



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **309672**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 23 G 3/30, A 61 K 9/68

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19983771	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1990.07.18, PCT/DK90/00189
(22) Inng. dag	1998.08.18	(85) Videreføringssdag	1992.01.23
(24) Løpedag	1990.07.18	(30) Prioritet	1989.07.24, DK, 3653/89
(41) Alm. tilgj.	1992.03.23		
(45) Meddeilt dato	2001.03.12		
(62) Avdelt fra 19920317			

(71) Patenthaver	Fertin Laboratories Ltd (Dansk Tyggegummi Fabrik A/S), Postboks 299, DK-7100 Vejle, DK
(72) Oppfinner	Carsten Andersen, Vejle, DK Morten Pedersen, Vanløse, DK
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av tyggegummiblanding**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Tyggegummiblanding med akselerert, kontrollert frigivelse av aktive midler omfattende en eller flere aktive midler, en tyggegummibasis og eventuelt konvensjonelle hjelpemidler og additiver. Tyggegummien fremstilles på grunnlag av en tyggegummibasis med en harpiksbestanddel inneholdende minst 25 vekt% av en spesiell harpiks. Den akselererte, kontrollerte frigivelse av de aktive midler erholdes ved tilsetning av minst ett oppløsningsmiddel i en mengde fra 0,1-30 vekt% til tyggegummiblandingen.

Teknisk område

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av en tyggegummiblanding med akselerert, kontrollert frigivelse av aktive midler, omfattende ett eller flere aktive midler, additiver, en tyggegummibasis og eventuelt vanlige hjelpemidler, hvori tyggegummibasisen fremstilles basert på konvensjonelle tyggegummibasisbestanddeler, etterfulgt av fremstilling av en tyggegummiblanding på konvensjonell måte under tilsetning av ett eller flere aktive midler og additiver og eventuelle vanlige hjelpemidler.

Bakgrunnsteknikk

I de senere år har det vært stor interesse for å finne fremgangsmåter for frigivelse av aktive midler fra tyggegummi på en kontrollert måte. Den omfattende interesse skyldes både ønsket om å anvende tyggegummi som et utleveringssystem, f.eks. for legemidler, og ønsket om å være i stand til å frigi kostbare bestanddeler, slik som smaksstoffer (aromastoffer) og sterkt virkende (eller intensive) søtningsmidler, i moderate mengder under den forholdsvis korte tyggeperiode.

Mange faktorer bestemmer omfanget og hastigheten for frigivelse av et stoff fra en tyggegummi. Et avgjørende trekk er oppløseligheten av stoffet. Et hovedsakelig vannoppløselig stoff frigis således vanligvis hurtig, mens et hovedsakelig fettoppløselig stoff bindes mer eller mindre fast til de vannoppløselige bestanddeler av tyggegummien, og dette forårsaker en langsommere og til tider utilstrekkelig frigivelse under den vanlige tyggeperiode.

Forholdet mellom oppløselige og uoppløselige bestanddeler i tyggegummiblandingen, størrelsen av tyggegummibiten, så vel som brukerens tyggeintensitet og utskillelse av spytt, er også viktig for frigivelsen. Vanligvis er det hverken mulig eller ønskelig å endre de to sistnevnte faktorer.

Det er derfor nødvendig å innbefatte andre metoder når det er ønsket å påvirke frigivelsen. Generelt er slike metoder rettet mot påvirkning av stoffets oppløsningshastighet ved at det belegges, absorberes eller adsorberes, eller ved at

det innkapsles i andre materialer. Hydrofile forbindelser kan anvendes for stoffer med en dårlig vannopløselighet som en måte til å oppnå en forbedret og hurtigere frigivelse.

Eksempler på slike stoffer med forholdsvis begrenset oppløselighet er f.eks. smaksstoffer og forholdsvis tungt oppløselige søtningsmidler med en sterk søtningseffekt, slik som sakkarin og aspartam, så vel som mange legemidler.

Et velkjent problem ved fremstilling av tyggegummi er at kun en liten andel av de tilsatte aromamidler frigis fra tyggegummien innen den vanlige tyggeperiode på 2 til 10 min. Det er ikke uvanlig at mengden av frigitt aromamiddel, angitt som en prosentdel av den totale mengde tilsatt aromamiddel, er av den følgende størrelsesorden:

Etter tygging i 2 min: 5 til 15 %
Etter tygging i 5 min: 7 til 20 %
Etter tygging i 10 min: 10 til 25 %

Dette betyr at en meget stor andel, 75 til 90 %, av de tilsatte aromamidler går til spille når tyggegummien kastes. Dette er årsaken til at en forholdsvis stor mengde aromamengde anvendes i tyggegummi sammenlignet med andre nytelsesmidler. Aromamidlene er ofte kostbare bestanddeler og mengden av disse bestanddeler i en tyggegummiblanding, selv om de kun vanligvis er til stede i en mengde på tilnærmet 0,5 til 2 %, har stor betydning for prisen og følgelig for produktets konkurransevne.

I de senere år er det utført omfattende forskning med hensyn til anvendelse av tyggegummi som et utleveringssystem for medisiner. Dette utleveringssystem har vist seg spesielt egnet når en lokal effekt i munnhulen eller i spiserøret er ønsket, eller når en absorpsjon av medisin via munnens slimhinne er påkrevet i slike tilfeller hvor det er ønskelig å unngå den såkalte "første passering"-effekt, dvs. katabolismen i leveren ved den første passering, eller når medisinen er følsom overfor omgivelsene i mage-tarmkanalen.

Flere metoder er tilveiebrakt for fremstilling av en tyggegummiblanding som er i stand til å friggi spesifikke bestanddeler på en kontrollert måte. Det er således kjent flere

prosesser for å oppnå en forbedret frigivelse av spesifikke aromamidler og sterkt virkende søtningsmidler, med det formål å forlenge smaksoppfatningen ved tygging av en tyggegummi.

US patent nr. 4 238 475 beskriver en tyggegummi som omfatter en vannoppløselig terapeutisk bestanddel som er belagt med et vannoppløselig belegg for å forhindre resorpsjon av den terapeutiske bestanddel i tyggegummibasisen. Frigivelsen av den terapeutiske bestanddel er imidlertid betinget av det belegg som forblir intakt under tyggingen. Dette medfører at den terapeutiske bestanddel ikke kommer i direkte kontakt med munnhulen og derfor ikke kan anvendes for medisiner som er ment å være lokalt effektive i munnhulen og spiserøret. Fremstillingsmetoden er dessuten innviklet og kompliseres ytterligere ved det faktum at belegget ikke må ødelegges under fremstillingen,

EP patentsøknad nr. 227 603 beskriver et tyggbart utleveringssystem omfattende et aktivt middel belagt med f.eks. lecitin, polyoksyalkylen eller glyserid, og deretter inkorporert i et matrikssystem omfattende, blant andre materialer, gelatin, vann og søtningsmiddel. I dette tilfelle passerer også det aktive middel gjennom munnhulen i en belagt form og vil derfor ikke gi en lokal effekt.

EP patentsøknad nr. 229 000 beskriver en fremgangsmåte og en tyggegummi for beskyttelse og kontrollert frigivelse av et aktivt middel, inkludert medisin, sterkt virkende søtningsmidler og aromamidler. Det aktive middel tilveiebringes med et hydrofobt belegg ved anvendelse av en smelteblanding av polyvinylacetat og mykningsmiddel, hvorved blandingen avkjøles, males, siles og blandes med vanlige tyggegummibestanddeler. Det angis at en forsinket frigivelse i størrelsesordenen 10 til 20 min kan beholdes, men dette fører imidlertid ikke automatisk til en økning av den totale mengde frigitte stoffer. Prosessen er ganske komplisert og krever at det aktive middel er i stand til å motstå temperaturene som er involvert i prosessen.

EP patentsøknad nr. 217 109 beskriver en tyggegummi hvori det beholdes en forlenget og kontrollert frigivelse av, blant andre materialer, farmasøytiske midler, matvarebestanddeler og nytelsesmiddelbestanddeler i multimikroinnkapslinger,

ved hjelp av f.eks. celluloseforbindelser, polyvinylpyrrolidon, stivelse eller sakkarose. Prosessen er imidlertid komplisert og vanskelig å kontrollere.

US patent nr. 4 493 849 og 4 597 970 beskriver at
5 lecitin kan anvendes i tyggegummi for å forbedre tyggegummis munnfølelse og for å forbedre fukteeenskapene og stoffkarakteren.

DK patentsøknad nr. 5386/83 beskriver en metode for å
erholde lengre virkningstider i munnhulen ved behandling av
10 soppinfeksjoner i munnhulen. Dette oppnås ved formulering av anti-soppmidler, spesielt imidazol- og triazolderivater, med spesielle gelmidler som celluloseetere, natriumalginat og propylenglykolalginat, for å erholde en bedre adhesjon av det aktive middel til munnhulen. Det er imidlertid ubehagelig og
15 vanskelig å holde slike geleaktige preparater i munnen i lang tid, og virkningen av det aktive middel vil variere i betydelig grad avhengig av hvor lenge preparatet holdes i munnen.

US patent nr. 4 514 382 beskriver en metode for oppløsning av det vannoppløselige antigingivittmiddel,
20 imidazolyl-1,1-(p-klorfenoksy)-3,3-dimetyl-2-butanon, i orale preparater. Munnskyllemidler, tyggegummi, tannpulver og tannpasta er nevnt som orale preparater, men kun anvendelse i munnskyllemidler og tannpasta er dokumentert. Dersom, på grunnlag av det som er angitt i det ovennevnte US patent, en
25 fagmann forsøker å fremstille en tyggegummi med de angitte mengder oppløsningsmiddel, vil det observeres for de fleste tyggegummibasiser at tyggegummibasisen også oppløses, noe som betyr at tyggegummien nedbrytes når den tygges og således er totalt uakseptabel.

30 Det foreligger således fremdeles et behov for en akseptabel tyggegummiblanding som kan utlevere et aktivt middel med forholdsvis begrenset oppløselighet som er lokalt effektiv i munnhulen eller spiserøret, eller som absorberes gjennom munnens slimhinne, og som allikevel er behagelig å
35 innta eller anvende, enten det ønskes en medisinsk effekt eller en nytelseseseffekt, som i de tilfeller hvor det aktive middel f.eks. er henholdsvis en medisin eller et aromamiddel.

Det er ved foreliggende oppfinnelse funnet en fremgangsmåte for fremstilling av en tyggegummiblanding med akse-

lerert, kontrollert frigivelse av aktive midler, omfattende en eller flere aktive midler, en spesielt utvalgt tyggegummibasis, og vanlige hjelpemidler og additiver.

5 Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at det anvendes en tyggegummibasis hvori harpiksdelen består av minst 25 vekt% av en harpiks utvalgt fra terpenharpikser, glyserolester av polymerisert harpiks, pentaerytritolester av polymerisert harpiks, pentaerytritolester av tre- eller gummiharpiks, pentaerytritolester av partielt hydrogenert tre- eller gummiharpiks, glyserolester av partielt hydrogenert tre- eller gummiharpiks, og høymolekylære polyvinylacetatharpikser med en molekylvekt på minst 30000, og at det tilsettes 1-10 vekt% av minst ett oppløseliggjørende middel med en HLB-verdi på 6-10 eller 14-20.

15 I overensstemmelse med foreliggende oppfinnelse er det således funnet at det er mulig å erholde en betydelig økning av den frigitte mengde stoffer med dårlig vannoppløselighet, sammenlignet med frigivelsen fra konvensjonelle blandinger uten anvendelse av oppløsningsmiddel.

20 Det er generelt antatt at kun små mengder overflateaktivt middel kan tilsettes til tyggegummi, og fra et teoretisk synspunkt ville det antas at tilsetning av større mengder vanligvis ville føre til ekstrem mykning og oppløsning av hele tyggegummibasisdelen. Dette er imidlertid funnet ikke
25 å være tilfelle når det som tyggegummibasis utvelges en hvori harpiksdelen består av minst 25 vekt% av de ovenfor angitte, spesielt egnede harpikser. I noen tilfeller kan slike tyggegummibasiser per se inneholde et overflateaktivt middel med en ubetydelig oppløsende effekt, imidlertid vanligvis kun i små
30 konsentrasjoner, slik som f.eks. 0-12 vekt% av gummibasisen, og vanligvis kun fra 0 til 6 vekt% derav. Slike overflateaktive midler, vanligvis i form av emulgeringsmidler, påvirker gummibasisen ved å emulgere vann i denne. Det har vist seg at disse emulgeringsmidler kan ha en ubetydelig oppløsende effekt
35 på et aktivt middel som er tilsatt til tyggegummien, men denne effekt er vanligvis liten sammenlignet med den oppløsende effekt som erholdes ved hjelp av de foreslåtte oppløsningsmidler ifølge foreliggende oppfinnelse. Mengdene av oppløsningsmidler angitt i foreliggende patentbeskrivelse og krav

omfatter ikke slike eventuelle overflateaktive midler som vanligvis allerede er inneholdt i tyggegummibasisen som anvendes som startmateriale.

Ved en enkel innblanding av et oppløsningsmiddel, eventuelt ved blanding på forhånd, er det ifølge foreliggende oppfinnelse funnet at det er mulig å oppnå en forbedret frigivelse av aktive midler uten at en uakseptabel mykning av tyggegummien finner sted når tyggegummibasisen anvendes.

Det er funnet at mengden av oppløsningsmidlet er avgjørende for omfanget av frigivelsen av et forutbestemt aktivt middel. For aktive midler som frigis i en mindre grad uten anvendelse av oppløsningsmiddel (f.eks. 10-40 vekt% etter tygging i 10 min) vil det ofte være nødvendig å tilsette mer enn 1 vekt% oppløsningsmiddel for å erholde en positiv effekt.

Ved aktive midler som har en meget dårlig frigivelse uten at det tilsettes oppløsningsmidler (f.eks. noen få vekt% etter tygging i 10 min) vil en betydelig økning i frigivelsen observeres ved kun å tilsette 1 vekt% oppløsningsmiddel. Den øvre grense for tilsetningen av oppløsningsmidler avhenger av den anvendte type gummibasis, aktivt middel og mengden derav, og ikke minst oppløsningsmiddel. Vanligvis vil det ikke være mulig å tilsette mer enn 30 vekt% oppløsningsmiddel uten at konsistensen av tyggegummien blir fullstendig uakseptabel, og ofte er slike store mengder ikke nødvendig eller ønskelig, fordi disse ofte vil føre til for hurtig frigivelse. Utvelgelsen av den type oppløsningsmiddel som anvendes og mengden derav vil således bestandig avhenge av typen og mengde av det aktive middel, og av den aktuelle tyggegummiformulering. Tester har vist at en god frigivelse erholdes med en oppløsningsmiddelkonsentrasjon på 1-10 vekt%, fortrinnsvis 3-6 vekt%, uten at konsistensen derved blir uakseptabel.

Det er en ytterligere fordel ved foreliggende oppfinnelse at det anvendte oppløsningsmiddel vanligvis er en billig bestanddel som ikke merkbart påvirker prisen av tyggegummiblandingen i de anvendte konsentrasjoner, og som ikke krever tilveiebringelse av dyr spesialapparat.

Det er en ytterligere fordel ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse at det nå er mulig å fremstille produkter med en ny smaksprofil og/eller effekter,

fordi det frigis aktive midler som det på grunn av lav frigivelseshastighet tidligere ikke var økonomisk lønnsomt, eller ikke mulig, å anvende, og fordi midlene kan frigis i andre mengdeandeler.

5 Atskillige oppløsningsmidler er dessuten allerede godkjent for anvendelse i matvareartikler, eller akseptert for anvendelse i medisiner.

Det er kjent at ved å plassere aktive midler i tyggegummiens ytre lag kan det erholdes en hurtigere og større frigivelse enn det som kan erholdes ved en konvensjonell inkorporering av det aktive middel i tyggegummiens kjerne. Erfaring viser imidlertid at anvendelse av dette prinsipp betyr at, selv om en større del av det aktive middel frigis, en større del av det aktive middel hurtig resorberes av gummibasisen ved begynnelsen av tyggeperioden, hvorved det kun totalt erholdes 15 en forholdsvis liten fordel i formen, eller en høyere frigivelse under det første minutt tygging. Med en tyggegummiblanding ifølge foreliggende oppfinnelse er det på en annen side mulig å erholde en vesentlig mer fullstendig frigivelse under 20 en lengre tyggeperiode, og det er også teknisk lettere å inkorporere det aktive middel i tyggegummiens kjerne sammenlignet med inkorporering i det ytre lag.

Den videre ramme for anvendeligheten av foreliggende oppfinnelse vil fremgå fra den etterfølgende detaljerte beskrivelse. 25

En spesiell utførelsesform av fremgangsmåten for fremstilling av tyggegummiblandingen er kjennetegnet ved at harpiksbestanddelen av tyggegummibasisen inneholder minst 40 % av en harpiks utvalgt fra terpenharpikser, glyserolester av 30 polymerisert harpiks, pentaerytritolester av treharpiks eller gummiharpiks, pentaerytritolester av partielt hydrogenert treharpiks eller gummiharpiks, glyserolester av partielt hydrogenert treharpiks eller gummiharpiks og høymolekylære polyvinylacetatharpikser med en molekylvekt på minst 30 000.

En ytterligere fordelaktig utførelsesform er kjennetegnet ved at harpiksbestanddelen av tyggegummibasisen inneholder en terpenharpiks av naturlig eller syntetisk opprinnelse. 35

Prinsipielt kan alle typer overflateaktive midler som

ikke oppviser en uakseptabel toksisitet i de anvendte konsentrasjoner anvendes som oppløsningsmiddel. Som et eksempel på typer av overflateaktive midler som kan anvendes som oppløsningsmiddel i en tyggegummiblanding ifølge foreliggende oppfinnelse vil det refereres til H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfstoffe für Pharmacie, Kosmetik und Angrenzende Gebiete, side 63-64 (1981) og de individuelle lands lister over godkjente matvareemulgeringsmidler.

Både anioniske, kationiske, amfotere og ikke-ioniske oppløsningsmidler kan anvendes, men vanligvis er det anvendte oppløsningsmiddel enten anionisk eller ikke-ionisk, fordi hovedsakelig slike oppløsningsmidler kan godkjennes for anvendelse i mat eller medisiner. I de tilfeller hvor det aktive middel er reaktivt er det vanligvis en fordel å anvende et ikke-ioniske oppløsningsmiddel fordi slike midler ikke er særlig reaktive og derfor ikke ugunstig påvirker stabiliteten av det aktive middel.

Ved utvelgelse av et oppløsningsmiddel må det faktum også tas i betraktning at et slikt oppløsningsmiddel må ha en akseptabel smak. Det vil derfor være naturlig å finne de egnede stoffer blant godkjente matvareemulgeringsmidler og emulgeringsmidler som er akseptable for anvendelse i medisiner for oral administrering.

Egnede oppløsningsmidler inkluderer lecitiner, polyoksyetylenstearat, polyoksyetylsorbitan-fettsyreestere, mono- og diacetylvinsyreestere av mono- og diglyserider av spiselige fettsyrer, sitronsyreestere av mono- og diglyserider av spiselige fettsyrer, sakkaroseestere av fettsyrer, polyglyserolestere av fettsyrer, polyglyserolestere av interforestret lakseroljesyre (E476), natriumstearoyllatylat, natriumlaurylsulfat og sorbitanestere av fettsyrer, hvilke oppløsningsmidler alle er kjent for anvendelse som matvareemulgeringsmidler, og polyoksyetylert hydrogenert lakserolje (f.eks. en slik som selges under varemerket "Cremophor"), blokk-kopolymerer av etylenoksid og propylenoksid (f.eks. som solgt under varemerket "Pluronic" eller varemerket "Poloxamer"), polyoksyetylen-fettalkoholetere, polyoksyetylsorbitan-fettsyreestere, sorbitanestere av fettsyrer og polyoksyetylen-stearinsyreester, hvilke alle er kjent i EF for

anvendelse som farmasøytiske-kosmetiske emulgeringsmidler.

Spesielt egnede oppløsningsmidler er polyoksyetylenstearater, slik som f.eks. polyoksyetylen(8)stearat og polyoksyetylen(40)stearat, polyoksyetylen-sorbitan-fettsyreestere solgt under varemerket "Tween", f.eks. "Tween 20" (monolaurat), "Tween 80" (monooleat), "Tween 40" (monopalmitat), "Tween 60" (monostearat) eller "Tween 65" (tristearat), mono- og diacetylvinsyreestere av mono- og diglyserider av spiselige fettsyrer, sitronsyreestere av mono- og diglyserider av spiselige fettsyrer, natriumstearoyllatylat, natriumlaurylsulfat, polyoksyetylert hydrogenert lakserolje, blokk-kopolymerer av etylenoksid og propylenoksid og polyoksyetylen-fettalkohol-eter. Oppløsningsmidlet kan enten være en enkelt forbindelse eller en kombinasjon av flere forbindelser. Uttrykket "oppløsningsmiddel" anvendes i foreliggende beskrivelse for å beskrive begge muligheter, det anvendte oppløsningsmiddel må være egnet for anvendelse i matvarer og/eller medisiner.

Det er funnet at det kan være en forbindelse mellom oppløselighetsprofilen for det aktive middel og HLB-verdien for det anvendte oppløsningsmiddel. Det har imidlertid ikke vært mulig å fastslå en korrelasjon mellom oppløselighetsparametere for det aktive middel og HLB-verdien for oppløsningsmidlet. I praksis er det generelt funnet at det erholdes en god effekt ved anvendelse av et oppløsningsmiddel med en HLB-verdi i området fra 14 til 20, fortrinnsvis 14-18. Gode effekter er imidlertid også funnet med oppløselighetsmidler med HLB-verdier i området fra 6 til 10, fortrinnsvis 7-8. De anvendte HLB-verdier i foreliggende patentbeskrivelse og krav er funnet i litteraturen, eller basert på informasjon fra leverandøren. Når det gjelder bestemmelse av HLB-verdier og eksempler på HLB-verdier for forskjellige oppløsningsmidler, vil det refereres til den ovennevnte publikasjon, H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfstoffe für Pharmacie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, side 65-69, 1981.

Den anvendte gummibasis i tyggegummien fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles generelt på en konvensjonell måte ved oppvarming og blanding av de forskjellige bestanddeler, slik som elastomerer, harpikser, uorganiske fyllmidler, voks, fettstoffer og emulgeringsmidler.

Enhver av de vanlige elastomerer kan anvendes i en mengde fra 3 til 25 vekt%. Elastomeren kan ha naturlig opprinnelse, f.eks. slik som angitt i Food and Drug Administration, CFR, bind 21, avsnitt 172.615, som "Masticatory Substances of Natural Vegetable Origin", eller syntetiske elastomerer, slik som styren-butadiengummi (SBR), butylgummi (isobutylene-isopren-kopolymer), eller polyisobutylene (som angitt i det ovennevnte avsnitt av FDA under Masticatory Substances, Synthetic).

De uorganiske fyllstoffer som danner en del av tyggummibasisen kan være til stede i en mengde inntil 50 vekt%, fortrinnsvis 0-30 vekt%. Kalsiumkarbonat, talkum, natriumsulfat, aluminiumoksid, magnesiumkarbonat, kaolin, silisiumoksid og kalsiumfosfater, alene eller i en blanding av flere slike forbindelser, kan nevnes som egnede fyllstoffer. Vokser og fettstoffer anvendes konvensjonelt for justering av konsistensen og mykningen av tyggummibasisen ved fremstilling av denne. I forbindelse med foreliggende oppfinnelse kan det anvendes enhver konvensjonelt anvendt og egnet type voks, slik som f.eks. risklivoks, polyetylenvoks, petroleumvoks (raffinert parafin og mikrokrySTALLinsk voks), parafin, bivoks, karnaubavoks, candelillavoks, kokossmør, avfettet kokospulver og enhver egnet olje eller fettstoff, som f.eks. fullstendig eller partielt hydrogenerte vegetabiliske oljer, eller fullstendig eller partielt hydrogenerte dyrefettstoffer. Den anvendte voksmengde kan være i området fra 0-50 vekt%.

For ytterligere å mykne gummibasisen og for å gi den vannbindende egenskaper, noe som gir gummibasisen en behagelig glatt overflate og reduserer dens adhesive egenskaper, kan vanligvis en eller flere emulgeringsmidler tilsettes. Mono- og diglyserider av spiselige fettsyrer, melkesyreestere og eddiksyreestere av mono- og diglyserider av spiselige fettsyrer, sukkerestere av spiselige fettsyrer, Na-, K-, Mg- og Ca-stearater, lecitin, hydroksylert lecitin og lignende, kan nevnes som eksempler på lovlige og konvensjonelt anvendte emulgeringsmidler tilsatt til tyggummibasisen.

Som tidligere nevnt kan emulgeringsmidlene, som vanligvis anvendes i mengder fra 0-12 vekt%, fortrinnsvis 0-6 vekt% av gummibasisen, ha en oppløsende effekt på det aktive

middel som senere tilsettes til en tyggegummi fremstilt på basis av en slik emulgeringsmiddelinnholdende tyggegummibasis. Denne effekt er imidlertid liten sammenlignet med effekten av oppløsningsmidlene som ved utøvelsen av foreliggende oppfinnelse vanligvis tilsettes under fremstilling av tyggegummien, og ikke til tyggegummibasisen.

Tyggegummibasisen kan videre inneholde de vanlige additiver, slik som antioksidasjonsmidler, f.eks. BHT, BHA, propylgallat og tokoferoler, så vel som konserveringsmidler og fargestoffer.

Harpikser bør også nevnes som en ytterligere bestanddelsdannende del av en tyggegummibasis, og slike harpikser er nødvendige for å erholde den riktige tyggekonsistens, og som oppløsningsmiddel for elastomerene i tyggegummibasisen.

Som angitt ovenfor er den anvendte harpiks viktig for tyggegummiblandingen fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse. Det er således funnet at ikke alle konvensjonelle harpikser er anvendelige i en tyggegummibasis som skal anvendes i en tyggegummi som også inneholder et oppløsningsmiddel.

Tilsetning av et oppløsningsmiddel, selv i så små mengder som f.eks. fra 0,5 vekt%, fører således ofte til at tyggegummien får en uakseptabel konsistens, enten ved at den blir uvanlig myk, eller noe som er vanligvis tilfelle, at den fullstendig nedbrytes innen de første 5 min av tyggeperioden.

Det er imidlertid funnet at dette kan unngås dersom minst 25 % av den totale harpiksmengde omfattes av en eller flere av de følgende essensielle harpikser: Naturlige eller syntetiske terpenharpikser (som f.eks. α - og β -pinen, dipenten eller delta-limonen), glyserolester av polymerisert harpiks, pentaerytritolester av tre- eller gummi harpiks, pentaerytritolester eller glyserolester av partielt hydrogenert tre- eller gummi harpiks, eller høymolekylære polyvinylacetat-harpikser med en molekylvekt høyere enn 30 000.

Som nevnt må de essensielle harpikser utgjøre minst 25 %, spesielt 40 %, av den totale gummibasisharpiks, for å gi gummibasisen akseptable egenskaper. Gummibasisen kan inneholde en av de essensielle harpikser eller en blanding av to eller flere av de essensielle harpikser.

Foruten den ovenfor angitte betingelse at minst

25 vekt% av de essensielle harpikser må være til stede, kan enhver av de konvensjonelt anvendte harpikser anvendes i gummibasisen, dvs. også glyserolester av tre- eller gummi-harpiks, glyserolester av partielt dimerisert harpiks, metylester av partielt hydrogenert harpiks og lavmolekylært polyvinylacetat, dvs. med en molekylvekt lavere enn 30 000.

Det er selvsagt åpenbart for en fagmann at den eksakt nødvendige minimumsmengde av de essensielle harpikser kan avhenge av mange forskjellige forhold ved formuleringen av både tyggegummibasisen og tyggegummien.

Anvendelse av hovedsakelig lavmolekylære elastomerer og et høyt innhold av mykningsmidler, fettstoffer og voks, vil f.eks. ofte gjøre det nødvendig å anvende en større mengde essensielle harpikser for å erholde en tilfredsstillende kohesiv tyggegummi.

Ytterligere en utførelsesform av blandingen fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at den ytterligere inneholder opptil 60 vekt% av minst én bærer, hvilken bærer (bærere) danner en fast dispersjon sammen med det aktive middel.

Den anvendte bærer for å danne den faste dispersjon kan utvelges blant alle de stoffer som har vist seg å være anvendelige for dette formål, f.eks. polyetylenglykoler, urea, polyvinylpyrrolidon, søtningsmidler som sorbitol, xylitol, mannitol, sukker og dektrose, sitronsyre og ravsyre, gallsyre og derivater derav, steroler og lignende, overflateaktive midler, pentaerytritol og tilsvarende globulære forbindelser, polymerer og uretan, fettsyreforbindelser som glyseryleat, syklodekstriner, askorbinsyre, acetamid, nikotinsyre, ravsyreamid, natriumsitrat, dekstraner, metylcellulose, natriumalginat, gelatin, karagen, pektin, natriumkarboksymetylcellulose, polyvinylalkohol, gummiarabikum, tragantgummi, guar gummi og enhver kombinasjon av disse stoffer, fortrinnsvis polyetylenglykol eller polyvinylpyrrolidon, spesielt foretrukket er polyetylenglykol 1000-20000, spesielt polyetylenglykol 6000. Det kan anvendes en enkelt bærer, eller når det er egnet, flere bærere i kombinasjon. Uttrykket "bærer" anvendes ved foreliggende oppfinnelse for å beskrive begge muligheter.

Fremgangsmåten for fremstilling av den faste disper-

sjon kan utvelges blant alle de metoder som har vist seg anvendelige for dette formål. Det aktive middel og bæreren kan f.eks. smeltes sammen og deretter avkjøles umiddelbart. Blandingen males deretter og siles til en egnet partikkelstørrelse.

5 Alternativt oppløses det aktive middel og bæreren i en væske som avdampes for å danne et ko-presipitat av det aktive middel og bæreren, etterfulgt av eventuelt maling og siling av ko-presipitatet. Av disse metoder er den førstnevnte, også betegnet smeltemetoden, ofte foretrukket, fordi de anvendte oppløsningsmidler i den sistnevnte metode ofte er helseskadelige og
10 derfor unngås.

Tyggegummiblandingen fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse har vist seg fordelaktig for kontrollert, akselerert frigivelse av aktive midler utvalgt fra kosttillegg,
15 orale og dentale blandinger, antiseptiske midler, pH-justerende midler, anti-røykemidler, søtningsmidler, smaksstoffer, aromamidler eller legemidler, slik som f.eks. paracetamol, benzokain, cinnarizin, mentol, karvon, koffein, klorheksidin-diacetat, cyklizin-hydroklorid, 1,8-cineol, nandrolon, miconazol, mystatin, aspartam, natriumfluorid, nikotin, sakkarin, cetylpyridinklorid, eller kvaternære ammoniumforbindelser,
20 vitamin E, vitamin A, vitamin D, glibenklamid eller derivater derav, progesteron, acetylsalisylsyre, dimenhydrinat, cyklizin, metronidazol, natriumhydrogenkarbonat, de aktive bestanddeler fra ginkgo, de aktive bestanddeler fra propolis, de aktive bestanddeler fra ginseng, metadon, peppermynteolje, salicylamid, hydrokortison eller astemizol.

De aktive midler for anvendelse i forbindelse med foreliggende oppfinnelse kan være ethvert materiale som ønskes
30 frigitt fra tyggegummien. De aktive midler for hvilke en akselerert frigivelseshastighet er ønsket er primært stoffer med en begrenset vannoppløselighet, typisk lavere enn 100 g/100 ml, og inkluderer stoffer som er fullstendig vannoppløselige. Eksempler er medisiner, orale blandinger,
35 anti-røykemidler, sterkt virkende søtningsmidler, pH-justerende midler og smaksstoffer.

Eksempler på aktive midler i form av kosttilleggsstoffer er f.eks. salter og forbindelser med næringsmiddelvirkning tilsvarende vitamin B₂ (riboflavin), B₁₂, folinsyre,

niacin, biotin, tungt oppløselige glyserofosfater, aminosyrer, vitaminene A, D, E og K, mineraler i form av salter, kompleks-
ser og forbindelser inneholdende kalsium, fosfor, magnesium,
jern, sink, kopper, jod, mangan, krom, selen, molybden,
5 kalium, natrium eller kobolt.

Det refereres videre til lister over næringsmidler akseptert av forskjellige lands myndigheter, slik som f.eks. US code of Federal Regulations, bind 21, avsnitt 182.5013.182 5997 og 182.8013-182.8997.

10 Eksempler på aktive midler i form av forbindelser for pleie eller behandling av munnhulen og tennene, er bundet hydrogenperoksid og forbindelser som er i stand til å frigi urea under tygging.

Eksempler på aktive midler i form av antiseptiske
15 midler er salter og forbindelser av guanidin og biguanidin (f.eks. klorheksidindiacetat) og de følgende typer av forbindelser med begrenset vannoppløselighet: kvaternære ammoniumforbindelser (f.eks. ceramin, kloroksylenol, krystallfiolett, kloramin), aldehyder (f.eks. paraformaldehyd), forbindelser av
20 dekalin, polyoksylin, fenoler (f.eks. tymol, paraklorfenol, kresol) heksaklorofen, salicylsyreanilidforbindelser, triklosan, halogener (jod, jodoforer, kloramin, diklorcyanursyre-salter), alkoholer (3,4-diklorbenzylakohol, benzylalkohol, fenoksyetanol, fenyletanol), kf. videre Martindale, The Extra
25 Pharmacopoeia, 24. utgave, s. 547-578; metallsalter, kompleks- ser og forbindelser med begrenset vannoppløselighet, slik som aluminiumsalter, (f.eks. aluminiumkaliumsulfat $AlK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$) og ytterligere salter som bør inkluderes, kompleks- ser og for-
30 bindelser av bor, barium, strontium, jern, kalsium, sink, (sinkacetat, sinkklorid, sinkglukonat), kopper (kopperklorid, koppersulfat), bly, sølv, magnesium, natrium, kalium, litium, molybden, vanadium; andre forbindelser for munn og tannpleie: f.eks.; salter, kompleks- ser og forbindelser inneholdende fluor (slik som natriumfluorid, natriummonofluorfosfat, aminofluor-
35 ider, tinn(II)-fluorid), fosfater, karbonater og selen.

Se videre J. Dent.Res. Vol. 28 nr. 2, s. 160-171, 1949, hvori et stort utvalg av testede forbindelser er nevnt.

Eksempler på aktive midler i form av midler som justerer pH i munnhulen innbefatter: akseptable syrer som

adipinsyre, ravsyre, fumarsyre eller salter derav, eller salter av sitronsyre, vinsyre, maleinsyre, eddiksyre, melkesyre, fosforsyre og glutarsyre, og akseptable baser som karbonater, hydrogenkarbonater, fosfater, sulfater eller oksider av natrium, kalium, ammonium, magnesium eller kalsium, spesielt magnesium og kalsium.

Eksempler på aktive midler i form av anti-røykemidler inkluderer: nikotin, tobakkspulver eller sølvsalter, f.eks. sølvacetat, sølvkarbonat og sølvnitrat.

Eksempler på aktive midler i form av søtningsmidler inkluderer de såkalte sterkt virkende søtningsmidler, slik som f.eks. sakkarin, cyklammat, aspartam, taumatin, dihydrokalsoner, steviosid, glycyrrhizin eller salter eller forbindelser derav.

Ytterligere eksempler på aktive midler er aromamidler av enhver type, så vel som medisiner av enhver type.

Eksempler på aktive midler i form av medisiner inkluderer koffein, salisylsyre, salisylamid og beslektede stoffer (acetylsalisylsyre, cholinsalisylat, magnesiumsalisylat, natriumsalisylat), paracetamol, salter av pentazocin, (pentazocin-hydroklorid og pentazocinlaktat), buprenorfin-hydroklorid, kodein-hydroklorid og kodein-fosfat, morfin og morfinsalter (hydroklorid, sulfat, tartrat), metadon-hydroklorid, ketobemidon og salter av ketobemidon (hydroklorid), β -blokkere, (propranolol), kalsiumantagonister, verapamil-hydroklorid, nifedipin så vel som egnede forbindelser og salter derav nevnt i (Pharm. Int., Nov. 85, s. 267-271, Barney H. Hunter og Robert L. Talbert), nitroglyserin, erytrityltetranitrat, stryknin og salter derav, lidokain, tetrakain-hydroklorid, etorfin-hydroklorid, atropin, insulin, enzymer (f.eks. papain, trypsin, amyloglukosidase, glukoseoksidase, streptokinase, streptodornase, dextranase, α -amylase), polypeptider (oksytocin, gonadorelin, (LH.RH), desmopressinacetat (DDAVP), isoxsurpin-hydroklorid, ergotaminforbindelser, klorokin (fosfat, sulfat), isosorbid, demoksytocin, heparin.

Et ytterligere spesielt foretrukket preparat fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter opp til 50 vekt%, fortrinnsvis 0,1-10 vekt% aktivt middel i form av en

fast dispersjon herav i en bærer, opp til 60 vekt%, fortrinnsvis tilnærmet 20 vekt% av bæreren anvendt for å erholde den faste dispersjon, 0,1-30 vekt% av fortrinnsvis 0,1-10 vekt% oppløsningsmiddel, 15-80 vekt%, fortrinnsvis tilnærmet 35 vekt% tyggegummibasis og opp til 85 vekt%, fortrinnsvis tilnærmet 35 vekt% hjelpemidler og additiver.

Et spesielt foretrukket preparat fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter opp til 50 vekt%, fortrinnsvis 0,1-10 vekt% aktivt middel blandet med minst ett oppløsningsmiddel, 15-80 vekt%, fortrinnsvis tilnærmet 35 vekt% tyggegummibase, opp til 85 vekt%, fortrinnsvis tilnærmet 50-60 vekt% hjelpemidler og additiver, og 0,1-30 vekt%, fortrinnsvis tilnærmet 5 vekt% oppløsningsmiddel.

En spesiell utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at det aktive middel blandes grundig med oppløsningsmidlet, eventuelt under oppvarming, før tilsetning til tyggegummiblandingen.

Dersom en bærer anvendes kan fremgangsmåten fordelaktig utføres ved å danne en fast dispersjon av det aktive middel i en bærer før det aktive middel blandes med oppløsningsmidlet.

Ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes et oppløsningsmiddel for akselerert kontrollert frigivelse av aktive midler i en tyggegummiblanding. Ved en slik anvendelse er det mulig å erholde en økning i frigivelses hastigheten, og derved en økning i den totale frigitte mengde under en gitt tyggeperiode.

Som hjelpemidler og additiver utvalgt for anvendelse i tyggegummiblandingen fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse kan ethvert konvensjonelt anvendt hjelpemiddel og additiv anvendes. Eksempler er søtningsmidler, aromamidler, fargestoffer, mykningsmidler og konsistensjusterende midler.

Anvendelige søtningsmidler for tyggegummiblandingen inkluderer f.eks. sorbitol, xylitol, mannitol, palatinitt, malbitt, laktitol, hydrogenert glukosesirup, sakkarose, glukosesirup, fruktose, dekstrose, laktose, sorbose og intensive naturlige eller syntetiske søtningsmidler, slik som sakkarin, cyklammat, aspartam, acesulfam K, thaumatin, glycyrrhizin, dihydrochalconer og salter og derivater herav.

Valget av søtningsmiddel eller søtningsmidler vil delvis avhenge av hvorvidt det fordres et sukkerfritt produkt eller ikke, og delvis av hvilken konsistens og søthet som fordres i blandingen ifølge foreliggende oppfinnelse.

5 Det er mulig å anvende mindre mengder av mange av de konvensjonelt anvendte sterkt virkende søtningsmidler på grunn av deres økte frigivelse.

Aromamidler anvendelige i tyggegummiblandingen er f.eks. naturlig syntetiske smaksstoffer (inkludert naturident-
10 iske smaksstoffer) i form av essensielle oljer, essenser, ekstrakter, pulvere, inkludert syrer og andre stoffer som er i stand til å påvirke smaksprofilen.

Eksempler på flytende og pulverformet smaksstoffer inkluderer kokos, kaffe, sjokolade, vanilje, grapefrukt,
15 mentol, lakris, anis, aprikos, karamellaroma, honningaroma, ananas, jordbær, bringebær, tropiske frukter, kirsebær, kanel, peppermynte, vintergrønn, grønnmynte, eucalyptus og mynte. Som nevnt ovenfor kan aromamidlet i mange tilfeller anvendes i mindre mengder enn de som konvensjonelt anvendes.

20 Det foreligger ingen spesielle krav til fargestoffene, som kan være av naturlig eller syntetisk opprinnelse, foruten at de må være godkjent for anvendelse i mat og medisiner.

Glyserol, propylenglykol, lecitin, triacetin, hydrogenert glukosesirup, sorbitol 70 %, glukosesirup, vokser og
25 oljer kan nevnes som egnede mykningsmidler eller konsistensjusterende midler for anvendelse i blandingen ifølge foreliggende oppfinnelse. Som et resultat gis produktet en konsistens som er behagelig ved tygging under den ønskede tyggeperiode.

30 Tyggegummibasisens formulering avhenger av den ønskede type tyggegummi, som beskrevet ovenfor, eller den fordrede type struktur. Egnede råmaterialer for gummibasisen omfatter materialer ifølge US Chewing Gum Base Regulations - Code of Federal Regulations, bind 21, avsnitt 172.615.

35 Det er en spesiell fordel ved foreliggende oppfinnelse at tyggegummiblandingen kan fremstilles ved anvendelse av konvensjonelle bestanddeler, konvensjonelt utstyr og konvensjonelle fremstillingsmetoder.

Når det aktive middel er inkorporert i tyggegummi-

vehikkelen kan dette produkt være av enhver kjent type, slik som biter, eventuelt overtrukket med et skall, og skiver eller tyggegummi av enhver annen ønsket form. Tyggegummibitene kan være belagt med en type voks, et filmbelegg eller et konvensjonelt såkalt sukkertøybelegg basert på sukkerinneholdende eller sukkerfrie stoffer.

En enkel tyggegummibit veier vanligvis mellom 0,4 og 20,0 g. Den følgende tabell angir de foretrukne mengdeintervaller for de forskjellige produkttyper:

Tyggegummibiter	500-3500 mg
Belagt tyggegummi	600-6000 mg
Tyggegummiskiver	1000-5000 mg

Når den individuelle bestanddelsdannende del av en tyggegummiblanding fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er angitt i entall, omfatter en slik angivelse også en kombinasjon av flere slike bestanddeler, foruten tilfeller hvor en spesiell bestanddel er nevnt.

Foreliggende oppfinnelse illustreres i det etterfølgende i nærmere detaljer ved hjelp av eksemplene.

Eksempler

Generelle metoder

Fremstilling av tyggegummibasis

En tyggegummibasis fremstilles på basis av de følgende bestanddeler:

Elastomerer	4 vekt%
Terpenharpiks	28 vekt%
Lavmolekylær PVA	29 vekt%
Emulgeringsmiddel	8 vekt%
Vokser	31 vekt%

For fremstilling av tyggegummi og tyggegummibasis males elastomeren i en konvensjonell mikser under oppvarming til 110-130 °C, og terpenharpiks og lavmolekylær PVA tilsettes langsomt i små porsjoner. Til slutt tilsettes vokser og emulgeringsmiddel. For å sikre en homogen basis er det viktig at

alle bestanddelene tilsettes i små porsjoner og at de etterfølgende porsjoner ikke tilsettes før den foregående er malt.

Det er funnet at den dannede tyggegummibasis ikke nedbrytes når oppløsningsmidlet tilsettes.

5 Fremstilling av tyggegummi

Tyggegummien fremstilt ifølge eksemplene er fremstilt på basis av den følgende grunnformulering:

Grunnformulering 1

10	Gummibasis	35 vekt%
	Sorbitolpulver	10 vekt%
	Hydrogenert glukosesirup	10 vekt%
	Aktivt middel	0,01-30 vekt%
	Oppløsningsmiddel	1-20 vekt%
15	Valgfritt smaksmiddel	1,9 vekt%
	Valgfritt ytterligere sorbitolpulver	100 vekt%

20 Tyggegummibitene fremstilles på den konvensjonelle måte for fremstilling av tyggegummi og ved anvendelse av en konvensjonell apparatur for fremstilling av tyggegummi.

Tyggegummibasisen smeltes eller males i en konvensjonell tyggegummimikser. Når tyggegummibasisen er homogen tilsettes de andre bestanddeler en etter en i den nevnte rekkefølge. Oppløsningsmiddel og aktivt middel kan blandes for seg eller i form av en forblanding eller i en oppløsning. Avhengig av bestanddelenes tilstand og deres smeltepunkt kan en slik forblanding være en enkelt blanding av to eller flere pulvere, en blanding av ett eller flere pulvere i en eller flere, eller en blanding av flere, væsker ved romtemperatur, 30 høyere eller lavere temperatur. For å sikre en god dispersjon av bestanddelene, spesielt når det tilsettes meget små mengder av en eller flere av bestanddelene i forblendingen, kan det være en fordel å tilsette disse som en flytende blanding eller en oppløsning, når dette er mulig.

35 Det er også mulig å forblende eller oppløse det aktive middel og oppløsningsmidlet i andre bestanddeler av formuleringen, f.eks. i hydrogenert glukosesirup, smakstoffer, sorbitol, eller i selve gummibasisen, dersom dette anses for egnet.

Bortsett fra at gummibasisen bør blandes først er rekkefølgen av blandingen ikke kritisk. Blandingstiden etter blanding av det aktive middel og oppløsningsmiddel bør imidlertid ha en tilstrekkelig lang varighet for å sikre en tilstrekkelig god dispersjon av disse bestanddeler i tyggemummimassen. Eventuelle supplerende smaksmidler tilsettes vanligvis til sist, etterfulgt av blanding i 2 til 3 min.

Ved fullførelse av blandingen fjernes den homogene tyggemummimasse fra mikseren, oppkuttet og hensettes til avkjøling i små biter, eller ekstruderes til en tynn plate som føres gjennom en kjøleapparat. Den avkjølte masse ekstruderes deretter til en tynn plate som vales på et konvensjonelt tyggemummivalssystem og kuttes i skiver med egnet form og størrelse.

Skivene hensettes for å stivne i 2 til 4 dager og atskilles deretter ved omveltning i et konvensjonelt drageringskar. Deretter fullføres bitene ved å påføres et tynt poleringslag ved filmovertrekking, eller det tilveiebringes et dragébelegg.

I eksemplene 1 til 143 i det etterfølgende utstanses tyggemummibiter med en vekt på 800 mg, og belegges med et tynt lag av sorbitol tilsatt en liten mengde smaksstoff. Tyggemummibitene veier nå 820 mg hver.

Frigivelsen av det aktive middel i eksemplene 1-143 bestemmes enten in vitro eller in vivo.

In vitro

Testene in vitro utføres i en tyggemaskin (L. Christrup et al., Arch. Pharm. Chem. Sci., 1986, 14, s. 30-36) ved at en tyggemummibit med en vekt på 820 mg tygges i 30 min i en fosfatbuffer med pH 7,4. Resultatene angitt i tabellen representerer den relative frigivelse av det aktive middel, frigivelsen uten oppløsningsmiddel er satt til 100 %.

In vivo

Testene in vivo utføres alle ved at en person settes til å tygge tyggemummien i henholdsvis 2, 5 og 10 min, hvorpå det resterende innhold av det aktive middel i den tyggede bit analyseres for å bestemme den frigitte mengde.

analyseres for å bestemme den frigitte mengde.

Også ved testene in vivo angir resultatene relativ frigivelse, frigivelsen uten oppløsningsmiddel er satt til 100 %.

5

Eksempler 1-12

Anvendelsen av monoglyserid-diacetylvinsyreester "Panodan 165" fra Grindsted Products A/S, Danmark, som oppløsningsmiddel, HLB 7, ble testet in vitro på den ovenfor beskrevne måte. Resultatene er vist i tabell 1.

10

Eks. nr.	"Panodan 165" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	10 min	30 min
1	5	Nystatin	6,25	2600	12000	7400
2	3	Nystatin	6,25	360	3100	2000
3	1	Nystatin	6,25	80	170	240
4	0	Nystatin	6,25	100	100	100
5	5	Miconazol	6,25	U	54000	3600
6	3	Miconazol	6,25	U	31000	2000
7	1	Miconazol	6,25	U	8700	400
8	0	Miconazol	6,25	100	100	100
9	5	Nandrolon	0,625	100	267	245
10	0	Nandrolon	0,625	100	100	100
11	5	Benzokain	12,5	708	452	100
12	0	Benzokain	12,5	100	100	100

25

U = uendelig

Eksempler 13-28

"Panodan 165" ble testet in vivo i tyggegummiblandinger på den ovenfor beskrevne måte. Resultatene er vist i tabell 2.

30

35

40

Tabell 2

Eks. nr.	"Panodan 165" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse			
				2 min	5 min	10 min	
5	13	5	Paracetamol	10	163	144	152
	14	0	Paracetamol	10	100	100	100
	15	5	Mentol	1,3	37	100	123
	16	0	Mentol	1,3	100	100	100
10	17	5	1,8-cineol	1,0	-	10	178
	18	0	1,8-cineol	1,0	100	100	100
	19	5	Anetol	0,2	16	-	109
	20	0	Anetol	0,2	100	100	100
	21	5	Karvon	0,5	135	201	202
	22	0	Karvon	0,5	100	100	100
15	23	5	Cinnarizin	0,625	U	U	U
	24	0	Cinnarizin	0,625	100	100	100
	25	5	Cyklizin, Hcl	6,25	420	179	53
	26	0	Cyklizin, Hcl	6,25	100	100	100
20	27	5	Koffein	4,4	233	157	137
	28	0	Koffein	4,4	100	100	100

Eksempler 29-31

Anvendelse av monoglyserid-melkesyreester, "Lactodan B30" fra Grindsted Products A/S, som oppløsningsmiddel, HLB 8,2, ble testet in vitro på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 3.

Tabell 3

Eks. nr.	"Lactodan B30" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse			
				2 min	10 min	30 min	
30	29	5	Nystatin	6,25	113	210	560
	30	2	Nystatin	6,25	40	106	200
	31	0	Nystatin	6,25	100	100	100

Eksempler 32-37

"Lactodan B30" ble testet in vivo i tyggegummiblandinger på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 4.

Tabell 4

Eks. nr.	"Lactodan B30" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	5 min	10 min
32	5	Klorheksidin di.ac.	0,625	155	108	103
33	0	Klorheksidin di.ac.	0,625	100	100	100
34	5	Paracetamol	10	4120	178	108
35	0	Paracetamol	10	100	100	100
36	5	Mentol	1,3	100	156	120
37	0	Mentol	1,3	100	100	100

Eksempler 38-41

Anvendelse av polyetylenglykol-fettsyreester, "PGE-400-MS", polyetylenglykol(400)-monostearat fra Hefti AG, Zürich, som oppløsningsmiddel, HLB 11,5, ble testet in vitro på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 5.

Tabell 5

Eks. nr.	"PGE-400-MS" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	10 min	30 min
38	5	Nystatin	6,25	440	1550	1600
39	0	Nystatin	6,25	100	100	100
40	5	Miconazol	6,25	U	U	U
41	0	Miconazol	6,25	100	100	100

Eksempler 42-43

"PGE-400-MS" ble testet in vivo i tyggegummiblandinger på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 6.

Tabell 6

Eks. nr.	"PGE-400-MS" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	5 min	10 min
42	5	Paracetamol	10	4020	242	162
43	0	Paracetamol	10	100	100	100

Eksempler 44-53

Anvendelse av polyoksyetylen-sorbitan-fettsyreester,

"Tween 60", HLB 14,9, som oppløsningsmiddel ble testet in vitro på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 7.

Tabell 7

Eks. nr.	"Tween 60" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	10 min	30 min
44	5	Nystatin	6,25	4350	8400	5320
45	3	Nystatin	6,25	2100	6900	4600
46	1	Nystatin	6,25	180	1000	1000
47	0	Nystatin	6,25	100	100	100
48	5	Miconazol	6,25	U	100000	5000
49	3	Miconazol	6,25	U	65000	3300
50	1	Miconazol	6,25	U	7800	590
51	0	Miconazol	6,25	100	100	100
52	5	Nandrolon	0,625	300	403	339
53	0	Nandrolon	0,625	100	100	100

Eksempler 54-81

"Tween 60" ble testet in vivo i tyggegummiblandinger på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 8.

Tabell 8

Eks. nr.	"Tween 60" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	5 min	10 min
54	5	Paracetamol	10	289	240	151
55	3	Paracetamol	10	268	230	149
56	1	Paracetamol	10	116	140	106
57	0	Paracetamol	10	100	100	100
58	5	Mentol	1,3	348	392	188
59	3	Mentol	1,3	226	235	157
60	1	Mentol	1,3	109	146	61
61	0	Mentol	1,3	100	100	100
62	5	1,8-cineol	1,0	201	152	107
63	0	1,8-cineol	1,0	100	100	100
64	5	Anetol	0,2	202	173	129
65	0	Anetol	0,2	100	100	100
66	5	Natrium- fluorid	0,075	160	145	125
67	0	Natrium- fluorid	0,075	100	100	100
68	5	Cinnarizin	0,625	U	U	U
69	0	Cinnarizin	0,625	100	100	100
70	5	Cyklizin, Hcl	6,25	2540	775	216
71	0	Cyklizin, Hcl	6,25	100	100	100
72	5	Koffein	4,4	300	210	190
73	3	Koffein	4,4	210	190	190
74	1	Koffein	4,4	125	115	160
75	0	Koffein	4,4	100	100	100
76	5	Nikotin	0,25	250	210	160
77	0	Nikotin	0,25	100	100	100
78	5	Sakkarin	0,1	U	370	200
79	0	Sakkarin	0,1	100	100	100
80	5	Aspartam	0,1	247	141	81
81	0	Aspartam	0,1	100	100	100

Eksempler 82-85

Anvendelse av blokk-kopolymerer av etylenoksid og propylenoksid, "Pluronic L64", HLB 15, som oppløsningsmiddel, ble testet *in vitro* på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 9.

Tabell 9

Eks. nr.	"Pluronic L64" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	10 min	30 min
82	1	Nystatin	6,25	800	3000	2100
83	0	Nystatin	6,25	100	100	100
84	5	Miconazol	6,25	U	62000	4500
85	0	Miconazol	6,25	100	100	100

Eksempler 86-93

"Pluronic L64" ble testet in vivo i tyggegummiblandingen på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 10.

Tabell 10

Eks. nr.	"Pluronic L64" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	5 min	10 min
86	5	Paracetamol	10	525	334	199
87	0	Paracetamol	10	100	100	100
88	5	Mentol	0,9	95	122	149
89	0	Mentol	0,9	100	100	100
90	5	1,8-cineol	1,0	76	108	117
91	0	1,8-cineol	1,0	100	100	100
92	5	Anetol	0,2	87	109	95
93	0	Anetol	0,2	100	100	100

Eksempler 94-97

Anvendelse av polyoksyyl-40-hydrogenert lakserolje, "Cremophor RH 40", fra BASF, HLB 15, som oppløsningsmiddel ble testet in vitro på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 11.

Tabell 11

Eks. nr.	"Cremophor RH 40" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	10 min	30 min
94	1	Nystatin	6,25	13700	15000	9400
95	0	Nystatin	6,25	100	100	100
96	5	Miconazol	6,25	U	U	4846
97	0	Miconazol	6,25	100	100	100

Eksempler 98-105

"Cremophor RH 40" ble testet in vivo i tyggegummi-blandinger på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 12.

5

Tabell 12

Eks. nr.	"Cremophor RH 64" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	5 min	10 min
98	5	Paracetamol	10	555	328	189
99	0	Paracetamol	10	100	100	100
100	5	Mentol	0,9	144	155	123
101	0	Mentol	0,9	100	100	100
102	5	1,8-cineol	1,0	156	138	104
103	0	1,8-cineol	1,0	100	100	100
104	5	Anetol	0,2	124	120	84
105	0	Anetol	0,2	100	100	100

10

15

Eksempler 106-109

Anvendelse av polyoksyetylen-sorbitan-fettsyreester, "Tween 20" HLB 16,7, som oppløsningsmiddel, ble testet in vitro på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 13.

20

Tabell 13

Eks. nr.	"Tween 20" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	10 min	30 min
106	1	Nystatin	6,25	16910	12450	8600
107	0	Nystatin	6,25	100	100	100
108	5	Miconazol	6,25	U	128000	23550
109	0	Miconazol	6,25	100	100	100

25

30

Eksempler 110-113

Anvendelse av polyoksyetylen(49)-stearat, RS-55-40" fra Hefti AG, Zürich, HLB 17,5, som oppløsningsmiddel, ble testet in vitro på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 14.

35

Tabell 14

Eks. nr.	"RS-55-40" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	10 min	30 min
110	1	Nystatin	6,25	1725	7840	5460
111	0	Nystatin	6,25	100	100	100
112	5	Miconazol	6,25	U	148000	27000
113	0	Miconazol	6,25	100	100	100

Eksempler 114-117

Anvendelse av blokk-kopolymer av etylenoksid og propylenoksid, "Pluronic F127", HLB 22, som oppløsningsmiddel, ble testet in vitro på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 15.

Tabell 15

Eks. nr.	"Pluronic F127" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	10 min	30 min
114	1	Nystatin	6,25	620	1300	950
115	0	Nystatin	6,25	100	100	100
116	5	Miconazol	6,25	U	83900	16900
117	0	Miconazol	6,25	100	100	100

Eksempler 118-121

Anvendelse av blokk-kopolymerer av etylenoksid og propylenoksid, "Pluronic F87", HLB 24, som oppløsningsmiddel, ble testet in vitro på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 16.

Tabell 16

Eks. nr.	"Pluronic F87" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	10 min	30 min
118	1	Nystatin	6,25	400	1100	800
119	0	Nystatin	6,25	100	100	100
108	5	Miconazol	6,25	U	30000	1654
109	0	Miconazol	6,25	100	100	100

Eksempler 122-129

"Pluronic F87" ble testet in vivo i tyggegummiblandinger på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 17.

Tabell 17

Eks. nr.	"Pluronic F87" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	5 min	10 min
122	5	Paracetamol	10	457	850	630
123	0	Paracetamol	10	100	100	100
124	5	Mentol	0,9	74	80	107
125	0	Mentol	0,9	100	100	100
126	5	1,8-cineol	1,0	69	63	82
127	0	1,8-cineol	1,0	100	100	100
128	5	Anetol	0,2	48	43	66
129	0	Anetol	0,2	100	100	100

Eksempler 130-133

Anvendelse av fettsyre-polyglyserolester, "Triodan R90" fra Grindsted Products A/S, HLB 5,4, som oppløsningsmiddel, ble testet in vitro på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 18.

Tabell 18

Eks. nr.	"Triodan R90" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	10 min	30 min
130	1	Nystatin	6,25	106	366	364
131	0	Nystatin	6,25	100	100	100
132	5	Miconazol	6,25	U	12000	650
133	0	Miconazol	6,25	100	100	100

Eksempler 134-137

Anvendelse av stearoyllaktat, "Artodan SP55" fra Grindsted Products A/S, Danmark, HLB 2, som oppløsningsmiddel, ble testet in vitro på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 19.

Tabell 19

Eks. nr.	"Artodan SP55" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	10 min	30 min
134	1	Nystatin	6,25	9100	18100	11100
135	0	Nystatin	6,25	100	100	100
136	5	Miconazol	6,25	U	10000	7200
137	0	Miconazol	6,25	100	100	100

Eksempler 138-141

Anvendelse av natriumlaurylsulfat som oppløsningsmiddel ble testet in vitro på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 20.

Tabell 20

Eks. nr.	Na.-laurylsulfat vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	10 min	30 min
138	1	Nystatin	6,25	14000	18500	11300
139	0	Nystatin	6,25	100	100	100
140	5	Miconazol	6,25	U	12000	650
141	0	Miconazol	6,25	100	100	100

Eksempler 142-143

Anvendelse av lecitin som oppløsningsmiddel ble testet in vitro på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 21.

Tabell 21

Eks. nr.	Lecitin vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	10 min	30 min
142	1	Nystatin	6,25	170	290	410
143	0	Nystatin	6,25	100	100	100

Eksempel 144

Foreliggende eksempel illustrerer anvendelse av en dispersjon av det aktive middel i en bærer i tyggegummibland-

ingen fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse.

<u>Bestanddel</u>	<u>Vekt%</u>
Gummibasis	35,8
5 Hydrogenert glukosesirup	10,0
Miconazol	5,6
Lecitin	6,6
PEG 6000	21,8
Sorbitol	18,3
10 Aromamiddel	1,9

5,6 g miconazol blandes med 21,8 g polyetylglykol 6000. Blandingen oppvarmes til 85 °C i 5 til 10 min. Smeltblandingen avkjøles til 10-15 °C på aluminiumsplater før den 15 males og siles til en partikkelstørrelse på tilnærmet 300 µm. Den pulveriserte faste dispersjon blandes med 6,6 g lecitin og tilsettes til tyggegummimassen.

Tyggegummibiter fremstilles deretter som beskrevet under generelle metoder.

20 I de aktuelle eksempler kuttet tyggegummien i biter på 900 mg som deretter belegges med et tynt lag av sorbitol tilsatt litt smaksmiddel. Vekten av hver bit er da 920 mg.

Eksempler 145-148 og sammenlignende eksempler A-B

25 Ytterligere tyggegummiblandinger analoge med eksempel 144 fremstilles på samme måte som beskrevet ovenfor.

Eksempel 145

<u>Bestanddel</u>	<u>Vekt%</u>
30 Gummibasis	35,8
Hydrogenert glukosesirup	10,0
Miconazol	5,5
Lecitin	6,6
Sorbitol	40,2
35 Aromamiddel	1,9

Fremstillingen utføres analogt med eksempel 144 bortsett fra at det selvsagt ikke utføres noen fremstilling av en fast dispersjon.

Sammenlignende eksempel A

	<u>Bestanddel</u>	<u>Vekt%</u>
	Gummibasis	35,8
	Hydrogenert glukosesirup	10,0
5	Miconazol	5,6
	Sorbitol	46,7
	Aromamiddel	1,9

Eksempel 146

	<u>Bestanddel</u>	<u>Vekt%</u>
10	Gummibasis	35,8
	Hydrogenert glukosesirup	10,0
	Nystatin	6,25
	Tween™60	6,25
15	Sorbitol	39,8
	Aromamiddel	1,9

Eksempel 147

	<u>Bestanddel</u>	<u>Vekt%</u>
20	Gummibasis	35,8
	Hydrogenert glukosesirup	10,0
	Nystatin	6,25
	Crephor™ RH40	6,25
	Sorbitol	39,8
25	Aromamiddel	1,9

Eksempel 148

	<u>Bestanddel</u>	<u>Vekt%</u>
	Gummibasis	35,8
30	Hydrogenert glukosesirup	10,0
	Nystatin	6,25
	Panodan™ AB90	6,25
	Sorbitol	39,8
	Aromamiddel	1,9

35

Sammenlignende eksempel B

	<u>Bestanddel</u>	<u>Vekt%</u>
	Gummibasis	35,8
	Hydrogenert glukosesirup	10,0

Nystatin	6,3
Sorbitol	46,0
Aromamiddel	1,9

5 Testresultater fra in vitro og in vivo tester av tyggegummiblandinger fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse

Resultatene vist i tabell 22 nedenfor er resultatet fra en in vivo test av tyggegummiblandingen ifølge eksemplene 144-145 sammenlignet med tyggegummiblandingen ifølge sammenligningseksempel A, utført på 6 testpersoner, målt etter 10 tygging av en tyggegummibit med en vekt på 900 mg i 30 min. Tallene angir μm miconazol pr. ml spytt.

Tabell 22

15

Eks. nr.	Tid (min)				
	2	10	30	60	120
144	36,6	6,5	8,7	1,4	0,7
145	18,8	12,7	10,7	2,0	1,2
Samen.lign. eks. A	3,7	1,8	1,9	0,5	0,3

20

Som det fremgår fra tabell 22 erholdes det med preparatene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse en tydelig 25 økning i frigivelseshastighet og i frigitt mengde i forhold til sammenligningsblandingen.

In vitro tester av preparatene ifølge eksemplene 146, 147 og 148 og sammenligningseksempel B ble videre utført i en tyggegummimaskin ved tygging av én tyggegummibit med en vekt 30 på 800 mg i 30 min. Tallene angir den gjennomsnittlige verdi av de tre tygginger angitt som μg nystatin pr. ml fosfatbuffer, pH-verdi 7,4.

Tabell 23

Eks. nr.	Tid (min)		
	2	10	30
146	807,7	70,6	7,0
147	1680,9	57,8	5,2
148	1917,8	44,1	2,6
Samen.lign. eks. B	6,4	5,9	3,2

På nytt vises det tydelig at det oppnås en betydelig forbedring av frigivelseshastigheten og den frigitte mengde fra blandingene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse i forhold til sammenligningsblandingen.

Eksempel 149

I tillegg til basisformuleringen 1 ovenfor er flere andre ytterligere tyggegummiformuleringer testet. Tester er således utført med både den samme gummibasis og med andre gummibasiser.

a) samme gummibasis

Ved disse tester ble nystatin og paracetamol anvendt som aktive midler og "Tween 60" som oppløsningsmiddel. De testede formuleringer atskiller seg fra basisformulering 1 ved høyere eller lavere innhold av gummibasis, blandingen av uorganiske fyllstoffer, anvendelse av andre smaksmidler (frukt, grønnynte) og andre søtningsmidler (xylitol, glyserol). I disse tester ble den kjente effekt demonstrert, dvs. et høyere basisinnhold fører til en langsommere og lavere frigivelse, men bortsett fra dette ble det observert samme forbedrede frigivelsesmønster som et resultat av tilsetning av et oppløsningsmiddel.

b) Andre gummibasiser

Tester er videre utført hvori terpenharpiksen i basisformulering 1 er erstattet med andre av de essensielle harpikser angitt i krav 1. Tyggestabile tyggegummier med den ønskede akselererte frigivelse av det aktive middel ble erholdt.

P a t e n t k r a v

5 1. Fremgangsmåte for fremstilling av en tyggegummibland-
ing med akselerert, kontrollert frigivelse av aktive midler,
omfattende ett eller flere aktive midler, additiver, en tygge-
gummibasis og eventuelt vanlige hjelpemidler, hvori tygge-
gummibasisen fremstilles basert på konvensjonelle tyggegummi-
10 basisbestanddeler, etterfulgt av fremstilling av en tygge-
gummiblanding på konvensjonell måte under tilsetning av ett
eller flere aktive midler og additiver og eventuelle vanlige
hjelpemidler,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes en tygge-
15 gummibasis hvori harpiksdelen består av minst 25 vekt% av en
harpiks utvalgt fra terpenharpikser, glyserolester av poly-
merisert harpiks, pentaerytritolester av polymerisert harpiks,
pentaerytritolester av tre- eller gummiharpiks, pentaerytri-
tolester av partielt hydrogenert tre- eller gummiharpiks,
20 glyserolester av partielt hydrogenert tre- eller gummiharpiks,
og høymolekylære polyvinylacetatharpikser med en molekylvekt
på minst 30000, og at det tilsettes 1-10 vekt% av minst ett
oppløseliggjørende middel med en HLB-verdi på 6-10 eller 14-
20.

25 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det aktive middel
blandes grundig med det oppløseliggjørende middel, muligvis
under oppvarming, før det blandes med tyggegummiblandingen.

30 3. Fremgangsmåte ifølge krav 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det dannes en fast
dispersjon av det aktive middel i en bærer før det aktive
middel blandes med oppløsningsmidlet.