



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **304407**

(13) B1

(51) Int Cl<sup>6</sup> A 61 K 9/68, A 23 G 3/30

## Patentstyret

---

(21) Søknadsnr	19920317	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	23.01.1992	søknadsnummer	18.07.1990, PCT/DK90/00189
(24) Løpedag	18.07.1990	(85) Videreføringdag	23.01.1992
(41) Alm. tilgj.	23.03.1992	(30) Prioritet	24.07.1989, DK, 3653/89
(45) Meddelt dato	14.12.1998		

(73) 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 **Tyggegummiblanding med akselerert, kontrollert frigivelse av aktive midler**

(56) Anførte publikasjoner NO 126984, NO 163664, US 4518615, US 4597970

(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 tyggegummiblanding med akselerert, kontrollert frigivelse av aktive midler, omfattende ett eller flere aktive midler som ikke er legemidler, 5 additiver, en tyggegummibasis og eventuelt vanlige hjelpemidler.

### Bakgrunnsteknikk

I de senere år har det vært stor interesse for å 10 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 aktive midler, og ønsket om å være i stand til å frigi kostbare bestanddeler, slik som smaksstoffer 15 (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 20 er oppløseligheten av stoffet. Et hovedsakelig vannoppløselig stoff frigis således vanligvis hurtig, mens et hovedsakelig fettoppløselig stoff bindes mer eller mindre fast til de vannuoppløselige bestanddeler av tyggegummien, og dette forårsaker en langsommere og til tider utilstrekkelig frigivelse under 25 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 30 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 35 det innkapsles i andre materialer. Hydrofile forbindelser kan anvendes for stoffer med en dårlig vannoppløselighet 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

søtningssmidler med en sterk søtningseffekt, slik som sakkarin og aspartam.

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 konkurranseevne.

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 søtningssmidler, med det formål å forlenge smaksopfatningen ved tygging av en tyggegummi.

US patent nr. 4 238 475 beskriver en tyggegummi som omfatter en vannoppløselig terapeutisk bestanddel som er be- lagt 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  
5 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 fremgangs-  
10 måte 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 bland-  
15 ingen avkjøles, males, siles og blandes med vanlige tyggegummibestanddeler. Det angis at en forsinket frigivelse i størrelsesordenen 10 til 20 min kan erholdes, men dette fører imidlertid ikke automatisk til en økning av den totale mengde frigitte stoffer. Prosessen er ganske komplisert og krever at  
20 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 erholdes en forlenget og kontrollert frigivelse av, blant andre materialer, farmasøytiske midler, matvarebestand-  
25 deler 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  
30 lecitin kan anvendes i tyggegummi for å forbedre tyggegummiens munnfølelse og for å forbedre fukteegenskapene og stoffkarakteren.

DK patentsøknad nr. 5386/83 beskriver en metode for å erholde lengre virkningstider i munnhulen ved behandling av  
35 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

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, 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 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.

NO 163 664 angår en ikke-kariesfremkallende, kalori-fri tyggegummiblanding som blant annet inneholder 8-25 vekt% polyvinylacetat (PVA) med en polymeriseringsgrad på 100-400, tilsvarende en molekylvekt på ca. 8 000-33 000.

US 4 579 970 angår en tyggegummisammensetning som omfatter en gummibase og et agglomerert søtningsmiddelangivelsessystem som kan bevirke styrt frigivelse av kjernemateriale, omfattende:

- A) et kjernemateriale og
- B) en hydrofob matriks som i alt vesentlig består av:
  - i) lecitin
  - ii) et spiselig materiale med et smeltepunkt på 25-100 °C samt
  - iii) minst et glyserid.

US 4 518 615 angår en tyggegummisammensetning som blant annet skal inneholde polyvinylacetat med en molekylvekt på 15-30 000.

NO 126 986 angår en tyggegummi-røkeerstatning som inneholder 40-80 vekt% gummigrunnmateriale som kan inneholde lecitin.

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 innta eller anvende når det ønskes en nytelseseseffekt, som i de tilfeller hvor det aktive middel f.eks. er et aromamiddel.

Det er overraskende funnet at det er mulig å erholde  
5 en tyggegummiblanding med akselerert, kontrollert frigivelse av aktive midler, omfattende en eller flere aktive midler, en spesielt utvalgt tyggegummibasis, og vanlige hjelpemidler og additiver.

Tyggegummiblandingen ifølge foreliggende oppfinnelse  
10 er kjennetegnet ved at harpiksbestanddelen av tyggegummibasisen inneholder minst 25 vekt% av en harpiks utvalgt fra terpenharpikser, glyserolester av polymerisert harpiks, pentaerytritolester av tre- eller gummi harpiks, pentaerytritolester av partielt hydrogenert tre- eller gummi harpiks, glyserolester  
15 av partielt hydrogenert tre- eller gummi harpiks og høy-molekylære polyvinylacetatharpikser med en molekylvekt på minst 30 000, og at minst ett oppløseliggjørende middel i en mengde 1-10 vekt% er tilsatt til tyggegummiblandingen, hvilket oppløseliggjørende middel har en HLB-verdi på 6-10 eller 14-  
20 20.

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  
25 blandinger uten anvendelse av oppløsningsmiddel.

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  
30 av hele tyggegummibasisdelen. Dette er imidlertid funnet ikke 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  
35 ubetydelig oppløsende effekt, imidlertid vanligvis kun i små 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 på et aktivt middel som er tilsatt til tyggegummien, men denne effekt er vanligvis liten sammenlignet med den oppløsende 5 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 10 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 15 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 20 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 obser- 25 veres 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 30 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 35 aktive middel, og av den aktuelle tyggegummi formulering. 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 tyggummiblandingen i de anvendte konsentrasjoner, og som ikke  
5 krever tilveiebringelse av dyr spesialapparat.

Det er en ytterligere fordel ved tyggummiblandingen 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  
10 ikke mulig, å anvende, og fordi midlene kan frigis i andre mengdeandeler.

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

Det er kjent at ved å plassere aktive midler i tyggummis ytre lag kan det erholdes en hurtigere og større frigivelse enn det som kan erholdes ved en konvensjonell inkorporering av det aktive middel i tyggummis kjerne. Erfaring  
20 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 en forholdsvis liten fordel i formen, eller en høyere frigivelse  
25 under det første minutt tygging. Med en tyggummiblanding ifølge foreliggende oppfinnelse er det på en annen side mulig å erholde en vesentlig mer fullstendig frigivelse under en lengre tyggeperiode, og det er også teknisk lettere å inkorporere det aktive middel i tyggummis kjerne sammen-  
30 lignet med inkorporering i det ytre lag.

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

En spesiell utførelsesform av tyggummiblandingen er  
35 kjennetegnet ved at harpiksbestanddelen av tyggummibasisen inneholder minst 40 % av en harpiks utvalgt fra terpenharpikser, glyserolester av polymerisert harpiks, pentaerytritolester av treharpiks eller gummiharpiks, pentaerytritolester av partielt hydrogenert treharpiks eller gummi-

harpiks, glyserolester av partielt hydrogenert treharpiks eller gummiharpiks og høymolekylære polyvinylacetatharpikser med en molekylvekt på minst 30 000.

I en ytterligere fordelaktig utførelsesform er tygge-  
5 gummiblandingen kjennetegnet ved at harpiksbestanddelen av tyggegummibasisen inneholder en terpenharpiks av naturlig eller syntetisk opprinnelse.

Prinsipielt kan alle typer overflateaktive midler som ikke oppviser en uakseptabel toksisitet i de anvendte konsen-  
10 trasjoner 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,  
15 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  
20 hovedsakelig slike oppløsningsmidler kan godkjennes for anvendelse i mat. 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  
25 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  
30 emulgeringsmidler som er akseptable for anvendelse i medisiner for oral administrering.

Egnede oppløsningsmidler inkluderer polyoksyetylenstearat, polyoksyetylen-sorbitan-fettsyreestere, mono- og diacetylvinsyreestere av mono- og diglyserider av spiselige  
35 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 oppløsnings-

midler 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 5 varemerket "Pluronic" eller varemerket "Poloxamer"), polyoksyetylen-fettalkoholetere, polyoksyetylen-sorbitan-fettsyreestere, sorbitanestere av fettsyrer og polyoksyetylen-stearinsyreester, hvilke alle er kjent i EF for anvendelse som farmasøytiske-kosmetiske emulgeringsmidler.

10           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), 15 "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 20 etylenoksid og propylenoksid og polyoksyetylen-fettalkoholeter. 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 25 være egnet for anvendelse i matvarer.

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 30 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 ifølge fore-  
5 liggende 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  
10 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  
15 det ovennevnte avsnitt av FDA under Masticatory Substances, Synthetic).

De uorganiske fyllstoffer som danner en del av tyggegummibasisen kan være til stede i en mengde inntil 50 vekt%,  
20 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 tyggegummibasisen ved fremstilling av  
25 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,  
30 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%.

35 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 eddik-

syreestere av mono- og diglyserider av spiselige fettsyrer, sukkerestere av spiselige fettsyrer, Na-, K-, Mg- og Ca-stearater, kan nevnes som eksempler på lovlige og konvensjonelt anvendte emulgeringsmidler tilsatt til tyggegummibasisen.

5 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 tyggegummi-  
10 basis. 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  
15 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  
20 nødvendige for å erholde den riktige tyggekonsistens, og som oppløsningsmiddel for elastomerene i tyggegummibasisen.

Som angitt ovenfor er den anvendte harpiks viktig for tyggegummiblandingen ifølge foreliggende oppfinnelse. Det er således funnet at ikke alle konvensjonelle harpikser er an-  
25 vendelige 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  
30 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  
35 syntetiske terpenharpikser (som f.eks.  $\alpha$ - og  $\beta$ -pinen, dipenten eller delta-limonen), glyserolester av polymerisert harpiks, pentaerytritolester av tre- eller gummiharpiks, pentaerytritolester eller glyserolester av partielt hydrogenert tre- eller gummiharpiks, 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  
5 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  
10 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  
15 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  
20 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 ifølge foreliggende oppfinnelse er kjennetegnet ved at den ytterligere  
25 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  
30 anvendelige for dette formål, f.eks. polyetylenglykoler, urea, polyvinylpyrrolidon, søtningsmidler som sorbitol, xylitol, mannitol, sukker og dekstrose, sitronsyre og ravsyre, galle-syre og derivater derav, steroler og lignende, overflateaktive midler, pentaerytritol og tilsvarende globulære forbindelser,  
35 polymerer og uretan, fettsyreforbindelser som glyseryloleat, syklodekstriner, askorbinsyre, acetamid, nikotinsyre, ravsyreamid, natriumsitrat, dekstraner, metylcellulose, natriumalginat, gelatin, karagen, pektin, natriumkarboksymetylcellulose, polyvinylalkohol, gummiarabikum, tragantgummi,

guargummi 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 dispersjon 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. 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 derfor unngås.

Foreliggende oppfinnelse har vist seg fordelaktig for kontrollert, akselerert frigivelse av aktive midler utvalgt fra kosttillegg, orale og dentale blandinger, antiseptiske midler, pH-justerende midler, anti-røykemidler, søtningsmidler, smaksstoffer eller aromamidler, slik som f.eks. mentol, karvon, koffein, klorheksidin-diacetat, aspartam, natriumfluorid, nikotin, sakkarin, kvaternære ammoniumforbindelser, vitamin E, vitamin A, vitamin D, natriumhydrogenkarbonat, de aktive bestanddeler fra ginkgo, de aktive bestanddeler fra propolis, de aktive bestanddeler fra ginseng, eller peppermynteolje.

De aktive midler for anvendelse i forbindelse med foreliggende oppfinnelse kan være ethvert materiale som ønskes frigitt fra tyggegummi. 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 orale blandinger, 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 B<sub>2</sub> (riboflavin), B<sub>12</sub>, folinsyre, niacin, biotin, tungt oppløselige glyserofosfater, aminosyrer, vitaminene A, D, E og K, mineraler i form av salter, komplekser og forbindelser inneholdende kalsium, fosfor, magnesium, jern, sink, kobber, jod, mangan, krom, selen, molybden, 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.

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 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 dekalin, polyoksylin, fenoler (f.eks. tymol, paraklorfenol, kresol) heksaklorofen, salicylsyreanilidforbindelser, triklosan, halogener (jod, jodoforer, kloramin, diklorcyanursyresalter), alkoholer (3,4-diklorbenzylalkohol, benzylalkohol, fenoksyetanol, fenyletanol), kf. videre Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 24. utgave, s. 547-578; metallsalter, komplekser og forbindelser med begrenset vannoppløselighet, slik som aluminiumsalter, (f.eks. aluminiumkaliumsulfat  $AlK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ ) og ytterligere salter som bør inkluderes, komplekser og forbindelser av bor, barium, strontium, jern, kalsium, sink, (sinkacetat, sinkklorid, sinkglukonat), kobber (kobberklorid, koppersulfat), bly, sølv, magnesium, natrium, kalium, litium, molybden, vanadium; andre forbindelser for munn og tannpleie: f.eks.; salter, komplekser og forbindelser inneholdende fluor (slik som natriumfluorid, natriummonofluorfosfat, aminofluorider, 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  
5 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,  
10 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  
15 inkluderer de såkalte sterkt virkende søtningsmidler, slik som f.eks. sakkarin, cyclamat, aspartam, taumatin, dihydrokalsoner, steviosid, glycyrrhizin eller salter eller forbindelser derav.

Ytterligere eksempler på aktive midler er aromamidler  
20 av enhver type.

Et ytterligere spesielt foretrukket preparat 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  
25 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% tygggummibasis og opp til 85 vekt%, fortrinnsvis tilnærmet 35 vekt% hjelpemidler og additiver.

30 Et spesielt foretrukket preparat 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% tygggummibase, opp til 85 vekt%, fortrinnsvis tilnærmet 50-  
35 60 vekt% hjelpemidler og additiver, og 0,1-30 vekt%, fortrinnsvis tilnærmet 5 vekt% oppløsningsmiddel.

Som hjelpemidler og additiver utvalgt for anvendelse i tygggummiblandingen ifølge foreliggende oppfinnelse kan ethvert konvensjonelt anvendt hjelpemiddel og additiv an-

vendes. Eksempler er søtningsmidler, aromamidler, fargestoffer, mykningsmidler og konsistensjusterende midler.

Anvendelige søtningsmidler for tyggegummiblandingen inkluderer f.eks. sorbitol, xylitol, mannitol, palatinitt, 5 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. 10 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.

Det er mulig å anvende mindre mengder av mange av de 15 konvensjonelt anvendte sterkt virkende søtningsmidler på grunn av deres økte frigivelse.

Aromamidler anvendelige i tyggegummiblandingen er f.eks. naturlig syntetiske smaksstoffer (inkludert naturidentiske smaksstoffer) i form av essensielle oljer, essenser, 20 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, mentol, lakris, anis, aprikos, karamellaroma, honningaroma, 25 ananas, jordbær, bringebær, tropiske frukter, kirsebær, kanel, peppermynte, vintergrønn, grønmynte, eucalyptus og mynte. Som nevnt ovenfor kan aromamidlet i mange tilfeller anvendes i mindre mengder enn de som konvensjonelt anvendes.

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 30 medisiner.

Glyserol, propylenglykol, lecitin, triacetin, hydrogenert glukosesirup, sorbitol 70 %, glukosesirup, vokser og 35 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.

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 -  
 5 Code of Federal Regulations, bind 21, avsnitt 172.615.

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

10 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 kon-  
 15 vensjonelt såkalt sukkertøybelegg basert på sukkerinnholdende 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:

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

25 Når den individuelle bestanddelsdannende del av en tyggegummiblanding 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.

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

### Eksempler

#### Generelle metoder

#### 35 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%
5	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  
 10 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  
 15 nedbrytes når oppløsningsmidlet tilsettes.

#### Fremstilling av tyggegummi

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

20

#### Grunnformulering 1

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

30 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  
 35 tilsettes de andre bestanddeler en etter en i den nevnte rekkefølge. Oppløsningsmiddel og aktivt middel kan blandes for seg eller i form av en forblending eller i en oppløsning. Avhengig av bestanddelenes tilstand og deres smeltepunkt kan en slik forblending 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, høyere eller lavere temperatur. For å sikre en god dispersjon av bestanddelene, spesielt når det tilsettes meget små mengder  
5 av en eller flere av bestanddelene i forblandingen, kan det være en fordel å tilsette disse som en flytende blanding eller en oppløsning, når dette er mulig.

Det er også mulig å forblende eller oppløse det aktive middel og oppløsningsmidlet i andre bestanddeler av  
10 formuleringen, f.eks. i hydrogenert glukosesirup, smaksstoffer, 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  
15 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 tyggegummimassen. Eventuelle supplerende smaksmidler tilsettes vanligvis til sist, etterfulgt av blanding i 2 til 3 min.

20 Ved fullførelse av blandingen fjernes den homogene tyggegummimasse 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 tyggegummivalsesystem og kuttet i skiver med egnet form og  
25 størrelse.

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

I eksemplene 1 til 46 i det etterfølgende utstanses tyggegummibiter med en vekt på 800 mg, og belegges med et tynt lag av sorbitol tilsatt en liten mengde smaksstoff. Tyggegummibitene veier nå 820 mg hver.  
35

Frigivelsen av det aktive middel i eksemplene 1-46 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 tyggegummibit med en vekt på 820 mg tygges i 30 min i en fosfatbuffer med pH 7,4. Resultatene angitt i tabellen 5 representerer den relative frigivelse av det aktive middel, frigivelsen uten oppløsningsmiddel er satt til 100 %.

In vivo

10 Testene *in vivo* utføres alle ved at en person settes til å tygge tyggegummien 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.

Også ved testene *in vivo* angir resultatene relativ 15 frigivelse, frigivelsen uten oppløsningsmiddel er satt til 100 %.

Eksempler 1-10

Anvendelsen av monoglyserid-diacetylvinsyreester 20 "Panodan 165" fra Grindsted Products A/S, Danmark, som oppløsningsmiddel, HLB 7, ble testet *in vivo* i tyggegummiblandinger på den ovenfor beskrevne måte. Resultatene er vist i tabell 1.

25 Tabell 1

Eks. nr.	"Panodan 165" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	5 min	10 min
30 1	5	Mentol	1,3	37	100	123
2	0	Mentol	1,3	100	100	100
3	5	1,8-cineol	1,0	-	10	178
4	0	1,8-cineol	1,0	100	100	100
5	5	Anetol	0,2	16	-	109
6	0	Anetol	0,2	100	100	100
35 7	5	Karvon	0,5	135	201	202
8	0	Karvon	0,5	100	100	100
9	5	Koffein	4,4	233	157	137
10	0	Koffein	4,4	100	100	100

Eksempler 11-14

"Lactodan B30" ble testet *in vivo* i tyggegummiblandinger på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 2.

5

Tabell 2

Eks. nr.	"Lactodan B30" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	5 min	10 min
11	5	Klorheksidin di.ac.	0,625	155	108	103
12	0	Klorheksidin di.ac.	0,625	100	100	100
13	5	Mentol	1,3	100	156	120
14	0	Mentol	1,3	100	100	100

10

15

Eksempler 15-16

"PGE-400-MS" ble testet *in vivo* i tyggegummiblandinger på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 3.

20

Tabell 3

Eks. nr.	"PGE-400-MS" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	5 min	10 min
15	5	Paracetamol	10	4020	242	162
16	0	Paracetamol	10	100	100	100

25

Eksempler 17-34

"Tween 60" ble testet *in vivo* i tyggegummiblandinger på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 4.

35

Tabell 4

Eks. nr.	"Tween 60" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	5 min	10 min
17	5	Mentol	1,3	348	392	188
18	3	Mentol	1,3	226	235	157
19	1	Mentol	1,3	109	146	61
20	0	Mentol	1,3	100	100	100
21	5	Anetol	0,2	202	173	129
22	0	Anetol	0,2	100	100	100
23	5	Natrium- fluorid	0,075	160	145	125
24	0	Natrium- fluorid	0,075	100	100	100
25	5	Koffein	4,4	300	210	190
26	3	Koffein	4,4	210	190	190
27	1	Koffein	4,4	125	115	160
28	0	Koffein	4,4	100	100	100
29	5	Nikotin	0,25	250	210	160
30	0	Nikotin	0,25	100	100	100
31	5	Sakkarin	0,1	U	370	200
32	0	Sakkarin	0,1	100	100	100
33	5	Aspartam	0,1	247	141	81
34	0	Aspartam	0,1	100	100	100

Eksempler 35-38

"Pluronic L64" ble testet *in vivo* i tyggegummiblandingen på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 5.

Tabell 5

Eks. nr.	"Pluro- nic L64" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	5 min	10 min
35	5	Mentol	0,9	95	122	149
36	0	Mentol	0,9	100	100	100
37	5	Anetol	0,2	87	109	95
38	0	Anetol	0,2	100	100	100

Eksempler 39-42

"Cremophor RH 40" ble testet *in vivo* i tyggegummi-blandinger på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 6.

5

Tabell 6

Eks. nr.	"Cremophor RH 64" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	5 min	10 min
39	5	Mentol	0,9	144	155	123
40	0	Mentol	0,9	100	100	100
41	5	Anetol	0,2	124	120	84
42	0	Anetol	0,2	100	100	100

10

15

Eksempler 43-46

"Pluronic F87" ble testet *in vivo* i tyggegummiblandinger på samme måte som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 7.

20

Tabell 7

Eks. nr.	"Pluronic F87" vekt%	Aktivt middel	Innhold %	Relativ frigivelse		
				2 min	5 min	10 min
43	5	Mentol	0,9	74	80	107
44	0	Mentol	0,9	100	100	100
45	5	Anetol	0,2	48	43	66
46	0	Anetol	0,2	100	100	100

25

30

P a t e n t k r a v

1. Tyggegummiblanding med akselerert, kontrollert frigivelse av aktive midler, omfattende ett eller flere aktive midler som ikke er legemidler, additiver, en tyggegummibasis og eventuelt vanlige hjelpemidler, karakterisert ved at harpiksbestanddelen av

35

tyggegummibasisen inneholder minst 25 vekt% av en harpiks utvalgt fra terpenharpikser, glyserolester av polymerisert harpiks, pentaerytritolester av tre- eller gummiharpiks, pentaerytritolester av partielt hydrogenert tre- eller gummi-  
5 harpiks, glyserolester av partielt hydrogenert tre- eller gummiharpiks og høymolekylære polyvinylacetatharpikser med en molekylvekt på minst 30 000, og at minst ett oppløseliggjørende middel i en mengde 1-10 vekt% er tilsatt til tyggegummiblandingen, hvilket oppløseliggjørende middel har en HLB-verdi  
10 på 6-10 eller 14-20.

2. Tyggegummiblanding ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at harpiksbestanddelen av tyggegummibasisen inneholder minst 40 % av en harpiks utvalgt  
15 fra terpenharpikser, glyserolester 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  
20 på minst 30000.

3. Blanding ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at harpiksbestanddelen av tyggegummibasisen inneholder en terpenharpiks av naturlig  
25 eller syntetisk opprinnelse.

4. Blanding ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at blandingens oppløseliggjørende middel er utvalgt fra polyoksyetylen-sorbitan-fettsyreestere, fettsyresalter, mono- og diacetyl-vinsyreestere av mono- og diglyserider av spiselige fettsyrer, sitronsyreestere av mono- og diglyserider av spiselige fettsyrer, sakkaroseestere av fettsyrer, polyglyserolestere av fettsyrer, polyglyserolestere av internt forestret lakseroljesyre, natriumstearoyllaktylat, natriumlaurylsulfat, sorbitanestere av fettsyrer, polyoksyetylert hydrogenert lakserolje, blokk-kopolymerer av etylenoksid og propylenoksid, polyoksyetylen-fettalkoholeter, sorbitanester av fettsyre eller polyoksyetylenstearinsyreester.

5. Tyggegummiblanding ifølge krav 4,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det oppløseliggjørende  
middel er polyoksyetylenstearat, polyoksyetylen-sorbitan-  
fettsyreester, mono- og diacetyl-vinsyreestere av mono- og  
5 diglyserider av spiselige fettsyrer, sitronsyreester av mono-  
og diglyserider av spiselige fettsyrer, natrium-stearoyl-  
laktylat, natriumlaurylsulfat, polyoksyetylert hydrogenert  
lakserolje, blokk-kopolymerer av etylenoksid og propylenoksid  
eller polyoksyetylen-fettalkoholeter.
- 10
6. Tyggegummiblanding ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at 3-6 vekt% oppløselig-  
gjørende middel tilsettes til tyggegummiblandingen.
- 15
7. Tyggegummiblanding ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at blandingen ytterligere  
inneholder opp til 60 vekt% av minst én bærer, hvilken bærer  
(bærere) danner en fast dispersjon sammen med det aktive  
middel.
- 20
8. Blanding ifølge krav 7,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at bæreren er utvalgt fra  
polyetylenglykol og polyvinylpyrrolidon.
- 25
9. Blanding ifølge krav 8,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at bæreren er polyetylen-  
glykol 1000-20000.
10. Blanding ifølge krav 1,  
30 k a r a k t e r i s e r t v e d at det aktive middel  
(midler) har en vannoppløselighet lavere enn 10 g/100 ml.
11. Tyggegummiblanding ifølge krav 10,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det aktive middel er  
35 utvalgt fra kostsuppleringsmidler, orale og dentale bland-  
inger, antiseptiske midler, pH-justerende midler, anti-røyke-  
midler, søtningsmidler, smaksstoffer eller aromamidler.

12. Tyggegummiblanding ifølge krav 11,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det aktive middel er  
utvalgt fra mentol, karvon, koffein, klorheksidin-diacetat,  
1,8-cineol, aspartam, natriumfluorid, nikotin, sakkarin, andre  
5 kvaternære ammoniumforbindelser, vitamin E, vitamin A, vitamin  
D, natriumhydrogenkarbonat, de aktive bestanddeler fra ginkgo,  
de aktive bestanddeler fra propolis, de aktive bestanddeler  
fra ginseng eller peppermynteolje.

10

15

20

25

30

35