원하지 않게 방출되는 것을 방지하는 데 있어서 유리하게 도움을 줄 수도 있다.

[0096] 습윤 분말은 일반적으로 반죽이나 페이스트 형태이다. 그러한 습윤 분말은 액체 또는 저융점 성분을 본 발명의 건조 분말과 간단히 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0097] 본 발명의 구강 내 제제는 또한 하나 이상의 보존제를 함유할 수 있다. 방부제로 사용될 수 있는 물질은 벤조산나트륨 및 소르빈산칼륨 뿐만 아니라 유사한 기능성을 갖는 것으로 당업계에 알려진 기타 물질을 포함한다. 보존제는 습윤한 구강 내 제제, 예를 들어 글리세롤 및/또는 프로필렌 글리콜을 함유한 것에 사용하기에 특히 적합할 수 있다.

[0098] 본 발명의 조성물은 또한 사용 전 니코틴(또는 이의 염)의 안정적인 보관을 제공한다. 본 발명의 조성물(또는 구강 내 제제)은 사용 전 깡통이나 봉지 등의 밀폐 용기에 넣어 보관하는 것이 바람직하며, 이러한 방식으로 니코틴의 심각한 손실 없이 그리고 방출 프로필의 심각한 악화 없이 몇 주 또는 몇 달 동안 지속된다. 적합한 저장 용기는 당업자에게 공지되어 있으며 임의의 통상적인 폐쇄형 용기를 포함한다. 이러한 저장 용기는 분말 또는 하나 이상의 파우치를 담을 수 있는 편리하고 휴대 가능한 시스템을 제공할 수 있다. 따라서 본 발명의 추

가 측면은 본 발명의 분말, 예를 들어 분말, 앞서 언급한 분말 중 적어도 1g 이상을 포함하는 폐쇄형 용기에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 추가 측면은 하나 이상, 바람직하게는 복수의 본 발명의 구강 내 제제(예, 니코틴 파우치)를 포함하는 폐쇄형 용기에 관한 것이다.

[0099] 본 발명의 분말 조성물은 즉각적인 방출 및 지효성 방출이 모두 가능하지만, 느린 방출 및/또는 지효성 방출을 목적으로 하는 제품(예, 구강 내 제제)에 특히 적합하다.

[0100] 니코틴의 지효성을 제공할 수 있는 구강 내 제제를 사용하면 사용자는 하루당 최소한의 제제를 사용하여 오래 지속되는 감각 경험을 얻을 수 있다. 제제가 니코틴 의존성을 치료하는 치료 방법의 일부로 사용되도록 의도된 경우, 이러한 특성은 환자의 수용 상태를 향상시키고 개인의 생활 방식에 대한 방해를 최소화한다.

[0101] 용어 "지효성(sustained-release)"은 본원에서 용어 "제어 방출"과 동의어로 사용되며, 당업자는 "지속"을 제공 및/또는 제공하도록 조정된 제제를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 니코틴의 "연장된" 방출 및/또는 “연장된” 니코틴 방출(니코틴이 현재 시판되는 파우치 제제에 비해 장기간에 걸쳐 치료 반응을 생성하거나 즐거운 경험을 제공하기에 충분히 지연된 속도로 방출됨).

[0102] 본 발명의 분말 조성물(및 이러한 분말 조성물을 함유하는구강 내제제)은 약 10분 내지 약 1시간, 잠재적으로는 더 긴 간격에 걸쳐 거의 일정한 방출 속도를 달성할 수 있다. 한 구현예에서, 조성물 및 제제는 약 10 내지 30분의 간격에 걸쳐 거의 일정한 방출 속도를 달성할 수 있다. 이는 제품에서 니코틴 방출이 지정된 시간 간격에 걸쳐 지속적으로(0이 아닌 속도로) 발생한다는 것을 의미한다. 지속적인 방출은 투여 간격 동안 평균 값으로부터 약 20%(예, 약 10%) 이상 벗어나지 않는 체액 내 정상 상태 농도를 유지할 수 있는 조성물 또는 제제로서 추가로 정의될 수 있다.

[0103] 본 발명의 분말은 입안에 유지될 때 유리하게는 높은 비율의 기공에 유지된 물질을 방출할 수 있다. 이는 분말을 장기간(예, 최소 10분 또는 바람직하게는 적어도 20분) 입에 머금고 있을 때, 화학 결합 세라믹 시스템의 기공에 저장된 니코틴의 최소 75%(예, 최소 80%, 최소 85% 또는 최소 90%)가 앞서 언급한 기공으로부터 방출되어 사용자에게 제공된다는 의미이다. 거의 완전한 방출이라는 이러한 특성을 통해 사용자는 니코틴이 체내로 얼마나 흡수되는지 더 정확하게 알 수 있으며, 이는 치료 목적으로 환자에게 투여할 때 유리할 수 있다. 본 발명의 분말이 본원에 기술된 것과 같은 니코틴 파우치에 사용되는 경우, 일단 니코틴(또는 이의 염)이 화학 결합 세라믹 시스템의 세공으로부터 방출되면 즉시 파우치에서 빠져나와 사용자에 의해 흡수될 수 있다.

[0104] 또한, 본 발명의 분말은 치료 용도에 적합한 기간 내에 본질적으로 완전한 방출을 달성할 수 있다. 실시예에서 입증된 바와 같이, 본 발명의 분말은 입안에 넣었을 때 약 20분 안에 방출성 니코틴을 거의 모두 방출할 수 있다. 니코틴 파우치의 사용자는 일반적으로 니코틴이 방출되는 동안 5분 내지 1시간 동안 개별 파우치를 입에 물고 있으며, 20 내지 30분이 가장 일반적인 기간이다. 이러한 특성은 제품이 소비되었을 때 미사용 니코틴의 낭비를 최소화하는 데 도움이 되고, 본 발명의 분말 및 앞서 언급한 분말을 함유하는 파우치를 제조하며, 특히 니코틴 대체 요법 또는 금연 보조와 같은 치료에 사용하기에 매우 적합하다.

[0105] 각각의 구강 내 제제에 의해 전달되는 니코틴의 총량은 바람직하게는 약 0.5mg 내지 약 15mg, 예를 들어 약 1mg 내지 약 10mg이다. 예를 들어, 제제는 약 1mg 내지 약 8mg, 약 1.5mg 내지 약 7.5mg, 약 2mg 내지 약 5mg, 약 2.5mg 내지 약 5mg, 약 3 내지 약 10mg, 약 3 내지 약 7.5mg 또는 약 3mg 내지 약 5mg을 전달할 수 있다. 추가 실시예에서, 구강 내 제제는 유리 니코틴 염기로서 계산된 바와 같이 약 1.5mg, 약 2mg, 약 2.5mg, 약 3mg, 약 3.5mg, 약 4mg, 약 5mg 또는 약 6mg을 함유할 수 있다. 특히 니코틴의 양은 2mg, 3mg, 4mg 또는 6mg이다. 위의 값은 니코틴이 유리 염기, 염 또는 기타 형태로 제공되는지 여부에 관계없이 각 구강 내 제제로부터 전달될 수 있는 유리 염기 형태의 니코틴 양을 나타낸다.

[0106] 본 발명의 분말은 파우치를 입안의 입술 아래에 고정하여 사용하도록 의도된 통상적인 크기의 니코틴 파우치에 사용하기에 적합하다. 일반적으로, 그러한 파우치는 직사각형이고 길이가 약 25 내지 약 35㎜이고 폭이 약 10 내지 약 15㎜이다.

[0107] 본 발명의 분말은 또한 상대적으로 농축된 형태의 니코틴을 제공할 수 있으므로, 따라서 여전히 통상적인 양의 니코틴을 함유하고 본원에 기술된 바와 같이 유리한 방출 특성을 갖는 소형 파우치의 제조를 가능하게 한다. 본 발명의 분말은 분말 그램 당 니코틴(존재하는 형태에 상관없이 유리 염기로서 계산됨) 50mg 이상(예, 60mg 이상, 70mg 이상 또는 80mg 이상)을 함유할 수 있다. 예를 들어, 12mg의 니코틴(유리 염기로서 계산됨)을 화학 결합 세라믹 시스템에 포함하여 총 질량이 0.15g을 넘지 않는 분말을 제공할 수 있다. 이 맥락에서 소형 파우치는 치수가 20㎜를 넘지 않을 수 있으며, 바람직하게는 치수가 15㎜를 넘지 않을 수 있다. 일반적으로 소형 파우

치는 직사각형이며 길이가 약 10 내지 약 15㎜이고 너비가 약 8 내지 약 10㎜이다.

[0108] 사용 전 구강 내 제제에 포함된 니코틴의 양은 사용자에게 전달하려는 니코틴의 양을 초과할 수 있다. 이는 니코틴의 일부가 화학 결합 세라믹 시스템에 갇혀서 니코틴의 완전한 방출이 사용 가능한 기간 내에 가능하지 않기 때문이다. 그러나 바람직하게는 구강 내 제제는 수용액(예, 타액)과 접촉 시 니코틴 또는 이의 염의 대부분을 방출할 수 있다. 이는 수용액과 접촉 시 구강 내 제제가 니코틴 또는 이의 염의 중량의 최소 80%(예, 최소 90%)을 방출할 수 있다는 것을 의미한다.

[0109] 언급될 수 있는 특정 분말 조성물은 다음을 포함하는 조성물을 포함한다:

[0110] 알파-인산삼칼슘, 인산사칼슘, 황산칼슘 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택된 재료로부터 형성된 고체의 다공성 화학적 결합 세라믹 시스템;

[0111] 또는 이의 염; 및

[0112] 선택적으로는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 알긴산나트륨으로 구성된 그룹에서 선택된 물질, 바람직하게는 분말의 중량의 0.1% 내지 10% 양;

[0113] 예를 들어 화학 결합 세라믹 시스템은 pH 조절제가 없는 상태에서 형성된다. 앞서 언급한 분말 조성물은 유리하게 니코틴 파우치에 포함될 수 있다.

[0114] **의료 및 오락 용도**

[0115] 본 발명의 분말은 의료 및/또는 오락 용도를 갖는다.

[0116] 분말을 입안에 넣은 후 타액과 접촉하여 습윤하게 만들 수 있다. 분말은 예를 들어 입술, 잇몸 또는 뺨과 접촉하여 입안에 배치되고 장기간 방치되는 파우치(또는 다른 구강 내 제제)에 제공될 수 있다. 일반적으로, 구강 내 제제는 5분 내지 1시간 동안 입안에 유지된다. 구강 내 제제가 니코틴의 더 느린 지효성을 제공하도록 맞춤화되면 예를 들어 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스와 같은 방출 제어제를 포함함으로써 더 긴 지속 시간이 가능하다.

[0117] 의학적 맥락에서, 본 발명의 분말은 개인이 흡연을 줄이거나 완전히 끊는 것을 돕기 위한 목적으로 니코틴 의존성(예, 니코틴 중독)의 치료에 사용될 수 있다. 따라서 본 발명의 분말은 금연을 돕는데 유용한 것으로 설명될 수 있다. 본 발명의 분말은 금연을 돕는데 특히 적합하게 만드는 여러 이점을 갖는다. 첫째, 기공 속에 저장된 니코틴을 거의 모두 배출할 수 있어 사용자나 임상의가 환자에게 니코틴이 어느 정도 투여되고 있는지 정확하게 알 수 있다. 둘째, 분말은 치료 용도에 적합한 기간, 예를 들어 20분 이내 또는 30분 이내로 본질적으로 완전한 방출을 제공한다. 이 기간은 시판 니코틴 파우치를 사용할 때 일반적으로 입에 머금고 있는 시간과 일치한다. 제품을 사용하고 나면 사용하지 않은 니코틴이 거의 없기 때문에 니코틴 낭비도 최소화된다.

[0118] 본 발명의 추가 측면에서는 니코틴 의존성(예, 니코틴 중독)을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 방법은 니코틴 의존성 증상을 앓고 있는 사람에게 본 발명의 분말을 투여하는 것을 포함한다. 유사하게, 본 발명의 분말은 니코틴 의존성의 하나 이상의 증상(니코틴 중독 또는 니코틴 금단 증상 포함)을 치료(예, 완화)하거나 금연을 돕는 방법에 있어서 유용할 수 있다. 그러한 증상은 니코틴에 대한 갈망, 분노/과민성, 불안, 우울증, 조바심, 수면 장애, 안절부절 못함, 배고픔 또는 체중 증가 및/또는 집중력 장애를 포함할 수 있다. 앞서 언급한 용도는 니코틴 대체 요법으로도 지칭될 수 있다.

[0119] 니코틴은 또한 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 우울증을 비롯한 다양한 질병과 관련된 증상을 개선하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에서는 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 우울증과 관련된 증상을 개선하는 방법이 제공되며, 여기서 이 방법은 본 발명의 제제를 앞서 언급한 증상을 앓고 있는 사람에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0120] 의심의 여지를 피하기 위하여, "치료"는 치료적 치료 뿐만 아니라 질환의 증상 치료, 예방 또는 진단도 포함한다.

[0121] 본 발명의 조성물 및 구강 내 제제는 정상적인 사용 동안 약리학적으로 유효한 양의 니코틴을 방출할 수 있다. "약리학적으로 유효한 량"이라는 용어는 단독으로 투여하든, 다른 유효 성분과 병용 투여하든 치료 대상 환자에게 원하는 치료 효과를 유도할 수 있는 니코틴 또는 이의 염의 양을 의미한다. 그러한 효과는 객관적(즉, 일부 테스트 또는 마커에 의해 측정 가능함) 또는 주관적(즉, 대상체가 효과의 징후를 나타내거나 느낌)일 수 있다.

[0122] 본 발명의 보다 바람직한 구강 내 제제는 원하는 치료적 효과를 생산하기 위해 투여 간격에 걸쳐(단위 시간당 투여 횟수에 관계없이) 충분한 투여량의 니코틴을 제공하도록 (예를 들어 본원에 기술된 바와 같이)조정될 수 있다.

[0123] 따라서 본 발명의 구강 내 제제에 사용될 수 있는 활성 성분의 양은 개별 환자 또는 치료해야 할 질환에 가장 적합한 것과 관련하여 치료 표준, 의사 또는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 이는 치료할 질환의 유형 및 중증도, 치료할 특정 환자의 연령, 체중, 성별, 신장 기능, 간 기능 및 반응에 따라 달라질 수 있다.

[0124] 의료 및 오락 목적 모두에 적합한 니코틴의 일일 복용량은 약 1 내지 약 100mg/일일 수 있다. 일반 담배는 일반적으로 약 8 내지 15mg의 니코틴을 포함한다. 한 구현예에서, 본 발명의 각각의 니코틴 파우치는 약 3 내지 약 15mg의 니코틴을 전달할 수 있다. 본원에 개시된 제품은 적어도 담배 한 개비에 해당하는 양의 니코틴을 전달할 수 있는 것이 바람직하다.

[0125] 위에서 언급한 복용량은 평균적인 사례의 예시이다; 물론, 더 높거나 더 낮은 투여량 범위가 당연한 개별 경우가 있을 수 있고, 이러한 경우는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0126] 화학 결합 세라믹 시스템의 기공으로 습기가 유입되면 내부에 함유된 니코틴(또는 이의 염)이 방출된다. 입안에서 흡수되는 부위의 구강 환경의 알칼리도가 증가할 때 구강 점막을 통해 체내로 니코틴이 흡수되는 속도와 정도는 증가하며, 알칼리성 공급원으로 작용하는 화학 결합 세라믹 운반체의 사용 또는 제제 내 pH 조절제의 포함이 이를 촉진한다. 본 발명의 어느 구현예에서, 구강 내 제제로부터 방출된 니코틴의 중량의 50% 이상이 구강 점막을 통해 흡수된다.

[0127] 니코틴은 니코틴의 향미를 가리는 데 도움이 되는 감미료 및/또는 기타 향미제와 함께 방출될 수 있으며, 동시에 니코틴 흡수로 인해 발생하는 의도된 이점이 여전히 달성되도록 보장한다.

[0128] 오락 목적으로 사용되는 경우, 분말 및 구강 내 제제는 사용자에게 즐거운 감각 경험을 제공하기에 충분한 양의 니코틴을 전달할 수 있다.

[0129] 본 발명의 분말 및 구강 내 제제는 또한 사용자의 구강 건강을 개선할 수 있다. 앞서 논의한 바와 같이, 이는 특히 화학 결합 세라믹 시스템이 칼슘을 함유하고 이 미네랄을 타액으로 방출할 수 있고(예를 들어 가용화된 칼슘 이온의 형태로) 또한 선택적으로는 수산화물 이온의 방출을 통해 사용 중인 제품 내부 및 근처의 타액의 pH를 증가시킬 수 있는 분말 및 구강 내 제제의 경우에 해당된다. 가용화된 칼슘은 치아와 뼈의 재광화를 돕고 치아 표면의 광물 성장에 기여할 수 있다. 이러한 종류의 구강 내 제제는 치아 법랑질을 복구하고 치아를 강화하는 데 있어서 잠재적인 유용성을 가지고 있다.

[0130] 본 발명의 분말 및 구강 내 제제는 니코틴의 연장된 방출을 제공한다는 이점을 가질 수 있다(예를 들어, 니코틴이 현재 시장에서 판매되는 파우치 제형과 비교하면 치료 반응을 일으키거나 연장된 기간에 걸쳐 즐거운 경험을 제공하기에 충분히 지연된 속도로 방출됨). 본 발명의 분말 및 구강 내 제제는 또한 이전 업계에 알려진 약학적 화합물보다 더 효능이 있을 수 있고/거나, 덜 독성이 있을 수 있고/거나, 더 빨리 작용할 수 있고/거나, 더 효력이 있을 수 있고/거나, 더 적은 부작용을 생성할 수 있고/거나, 더 쉽게 흡수될 수 있고/거나, 더 나은 약동학 프로필을 가질 수 있고/거나, 더 나은 생체이용률을 가질 수 있고/거나 다른 유용한 약리학적, 물리적 또는 화학적 특성을 가질 수 있다는 이점을 가질 수 있다.

[0131] 본원에 기술된 화학 결합 세라믹 시스템의 사용은 입안에 넣을 때 허용 가능한 수준의 니코틴 방출을 제공하는 동시에 예를 들어 입안에 저장된 니코틴(또는 이의 염)에 대한 노출, 예를 들어 누출을 통한 위험을 최소화하는 제품을 제공한다.

[0132] 화학 결합 세라믹 시스템은 고온 소결 없이도 쉽게 제조할 수 있으므로 향미제, 충전제 등과 같은 추가 요소를 운반체에 통합하여 원하는 감각 경험을 달성하는 데 도움을 줄 수 있다. 네트워크 구조가 형성됨에 따라 니코틴(또는 이의 염)을 운반체에 통합하는 능력은 또한 궁극적으로 사용자에게 전달되는 니코틴의 양에 대한 더 큰 제어를 허용한다.

[0133] 본원에서 "약"이라는 단어가 치수(예, 값, 온도, 압력(가해지는 힘), 상대 습도, 크기 및 중량, 입자 또는 미립자 크기, 기공 크기, 기간 등), 양(예, 입자의 상대량(예, 수 또는 백분율), 조성물의 개별 구성 성분 또는 조성물의 성분 및 니코틴 용량, 입자 수 등과 같은 절대량), 편차(상수로부터의, 분해 정도 등)와 관련하여 사용되는 경우 그러한 변수는 근사치이므로 여기에 명시된 숫자 중에서 ±10%, 예를 들어 ± 5%, 바람직하게는 ± 2%(예, ± 1%)로 달라질 수 있음이 이해될 것이다.

[0134] 본 발명은 다음 실시예에 의해 도시된다:

[0135] 도 1은 중탄산나트륨(삼각형)의 존재 및 중탄산나트륨(원)의 부재 하에 제조된 니코틴이 로딩된 분말의 방출 프로파일을 보여준다;

[0136] 도 2는 다양한 건조 조건과 중탄산나트륨의 존재 또는 부재가 성형된 정제에서 방출될 수 있는 니코틴 양에 미치는 영향을 보여준다;

[0137] 도 3a 및 3b는 시판 Zyn® Mini Dry(입자 크기 100-200㎛)와 함께 두 가지 시간 척도로 ZYN® 파우치 내에 보관된 입자 크기 100-200㎛의 분말 혼합물에 대한 니코틴 방출 프로필을 보여준다;

[0138] 도 4a 및 4b는 본 발명에 따른 세 개의 분말 혼합물에 대한 니코틴 방출(도 4a) 및 pH 측정(도 4b)을 보여준다;

[0139] 도 5a 및 5b는 본 발명의 습윤 파우치(프로필렌 글리콜 함유) 및 본 발명의 건조 파우치에 대한 니코틴 방출(도 5a) 및 pH 측정(도 5b)을 보여준다;

[0140] 도 6a 내지 6d는 33% 또는 60% RH에서 최대 34일 동안 본 발명의 건조 제제, 시판 건조 제품 및 시판 습윤 제품을 보관한 후 니코틴 방출 및 pH 결과를 보여준다;

[0141] 도 7은 니코틴이 로딩된 알칼리성 바이오세라믹에 대한 방출 프로필을 보여준다;

[0142] 도 8은 니코틴이 로딩된 알칼리성 바이오세라믹에 대한 pH 프로필을 보여준다;

[0143] 도 9는 니코틴이 로딩된 황산칼슘과 알칼리성 바이오세라믹 pH 조절제의 혼합물에 대한 니코틴 방출 프로필을 보여준다;

[0144] 도 10는 니코틴이 로딩된 황산칼슘과 알칼리성 바이오세라믹 pH 조절제의 혼합물에 대한 pH 프로필을 보여준다;

[0145] 도 11은 시판 제품과 비교하여 니코틴이 로딩된 알칼리성 바이오세라믹에 대한 방출 프로필을 보여준다;

[0146] 도 12은 시판 제품과 비교하여 니코틴이 로딩된 알칼리성 바이오세라믹에 대한 pH 프로필을 보여준다;

[0147] 도 13은 시간 경과에 따른 다양한 양의 니코틴이 로딩된 황산칼슘 바이오세라믹으로부터의 니코틴의 용해(중량 기준)를 보여준다;

[0148] 도 14은 시간 경과에 따른 다양한 양의 니코틴이 로딩된 황산칼슘 바이오세라믹으로부터의 니코틴의 용해(퍼센트 기준)를 보여준다;

[0149] 도 15는 20분의 사용 동안 다양한 제품에서 방출되는 니코틴 백분율을 보여준다.

[0150] **실시예**

[0151] 실시예 1 - 로딩 중 니코틴에 대한 중탄산나트륨과 탄산나트륨의 영향

[0152] *재료*

[0153] 사용된 니코틴 염은 USP 등급 니코틴 중주석산염 이수화물이었다. 사용된 pH 조절제는 표준 식품 등급 중탄산나트륨(본원에서는 E500으로 지칭됨)이었다. BP, DAB 등급 황산칼슘 반수화물이 사용되어 화학 결합 세라믹 시스템을 형성했다.

[0154] *방법*

[0155] (i)E500 제외:

[0156] BP, DAB 등급 황산칼슘 반수화물 12.4954g 및 니코틴 중주석산염 이수화물 0.5252g이 Turbula® 혼합기를 사용하여 46rpm에서 10분 동안 건식으로 혼합되었다. 다음 단계로 물 10.0g을 첨가하고_주걱을 이용하여 손으로 혼합하여 페이스트를 형성하였다. 페이스트를 대략 11 x 13 cm 및 2 mm 두께의 직사각형 판에 주조했다. 플레이트를 35℃및 ~95% 습도에서 약 1시간 동안 경화되도록 방치한 후, 경화된 페이스트를 파쇄 및 체가름하기 전 약 18시간 동안 상온에서 건조되도록 방치했다. 건조된 플레이트를 숟가락, 막자 및 막자사발을 사용하여 손으로 파쇄하고 Retsch® AS 200 Basic 분쇄기 스택을 사용하여 체가름하여 100㎛ 내지 500㎛ 범위의 입자 크기 분획을 얻었다.

[0157] (ii)E500 사용:

[0158] 니코틴 중주석산염 이수화물 0.5258g 및 E500 0.5249g이 물 10mL와 혼합되었다. 다음 단계로, 액체를 황산칼슘 반수화물 BP, DAB 등급 12.5064g에 첨가하고 주걱을 이용하여 손으로 혼합하고 페이스트를 형성했다. 페이스트를 대략 11 x 13 cm 및 2 mm 두께의 직사각형 판에 주조했다. 플레이트를 30℃ 및 ~95% 습도에서 하룻밤 동안 경화되도록 방치한 후, 경화된 페이스트를 파쇄 및 체가름하기 전 약 18시간 동안 상온에서 건조되도록 방치했다. 건조된 플레이트를 숟가락, 막자 및 막자사발을 사용하여 손으로 파쇄하고 Retsch® AS 200 Basic 시브 쉐이커 스택을 사용하여 체가름하여 입자 크기 분획을 얻었다.

[0159] *분석*

[0160] 모든 파쇄된 분말을 습식 스너프의 가정 제조용으로 시판되는 "스너프" 파우치에 넣었다. 파우치는 부직포 셀룰로스로 조제되며 약한 열을 사용하여 용접될 수 있다.

[0161] 소형 용기를 사용하여 USP 711 장치 2에 따라 설정된 용해 테스트를 사용하여 추출 실험이 수행되었다. 즉, 샘플을 50rpm의 교반 패들을 사용하여 37℃에서 pH 6.8 인산염 완충액 100ml에 넣었다. 그런 다음 분석을 위해 다양한 시점에서 1ml 샘플이 채취되었다. 용해된 니코틴의 양은 HPLC 시스템을 사용하여 결정되었다.

[0162] *결과 및 결론*

[0163] 페이스트 제조 중 E500이 없는 경우, 분말에 존재하는 추출 가능한 니코틴 양은 로딩된 니코틴 양의 70%였다. 로딩 중에 E500이 존재할 때, 분말에 존재하는 추출 가능한 니코틴 양은 로딩된 니코틴 양의 25-30%였다. 결과는 도 1에 제시되어 있다.

[0164] 페이스트 제조 중에 중탄산나트륨을 첨가하면 샘플에서 추출할 수 있는 니코틴 양이 크게 감소했다.

[0165] 또한 위의 방법(i)에 따라 파쇄된 분말을 생산한 다음 방법(ii)에서 사용한 양에 해당하는 양의 중탄산나트륨과 혼합하는 유사한 실험도 수행되었다. 이 혼합물도 또한 "스너프" 파우치에 넣었다. 위의 방법을 사용하여 니코틴 방출 분석이 평가되었고 방출 프로필은 방법(i)에 의해 제조되고 중탄산나트륨과 혼합하지 않은 분말에서 관찰된 것과 일치하는 것으로 나타났다. 이는 중탄산나트륨이 황산칼슘 반수화물 수성 페이스트를 경화하는 단계에서 중탄산나트륨이 존재할 때만 최종 분말의 니코틴 방출 프로필에 영향을 미쳤다는 것을 확인한다.

[0166] 또한 중탄산나트륨 대신 탄산나트륨을 사용하여 유사한 실험이 추가로 수행되었다. 이 실험의 결과는 물, 니코틴 중주석산염 이수화물, 황산칼슘 반수화물을 포함하는 혼합물에 탄산나트륨을 첨가하면 완성된 분말의 니코틴 함량도 낮아진다는 것을 보여주었다.

[0167] 실시예 2

[0168] 이 실험은 실시예 1에서 관찰된 니코틴 손실의 메커니즘을 더 탐구하기 위해 수행되었다.

[0169] *방법*

[0170] BP 및 DAB 등급 황산칼슘 반수화물과 USP 등급 니코틴 중주석산염 이수화물 형태의 니코틴을 사용하여 형성된 샘플은 실시예 1에 설명된 방법에 따라 준비되었다. 샘플의 절반은 중탄산나트륨을 포함하고 절반은 포함하지 않았다.

[0171] 실시예 1과 달리, 페이스트는 빈 정제 블리스터를 사용하여 정제로 성형된 다음 아래에 설명된 다른 조건에서 (파쇄하고 체가름한 판을 주조하는 대신) 경화되었다.

[0172] 두 가지 경화 조건이 사용되었다:

[0173] "지퍼(Zip)": 성형된 페이스트는 블리스터보다 훨씬 크지 않은 기밀 지퍼백에 넣어 ~24℃의 상온에서 보관했다.

[0174] 100% RH: 플레이트를 일정 기간 동안 약 100% 상대 습도 및 30℃에서 보관한 다음 분석 전에 상온에서 "건조"했다.

[0175] *분석*

[0176] 분석은 성형된 정제를 추출하여 수행되었다. 각 정제를 증류수 15mL와 함께 50mL Falcon 튜브에 넣었다. 튜브는 약 1시간 동안 진동 테이블 위에 올려놓은 후 추출물을 UV-분광 광도계 시스템(VWR UV-3100PC)을 사용하여 파장 260nm에서 분석되었다. 니코틴 베이스가 포함된 정의된 용액을 사용하여 표준 곡선이 얻어졌다.

[0177] *결과*

[0178] 결과는 도 2에 제시되어 있다. 페이스트를 제조하는 동안 제제에 중탄산나트륨(E500)을 첨가하면 추출 가능한 니코틴의 양이 크게 감소한다. 습하고 따뜻한 환경에서 재료를 굳히고 경화시키면 추출 가능한 니코틴의 양이 크게 감소한다.

[0179] 결과는 pH 조절제의 첨가가 화학 결합 세라믹 시스템이 경화되고, 파쇄되고 체가름된 후 건조 성분을 혼합하여 이루어지거나 다른 방식으로 제제로 포함되어야 한다는 것을 보여준다.

[0180] 실시예 3 - 시판 제품과의 비교

[0181] *방법*

[0182] BP 및 DAB 등급 황산칼슘 반수화물과 USP 등급 니코틴 중주석산염 이수화물 형태의 니코틴을 사용하여 형성된 샘플은 실시예 1에 설명된 방법에 따라 준비 및 분석되었다. 건조된 플레이트를 숟가락, 막자 및 막자사발을 사용하여 손으로 파쇄하고 Retsch® AS 200 Basic 시브 쉐이커 스택을 사용하여 체가름하여 입자 크기 분획을 얻었다. 이 실시예에서는 100 - 200㎛ 크기 분획만 사용되었다. 입자를 비우고 세척한 "Zyn®" 파우치에 넣었다. 그런 다음 파우치는 열을 사용하여 다시 밀봉되었다.

[0183] 테스트한 시판 제품은 잘 알려진 스웨덴 건조 제품인 Zyn® Mini Dry로 편의점에서 구매했다. Zyn® 제품의 경우 열 개의 파우치를 잘라서 열고 내부의 분말을 꺼내어 위의 예와 같이 체가름했다. 100 - 200㎛ 분획이 선택되어 다시 파우치에 넣고 밀봉되었다.

[0184] 니코틴 방출 분석은 실시예 1에 설명된 대로 수행되었다.

[0185] *결과*

[0186] 황산칼슘으로 형성된 화학 결합 세라믹 시스템에 니코틴을 포함하면 시판 Zyn® Mini Dry 제품과 비교하여 동일한 수준으로 니코틴 방출이 연장되는 것으로 나타났다. 결과는 도 3a 및 3b에 제시되어 있다. 비교를 위해 Y축의 척도는 정규화되었으며, 이는 각 곡선에 대해 측정된 마지막 시점에서 추출된 양이 100%로 설정되었음을 의미한다.

[0187] 실시예 4 - 시판 제품과의 pH 비교

[0188] *방법*

[0189] BP 및 DAB 등급 황산칼슘 반수화물(CaSH)과 USP 등급 니코틴 중주석산염 이수화물 형태의 니코틴을 사용하여 형성된 샘플은 다음에 따라 준비되었다:

[0190] CaSH 23.1186g이 Al-포일 시트 위에 계량되었다. 니코틴 중주석산염 이수화물 2.4886g을 비커에 담아 증류수 10g에 용해시켰다. 니코틴-수용액을 분말에 첨가하고 혼합물에 첨가된 증류수 8g으로 비커를 헹구었다. 혼합물을 약 1분 동안 손으로 교반한 후 시트 위에 고르게 펴 발랐다. 재료는 상온에서 48시간 동안 경화 및 건조되도록 방치되었다. 그 후 막자와 막자사발을 사용하여 재료를 파쇄하고 최종적으로 Retsch® AS 200 Basic 시브 쉐이커 스택으로 체가름하여 50 - 500㎛ 범위의 입자를 얻었다. 니코틴 함량을 확인하기 위해 분광광도계를 사용하여 분말을 테스트했다.

[0191] 생성된 분말 300mg은 Ph. Eur 등급 3.62 중량% 무수 탄산나트륨과 혼합하여 부직포 셀룰로스로 만든 파우치에 밀봉되었다. 그런 다음 증류수에 담긴 파우치에 의해 생성된 pH가 측정되고 일곱 가지 다른 시판 제품(Nils Cortado, ZYN® Cool Mint Slim, VOLT® Spearmint Breeze, ON!® Berry, Nordic Spirit® Elderflower, Lyft® Ice Cool, 및 ZYN® Cool Mint Mini Dry)에 대해 얻어진 pH와 비교하였다.

[0192] *분석*

[0193] 니코틴 분석:

[0194] 분말 300mg을 증류수 100mL에 희석하고 약 1분간 흔들어 주었다. 그런 다음 희석액은 UV-분광 광도계 시스템(VWR UV-3100PC)에서 파장 260nm에서 분석되었다.

[0195] pH 분석:

[0196] pH 측정은 Mettler Toledo® InLab Expert Pro 전극이 있는 보정된 Mettler Toledo® Seven 컴팩트 pH/Ion S220 시스템을 사용하여 수행되었다. 각 파우치를 25mL의 증류수를 담은 비커에 넣고 자석과 자석 교반기를 사용하여 30분간 교반했다. 30분 후 자석과 파우치를 제거하고 pH를 측정했다.

[0197] *결과*

[0198] 니코틴 분석:

[0199] 첨가된 니코틴이 샘플에서 100% 회수되었다

[0200] pH 분석:

[0201] pH 결과는 아래 표 1에서 요약된다.

표 1

[0202] pH 결과

생성물	**pH**
화학 결합 세라믹	8.418
Nils Cortado	8.268
ZYN® Cool Mint Slim	7.425
VOLT® Spearmint Breeze	8.687
ON!® Berry	8.442
Nordic Spirit® Elderflower	8.930
Lyft® Ice Cool	8.528
ZYN® Cool Mint Mini Dry	8.726

[0203] Nils Cortado는 대나무 섬유와 미결정 셀룰로스(MCC)를 충전제로 함유한다. Zyn® cool mint Slim은 MCC와 식물섬유를 충전제로 사용한다. Volt®는 MCC를 충전제로 사용한다. On!®는 MCC와 말티톨(Maltitol)을 충전제로 사용한다. Nordic Spirit®는 니코틴이 함유된 껌 베이스인 폴리아크릴렉스(Poliacrilex)를 사용한다. Lyft®는 MCC를 충전제로 사용한다.

[0204] 화학 결합 세라믹 시스템의 pH는 시판 제품과 일치한다는 결론을 내릴 수 있다.

[0205] 실시예 5 - 니코틴 파우치용 로딩 분말

[0206] 다음은 본 발명의 방법에 따라 제조된 니코틴이 로딩된 분말을 함유하는 대표적인 경구 제제를 도시한다.

표 2

[0207] 구강 내 제제

성분	**정량(%w/w)**
니코틴이 로딩된 베이스 분말	91.9
수크랄로스	0.1
탄산나트륨	3.2
염화나트륨	1.8
NP Ice Cool(향미제)	3.0

[0208] *방법*

[0209] 니코틴이 로딩된 베이스 분말은 다음 방법에 따라 BP 및 DAB 등급 황산칼슘 반수화물(CaSH) 및 USP 등급 니코틴 중주석산염 이수화물 형태의 니코틴을 사용하여 준비되었다:

[0210] 니코틴 중주석산염 170.4g을 가정용 블렌더에서 탈이온수 1215.7g에 용해시켰다. CaSH 1519.6g을 나누어 첨가하였다. 혼합물은 블렌더의 중간 속도를 사용하여 약 3분 동안 블렌딩되었다. 그 후 혼합물을 금속 벽이 있는 실

리콘 캔버스에 붓고 굳도록 방치하여 대략 10㎜ 두께의 판을 만들었다. 그런 다음 플레이트를 구멍이 있는 금속 플레이트 위에 놓고 대략 24시간 동안 상온에서 건조되도록 방치했다. 그런 다음 주조된 판을 막자와 막자사발을 사용하여 더 작은 조각으로 부수고 마지막으로 가정용 블렌더에서 분쇄했다. 그런 다음 생성된 분말을 50 - 500㎛ 범위의 입자를 얻도록 Retsch® AS 200 Basic 시브 쉐이커 스택으로 체가름했다. 그런 다음 생성된 분말("니코틴이 로딩된 베이스 분말")은 위의 표 2에 따라 나머지 성분과 혼합되었다. 혼합은 뚜껑이 있는 유리 용기 내부로 성분의 무게를 재고 WAB Turbula® 혼합기에서 60rpm으로 1시간 동안 혼합하여 수행되었다. 혼합 후, 분말 혼합물의 일부는 파우치 기계를 사용하여 세 개의 별도 부직포 파우치에 충전되고 밀봉되었다. 한 파우치에 분말이 약 0.3g 충전되었다.

[0211] *분석*

[0212] 파우치를 탈이온수 50mL를 담은 비커의 철선 "케이지"에 매달았다. 자석 교반기 위에 즉시 놓은 비커에 자석이 추가되었다.

[0213] *pH*

[0214] pH 측정은 Mettler Toledo® InLab Expert Pro 전극이 있는 보정된 Mettler Toledo® Seven 컴팩트 pH/Ion S220 시스템을 사용하여 수행되었다. pH 측정기는 자동 측정으로 설정되었으며 pH는 1분마다 측정되었다.

[0215] *니코틴 방출*

[0216] 샘플은 피펫을 사용하여 수동으로 채취한 후 UV-분광 광도계(VWR UV-3100PC)를 사용하여 파장 260nm에서 분석되었다. 니코틴 베이스가 포함된 정의된 용액을 사용하여 표준 곡선이 얻어졌다.

[0217] *결과*

[0218] 니코틴 방출 및 pH 측정의 결과 곡선은 세 개 파우치 각각에 대해 도 4a 및 4b에서 확인할 수 있다.

[0219] 실시예 6 - 습윤 니코틴 파우치

[0220] 실시예 5의 분말 제제를 17 중량% 프로필렌 글리콜(PG)과 혼합하여 습윤 제제가 생성되었다. 실시예 5의 분말 0.6g은 비커에서 주걱을 사용하여 PG 0.1g과 혼합되었다. 생성된 혼합물은 시중의 습윤 제품 제품과 유사한 질감과 농도를 가졌다.

[0221] *분석*

[0222] 니코틴 방출 및 pH는 실시예 5의 방법에 따라 테스트되었다.

[0223] *결과*

[0224] 니코틴 방출 및 pH에 대한 결과는 이 "습윤" 제제를 실시예 5의 건조 제제와 비교하는 도 5a 및 5b에 제시되어 있다. 데이터는 니코틴 방출 속도가 건조 제제와 습윤 제제 모두에 대해 유사함을 보여주며, 이는 건조 제제와 습윤 제제 모두 의미 있는 기간에 걸쳐 니코틴의 지속적인 방출을 제공할 수 있음을 확인한다.

[0225] 실시예 7 - 맛 평가

[0226] 니코틴 파우치 사용자(n=4)를 대상으로 소규모 주관적 평가를 수행했다. 각 사용자에게는 실시예 5에 따라 제조된 파우치가 들어 있는 캔과 두 가지 다른 향미, 즉 시트러스 향과 민트 향(분말 1 및 분말 2)이 다음과 같이 제공되었다:

[0227]

성분	정량(%w/w)	
	분말 1(시트러스)	분말 2(민트)
니코틴이 로딩된 베이스 분말	91.9	91.9
수크랄로스	0.1	0.1
탄산나트륨	3.2	3.2
염화나트륨	1.8	1.8
NP Ice Cool(향미제)	-	3.0
시트러스(향미제)	3.0	-

[0228] 각 대상체에게는 건식 한 캔과 비교를 위해 민트 향의 습식 시판 경쟁 제품(각각 Zyn® Mini dry 및 Zyn® Slim) 한 캔이 제공되었다. 대상체들은 캔의 냄새, 니코틴 개시 속도, 니코틴 방출 지속 시간, 향미제 개시 속도 및 향미제 방출 지속 시간을 평가하도록 요청받았다.

[0229] 시판 건조 제품과 습윤 제품을 비교한 결과가 주어졌다

[0230] 1. 캔을 열 때 냄새:

[0231] 분말 1과 2는 시판 건조 제품에 비해 향이 더 좋고 향이 더 풍부하며 시판 습윤 제품과 비슷하다.

[0232] 2. 니코틴 개시:

[0233] 시판 습윤 제품에서 니코틴 개시가 가장 빨랐다. 분말 1과 2는 시판 건조 제품과 동등하거나 그 속도가 더 빨랐다.

[0234] 3. 니코틴 방출 지속 시간:

[0235] 분말 1과 2는 시판 건조 제품보다 니코틴 방출이 훨씬 길었고, 시판 습윤 제품 제품보다 니코틴 방출이 더 길었다.

[0236] 4. 향미제 개시:

[0237] 분말 1과 2의 향미가 느껴질 수 있었고 시판 건조 제품보다 훨씬 빠르게 완전히 전개되었다. 시판 습윤 제품 제품의 성능은 시판 건조 제품과 분말 1과 2 사이의 어딘가에 있었다.

[0238] 5. 향미 지속 시간

[0239] 향미제 방출 지속 시간은 시판 건조 제품과 습윤 제품보다 분말 1과 2의 경우가 훨씬 길었다. 시판 습윤 제품은 건조 제품보다 향미제 지속 시간이 더 길었다. 분말 1과 2는 니코틴이 방출된 지 오랜 후인 최소 45 내지 60분 동안 향미제를 방출했다. 한 대상체는 분말 1이 담긴 파우치를 세 시간 동안 입에 머금고 있었는데도 파우치에서 여전히 좋은 향미를 느꼈다. 시판 건조 제품은 일반적으로 10분 이내에 모든 향미가 사라졌고, 시판 습윤 제품은 15 내지 20분 이내에 모든 향미가 사라졌다.

[0240] 실시예 8 - 보관 안정성

[0241] 습한 조건 하에서 본 발명의 제제의 안정성을 다음 방법을 사용하여 분석하였다.

[0242] *테스트 재료*

[0243] 본 발명의 테스트 제제("바이오세라믹 분말"로 지칭됨)를 실시예 5의 방법에 따라 제조하였다. 비교를 위해 시판 건조 및 습윤 제제를 사용했다. 제제는 보관용 분말 형태로 제공되었으며, 보관 전 부직포 셀룰로스로 만들어진 파우치에 밀봉되었다.

[0244] *보관 조건*

[0245] 밀봉된 파우치는 다음 조건에 따라 보관되었다:

[0246] 테스트 지속 시간: 34일.

[0247] 용기(vessel)/용기(container): 뚜껑이 없는 열린 파우치 캔. 캔은 습도가 다른 더 큰 밀봉 플라스틱 용기에 담

졌다.

[0248] 온도: 상온. 일반적으로 20℃ 내지 23℃로 다양한다.

[0249] 습도: 33% 및 60% RH 두 가지 다른 수준의 상대 습도("RH")가 사용되었다. RH는 Greenspan L.,*Journal of Research of the National Bureau of Standards*, 81A권, No. 1, 1977, 89-96에 설명된 대로 플라스틱 용기의 바닥에 다른 염이 있는 식염수를 포화시켜 제어되었다.

[0250] *분석*

[0251] 보관 전후의 니코틴 함량 분석은 실시예 5의 UV-분광광도법을 이용하여 이루어졌다. pH 측정은 실시예 5의 방법을 이용하여 이루어졌다.

[0252] *결과:*

[0253] 33% 및 60% RH에 대한 니코틴 방출 및 pH 결과는 도 6a에서 6d에 제시되어 있다. 이들 도면에서 "바이오세라믹 분말"은 본 발명의 테스트 제제를 함유하는 파우치에 대한 테스트 결과를 지칭한다. 결과는 4주의 보관 이후 본 발명의 제제를 함유한 니코틴 파우치로부터 방출 가능한 니코틴 함량이 높았음을 보여준다. 이는 본 발명의 제제가 시판 건조 제품만큼 우수하고 시판 습윤 제품보다 우수한(테스트된 조건 하의 니코틴 방출 측면에서) 저장 안정성 특성을 가짐을 나타낸다.

[0254] 실시예 9 - 운반체 및 pH 조절제로서의 알칼리성 바이오세라믹

[0255] *재료*

[0256] USP 등급 니코틴 중주석산염 이수화물

[0257] 탈이온수

[0258] (CS)규산칼슘분말(CaO/SiO2=1/1)

[0259] (PC)포틀랜드 시멘트

[0260] (TTCP)인산사칼슘

[0261] *방법*

[0262] 니코틴 중주석산염 이수화물 염을 탈이온수에 용해시켜 니코틴 농도가 60mg/ml인 용액을 생성했다.

[0263] CS 1g을 비커에 넣었다. 니코틴 용액 0.4ml를 첨가하고 주걱으로 1분간 교반하였다. 혼합물을 5분 동안 방치한 다음 알루미늄 포일로 옮기고 상온에서 1시간 동안 "건조"되도록 방치했다. 그 후, 굳은 시멘트를 막자와 막자 사발을 사용하여 파쇄했다. 생성된 분말 0.3g을 표준 크기의 부직포 재질의 파우치에 넣어 분석하였다.

[0264] 포틀랜드 시멘트 제품의 경우 CS 대신 PC를 사용하여 CS와 동일한 방법으로 샘플을 제작하였다.

[0265] w/c(물:시멘트) 비율을 0.4에서 0.6으로 변경한 것을 제외하고는 CS 제품과 동일한 방법으로 TTCP 제품을 제조하였다. 따라서 니코틴 용액을 더 많은 탈이온수로 희석하여 혼합 시멘트에 동일한 양의 니코틴을 제공했다.

[0266] *분석*

[0267] 파우치들을 탈이온수 50mL를 담은 비커의 철선 "케이지"에 매달았다. 자석 교반기 위에 즉시 놓은 비커에 자석이 추가되었다.

[0268] *pH*

[0269] pH 측정은 Mettler Toledo InLab Expert Pro 전극이 있는 보정된 Mettler Toledo® Seven 컴팩트 pH/Ion S220 시스템을 사용하여 수행되었다. pH 측정기는 자동 측정으로 설정되었으며 pH는 1분마다 측정되었다.

[0270] *니코틴 방출*

[0271] 샘플은 피펫을 사용하여 수동으로 채취한 후 UV-분광 광도계(VWR UV-3100PC)를 사용하여 파장 260nm에서 분석되었다. 니코틴 베이스가 포함된 정의된 용액을 사용하여 표준 곡선이 얻어졌다.

[0272] *결과*

[0273] 니코틴 방출 및 pH 측정의 결과 곡선은 세 개 분말에 대해 도 7 및 8에서 각각 볼 수 있다.

[0274] 실시예 10 - 다양한 운반체 및 pH 조절제

[0275] 이 실시예에서는 황산칼슘 기반 니코틴 분말에 첨가된 pH 조절제로서 규산칼슘, 포틀랜드 시멘트 및 탄산나트륨을 사용하여 도시한다.

[0276] *재료*

[0277] USP 등급 니코틴 중주석산염 이수화물

[0278] 탈이온수

[0279] (CSH)BP, DAB 등급 황산칼슘 반수화물

[0280] (CS)규산칼슘분말(CaO/SiO2=1/1)

[0281] (PC)포틀랜드 시멘트

[0282] (SC)탄산나트륨

[0283] *방법*

[0284] 니코틴이 로딩된 베이스 분말은 다음 방법에 따라 BP 및 DAB 등급 황산칼슘 반수화물(CaSH) 및 USP 등급 니코틴 중주석산염 이수화물 형태의 니코틴을 사용하여 준비되었다:

[0285] 니코틴 중주석산염 170.4g을 가정용 블렌더에서 탈이온수 1215.7g에 용해시켰다. CaSH 1519.6g을 나누어 첨가하였다. 혼합물은 블렌더의 중간 속도를 사용하여 약 3분 동안 블렌딩되었다. 그 후 혼합물을 금속 벽이 있는 실리콘 캔버스에 붓고 균도록 방치하여 대략 10mm 두께의 판을 만들었다. 그런 다음 플레이트를 구멍이 있는 금속 플레이트 위에 놓고 대략 24시간 동안 상온에서 건조되도록 방치했다. 그런 다음 주조된 판을 막자와 막자사발을 사용하여 더 작은 조각으로 부수고 마지막으로 가정용 블렌더에서 분쇄했다. 그런 다음 생성된 분말을 50 - 500㎛ 범위의 입자를 얻도록 Retsch® AS 200 Basic 시브 쉐이커 스택으로 체가름했다. 그런 다음 생성된 분말("니코틴이 로딩된 베이스 분말")은 CS 및 PC와 각각 혼합되어 두 가지 다른 분말을 생성했다. 또한, 한 분말은 사용된 알칼리제가 표준 시약 탄산나트륨인 분말 3인 경우에 제조되었다.

[0286] 분말 1: 니코틴이 함유된 베이스 분말 1g을 5 중량% CS와 혼합

[0287] 분말 2: 니코틴이 함유된 베이스 분말 1g을 3.5 중량% PC와 혼합

[0288] 분말 3: 니코틴이 함유된 베이스 분말 1g을 3.5 중량% SC와 혼합

[0289] 분말은 비커에 있는 주걱을 사용하여 손으로 혼합되어 균질한 혼합물을 만들었다. 생성된 분말 0.3g을 각각 표준 크기의 부직포 재질의 파우치에 넣어 분석하였다.

[0290] *분석*

[0291] pH 및 니코틴 방출은 실시예 9에 설명된 방법에 따라 수행되었다.

[0292] *결과*

[0293] 니코틴 방출 및 pH 프로필의 결과 곡선은 도 9 및 10에서 각각 볼 수 있다.

[0294] 실시예 11 - 니코틴 방출 및 pH 프로필 비교

[0295] 실시예 9의 분말의 pH 전개 및 니코틴 방출을 시판 제품인 Zyn® Mini Dry의 pH 전개와 비교했다.

[0296] *방법*

[0297] 실시예 9와 동일한 방법으로 실시예 9의 분말 1, 2, 3을 0.3g씩 담은 파우치를 제조하였다. 시판 제품은 시판 포장에서 직접 사용되었다.

[0298] *분석*

[0299] pH 분석 및 니코틴 방출에 대해 실시예 9와 동일한 방법이 사용되었다.

[0300] *결과*

[0301] 결과는 도 11 및 12에 제시되어 있다.

[0302] 실시예 12 - 습윤 제제

[0303] 시판 습윤(Zyn® Slim) 제품과 질감, 농도, 촉촉함이 유사한 습윤 제제가 제조된다.

[0304] 실시예 9의 분말이 비커에서 주걱을 사용하여 10, 15 및 20 중량% 프로필렌 글리콜(PG)과 혼합되었다. 생성된 혼합물은 모두 시판 습윤 제품과 비슷한 질감, 농도 및 촉촉함을 가지고 있지만 촉촉함과 응집력의 정도 측면에서는 차이가 있다. 부직포를 이용하여 각 혼합물을 0.3g씩 담은 파우치가 준비된다.

[0305] *분석*

[0306] pH 분석 및 니코틴 방출에 대해 실시예 9와 동일한 방법이 사용된다.

[0307] *결과*

[0308] pH 및 니코틴 방출은 실시예 9에서 테스트한 건조 분말과 유사할 것으로 예상된다.

[0309] 실시예 13 - 사용자 경험의 평가

[0310] 니코틴 파우치 사용자(n=10)를 대상으로 소규모 주관적 평가가 수행된다. 각 사용자에게는 실시예 9에 따라 제조된 두 가지 다른 향미, 시트러스 향 한 가지와 민트 향 한 가지의 파우치가 들어있는 캔이 제공된다. 실시예 9의 CS 및 PC 분말만을 테스트하여 네 개의 테스트 분말(분말 1-4)을 얻었다. 향미제 액체 3 중량%를 분말의 나머지 성분으로 손으로 혼합하여 분말에 향미제를 첨가한다. 각 대상체에게는 또한 비교를 위해 건식(Zyn® Mini Dry) 한 캔과 민트 향이 나는 습식(Zyn® Slim) 시판 경쟁 제품 한 캔도 제공된다. 대상체들은 캔의 냄새, 니코틴 개시 속도, 니코틴 방출 지속 시간, 향미제 개시 속도 및 향미제 방출 지속 시간을 평가하도록 요청받는다.

[0311] 분말 1-4는 시판 제품에 비해 개선되거나 비슷한 성능을 가질 것으로 예상된다.

[0312] 실시예 14 - 저장 안정성

[0313] 습한 조건 하에서 테스트 재료의 안정성이 다음 방법을 사용하여 분석된다.

[0314] *테스트 재료*

[0315] 실시예 9에 따라 제조된 분말이 테스트 제제로서 사용된다. 비교를 위해 시판 건조 및 습윤 제제가 사용된다. 제제는 보관용 분말 형태로 제공되며, 보관 전 부직포 셀룰로스로 만들어진 파우치에 밀봉된다.

[0316] *보관 조건*

[0317] 밀봉된 파우치는 다음 조건에 따라 보관된다:

[0318] 테스트 기간: 최소 4주, 선택적으로는 더 길 수 있다.

[0319] 용기(vessel)/용기(container): 뚜껑이 없는 열린 파우치 캔. 캔은 습도가 다른 더 큰 밀봉 플라스틱 용기에 담겼다.

[0320] 온도: 상온. 일반적으로 20℃ 내지 23℃로 다양한다.

[0321] 습도: 33% 및 60% RH 두 가지 다른 수준의 상대 습도("RH")가 사용된다. RH는 Greenspan L.,*Journal of Research of the National Bureau of Standards*, 81A권, No. 1, 1977, 89-96에 설명된 대로 플라스틱 용기의 바닥에 다른 염이 있는 식염수를 포화시켜 제어된다.

[0322] *분석*

[0323] 보관 전후의 니코틴 함량 분석은 실시예 9의 UV-분광광도법을 이용하여 이루어진다. pH 측정은 실시예 9의 방법을 이용하여 이루어진다.

[0324] 실시예 15 - 로딩 증가

[0325] *재료*

[0326] USP 등급 니코틴 중주석산염 이수화물

[0327] 탈이온수

[0328] (CSH)BP, DAB 등급 황산칼슘 반수화물

[0329] *샘플 제조*

[0330] 다양한 농도의 니코틴을 함유한 바이오세라믹 분말은 다음 방법을 사용하여 제조되었다.

[0331] 니코틴 중주석산염 이수화물을 물에 용해시켰다. 황산칼슘 반수화물을 비커에 넣었다. 물 - 니코틴 염 용액을 황산칼슘 반수화물에 첨가하고 균질한 페이스트가 될 때까지 수동으로 교반했다. 페이스트를 Al-포일 시트에 붓고 약 10분 동안 방치했다. 그 후, 경화된 재료를 대류 오븐 내 24℃에서 대략 24시간 동안 건조시켰다. 그런 다음에는, 경화된 물질을 막자와 막자사발을 사용하여 수동으로 파쇄한 후 파쇄된 물질을 체가름하여 50 - 500 μm 입자 크기 범위의 분말을 얻었다.

[0332] 첨가된 니코틴 염의 양을 변화시킴으로써 세 가지 다른 농도에 도달했다. 분말에서 측정된 니코틴 농도는 다음과 같다:

[0333] 분말 1: 분말 그램당 니코틴 10mg(유리 염기 니코틴으로서 계산됨)

[0334] 분말 1: 분말 그램당 니코틴 25 mg(유리 염기 니코틴으로서 계산됨)

[0335] 분말 1: 분말 그램당 니코틴 83 mg(유리 염기 니코틴으로서 계산됨)

[0336] *분석*

[0337] 분석 전 열 밀봉 부직포 소재의 파우치가 표준 사이즈로 제작되었다. 앞서 언급한 분말 약 0.15g을 정확하게 계량하여 각 파우치에 넣었다. 그런 다음 파우치는 열 용접기를 사용하여 밀봉되었다. 니코틴 방출을 측정하기 위해 각 파우치를 금속 그물 케이지의 교반기 자석이 들어 있는 유리 비커에 담긴 증류수 100ml에 매달았다. 비커를 360rpm의 교반기 속도로 자석 교반기 위에 놓았다. 피펫을 사용하여 분석을 위해 다양한 시점에서 샘플을 꺼내어 밀봉 가능한 바이알에 넣었다. 이어서 UV-분광 광도계 시스템(VWR UV-3100PC)을 사용하여 파장 260nm에서 분석물의 흡광도가 측정되었다. 각 분석물의 흡광도는 검량선과 각 파우치의 알려진 분말 중량을 사용하여 니코틴 농도로서 계산되었다. 각 니코틴 농도에 대해 세 개의 샘플이 측정되었다.

[0338] *결과*

[0339] 결과 용해 곡선이 도 13 및 14에 제시되어 있다. 니코틴 농도가 10 내지 83mg/g 사이인 분말을 제조하는 것이 가능했다. 30분 후에 용해 테스트에서 대략 100%의 니코틴이 회수될 수 있었고, 모든 농도에서 20분 후에 방출된 니코틴의 평균 비율은 87%였다.

[0340] 실시예 16 -인체 사용 후 니코틴 파우치 내 니코틴 농도

[0341] 니코틴이 로딩된 바이오세라믹(화학 결합 세라믹) 분말을 함유한 파우치를 생산하고 시중에서 판매되는 니코틴 파우치와 비교하여 인간의 사용 20분 후 남은 니코틴의 양을 평가했다.

[0342] *재료*

[0343] USP 등급 니코틴 중주석산염 이수화물

[0344] 증류수

[0345] (CSH)BP, DAB 등급 황산칼슘 반수화물

[0346] *CBC 기반 니코틴 파우치 제조*

[0347] 제조는 먼저 니코틴 함유 화학 결합 세라믹(CBC) 과립을 제조하고, 생성된 과립을 추가 성분과 혼합한 후, 혼합물을 파우치에 넣는 단계로 이루어졌다.

[0348] 단계 1:

[0349] 니코틴 중주석산염 이수화물 153g을 증류수 430ml에 용해시켰다. 1973g의 황산칼슘 반수화물을 고속 혼합기형 조립기(granulator)의 강철 드럼에 계량했다. 조립기는 20m/s의 속도로 시작되었고 니코틴/물 용액을 15초 동안 부었다. 조립기는 추가로 15초 동안 켜져있었고 이후 속도를 절반으로 낮추고 추가로 120초 동안 작동한 후 끄

고 재료를 확인했다. 조립기를 20m/s의 속도로 다시 켜고, 물 100ml를 더 첨가한 다음 기기를 15초 동안 작동시킨 후 껐다. 조립기를 다시 가동하고 물 150ml를 더 첨가한 후 조립기를 15초 동안 작동시켰다. 생성된 과립을 Al-트레이에 붓고 상온에서 24시간 동안 건조시켰다. 그런 다음 건조된 과립은 50 - 200㎛ 범위의 입자를 얻도록 Retsch® AS 200 Basic 시브 쉐이커 스택으로 체가름되었다.

[0350] 단계 2:

[0351] 1단계의 니코틴 함유 CBC 과립이 다른 성분과 혼합되어 표 3에 따른 최종 제제를 얻었다. 성분들의 혼합은 Turbula® 건식 혼합기에서 건식 혼합하여 달성되었다.

표 3

[0352] 최종 니코틴 제제를 얻기 위해 혼합된 성분

성분	**정량(%w/w)**
니코틴이 로딩된 베이스 분말	86.7
수크랄로스	0.1
탄산나트륨	6.5
염화나트륨	1.9
NP Ice Cool(향미제)	2.8
NP Peppermint 향	1.0
NP Cooling	1.0

[0353] 혼합한 후, 향미가 고르게 되도록 하기 위해 분말은 밀폐된 병에서 최소 24시간 동안 방치되었다.

[0354] 단계 3:

[0355] 파우치로 사용하도록 설계된 열 밀봉 부직포 소재의 파우치에 최종 제제 0.33g 또는 0.15g이 충전되었다. 표준 열 밀봉기를 사용하여 파우치가 밀봉되었다. 0.15g이 들어있는 파우치는 0.33g이 들어있는 파우치의 절반 길이로 시판 ZYN® 제품과 크기가 동일했다.

[0356] 이 방법으로 얻은 화학 결합 세라믹 시스템의 분자 구조를 X선 분말 회절 분석한 결과 실시예 5에서 얻은 것과 동일한 것으로 확인되었다. 황산칼슘 반수화물의 수화로부터 얻은 두 경화 세라믹에 대해 11.5, 20.7 및 29.2 °2Θ(파장 1.5406Å의 X선 사용)의 고강도 X선 회절 피크가 관찰되었다. 이는 황산칼슘 이수화물에서 관찰할 수 있는 가장 강한 피크이기도 한다.

[0357] *인간 사용 테스트*

[0358] 현재 서로 다른 브랜드의 니코틴 파우치를 사용하고 있는 두 명의 사용자("사용자 1"과 "사용자 2")는 아래 방법에 따라 서로 다른 니코틴 파우치를 사용하도록 허용되었다. 사용된 파우치는 표 4A 및 4B에 기술되어 있다. Zonnic은 오락용 제품이 아닌 승인된 니코틴 대체 요법(NRT) 제품이다.

[0359] [표 4A]

니코틴 파우치	제품 번호	제품 유형	파우치당 재료 중량	니코틴 강도 (파우치당 mg)
CBC	1	건식	0.33	6
CBC	2	건식	0.15	3
Zyn Mini Dry Cool Mint (Swedish Match)	3	건식	0.4	6
Zyn Mini Dry Apple Mint (Swedish Match)	4	건식	0.4	3
Zyn Mini Dry Black Cherry (Swedish Match)	5	건식	0.4	3
VELO Easy Mint mini	6	습윤	0.5	4
Zonnic	7	건식	0.17	4

[0360]

[0361] [표 4B]

[0362] 시판 제제

생성물	성분
Zyn Mini Dry Cool mint	충전제(E 965, E460, E414), 산도조절제(E500), 안정제(E463), 향미제, 니코틴, 감미료(E950)
Zyn Mini Dry Apple mint	충전제(E 965, E460, E414), 산도조절제(E500), 안정제(E463), 향미제, 니코틴, 감미료(E950)
Zyn Mini Dry Black Cherry	충전제(E 965, E460, E414), 산도조절제(E500), 안정제(E463), 향미제, 니코틴, 감미료(E950)
VELO Easy Mint	충전제(460), 물, 향미증진제(염화나트륨), 자일리톨, 아로마, 증점제(E401), 보습제(E 1520), 니코틴, 감미료(E955), 산도조절제(E 500),
Zonnic Mint 4mg	충전제(E460), 향미제, 항산화제(E 304), 인산삼나트륨, 감미료(E 950, E951))

[0363]

[0364] 파우치를 테스트하기 위해 사용자는 윗입술과 잇몸 사이에 파우치를 놓고 혀로 파우치를 건드리지 않고 파우치를 20분 동안 제자리에 유지했다. 20분 후 파우치가 제거되었고 즉시 플라스틱 바이알에 넣고 분석을 위해 -20 ℃로 냉동되었다. 사용자는 표 5에 따라 파우치를 테스트했다. 파우치 사용 사이마다 최소 1시간의 세척 기간이 필수였다.

표 5

[0365] 제품 및 사용자당 테스트된 파우치 수

제품 번호	1	2	3	4	5	6
사용자 1	6		6			
사용자 2		6		7	3	4

[0366] *분석*

[0367] 분석 전, 사용된 각 파우치가 상온에서 해동되었다. 그런 다음, 파우치를 증류수 100ml와 교반기 자석이 들어 있는 비커의 강철 그물 케이지에 매달았다. 조립체를 즉시 360rpm으로 설정된 자석 교반기 위에 놓았다. 60분 후 샘플이 채취되었고 UV-분광 광도계 시스템(VWR UV-3100PC)을 사용하여 파장 260nm에서 분석되어 흡광도 값을

제공했다. 증류수에 용해된 니코틴 중주석산염의 보정 용액을 기반으로 한 보정 곡선을 사용하여 해당 니코틴 농도를 계산할 수 있으며 이후 사용 후 파우치에 남아 있는 니코틴의 양이 계산될 수 있다.

[0368] *결과*

[0369] 분석의 결과는 도 15에 제시되어 있다. 결과는 CBC 파우치에는 다른 제품에 비해 사용 후 파우치에 남아있는 니코틴이 현저히 적은 것을 보여준다.

[0370] 실시예 17 - CBC 기반 니코틴 파우치의 실시간 안정성

[0371] 본 발명의 분말을 함유하는 니코틴 파우치의 니코틴 함량은 다양한 조건 하에서 보관된 후 측정되었다.

[0372] *샘플 제조*

[0373] 표 6에 따라 세 가지 다른 유형의 샘플이 테스트되었다. 이는 제조 방법, 보관, 분석 방법에 있어서 다양하다.

표 6

[0374] 테스트된 다양한 샘플

샘플 번호	분말 제조/향미제	파우칭	저장 조건	분석	측정됨 시점
1	실험실 / 민트	실험실	상온에서 캔 내부	UV-분광 광도계	0 및 12개월
2	실험실 / 시트러스	CMO	상온에서 플라스틱 상자	UV-분광 광도계 및 HPLC	0 및 9개월
3	실험실 / 민트	CMO	상온에서 플라스틱 상자	UV-분광 광도계 및 HPLC	0 및 9개월
4	실험실 / 시트러스	CMO	사용자를 따라 다니는 캔*	UV-분광 광도계 및 HPLC	0 및 10개월

[0375] *파우치가 있는 캔은 사용자를 따라 다니는 핸드백에 보관되어 수시로 개봉되기도 했다.

[0376] 제조는 먼저 니코틴 함유 화학 결합 세라믹(CBC) 분말을 제조하고, 생성된 분말을 추가 성분과 혼합하고 파우치에 넣는 단계로 이루어졌다.

[0377] 단계 1

[0378] USP 등급 니코틴 중주석산염 이수화물 42.6g이 탈이온수 312g에 용해되었다. 380.2g BP, Dab 등급 황산칼슘 반수화물이 계량되어 그릇에 담겨졌다. 물 - 니코틴 염 용액을 황산칼슘 반수화물에 첨가하고 균질한 페이스트가 될 때까지 수동으로 교반했다. 물 - 니코틴 염 용액 및 황산칼슘 반수화물의 비율은 분말 그램당 약 25-30mg의 니코틴(유리 염기) 함량을 갖는 건조 분말을 생성하기 위해 선택되었다. 페이스트를 Al-포일 시트에 붓고 약 10분 동안 방치했다. 그 후, 경화된 재료는 대류 오븐에서 24℃에서 대략 24시간 동안 건조되었다. 그런 다음에는, 경화된 물질을 막자와 막자사발을 사용하여 수동으로 파쇄한 후 파쇄된 물질을 체가름하여 50 - 500㎛ 입자 크기 범위의 분말을 얻었다.

[0379] 단계 2

[0380] 1단계의 니코틴 함유 CBC 분말이 다른 성분과 혼합되어 표 7에 따른 최종 제제를 생산했다. 성분들의 혼합은 Turbula® 건식 혼합기에서 건식 혼합하여 달성되었다.

표 7

[0381] 최종 니코틴 제제를 얻기 위해 성분이 혼합되었다.

성분	정량(%w/w)
니코틴이 로딩된 베이스 분말	91.7
수크랄로스	0.1
탄산나트륨	3.3
염화나트륨	1.9
향미제	3

[0382] 단계 3

[0383] 실험실에서 파우치 넣기:

[0384] 파우치로 사용하도록 설계된 열 밀봉 부직포 소재의 파우치에 분말 0.3g이 충전되었다. 표준 열 밀봉기를 사용하여 파우치가 밀봉되었다.

[0385] CMO에서 파우치 넣기:

[0386] CMO(위탁제조업체)로 보내 니코틴 파우치 충전용으로 설계된 파우치 기계를 이용해 파우치에 완성된 분말이 충전되었다. 사용된 파우치 소재는 파우치용으로 제작된 열 밀봉 부직포 소재였다. 각 파우치에는 대략 최종 니코틴 제제 0.3g이 채워졌다.

[0387] *분석*

[0388] 니코틴 방출을 측정하기 위해 각 파우치를 금속 그물 케이지의 교반기 자석이 들어 있는 유리 비커에 담긴 증류수 100ml에 매달았다. 비커를 360rpm의 교반기 속도로 자석 교반기 위에 놓았다. 피펫을 사용하여 30분 후에 샘플을 꺼내고 UV-분광 광도계 또는 HPLC 시스템에서 분석하기 위해 밀봉 가능한 바이알에 넣었다.

[0389] UV-분광 광도계

[0390] UV-분광 광도계 시스템(VWR UV-3100PC)을 사용하여 파장 260nm에서 분석물의 흡광도가 측정되었다. 각 분석물의 흡광도는 검량선과 각 파우치의 알려진 분말 중량을 사용하여 니코틴 농도로서 계산되었다.

[0391] HPLC

[0392] 샘플은 UV 검출기를 갖춘 Shimadzu Prominence-I LC-2030 HPLC 시스템에서 분석되었다.

[0393] *결과*

[0394] 결과는 표 8에서 요약된다. 니코틴 파우치는 측정된 기간 및 조건에 대해 우수한 안정성을 가졌다.

표 8

[0395] 안정성 결과

샘플	니코틴 함량 시간 0(~0.3g 분말)	니코틴 함량(~0.3g 분말) / 시간(월)	분석 방법
1	7.6mg	7.7mg / 12개월	UV-분광 광도계
2	7.3 mg	6.8 mg / 9개월	UV-분광 광도계
2	7.3 mg	6.8 mg / 9개월	HPLC
3	6.9 mg	7.5 mg / 9개월	UV-분광 광도계
3	6.9 mg	7.6 mg / 9개월	HPLC
4	7.3 mg	6.2 mg / 10개월	UV-분광 광도계
4	7.3 mg	6.6 mg / 10개월	HPLC

[0396] 분석에는 몇 가지 명백한 변동 원인이 있다.

[0397] · 분석 방법 자체에는 고유한 차이가 있다.

[0398] · 교정 곡선 측정과 샘플 측정 사이의 시간 간격은 달라질 수 있다.

[0399] · CMO 충전 파우치의 무게는 정확하지 않다. 중량은 동일한 배치에서 비워진 여러 파우치의 평균으로 간주되지만 정확한 측정을 위해서는 파우치를 비워야 하기 때문에 측정된 정확한 파우치의 경우는 아니다.

[0400] 그럼에도 불구하고 결과는 연구된 기간과 조건에 걸쳐 최소한의 손실을 나타낸다.

[0401] 실시예 18 - 포틀랜드 시멘트 제품

[0402] 경화된 포틀랜드 시멘트는 인산칼슘 니코틴 과립과 함께 pH 조절제로 사용되었다.

[0403] *방법*

[0404] 샘플 제조

[0405] 단계 1:

[0406] 인산칼슘 니코틴 과립의 제조

[0407] USP 등급 니코틴 중주석산염 이수화물 153g을 증류수 430ml에 용해시켰다. 1973g의 DAB / BP 등급 황산칼슘 반수화물을 고속 혼합기형 조립기의 강철 드럼에 계량했다. 조립기는 20m/s의 속도로 시작되었고 니코틴/물 용액을 15초 동안 부었다. 조립기는 추가로 15초 동안 켜져있었고 이후 속도를 절반으로 낮추고 추가로 120초 동안 작동한 후 끄고 재료를 확인했다. 조립기를 20m/s의 속도로 다시 켜고, 물 100ml를 더 첨가한 다음 기기를 15초 동안 작동시킨 후 껐다. 조립기를 다시 가동하고 물 150ml를 더 첨가한 후 조립기를 15초 동안 작동시켰다. 생성된 과립을 Al-트레이에 붓고 상온에서 24시간 동안 건조시켰다. 그런 다음 건조된 과립은 50 - 500 μm 범위의 입자를 얻도록 Retsch® AS 200 Basic 시브 쉐이커 스택으로 체가름되었다. 분말 내 생성된 니코틴 함량은 대략 6mg 니코틴 / 0.3g 분말이었다.

[0408] 단계 2:

[0409] 경화된 포틀랜드 시멘트 분말의 제조

[0410] 10 포틀랜드 시멘트와 4g 물을 유리 비커에서 수동으로 혼합하여 균질한 페이스트를 만들었다. 그 다음, 페이스트를 적어도 1시간 동안 대기 실내 조건에서 Al-포일 위에 놓아 경화시켰다. 그 후, 재료를 막자와 막자사발을 사용하여 수동으로 파쇄했다. 그런 다음 파쇄된 분말은 50 - 500 μm 범위의 입자를 얻도록 Retsch® AS 200 Basic 시브 쉐이커 스택으로 체가름되었다.

[0411] 단계 3:

[0412] 경화된 포틀랜드 시멘트를 인산칼슘 과립을 함유한 니코틴과 혼합한다.

[0413] 단계 1의 과립 20g을 표 9에 따른 네 가지 다른 양의 경화된 포틀랜드 시멘트 분말과 혼합했다. 혼합은 Turbula® 건식 혼합기에서 50rpm으로 30분 동안 수행되었다.

표 9

[0414] 다양한 중량%의 경화된 PC를 사용하여 네 가지 분말을 제조했다

샘플	경화된 PC의 중량%
분말 1	1
분말 2	2
분말 3	3
분말 4	5

[0415] 단계 4

[0416] 파우치에 분말 충전

[0417] 니코틴 파우치로 사용하도록 설계된 부직포 열 밀봉 소재의 파우치에 0.3g의 분말이 충전되었다. 표 9의 분말 2, 3 및 4에 대한 세 개의 파우치가 제조되었다.

[0418] *분석*

[0419] 세 가지 다른 측정 세트가 서로 다른 샘플, 두 가지 서로 다른 pH 측정 및 한 가지 용해 실험과 함께 수행되었다.

[0420] pH 방법 1:

[0421] 표 9에 따라 0.3g의 분말 1, 2 및 4가 교반 자석이 있는 유리 비커의 탈이온수 100ml에 첨가되었다. 비커를 360rpm의 자석 교반기 위에 놓았다. 30분 후 pH 측정은 Mettler Toledo InLab Expert Pro 전극이 있는 보정된 Mettler Toledo Seven 컴팩트 pH/Ion S220 시스템을 사용하여 수행되었다. 각 분말의 세 개 샘플이 분석되었다.

[0422] pH 방법 2:

[0423] 분말 2, 3 및 4가 충전된 파우치를 금속 그물 케이지의 교반기 자석이 들어 있는 유리 비커에 담긴 탈이온수 100ml에 매달았다. 비커를 360rpm의 교반기 속도로 자석 교반기 위에 놓았다. 30분 후 pH 측정은 Mettler Toledo InLab Expert Pro 전극이 있는 보정된 Mettler Toledo Seven 컴팩트 pH/Ion S220 시스템을 사용하여 수행되었다. 각 분말의 세 개 샘플이 분석되었다.

[0424] 용해:

[0425] 표 9에 따라 0.3g의 분말 3이 충전된 파우치를 금속 그물 케이지의 교반기 자석이 들어 있는 유리 비커에 담긴 탈이온수 100ml에 매달았다. 비커를 360rpm의 교반기 속도로 자석 교반기 위에 놓았다. 용해 분석을 위해 피펫을 사용하여 30분 후에 샘플을 채취하고 분석을 위해 밀봉 가능한 바이알에 넣었다. 그런 다음 샘플은 UV-분광광도계 시스템(VWR UV-3100PC)을 사용하여 파장 260nm에서 흡광도를 측정하여 분석되었다. 각 분석물의 흡광도는 검량선과 알려진 분말 중량을 사용하여 니코틴 농도로서 계산되었다. 세 개의 파우치가 분석되었다.

[0426] *결과*

[0427] pH 측정 결과는 세 개 샘플의 평균값으로 표 10에 제시되어 있다. 8 이상의 바람직한 pH는 분말 3과 4를 사용하여 달성될 수 있다.

표 10

[0428] 두 가지 서로 다른 pH 방법의 결과

재료	pH(pH 방법 1)	pH(pH 방법 2)
분말 1	5.4	
분말 2	7.6	7.6
분말 3		8.1
분말 4	10.1	8.6

[0429] 용해 실험의 결과는 표 11에서 확인할 수 있다. 각 샘플에서 최소 6mg의 니코틴이 용해된 것으로 확인되어 경화된 PC 분말을 첨가해도 니코틴 방출을 방해하지 않음을 확인했다.

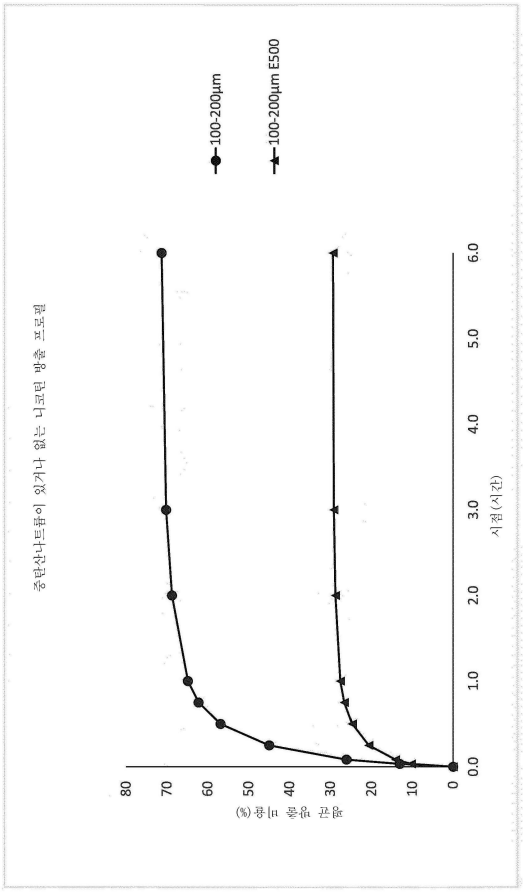
표 11

[0430] 용해 실험에서 용해된 니코틴의 양.

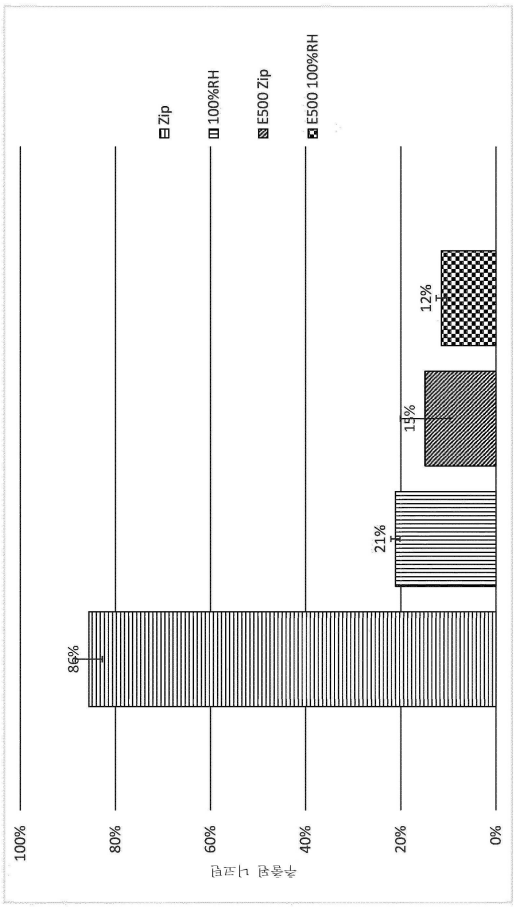
파우치	용해된 니코틴(mg)
1	6.3
2	6.1
3	6.1

도면

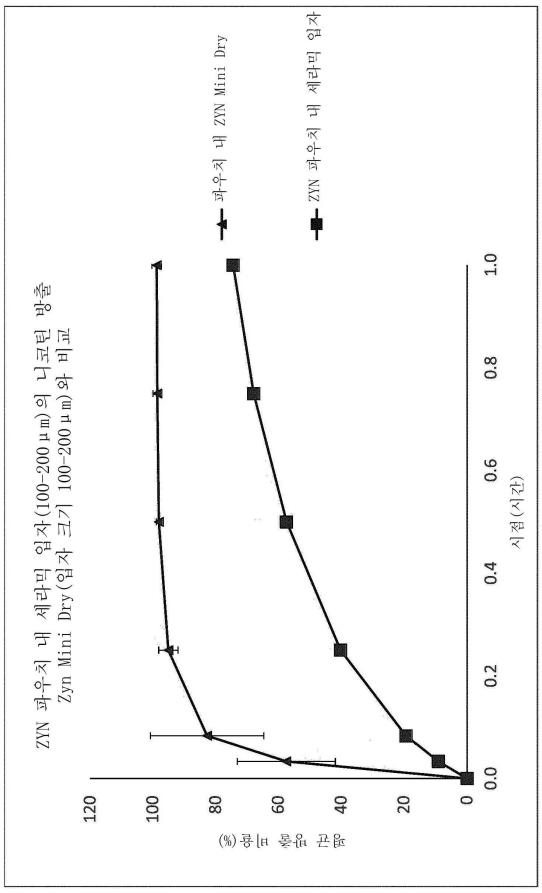
도면1


중탄산나트륨이 있거나 없는 니코틴 방출 프로필
100-200μm
100-200μm E500
평균 방출 비율(%)
시점(시간)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
0.0
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
6.0

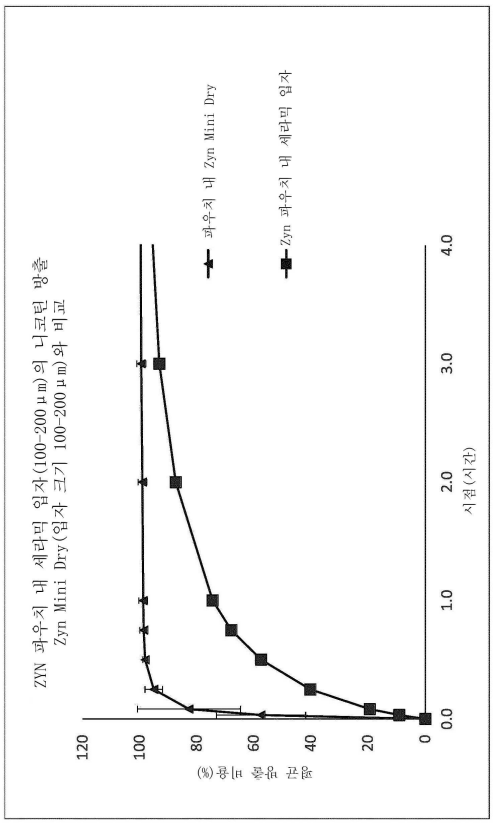
도면2



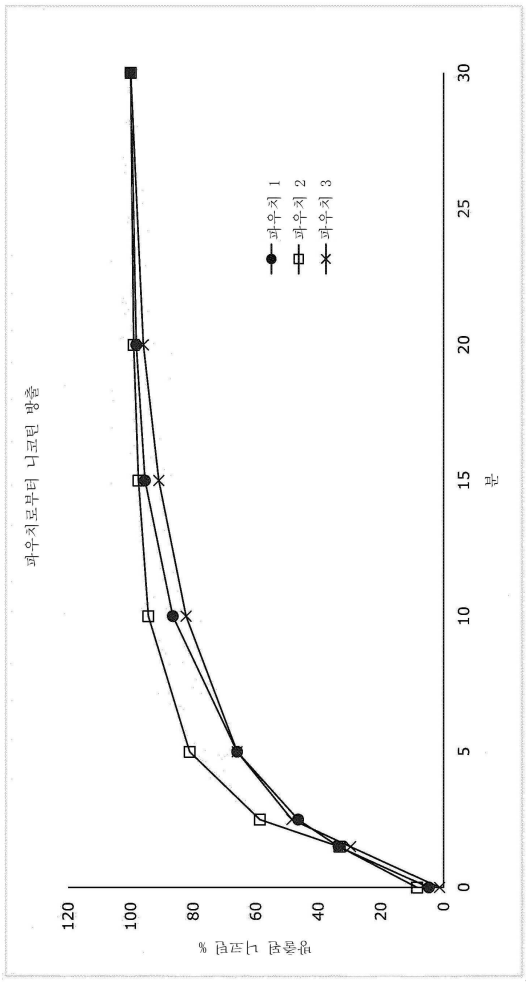
도면3a


ZYN 파우치 내 세라믹 입자(100-200㎛)의 니코틴 방출
Zyn Mini Dry(입자 크기 100-200㎛)와 비교
파우치 내 ZYN Mini Dry
ZYN 파우치 내 세라믹 입자
평균 방출 비율(%)
시점(시간)
0
20
40
60
80
100
120
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0

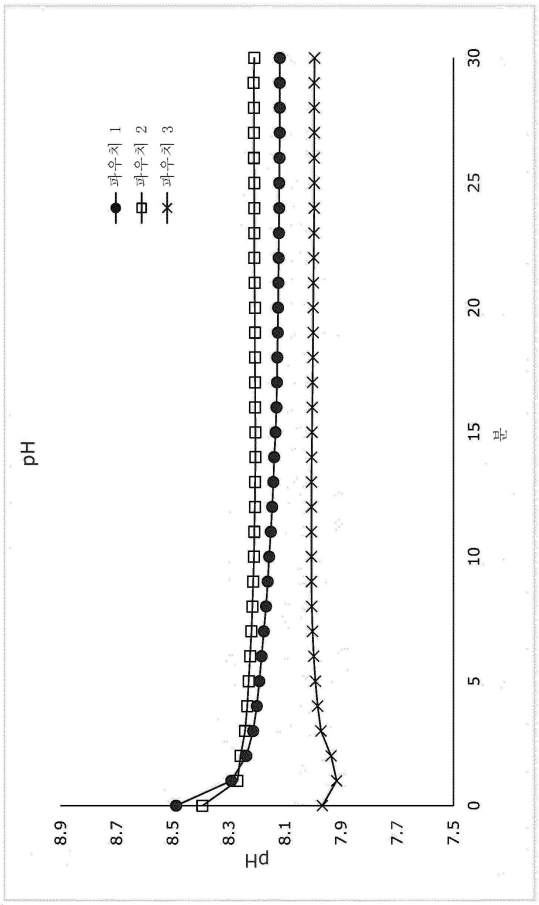
도면3b


ZYN 파우치 내 세라믹 입자(100-200㎛)의 니코틴 방출
Zyn Mini Dry(입자 크기 100-200㎛)와 비교
파우치 내 Zyn Mini Dry
Zyn 파우치 내 세라믹 입자
평균 방출 비율(%)
시점(시간)
0
20
40
60
80
100
120
0.0
1.0
2.0
3.0
4.0

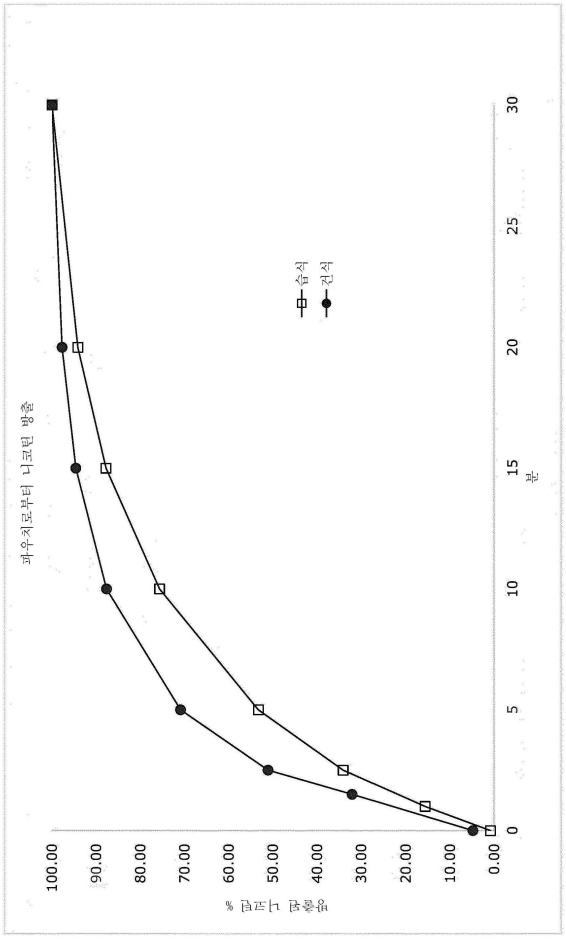
도면4a


파우치로부터 니코틴 방출
방출된 니코틴 %
분
파우치 1
파우치 2
파우치 3
0
20
40
60
80
100
120
0
5
10
15
20
25
30

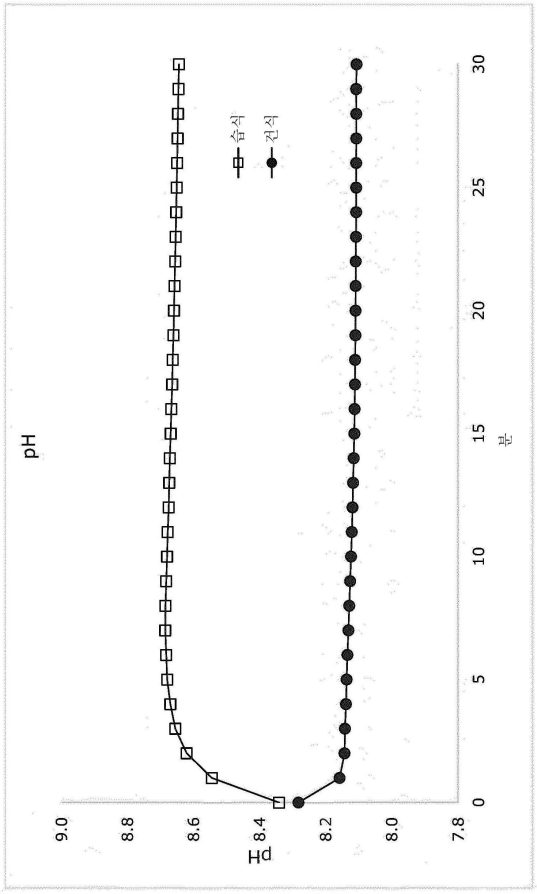
도면4b



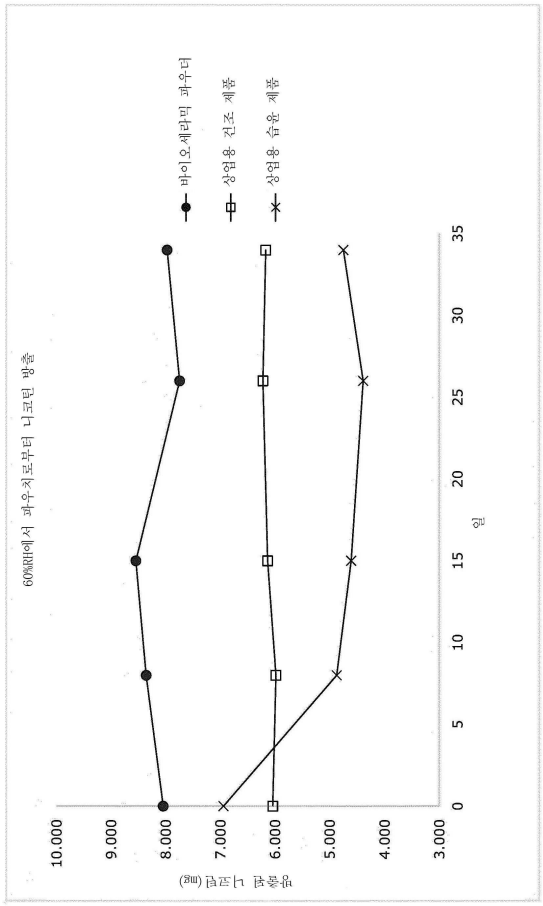
도면5a


과우치로부터 니코틴 방출
방출된 니코틴 %
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
0
5
10
15
20
25
30
분
습식
건식

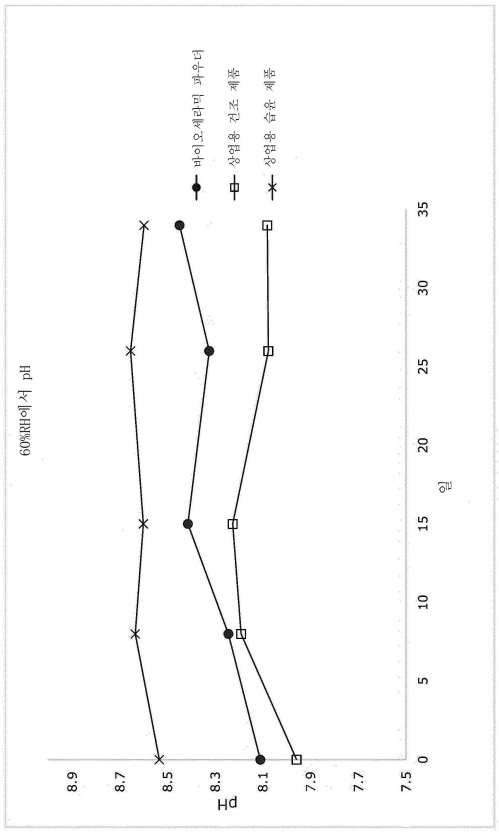
도면5b



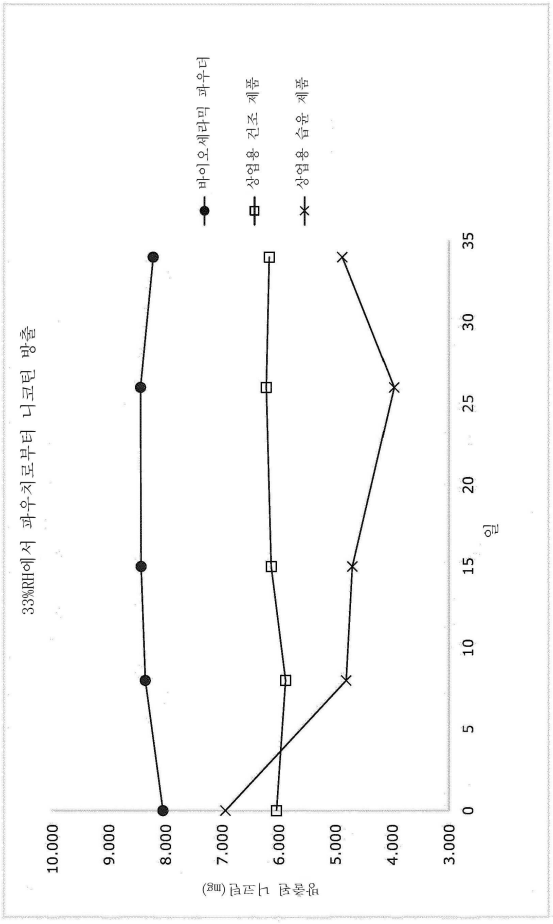
도면6a


60%RH에서 파우치로부터 니코틴 방출
방출된 니코틴 (mg)
10.000
9.000
8.000
7.000
6.000
5.000
4.000
3.000
0
5
10
15
20
25
30
35
일
바이오세라믹 파우더
상업용 건조 제품
상업용 습윤 제품

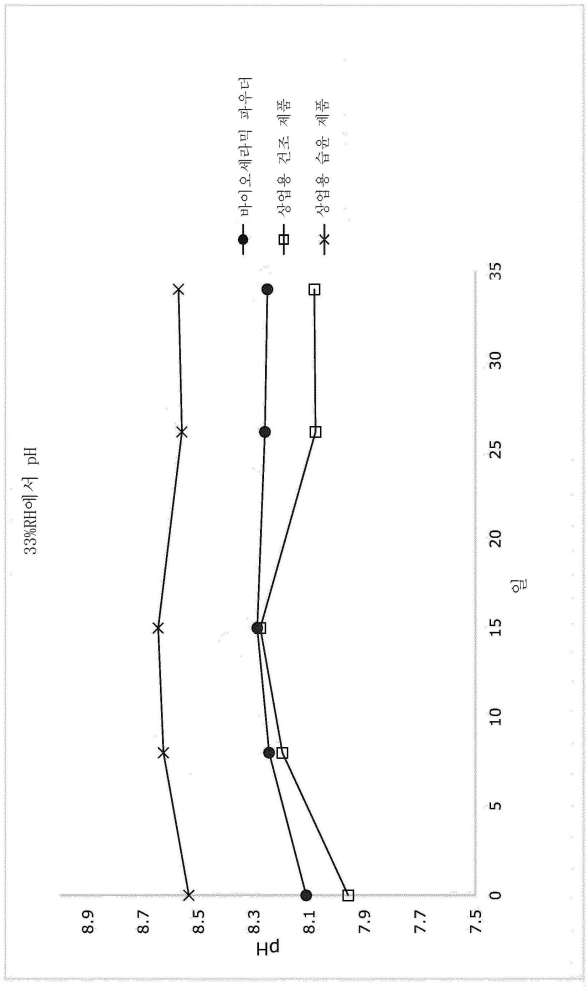
도면6b


60%RH에서 pH
바이오셀리믹 파우더
상업용 건조 제품
상업용 습윤 제품
pH
8.9
8.7
8.5
8.3
8.1
7.9
7.7
7.5
0
5
10
15
20
25
30
35
일

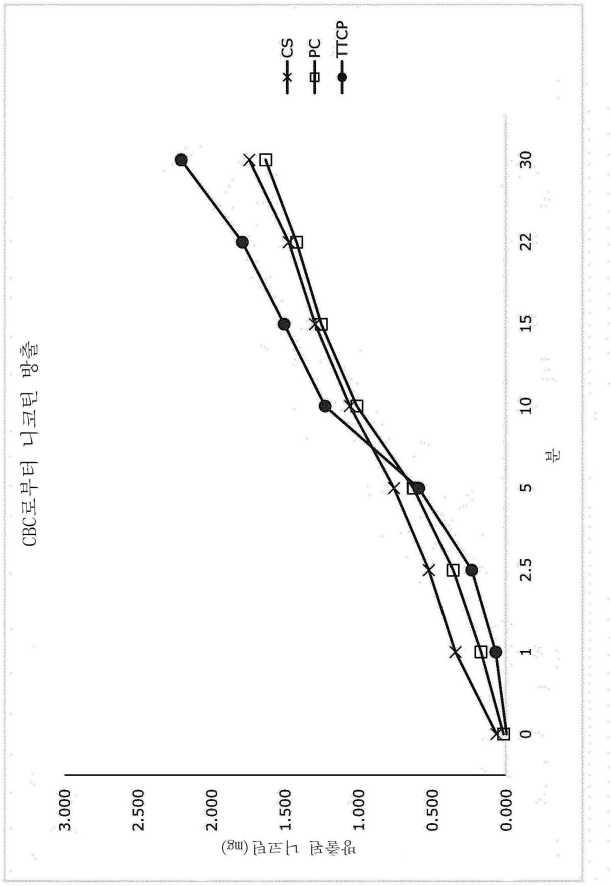
도면6c


33%RH에서 파우치로부터 니코틴 방출
바이오세라믹 파우더
상업용 건조 제품
상업용 습윤 제품
방출된 니코틴 (mg)
10.000
9.000
8.000
7.000
6.000
5.000
4.000
3.000
0
5
10
15
20
25
30
35
일

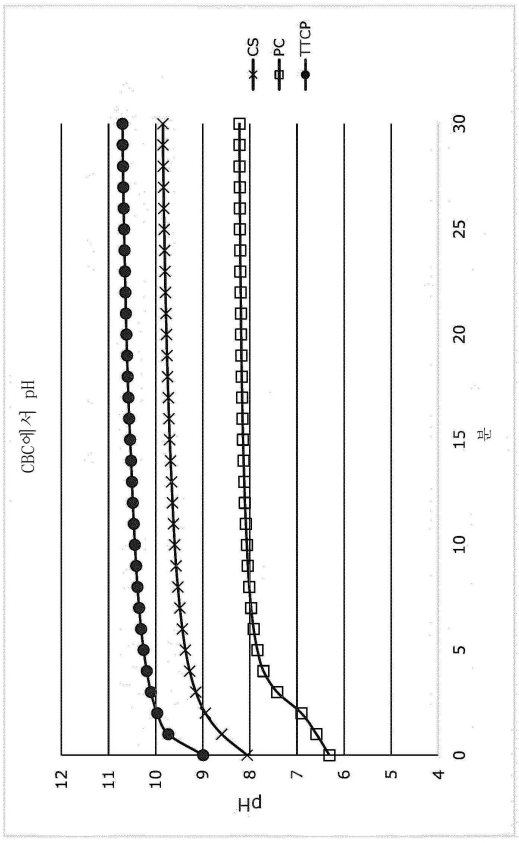
도면6d


33%RH에서 pH
바이오세라믹 파우더
상업용 건조 제품
상업용 습윤 제품
pH
8.9
8.7
8.5
8.3
8.1
7.9
7.7
7.5
0
5
10
15
20
25
30
35
일

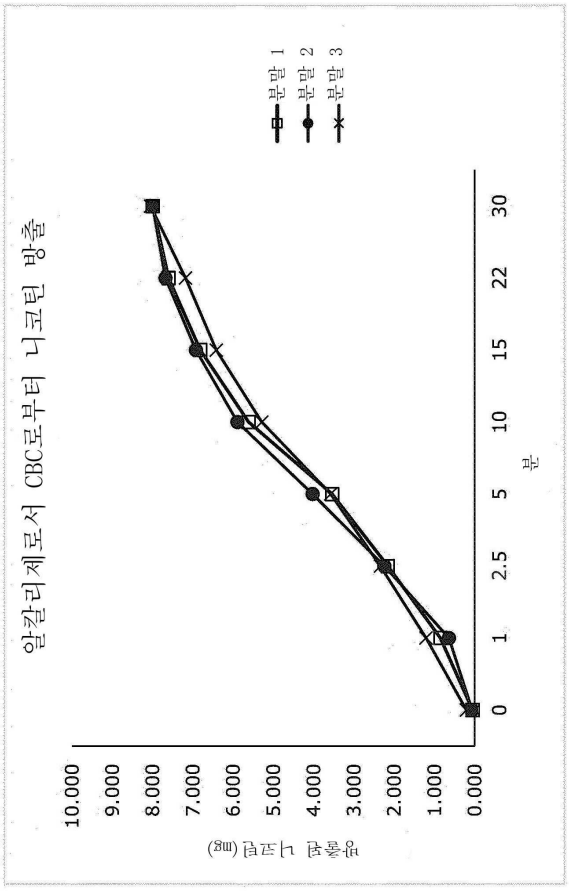
도면7


CS
PC
TTCP
CBC로부터 니코틴 방출
방출된 니코틴 (㎎)
3.000
2.500
2.000
1.500
1.000
0.500
0.000
0
1
2.5
5
10
15
22
30
분

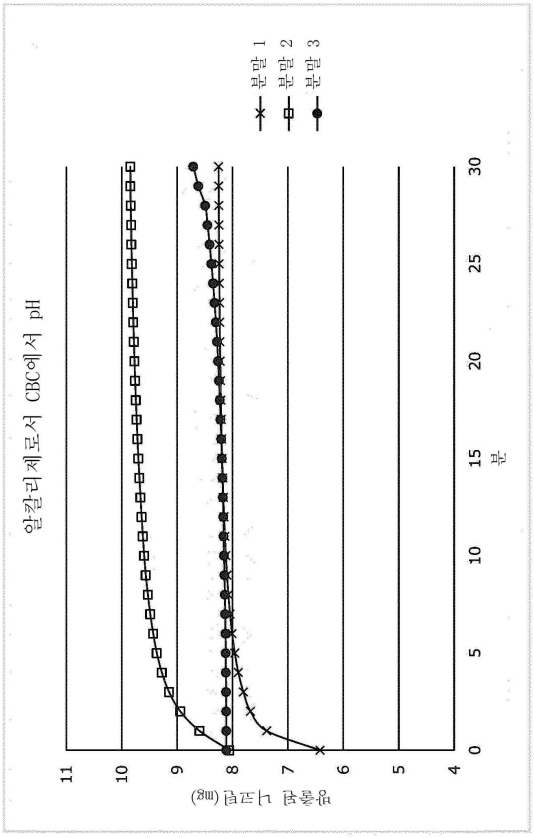
도면8



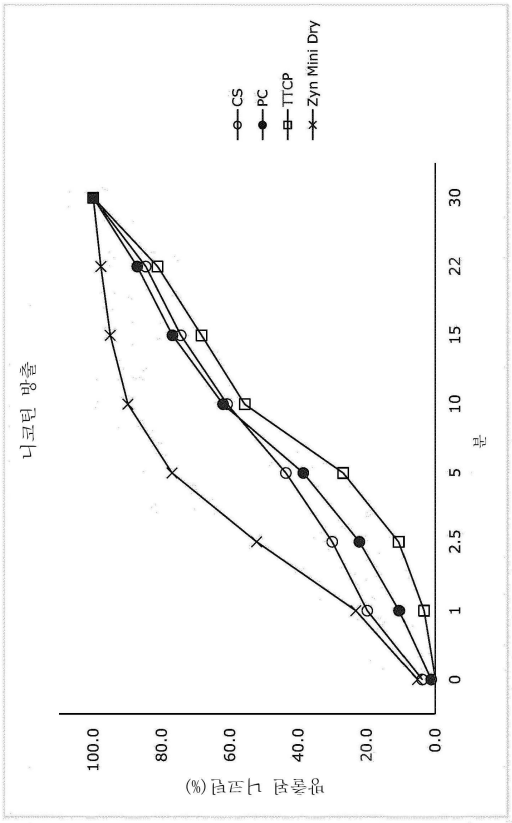
도면9


알칼리제로서 CBC로부터 니코틴 방출
분말 1
분말 2
분말 3
방출된 니코틴 (mg)
10.000
9.000
8.000
7.000
6.000
5.000
4.000
3.000
2.000
1.000
0.000
0
1
2.5
5
10
15
22
30
분

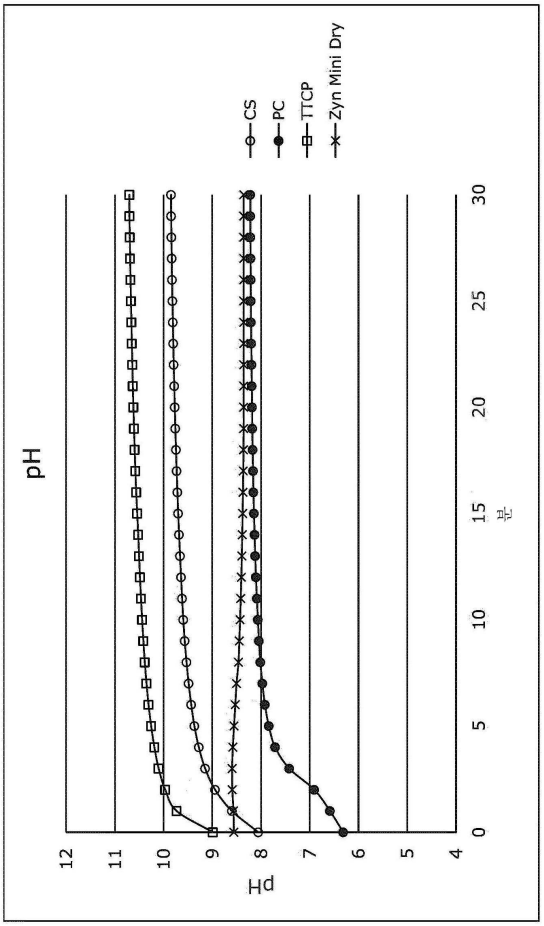
도면10


알칼리제로서 CBC에서 pH
분말 1
분말 2
분말 3
방출된 니코틴 (mg)
분
11
10
9
8
7
6
5
4
0
5
10
15
20
25
30

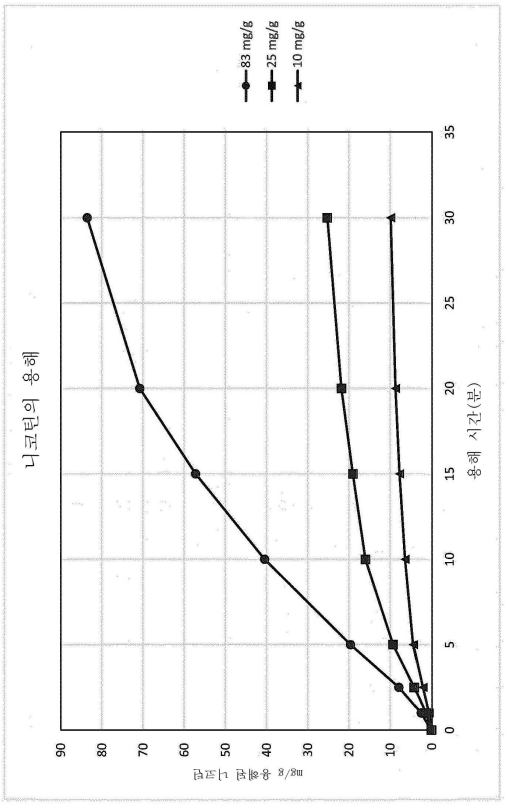
도면11


니코틴 방출
CS
PC
TTCP
Zyn Mini Dry
방출된 니코틴(%)
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
1
2.5
5
10
15
22
30
분

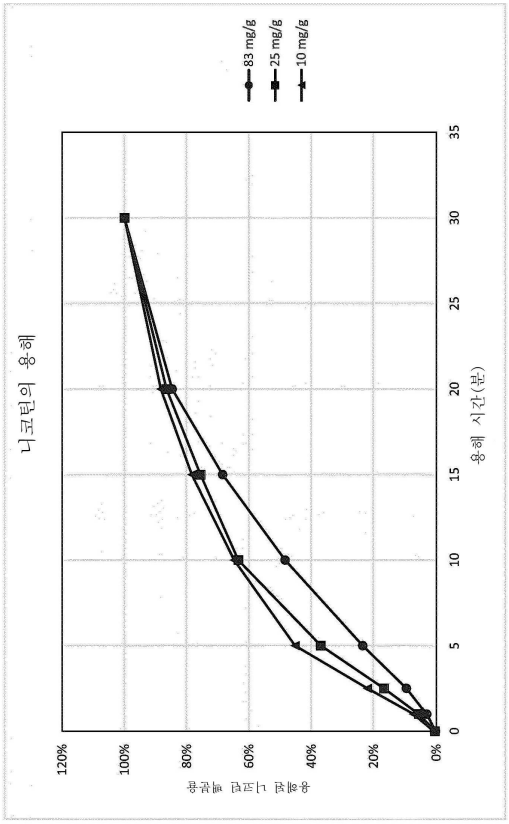
도면12



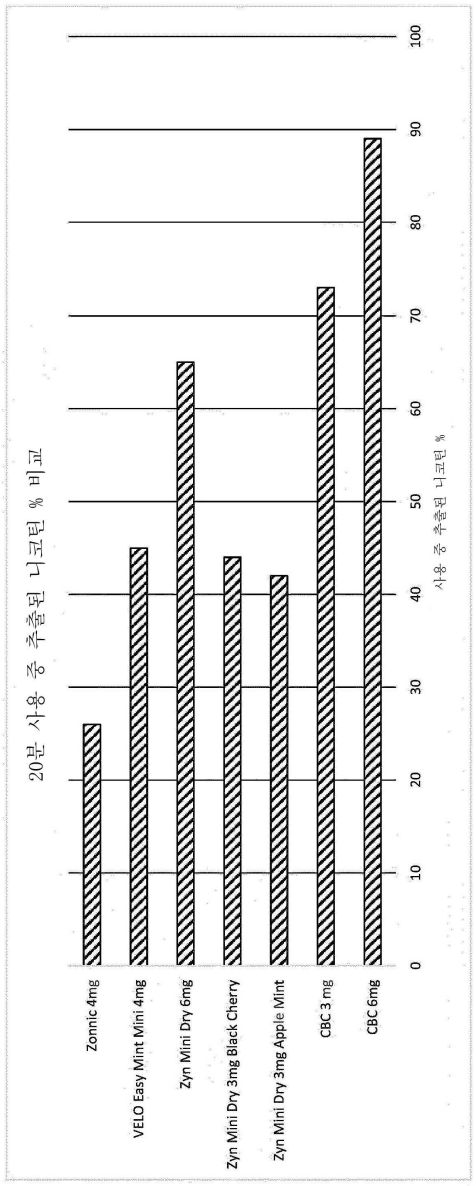
도면13


83 mg/g
25 mg/g
10 mg/g
니코틴의 용해
용해된 니코틴 mg/g
용해 시간(분)
0
5
10
15
20
25
30
35
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90

도면14


니코틴의 용해
83 mg/g
25 mg/g
10 mg/g
용해된 니코틴 백분율
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
5
10
15
20
25
30
35
용해 시간(분)

도면15


20분 사용 중 추출된 니코틴 % 비교
사용 중 추출된 니코틴 %
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Zonnic 4mg
VELO Easy Mint Mini 4mg
Zyn Mini Dry 6mg
Zyn Mini Dry 3mg Black Cherry
Zyn Mini Dry 3mg Apple Mint
CBC 3 mg
CBC 6mg