

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5587298号
(P5587298)

(45) 発行日 平成26年9月10日 (2014. 9. 10)

(24) 登録日 平成26年8月1日 (2014. 8. 1)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/465	(2006. 01)	A 6 1 K	31/465
A 6 1 P	25/34	(2006. 01)	A 6 1 P	25/34
A 6 1 K	9/68	(2006. 01)	A 6 1 K	9/68
A 6 1 K	47/02	(2006. 01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/10	(2006. 01)	A 6 1 K	47/10

請求項の数 8 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-509949 (P2011-509949)
(86) (22) 出願日	平成21年5月19日 (2009. 5. 19)
(65) 公表番号	特表2011-520938 (P2011-520938A)
(43) 公表日	平成23年7月21日 (2011. 7. 21)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/056032
(87) 国際公開番号	W02009/141321
(87) 国際公開日	平成21年11月26日 (2009. 11. 26)
審査請求日	平成24年3月27日 (2012. 3. 27)
(31) 優先権主張番号	08156636.6
(32) 優先日	平成20年5月21日 (2008. 5. 21)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	504389991 ノバルティス アーゲー スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口国際特許事務所
(72) 発明者	ルドルフ, マルクス ドイツ国、65843・ズルツバツハ (タ ウヌス)、ハルトムートベーク・2
(72) 発明者	マルツアーノ, ジョバンナ スイス国、ツエー・ハー 1273・アル ジエ、シユマン・ドユ・ランクス・6
(72) 発明者	ロー, イザベル フランス国、エフ・O1170・セニー、 アンパス・ドユ・フオンタイヨン、45 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニコチンおよび緩衝剤を含む打錠可能なチューインガム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ニコチン置換療法に用いるためのチューインガムであって、口腔中での急速なニコチン放出および高速であるが非毒性の薬学的に許容されるニコチンの口腔吸収を提供し、チューインガムを打錠によって製造することを可能にする圧縮性チューインガム基剤、薬学的に許容されるニコチンの塩および薬学的に許容されるニコチン複合体および樹脂からなる群から選択される少なくとも1種のニコチン活性物質、ならびに少なくとも1種の緩衝剤を含むことを特徴とするチューインガムであって、前記少なくとも1種のニコチン活性物質および少なくとも1種の緩衝剤が均質な混合物中に存在し、前記少なくとも1種の緩衝剤が炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムをコーティングされた粒子の形態で含み、
コーティングされた粒子が炭酸水素ナトリウムのコアおよび炭酸ナトリウムの外層を含む、前記チューインガム。

【請求項 2】

少なくとも1種のニコチン活性物質が薬学的に許容されるニコチンの塩からなる群から選択される、請求項 1に記載のチューインガム。

【請求項 3】

ニコチン遊離塩基 0.2 - 8 mg に対応する量で少なくとも1種のニコチン活性物質を含むことを特徴とする、請求項 1 または 2のいずれか1項に記載のチューインガム。

【請求項 4】

コーティングされている、請求項 1 から 3のいずれか1項に記載のチューインガム。

【請求項 5】

マルチトールを含むコーティングでコーティングされている、請求項 4に記載のチューインガム。

【請求項 6】

総コーティング質量の 80－95%の量でマルチトールおよび総コーティング質量の 0.5－3%の量でペパーミント油を含むコーティングでコーティングされている、請求項 4 または 5に記載のチューインガム。

【請求項 7】

コーティングが、アラビアゴム、トラガカントゴム、グアーガム、アカシアゴム、キサンタンガム、アルギン酸、アルギン酸の塩、ジェランガム、グルコマンナンガム、カラギナンガム、カラヤガム、ローカストビーンガム、タラガム、ゼラチンおよびそれらの任意の混合物からなる群から選択される結合剤を含む、請求項 4 から 6のいずれか 1 項に記載のチューインガム。

10

【請求項 8】

コーティングが、グリセロール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポビドン（ポリビニルピロリドン）、コポビドン（＝ビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー）、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、ジアセチン、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クエン酸ジブチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、2－ピロリドンおよびそれらの任意の混合物からなる群から選択されるコーティング可塑化物質を含む、請求項 4 から 7のいずれか 1 項に記載のチューインガム。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ニコチンを含むある種のチューインガムに関する。ニコチンを含む剤形は、ニコチン置換療法によって喫煙の欲求を軽減することを目標として禁煙治療に広く用いられている。

【背景技術】

【0002】

30

ニコチンを含む既知の経口剤形のうち、チューインガムを最も一般的なものとして挙げなければならない。Nicorette（登録商標）のような市販製品が長年使用されている。通常、ニコチンが口腔粘膜を通して吸収されることが意図される。

【0003】

経口ニコチン剤形（すなわち、チューインガムであるが、例えば、トローチ剤でもある）を用いるとき、禁煙者は、一般に十分な量を投与されていないことがよく認められている。現在の使用されている 1 日量は、禁煙者の実際のニコチン必要量を満たしていない。このことは、例えば、自己用量設定実験によって、チューインガムおよびトローチ剤について示された。

【0004】

40

本発明は、早い段階で、特に、投与後最初の 10 分にわたって高い血漿濃度をもたらすことができる（これは通常、初期の吸収ピーク（ t_{max} ）とも組み合わされる）ニコチンチューインガムが、タバコの喫煙を最もよく模倣し、克服できない毒性の問題を示さず、したがって、禁煙治療において、すなわち、喫煙の欲求を軽減するのに好ましいことが多いという知見に基づいている。

【0005】

しかし、今のところ知られている典型的なニコチンチューインガムは、ニコチンをかなりゆっくりと放出し、したがって、急速な経粘膜吸収を促進するために理想的ではない剤形であることが判明している。さらに、ニコチンチューインガムにニコチンの急速放出を提供するときでさえも、ニコチンの急速放出がニコチンの高速の口腔吸収にはならないこ

50

とが判明した。

【0006】

薬物動態学的な技術において、吸収速度は、通常、薬物動態学的パラメーター「最高血漿濃度までの時間」(t_{max})および「最高血漿濃度」(C_{max})を用いることによって表される。臨床的な作用の開始を示す他のパラメーターは、(1)投与5分後または10分後に到達した血漿濃度 [$C(5分)$ 、 $C(10分)$]、具体的には、(2) $t=0$ (チューインガムの摂取)から様々な時点までの薬物動態学的曲線下面積(AUC)[例えば、 $AUC(0-5分)$ 、 $AUC(0-10分)$ または $AUC(0-20分)$]である。対応する薬物動態曲線においては、血漿(ng/ml)中で見られるニコチン濃度が時間(h)に対してプロットされる(以下の試験例4(表3)を参照のこと)。

10

【0007】

早期に吸収ピーク(t_{max})を有するニコチン剤形を提供するための成功した試みは、市販されているニコチン含有鼻内スプレーによって代表される。しかし、多くの喫煙者にとって、1日数回経鼻粘膜によってニコチンを投与するのは都合が良くない。さらに、鼻の刺激は、望まれない副作用である。

【0008】

より高速のニコチン放出を有するチューインガムを得ようと試みる最新の傾向は、WO 2005/023227 A2およびWO 2007/104574 A2から示すことができる。

【0009】

WO 2005/023227 A2において、焦点は、「ニコチンが分解に対して安定である、ニコチンの医薬製剤」であり、この医薬製剤は、「生物が利用可能な形態での高含有量の安定したニコチン」を有する。「従来技術およびその問題」で、前記医薬製剤の必要性は「当技術分野で知られているニコチン配合物によって全く達成されていない」と言われている。「ガムおよび錠剤などの剤形に」使用するための「伝統的な固形ニコチン種」として、「ニコチン樹脂複合体、ニコチン β -シクロデキストリン複合体、および例えば、ニコチン酒石酸水素塩二水和物のような塩」が挙げられる。WO 2005/023227 A2によって提供される解決手段は、ニコチン種として「ニコチンを投与するためのセルロース担体」、言い換えれば、「ニコチン-セルロースマトリックス」、より正確には、(例えば、藻類から得られた)「非生物起源の種のセルロース」を用いたニコチン-セルロースマトリックスを用いることである。

20

30

【0010】

WO 2007/104574 A2において、「ニコチンの急速放出を提供」し、「高速のニコチン効果の開始」を達成するチューインガムを得ようと努めている。再度提供される解決手段は、ニコチン種として、「ニコチン-セルロース付加体」または「ニコチン-セルロース担体複合体」とも名付けられた「ニコチン-セルロースの組み合わせ」を用いることである。

【0011】

WO 2005/023227 A2およびWO 2007/104574 A2の2つの文献では、場合による手段として、口腔中のpHを上げ、したがって、ニコチンを吸収しやすくする前記経口ニコチン配合物中の緩衝剤の存在を指し示している。両文献はまた、ニコチンチューインガムを製造するための方法として直接圧縮を挙げている。

40

【0012】

WO 2005/023227 A2およびWO 2007/104574 A2とは明らかに対照的に、本発明の目的は、高い率のニコチンの口腔(=口腔粘膜)吸収および早い段階で(特に、投与後最初の10分にわたって)(通常、ニコチンの初期の血漿ピーク(=短期 t_{max})と組み合わせた)高い血漿濃度を提供するニコチンチューインガムを提供することであるが、前記目的を「伝統的な固形ニコチン種」で達成することおよび特に、セルロースとの洗練された新規なニコチン複合体および液体を含まないニコチン基剤の両方の使用を避けることである。

50

【0013】

したがって、本発明に従って考慮するニコチン活性物質は、薬学的に許容されるニコチンの塩および例えば、ニコチンポラクリレックスなどの薬学的に許容されるニコチン複合体および樹脂であり、好ましくは、薬学的に許容されるニコチンの塩である。

【0014】

薬学的に許容されるニコチン塩は、例えば、ニコチン酒石酸水素塩、ニコチン塩酸塩、ニコチン二塩酸塩またはニコチン硫酸塩であり、特に、ニコチン酒石酸水素塩である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】国際公開第2005/023227号

【特許文献2】国際公開第2007/104574号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

要約すると、本発明の目的は、高い率のニコチンの口腔（＝口腔粘膜）吸収およびニコチンの早期の血漿ピーク（＝短期 t_{max} ）を提供し、薬学的に許容されるニコチンの塩またはニコチン樹脂など、伝統的な固形の化学的に安定したニコチン活性物質だけを含むニコチンチューインガムを提供することである。

【0017】

密接に関連するが臨床的にさらに関連する本発明のさらなる目的は、許容されない毒性作用がなく、投与後最初の10分にわたって高いニコチン血漿濃度を提供し、薬学的に許容されるニコチンの塩またはニコチン樹脂など、伝統的な固形の化学的に安定したニコチン活性物質だけを含む、ニコチンチューインガムを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明は、口腔中での急速なニコチン放出を有するニコチンチューインガムを提供する。より短い t_{max} およびより高い C_{max} 値、具体的には、投与後最初の、例えば、10分にわたって観察されたより高いニコチン血漿濃度から見てわかるように、前記急速なニコチン放出はまた、高速であるが非毒性の薬学的に許容されるニコチンの口腔吸収となり、これは、とりわけ、緩衝剤が、好ましくは均質の混合物中に組み込まれることによって説明することができる。

【0019】

驚くべきことに、均質な混合物中でもニコチン活性物質および緩衝液の存在が組成物の不安定性をもたらすことはないが、本発明のチューインガムは、化学的および物理的に安定しており、25℃および相対湿度60%で貯蔵されるとき少なくとも12カ月、好ましくは、少なくとも24カ月の有効期間を有する。理論に縛られることを望まないが、これは、主に以下の理由によるものと考えられる。すなわち、（a）打錠によるチューインガムの製造および、（b）好ましくは、一貫して常温であることである。通常、分子レベルにおけるすべての構成成分の均質な混合物が得られる70-80℃で混合物を溶融することによるチューインガムの通常の製造と対照的に、分散の少ない、好ましくは均質な混合物が、打錠中常温で加工される。これは、潜在的に安定性に悪影響を及ぼすニコチン活性物質と緩衝液の接触が本明細書では本質的に少ないことを意味する。（c）好ましくは、本発明のチューインガムはコーティングされており、これは、水および酸素（一般に、最も安定性に悪影響を及ぼす2つの物質）がコーティングされていないチューインガムのコアへ接近することが妨げられることを意味する。したがって、本発明の具体的な実施形態は、本明細書に以前に開示され以後に開示される通り、（コーティングされていないチューインガムのコアへの水および酸素の接近を妨げる方法で）コーティングされるチューインガムを特徴とする。前記コーティングの組成は、さらに以下に本明細書に記載されている。

10

20

30

40

50

【0020】

通常、患者の血漿中の C_{max} 値は $5-20 \text{ ng/ml}$ 、好ましくは、 $5-15 \text{ ng/ml}$ 、より好ましくは、 $7-13 \text{ ng/ml}$ 、または $5-7 \text{ ng/ml}$ に達する。 C_{max} 値の増加は、ニコチン単一用量に関する安全性の問題によって制限されることがある。しかし、任意の「高すぎる」 C_{max} 値はチューインガム中のニコチン用量を低下させることによって緩和することができるため、ニコチンチューインガムの高い C_{max} 値は一般に望ましい。したがって、本発明の他の目的は、この文献で開示した通り、 C_{max} 値 $5-15 \text{ ng/ml}$ 、好ましくは $7-13 \text{ ng/ml}$ 、具体的には $8-11 \text{ ng/ml}$ を有するニコチンチューインガムであるが、低用量のニコチン活性物質、例えば、ニコチン遊離塩基 $0.2-2 \text{ mg}$ 、特に $0.5-1 \text{ mg}$ に相当する量だけを含めたニコチンチューインガムである。

10

【0021】

すでに上記した通り、本発明のさらなる目的は、打錠技法によって製造することができ、したがって、従来のチューインガムの製造に必要な特定の（例えば、メルト押出）装置を必要としないニコチンチューインガムを提供することである。

【0022】

したがって、本発明は、ニコチン置換療法に使用するためのチューインガムであって、口腔中での急速なニコチン放出および高速であるが非毒性の薬学的に許容されるニコチンの口腔吸収を提供し、チューインガムを打錠によって製造することを可能にする圧縮性チューインガム基剤、薬学的に許容されるニコチンの塩および薬学的に許容されるニコチン複合体および樹脂からなる群から選択される少なくとも1種のニコチン活性物質、および少なくとも1種の緩衝剤を含むことを特徴とするチューインガムに関する。

20

【0023】

好ましくは、チューインガムを打錠によって製造することを可能にする圧縮性チューインガム基剤、少なくとも1種のニコチン活性物質および少なくとも1種の緩衝剤を含めたチューインガムのすべての構成成分は、均質な混合物の状態である。可能性のあるいかなる誤解をも避けるために、例えば、「均質な混合物の状態」という用語には、例えば、Effeer-Soda（商標）12（SPI Pharma、UK）のような緩衝剤の（以下のさらなる説明を参照のこと）錠剤にしようとするチューインガム混合物への取り込みも含まれる。

30

【0024】

一方では、「打錠」という用語には、好ましくは、従来の打錠技法が含まれるが、他方では、任意の洗練された技法も含まれる。これらの技法はすべて、普通、力の適用、すなわち、チューインガムのすべての構成成分の混合物の圧縮を有する。

【0025】

「化学的および物理的に安定している」は、配合物が、従来の医薬包装で 25°C および相対湿度 60% で貯蔵されるとき少なくとも12カ月、好ましくは、少なくとも24カ月の許容される医薬の有効期間を有することを意味する。したがって、本発明の一実施形態では、チューインガムは、化学的および物理的に安定しており、 25°C および相対湿度 60% で貯蔵されるとき少なくとも12カ月、好ましくは、少なくとも24カ月の有効期間を有する。

40

【0026】

急速なニコチン放出は、インビトロ溶出試験方法（ 40 ml の緩衝液 $\text{pH } 7.4$ 、咀嚼するあごの距離 1.6 mm — 20° 回転、1分間に50回の咀嚼運動）において5分（咀嚼回数250回）でニコチンアッセイ値の少なくとも 60% 、10分（咀嚼回数500回）で少なくとも 70% および30分（咀嚼回数1500回）で 80% 超のニコチンが放出することを意味する。これらの測定に使用される装置は、Kvistら、Int J Pharm 189巻（1999年）57—65頁に記載されている。

【0027】

これは、薬用チューインガムからのインビトロ薬物放出を研究するために用いられる周

50

知のデバイスである。

【0028】

好ましくは、急速なニコチン放出は、5分（咀嚼回数250回）でニコチンアッセイ値の少なくとも60%、10分（咀嚼回数500回）で少なくとも75%（より好ましくは、少なくとも85%）および30分（咀嚼回数1500回）で90%を超えるインビトロ放出を特徴とする。

【0029】

高速であるが非毒性の薬学的に許容されるニコチンの口腔吸収は通常、30分間にわたって患者の口中においてインビボで真に送達されるニコチンの総投与量が高いことをさらに特徴とし、例えば、30分にわたってガム中のニコチンの元の量の少なくとも80%（好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%）を送達することを特徴とする。

10

【0030】

高速であるが非毒性の薬学的に許容されるニコチンの口腔吸収は通常、平均血漿濃度C（5分）が1-6 ng/ml、好ましくは1-5 ng/ml、特に1-3 ng/mlになることをさらに特徴とする。

【0031】

高速であるが非毒性の薬学的に許容されるニコチンの口腔吸収は通常、平均血漿濃度C（10分）が3-14 ng/ml、好ましくは3-12 ng/ml、特に3-8 ng/mlになることをさらに特徴とする。

20

【0032】

高速であるが非毒性の薬学的に許容されるニコチンの口腔吸収は通常、平均AUC（0-10分）が0.2-0.9 ng×h/ml、好ましくは0.2-0.8 ng×h/ml、特に0.2-0.5 ng×h/mlになることをさらに特徴とする。

【0033】

高速であるが非毒性の薬学的に許容されるニコチンの口腔吸収は通常、平均AUC（0-20分）が0.8-3.2 ng×h/ml、好ましくは0.8-2.7 ng×h/ml、特に0.8-1.8 ng×h/mlになることをさらに特徴とする。

【0034】

高速であるが非毒性の薬学的に許容されるニコチンの口腔吸収は、患者の血漿中の平均 t_{max} 値が、45分以内、好ましくは35分以内、より好ましくは4-30分、特に10-30分、より具体的には15-30分、具体的には15-25分になり；または20-30分になり、あるいは25-30分になることを意味する。例えば、実施例14のニコチンチューインガム2mgの場合、平均 t_{max} 値25分（自然な咀嚼）および30分（強制的な咀嚼）を測定した。

30

【0035】

高速であるが非毒性の薬学的に許容されるニコチンの口腔吸収は通常、患者の血漿中の平均 C_{max} 値が5-20 ng/ml、好ましくは5-15 ng/ml、より好ましくは7-13 ng/ml、または5-7 ng/mlになることをさらに特徴とする。例えば、実施例14のニコチンチューインガム2mgの場合、同じ実験条件下でNicorette（登録商標）2mgチューインガムについて得られた平均 C_{max} 値4.779 ng/ml（咀嚼ししばらく放置）と直接比較して、平均 C_{max} 値6.131 ng/ml（自然な咀嚼）および6.525 ng/ml（強制的な咀嚼）が測定された。

40

【0036】

通常、本発明のニコチンチューインガムは、ニコチン遊離塩基0.2-8 mg（好ましくは0.5-8 mg、特に1-4 mg、具体的には2-4 mg）に相当する量でニコチン活性物質を含む。

【0037】

緩衝剤は、例えば、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ金属クエン酸塩またはアルカリ金属リン酸塩、またはその任意の混合物

50

である。好ましくは、緩衝剤は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カルシウム、クエン酸カリウムまたはリン酸二カリウム、またはその任意の混合物である。より好ましくは、緩衝剤は、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、クエン酸カリウムおよびリン酸二カリウム、またはその任意の混合物である。特に、緩衝剤は、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸水素カリウム、またはその任意の混合物である。

【0038】

緩衝剤の特別な実施形態は、チューインガムの組成中に2つの緩衝剤、例えば、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸ナトリウムの混合物などの、アルカリ金属炭酸水素塩のアルカリ金属炭酸塩との混合物を用いることを特徴とする。

10

【0039】

この文献で挙げた百分率は、別段の指示がない限り、常に重量%であるものとする。

【0040】

緩衝剤のさらなる具体的な実施形態は、異なる2つの緩衝剤を用いることを特徴とし、緩衝剤の一方が他方を化粧がけする（コーティングする）。その例として、 Na_2CO_3 および NaHCO_3 の混合物を構成する（ NaHCO_3 （約85－95%）のコアは Na_2CO_3 （約5－15%）によってコーティングされる）Effeer-Soda（商標）12（SPI Pharma、UK）が挙げられる。

【0041】

チューインガムを打錠によって製造することを可能にする圧縮性ガム基剤は通常、ガム基剤20－40%を含み、少なくとも1種の糖アルコール40－80%、好ましくは50－80%を含むことを特徴とする。

20

【0042】

「ガム基剤」は、通常、メルト押出法による従来のチューインガムの製造のために広く用いられている従来のガム基剤を意味する。前記従来のガム基剤が打錠法において用いるのに、すなわち、圧縮力を適用することによって「錠剤」を得るのに適していないことは当技術分野で周知である。

【0043】

前記ガム基剤は、通常、

- a) エラストマー、例えば、ブチルゴム、天然ゴム、ポリイソブチレン（PIB）、酢酸ビニル樹脂（PVAc）またはスチレン-ブタジエンゴム（SBR）、
- b) 可塑剤、例えば、ロジンのメチルエステルもしくはグリセロールエステル、またはポリテルペン、
- c) テクスチャー剤、例えば、炭酸カルシウムまたはタルク、
- d) ワックス、例えば、パラフィンワックスまたは微結晶性ワックス、
- e) 脂質、例えば、綿実油、パーム油またはダイズ油などの純粋食用油または硬化食用油、および
- f) 乳化剤、例えば、レシチンまたはグリセロールモノステアラートを含む。

30

【0044】

さらに、これらは、場合によっては、例えば、芳香料、着色料または酸化防止剤などの添加剤をさらに含むことができる。

40

【0045】

糖アルコールは、例えば、マルチトール、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、ラクチトールまたはイソマルトである。

【0046】

好ましくは、圧縮性ガム基剤は粉末化した形態である。

【0047】

- 場合によっては、圧縮性ガム基剤は、例えば、
- －可塑剤（例えば、0.1－5%）、例えば、鉱油、植物油またはトリグリセリド；
- －凝結防止剤（例えば、0.1－3%）、例えば、コロイド状二酸化ケイ素（例えば、A

50

erossil（登録商標））またはタルク；

－充填剤、例えば、炭酸カルシウム、

－芳香料、例えば、液体形態、スプレー乾燥した形態または被包された形態、

－強力な甘味剤、例えば、アセスルファームK、スクラロース、サッカリンナトリウムまたはアスパルテムなどの添加剤をさらに含む。

【0048】

いくつかの「すぐ使用できる」（粉末化した）圧縮性ガム基剤は、市販されており、例えば、PHARMAGUM（商標）SおよびPHARMAGUM（商標）C（SPI Pharma）、PG NEW NUTRA TAおよびMONDO T POWDERED GUM（Gum Base Co. S. p. A.）、またはAll in gum SFおよびAll in gum SF Cool（Cafosa Gum SA）などである。

10

【0049】

利用可能な「すぐ使用できる」圧縮性ガム基剤の1つを用いることは別として、前に述べた通り、圧縮性ガム基剤の個別の構成成分を、本発明のチューインガムの組成物に含めることももちろん可能である。したがって、「チューインガムを打錠によって製造することを可能にする圧縮性チューインガム基剤」という用語は、より詳細に上記に定義した通り、ガム基剤20－40％を含み、少なくとも1種の糖アルコール40－80％、好ましくは50－80％を含む任意の混合物をも包含するものとする。

【0050】

20

本発明によるチューインガムには、これらの3つの主な構成成分（圧縮性チューインガム基剤、ニコチン活性物質および緩衝剤）は別として、場合によっては、添加剤がさらに含まれる。具体的には、これらは、例えば、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）、糖アルコール（上記で定義した通り、特にマンニトール）、凝結防止剤（上記で定義した通り、特にコロイド状二酸化ケイ素および／またはタルク、好ましくはその両方）、強力な甘味剤（上記で定義した通り、特にアセスルファームK）、芳香料〔上記で定義した通り、特に、（粉末化した）ハッカ芳香料、レボメントール（固体）および－液体－ペパーミント油の混合物〕となり得る。考慮するさらなる場合による添加剤は、例えば、コロイド状二酸化ケイ素などの例えば、流動剤、例えば、BHTなどの酸化防止剤、炭酸カルシウムなどの例えば、鋳物塩などの歯を白くするための研磨剤、または例えば、酸化鉄または酸化チタンなどの色素である。

30

【発明を実施するための形態】

【0051】

本発明の特別な実施形態は、チューインガムを打錠によって製造することを可能にする圧縮性チューインガム基剤がペパーミント油0.01－1％、好ましくは0.04－0.2％をさらに含む、チューインガムを特徴とする。その既知の矯味特性は別として、ペパーミント油は、驚くべきことに、消費者が気に入る非常に軟らかい口当たりにより寄与することによって本発明のチューインガムのテクスチャーに有益であることが判明している。ペパーミント油が液体であるため、特別な製造方法は、通常、乾燥物でなければならない打錠に適した混合物にペパーミント油をうまく含めることを開発しなければならなかった。前記特別な方法には、（A）微粉碎し、コロイド状二酸化ケイ素と混合し、混合を続けながら、ペパーミント油を混合物に噴霧することによって圧縮性ガム基剤の粒度を軽減するステップと；（B）次いで、構成成分の残りすべてを混合物に加えるだけのステップを含む。

40

【0052】

場合によっては、本発明のチューインガムは、打錠による製造後、さらにコーティングすることができる。チューインガムのコーティングは、一般に、当技術分野で知られている。不可欠ではないが、とりわけ、以下の理由で本発明のチューインガムにコーティングすることが好ましい。すなわち、コーティングを用いることによって、最終のチューインガムのテクスチャーは、さらに改善することができる、具体的には、チューインガムは、

50

特に、マルチトールをコーティングする混合物に用いることによって、よりよい歯ごたえを提供することができる。さらに、コーティングの存在によって、水および酸素のコーティングされていないチューインガムのコアへの接近を妨げることによってチューインガムの安定性を高めることができる。通常、糖衣またはポリマーコーティングは考慮に入れ、そのうち糖衣が好ましい。したがって、一実施形態では、本発明のチューインガムは、少なくとも1種の糖アルコール、好ましくはおおよび驚くべきことにマルチトールを含むコーティングでコーティングされる。通常、コーティングの量は、コーティングされていないチューインガムの約10-50%、好ましくは20-35%である。通常、糖衣混合物は、糖アルコール（例えば、マルチトール、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、ラクチトールまたはイソマルト、特にマルチトール）；例えば、（a）
10
ガム（例えば、アラビアゴム、トラガカントゴム、グアーガム、アカシアゴム、キサントガム、アルギン酸、例えば、アルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩、ジェランガム、グルコマンナンガム、カラギナンガム、カラヤガム、ローカストビーンガムまたはタラガム、特にアラビアゴム）であれ、（b）ゼラチンなどのタンパク質型結合剤であれ、結合剤；場合によっては、芳香料、色素、および使用される任意の微量の光沢化剤（特にタルクおよび／またはカルナウバロウ）を含む。

【0053】

コーティングが本発明のチューインガムに施される場合、それは、通常、任意のニコチン活性物質を含まない。

【0054】

本発明の特別な実施形態は、マルチトール（例えば、総コーティング質量の80-95%、特に85-93%）およびペパーミント油（例えば、総コーティング質量の0.5-3%、特に0.5-2%）を含むコーティングでコーティングされるチューインガムを特徴とする。前記コーティングは、対象によって認識される通り、チューインガムに（ペパーミント油により）軟らかいが軟らかすぎないある種の量を（マルチトールによる）十分な歯ごたえと組み合わせられる優れたテクスチャーを提供する。

【0055】

具体的には、前に述べた通り、チューインガムを打錠によって製造することを可能にする圧縮性チューインガム基剤（例えば、圧縮性チューインガム基剤0.01-1%、好ましくは0.04-0.2%）中のペパーミント油の存在と組み合わせ、マルチトール（
30
例えば、総コーティング質量の80-95%、特に85-93%）およびペパーミント油（例えば、総コーティング質量の0.5-3%、特に0.5-2%）を含む前記コーティングの存在が好ましい。

【0056】

本発明の非常に好ましい実施形態では、本発明のチューインガムは、上記で定義した糖アルコール、具体的にはマルチトール、および上記で定義したガム、具体的にはアラビアゴムを含むコーティングでコーティングされる。通常、糖アルコールは、総コーティング質量の80-95%、特に85-93%の量で存在する。通常、ガムは、総コーティング質量の1-10%、特に3-8%の量で存在する。

【0057】

さらに好ましい実施形態では、本発明のチューインガムは、グリセロール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポビドン（ポリビニルピロリドン）、コポビドン（＝ビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマー）、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、ジアセチン、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クエン酸ジブチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸アセチルトリエチルおよび2-ピロリドンからなる群から選択されるコーティング可塑化物質を、通常、総コーティング質量の0.5-10%、特に0.5-5%の量でさらに含むコーティングでコーティングされる。コーティング可塑化物質として好ましいのは、グリセロールである。

【0058】

10

20

30

40

50

本発明の他の実施形態は、チューインガムを打錠によって製造することを可能にする圧縮性チューインガム基剤、薬学的に許容されるニコチンの塩および薬学的に許容されるニコチン複合体および樹脂からなる群から選択される少なくとも１種のニコチン活性物質ならびに少なくとも１種の緩衝剤を含む（少なくとも１種のニコチン活性物質および少なくとも１種の緩衝剤は均質な混合物中に存在する。）、ニコチン置換療法に使用するためのチューインガムを特徴とする。

【００５９】

上文に見出すことができるならびに（請求項３から始まる）従属クレーム中のすべての定義および特定の実施形態は、前の段落で述べたものと同様に前記本発明の実施形態にあてはまる。

10

【００６０】

本発明はさらに、口腔中の急速なニコチン放出およびニコチン置換療法における高速であるが非毒性の薬学的に許容されるニコチンの口腔吸収を提供するために；または、言い換えれば、ニコチンの欲求からの解放をもたらすための、チューインガムを打錠によって製造することを可能にする圧縮性チューインガム基剤、薬学的に許容されるニコチンの塩および薬学的に許容されるニコチン複合体および樹脂からなる群から選択される少なくとも１種のニコチン活性物質、ならびに少なくとも１種の緩衝剤を含む（少なくとも１種のニコチン活性物質および少なくとも１種の緩衝剤は、均質な混合物中に存在する。）チューインガムの使用に関する。

【００６１】

20

上文に見出すことができるならびに（請求項３から始まる）従属クレーム中のすべての定義および特定の実施形態は、前の段落で述べたものと同様に本発明の前記実施形態にあてはまる。

【００６２】

以下の実施例は、本発明を例示するものとする。

【００６３】

実施例 1

ニコチン酒石酸水素塩二水和物 6.40 mg（ニコチン遊離塩基 2 mg に相当する）を含むコーティングされたニコチンチューインガム

30

コーティングされていないチューインガム（＝「錠剤」コア）

ニコチン酒石酸水素塩二水和物	6.40 mg
「All in gum SF Cool」圧縮性ガム基剤（Cafosa、Spain）	1190.00 mg
コロイド状二酸化ケイ素（Aerosil（登録商標））	5.00 mg
ペパーミント油	1.00 mg
アセスルファーム K	1.50 mg
粉末化したハッカ芳香料	50.00 mg
レボメントール	8.00 mg
Effer-Soda（商標）12（SPI Pharma、UK）[＝Na ₂ CO ₃ 6.00 mg および NaHCO ₃ 44.00 mg の混合物]	50.00 mg
マンニトール SD-200	10.00 mg
タルク	10.00 mg
ステアリン酸マグネシウム	15.00 mg
コーティングされていないチューインガムの総質量：	1346.90 mg

40

チューインガムコーティング

マルチトール（70％水溶液として提供される）	460.00 mg
アラビアゴム	25.00 mg
二酸化チタン	5.00 mg

50

ペパーミント油	6. 5 0 m g
レボメントール	4. 3 0 m g
コーティングされたチューインガムの質量：	<u>1 8 4 7. 7 0 m g</u>

コーティングされていないチューインガム（「錠剤コア」）を製造する方法

代替方法 1：高剪断ミキサーに 4 0 インチの格子（＝ 1. 0 2 mm メッシュ）に合わせたハンマーミルで粉碎した圧縮性ガム基剤およびコロイド状二酸化ケイ素を投入する。混合物を混合する。ペパーミント油を混合物に噴霧し、細断機およびミキサーを稼働する。ニコチン活性物質、アセスルファーム、レボメントール、芳香料、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、マンニトールおよびタルクを加える。混合物を再度混合する。ステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を再び混合する。従来の回転打錠機を用いて混合物をチューインガム（「錠剤」）に圧縮する。

10

【0064】

代替方法 2：容器に 4 0 インチの格子（＝ 1. 0 2 mm メッシュ）に合わせたハンマーミルで粉碎した圧縮性ガム基剤および二酸化ケイ素を投入する。混合物を自由落下式配合機を用いて混合する。ニコチン活性物質、アセスルファーム、レボメントール、芳香料、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、マンニトールおよびタルクを加える。混合物を再び混合する。混合物を 1. 0 mm の格子でふるいにかける。ステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を再び混合する。従来の回転打錠機を用いて混合物をチューインガム（「錠剤」）に圧縮する。

20

【0065】

代替方法 1 は、好ましくは、実施例 1-11、21-23 および 26 に、すなわち、液体、すなわちペパーミント油を含めた組成物のために用いる。

【0066】

代替方法 2 は、好ましくは、実施例 12-20、24-25 および 27-28 のために用いる。

コーティングされていないチューインガムをコーティングする方法：

マルチトールを、攪拌し、70-80℃で加熱しながら水に溶解する。アラビアゴムおよび二酸化チタンを加える。この過程の間 70℃で形成したシロップを維持する。シロップ懸濁液を回転しているコーティングされていないチューインガム（「錠剤コア」）に適用し、これらの表面に分散させる。水を暖かい吸気（20-40℃）で蒸発させる。この方法を、総コーティング重量になるまで（コーティングされていないチューインガム質量の約 20-35%）くり返す。芳香料をコーティング過程に加える。この過程の終わりに、コーティングされたチューインガムをタルクおよびカルナウバロウで磨く。30%コーティング層をコーティングされていないチューインガムに施すために約 240-300 分の時間を要する。

30

【0067】

実施例 2-4

ニコチン塩基当量 2 mg を含むコーティングされたニコチンチューインガム

【0068】

40

【表 1】

	実施例2	実施例3	実施例4
コーティングされていないチューインガムの組成			
(含まれるニコチン塩基当量)	(2.0)	(2.0)	(2.0)
圧縮性ガム基剤(All in Gum SF Cool、Cafosa)	890.0	890.0	1190.0
Aerosil(登録商標)	5.0	5.0	5.0
アセスルファームK	1.5	1.5	1.5
ミント芳香料	30.0	30.0	50.0
ペパーミント油	2.0	1.0	1.0
レボメントール	8.0	8.0	8.0
コーティングされた炭酸水素ナトリウム(Effersoda12)	50.0	50.0	50.0
炭酸ナトリウム	—	—	—
炭酸水素ナトリウム	—	—	—
マンニトール	10.0	10.0	10.0
タルク	10.0	10.0	10.0
ニコチン酒石酸水素塩二水和物	6.2	—	6.4
ニコチンポラクリレックス15%	—	13.0	—
ニコチンポラクリレックス20%	—	—	—
ニコチンポラクリレックス25%	—	—	—
ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	15.0
コーティングされていないチューインガム質量	1022.7	1053.5	1346.9

【0069】

【表 2】

チューインガムコーティングの組成	実施例2	実施例3	実施例4
マルチトール(70%水溶液として提供される)	424.8	424.8	491.5
アラビアゴム	35.0	35.0	35.0
二酸化チタン	7.0	7.0	7.0
ペパーミント油	6.7	6.7	6.7
レボメントール	2.9	2.9	2.9
タルク	適量(<0.1)	適量(<0.1)	適量(<0.1)
カルナウバロウ	適量(<0.1)	適量(<0.1)	適量(<0.1)
コーティングされたチューインガム質量	1499.1	1529.9	1890.0

【0070】

実施例 5-7

ニコチン塩基当量 2 mg を含むコーティングされたおよびコーティングされていないニコチンチューインガム

【0071】

【表 3】

	実施例5	実施例6	実施例7
コーティングされていないチューインガムの組成			
(含まれるニコチン塩基当量)	(2.0)	(2.0)	(2.0)
圧縮性ガム基剤(All in Gum SF Cool、Cafosa)	1490.0	1490.0	1190.0
Aerosil(登録商標)	5.0	5.0	5.0
アセスルファームK	1.5	1.5	1.5
ミント芳香料	50.0	50.0	50.0
ペパーミント油	1.0	1.0	1.0
レボメントール	8.0	8.0	8.0
コーティングされた炭酸水素ナトリウム(Effersoda12)	—	—	—
炭酸ナトリウム	10.0	10.0	10.0
炭酸水素ナトリウム	20.0	20.0	20.0
マンニトール	10.0	10.0	10.0
タルク	10.0	10.0	10.0
ニコチン酒石酸水素塩二水和物	6.4		—
ニコチンポラクリレックス15%	—	13.4	—
ニコチンポラクリレックス20%	—	—	—
ニコチンポラクリレックス25%	—	—	8.2
ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	15.0
コーティングされていないチューインガム質量	1626.9	1633.9	1328.7

【0072】

【表 4】

	実施例5	実施例6 (コーティング されていない)	実施例7 (コーティング されていない)
チューインガムコーティングの組成			
マルチトール(70%水溶液として提供される)	673.5		
アラビアゴム	35.0		
二酸化チタン	7.0		
ペパーミント油	6.7		
レボメントール	2.9		
タルク	適量(<0.1)		
カルナウバロウ	適量(<0.1)		
コーティングされたチューインガム質量	2352.0		

【0073】

実施例 8-10

ニコチン塩基当量 2 mg または 1 mg をそれぞれ含むコーティングされたおよびコーティングされていないニコチンチューインガム

【0074】

【表 5】

	実施例8	実施例9	実施例10
コーティングされていないチューインガムの組成			
(含まれるニコチン塩基当量)	(2.0)	(1.0)	(2.0)
圧縮性ガム基剤(All in Gum SF Cool、Cafosa)	1190.0	1190.0	1190.0
Aerosil(登録商標)	5.0	5.0	5.0
アセスルファームK	1.5	1.5	1.5
ミント芳香料	50.0	50.0	50.0
ペパーミント油	1.0	1.0	1.0
レボメントール	8.0	8.0	8.0
コーティングされた炭酸水素ナトリウム(Effersoda12)	—	50.0	50.0
炭酸ナトリウム	10.0	—	—
炭酸水素ナトリウム	20.0	—	—
マンニトール	10.0	10.0	10.0
タルク	10.0	10.0	10.0
ニコチン酒石酸水素塩二水和物	—	3.2	—
ニコチンポラクリレックス15%	—	—	—
ニコチンポラクリレックス20%	9.9	—	9.5
ニコチンポラクリレックス25%	—	—	—
ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	15.0
コーティングされていないチューインガム質量	1330.4	1343.7	1350.0

【0075】

【表 6】

	実施例8 (コーティング されていない)	実施例9	実施例10
チューインガムコーティングの組成			
マルチトール(70%水溶液として提供される)		394.8	394.8
アラビアゴム		21.0	21.0
二酸化チタン		4.2	4.2
ペパーミント油		6.5	6.5
レボメントール		4.3	4.3
タルク		適量(<0.1)	適量(<0.1)
カルナウバロウ		適量(<0.1)	適量(<0.1)
コーティングされたチューインガム質量		1774.5	1780.8

【0076】

実施例11-13

ニコチン塩基当量 2 mg または 4 mg をそれぞれ含むコーティングされたおよびコーティングされていないニコチンチューインガム

【0077】

【表 7】

	実施例11	実施例12	実施例13
コーティングされていないチューインガムの組成			
(含まれるニコチン塩基当量)	(2.0)	(2.0)	(4.0)
圧縮性ガム基剤(All in Gum SF Cool、Cafosa)	1190.0	1190.0	890.0
Aerosil(登録商標)	5.0	5.0	5.0
アセスルファームK	1.5	1.5	1.5
ミント芳香料	50.0	50.0	30.0
ペパーミント油	1.0	—	—
レボメントール	8.0	10.0	10.0
コーティングされた炭酸水素ナトリウム(Effersoda12)	50.0	50.0	30.0
炭酸ナトリウム	—	—	
炭酸水素ナトリウム	—	—	
マンニトール	10.0	10.0	10.0
タルク	10.0	10.0	10.0
ニコチン酒石酸水素塩二水和物	6.4	6.4	12.2
ニコチンポラクリレックス15%	—	—	
ニコチンポラクリレックス20%	—	—	
ニコチンポラクリレックス25%	—	—	
ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	15.0
コーティングされていないチューインガム質量	1346.9	1347.9	1013.7

【0078】

【表 8】

	実施例11	実施例12	実施例13 (コーティング されていない)
チューインガムコーティングの組成			
マルチトール(70%水溶液として提供される)	460.6	460.6	
アラビアゴム	24.5	24.5	
二酸化チタン	4.9	4.9	
ペパーミント油	6.5	7.5	
レボメントール	4.3	4.3	
タルク	適量(<0.1)	適量(<0.1)	
カルナウバロウ	適量(<0.1)	適量(<0.1)	
コーティングされたチューインガム質量	1847.7	1849.7	

【0079】

実施例14-16

ニコチン塩基当量2mgをそれぞれ含むコーティングされたニコチンチューインガム

【0080】

【表 9】

コーティングされていないチューインガムの組成	実施例14	実施例15	実施例16
(含まれるニコチン塩基当量)	(2.0)	(2.0)	(2.0)
圧縮性ガム基剤(All in Gum SF Cool, Cafosa)	1190.0	1190.0	1190.0
Aerosil(登録商標)	5.0	5.0	5.0
アセスルファームK	1.5	1.5	1.5
ミント芳香料	50.0	50.0	50.0
テイストマスキング芳香料	—	14.0	14.0
レボメントール	8.0	8.0	8.0
コーティングされた炭酸水素ナトリウム(Effersoda12)	50.0	50.0	50.0
マンニトール	10.5	10.5	10.5
タルク	10.0	10.0	10.0
ニコチン酒石酸水素塩二水和物	6.14	6.14	6.14
ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	15.0
コーティングされていないチューインガム質量	1346.14	1360.14	1360.14

10

【0081】

【表 10】

20

チューインガムコーティングの組成	実施例14	実施例15	実施例16
マルチトール(70%水溶液として提供される)	461.0	451.2	456.1
マルチトール粉末	66.7	66.7	66.7
アラビアゴム	24.5	24.5	24.5
グリセロール	—	9.8	—
ポビドンK-30	—	—	4.9
二酸化チタン	4.9	4.9	4.9
ペパーミント油	7.5	7.5	—
果実芳香料	—	—	25.0
レボメントール	4.3	4.3	4.3
タルク	適量(<0.1)	適量(<0.1)	適量(<0.1)
カルナウバロウ	適量(<0.1)	適量(<0.1)	適量(<0.1)
コーティングされたチューインガム質量	1915.0	1929.0	1946.5

30

【0082】

実施例17-19

ニコチン塩基当量2mgをそれぞれ含むコーティングされたおよびコーティングされていないニコチンチューインガム

40

【0083】

【表 1 1】

コーティングされていないチューインガムの組成	実施例17	実施例18	実施例19
(含まれるニコチン塩基当量)	(2.0)	(2.0)	(2.0)
圧縮性ガム基剤(All in Gum SF Cool、Cafosa)	1190.0	1190.0	1190.0
Aerosil(登録商標)	5.0	5.0	5.0
アセスルファームK	1.5	1.5	1.5
ミント芳香料	50.0	50.0	50.0
テイストマスキング芳香料	14.0	14.0	14.0
レボメントール	8.0	8.0	8.0
コーティングされた炭酸水素ナトリウム(Effersoda12)	50.0	50.0	50.0
マンニトール	10.5	10.5	10.5
タルク	10.0	10.0	10.0
ニコチン酒石酸水素塩二水和物	6.14	6.14	6.14
ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	15.0
コーティングされていないチューインガム質量	1360.14	1360.14	1360.14

10

【0084】

【表 1 2】

20

チューインガムコーティングの組成	実施例17	実施例18	実施例19
マルチトール(70%水溶液として提供される)	446.3	446.3	451.2
マルチトール粉末	66.7	66.7	66.7
アラビアゴム	24.5	24.5	34.3
ポビドンK-30	14.7	—	—
コポビドンVA 64	—	14.7	—
二酸化チタン	4.9	4.9	4.9
ペパーミント油	7.5	7.5	7.5
レボメントール	4.3	4.3	4.3
タルク	適量(<0.1)	適量(<0.1)	適量(<0.1)
カルナウバロウ	適量(<0.1)	適量(<0.1)	適量(<0.1)
コーティングされたチューインガム質量	1929.0	1929.0	1929.0

30

【0085】

実施例20-22

ニコチン塩基当量4mgをそれぞれ含むコーティングされていないニコチンチューインガム

【0086】

40

【表 1 3】

	実施例20	実施例21	実施例22
コーティングされていないチューインガムの組成			
(含まれるニコチン塩基当量)	(4.0)	(4.0)	(4.0)
圧縮性ガム基剤(All in Gum SF Cool、Cafosa)	890.0	890.0	890.0
Aerosil(登録商標)	5.0	5.0	5.0
アセスルファームK	1.5	1.5	1.5
ミント芳香料	30.0	30.0	30.0
ペパーミント油			
レボメントール	10.0	10.0	10.0
コーティングされた炭酸水素ナトリウム(Effersoda12)	50.0		
炭酸ナトリウム		20.0	10.0
炭酸水素ナトリウム			20.0
マンニトール	10.0	10.0	10.0
タルク	10.0	10.0	10.0
ニコチン酒石酸水素塩二水和物	12.2	12.2	12.2
ニコチンポラクリレックス15%			
ニコチンポラクリレックス20%			
ニコチンポラクリレックス25%			
ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	15.0
コーティングされていないチューインガム質量	1033.7	1003.7	1013.7

【0087】

実施例23-25

ニコチン塩基当量4mgをそれぞれ含むコーティングされていないニコチンチューインガム

【0088】

【表 1 4】

	実施例23	実施例24	実施例25
コーティングされていないチューインガムの組成			
(含まれるニコチン塩基当量)	(4.0)	(4.0)	(4.0)
圧縮性ガム基剤(All in Gum SF Cool、Cafosa)	890.0	890.0	890.0
Aerosil(登録商標)	5.0	5.0	5.0
アセスルファームK	1.5	1.5	1.5
ミント芳香料	30.0	30.0	30.0
ペパーミント油			
レボメントール	10.0	10.0	10.0
コーティングされた炭酸水素ナトリウム(Effersoda12)	30.0	50.0	
炭酸ナトリウム			20.0
炭酸水素ナトリウム			
マンニトール	10.0	10.0	10.0
タルク	10.0	10.0	10.0
ニコチン酒石酸水素塩二水和物			
ニコチンポラクリレックス15%	15.3	15.3	15.3
ニコチンポラクリレックス20%			
ニコチンポラクリレックス25%			
ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	15.0
コーティングされていないチューインガム質量	1016.8	1036.8	1006.8

10

20

【0089】

実施例 26 - 28

ニコチン塩基当量 4 mg をそれぞれ含むコーティングされていないニコチンチューインガム

【0090】

30

【表 15】

	実施例26	実施例27	実施例28
コーティングされていないチューインガムの組成			
(含まれるニコチン塩基当量)	(4.0)	(4.0)	(4.0)
圧縮性ガム基剤(All in Gum SF Cool, Cafosa)	890.0	890.0	890.0
Aerosil(登録商標)	5.0	5.0	5.0
アセスルファームK	1.5	1.5	1.5
ミント芳香料	30.0	30.0	30.0
ペパーミント油		1.0	2.0
レボメントール	10.0	10.0	10.0
コーティングされた炭酸水素ナトリウム(Effersoda12)		50.0	50.0
炭酸ナトリウム	10.0		
炭酸水素ナトリウム	20.0		
マンニトール	10.0	10.0	10.0
タルク	10.0	10.0	10.0
ニコチン酒石酸水素塩二水和物		12.2	12.2
ニコチンポラクリレックス15%	15.3		
ニコチンポラクリレックス20%			
ニコチンポラクリレックス25%			
ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	15.0
コーティングされていないチューインガム質量	1016.8	1034.7	1035.7

10

20

【0091】

実施例29-31

ニコチン塩基当量4mgまたは2mgを含むコーティングされていないおよびコーティングされたニコチンチューインガム

【0092】

30

【表 16】

	実施例29	実施例30	実施例31
コーティングされていないチューインガムの組成			
(含まれるニコチン塩基当量)	(4.0)	(2.0)	(2.0)
圧縮性ガム基剤(All in Gum SF Cool, Cafosa)	890.0	1190.0	1190.0
Aerosil(登録商標)	5.0	5.0	5.0
アセスルファームK	1.5	1.5	1.5
ミント芳香料	30.0	50.0	50.0
ペパーミント油	7.0	—	—
レボメントール	10.0	10.0	10.0
コーティングされた炭酸水素ナトリウム(Effersoda12)	50.0	50.0	50.0
炭酸ナトリウム		—	—
炭酸水素ナトリウム		—	—
マンニトール	10.0	10.0	10.0
タルク	10.0	10.0	10.0
ニコチン酒石酸水素塩二水和物	12.2	6.4	6.4
ニコチンポラクリレックス15%		—	—
ニコチンポラクリレックス20%		—	—
ニコチンポラクリレックス25%		—	—
ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	15.0
コーティングされていないチューインガム質量	1037.7	1347.9	1347.9

【0093】

【表 17】

	実施例29 (コーティング されていない)	実施例30	実施例31
チューインガムコーティングの組成			
(a)マンニトール; (b)キシリトール; (c)ソルビトール (70%水溶液として提供される)		(a)69.0 (b)391.0	(a)69.0 (c)391.0
アラビアゴム		24.5	24.5
二酸化チタン		4.9	4.9
ペパーミント油		7.5	7.5
レボメントール		4.3	4.3
タルク		適量(<0.1)	適量(<0.1)
カルナウバロウ		適量(<0.1)	適量(<0.1)
コーティングされたチューインガム質量		1849.1	1849.1

【0094】

実施例32-34

ニコチン塩基当量2mgをそれぞれ含むコーティングされていないニコチンチューインガム

【0095】

【表 18】

	実施例32	実施例33	実施例34
コーティングされていないチューインガムの組成 (含まれるニコチン塩基当量)	(2.0)	(2.0)	(2.0)
圧縮性ガム基剤(PG New Nutra TA、GumBase)	1190.0	—	—
圧縮性ガム基剤(Pharmagum、SPI)	—	890.0	—
圧縮性ガム基剤(All in Gum SF、Cafosa)	—	—	890.0
Aerosil(登録商標)	5.0	5.0	5.0
アセスルファームK	1.5	1.5	1.5
オレンジ芳香料	50.0	50.0	50.0
ペパーミント油	1.0	—	—
レボメントール	8.0	10.0	10.0
コーティングされた炭酸水素ナトリウム(Effersoda12)	50.0	50.0	—
炭酸ナトリウム	—	—	10.0
炭酸水素ナトリウム	—	—	20.0
マンニトール	10.0	10.0	10.0
タルク	10.0	10.0	10.0
ニコチン酒石酸水素塩二水和物	6.4	6.4	6.4
ニコチンボラクリレックス15%	—	—	—
ニコチンボラクリレックス20%	—	—	—
ニコチンボラクリレックス25%	—	—	—
ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	15.0
コーティングされていないチューインガム質量	1346.9	1047.9	1027.9

【0096】

実施例35

ニコチン塩基当量4mgを含むコーティングされたニコチンチューインガム

【0097】

【表 19】

コーティングされていないチューインガムの組成 (含まれるニコチン塩基当量)	実施例35
圧縮性ガム基剤(All in Gum SF Cool、Cafosa)	1190.0
Aerosil(登録商標)	5.0
アセスルファームK	1.5
ミント芳香料	50.0
テイストマスキング芳香料	20.0
レボメントール	10.0
コーティングされた炭酸水素ナトリウム(Effersoda12)	50.0
マンニトール	10.5
タルク	10.0
ニコチン酒石酸水素塩二水和物	12.28
ステアリン酸マグネシウム	15.0
コーティングされていないチューインガム質量	1496.3

【0098】

【表20】

チューインガムコーティングの組成	実施例35
マルチトール(70%水溶液として提供される)	451.2
マルチトール粉末	66.7
アラビアゴム	24.5
グリセロール	9.8
ポビドンK-30	—
コポビドンVA 64	—
二酸化チタン	4.9
ペパーミント油	7.5
レボメントール	4.3
タルク	適量(<0.1)
カルナウバロウ	適量(<0.1)
コーティングされたチューインガム質量	2065.2

10

【0099】

試験実施例1：実施例14のコーティングされたニコチンチューインガムの安定性をニコチンのアッセイによって試験した。この試験をするためには、配合物を様々な条件（温度／相対湿度）下で様々な貯蔵時間で貯蔵し、最後に、さらに存在しているニコチンの量を（％で）決定した。使用される包装は、アルミ箔で密閉されたPVC／PE／PVdC（＝ポリ塩化ビニル／ポリエチレン／ポリ塩化ビニリデン）の3種で構成されたフィルムで作られた、熱成形されたブリスターであった。得られた平均の結果は以下の通りであった。

20

【0100】

【表21】

貯蔵時間／状態	25℃／60%相対湿度	外界	30℃／75%相対湿度
開始	100.8%		
1カ月	98.5%	n.t.	n.t.
2カ月	99.9%	n.t.	n.t.
6カ月	96.1%	n.t.	98.0%
12カ月	97.9%	100.5%	98.0%

30

(n.t.=試験されていない)

【0101】

長期間過酷な貯蔵条件下でも活性物質は安定していることが実証された。

40

【0102】

試験実施例2：本発明のチューインガムからのニコチンのインビトロ放出をKvistら、Int J Pharm 189巻（1999年）57-65頁で開示された装置で測定した。咀嚼機として、（AB FIA、Lund、Swedenからの）デバイスErweka DRT 6を使用した。緩衝液40ml（pH7.4）は、溶解媒体として使用した。上部および下部の咀嚼表面間の距離は1.6mmであり、ストローク回数50回／分およびひねり角度20°であった。実施例14のチューインガムについて、以下のニコチンの平均インビトロ放出を（元の総ニコチン含有量％で）観察した。

【0103】

50

【表 2 2】

咀嚼持続時間	5分	10分	30分
	70.4%	84.4%	93.2%

【0 1 0 4】

試験実施例 3：30 分間にわたって患者の口中で試験されるチューインガム（ニコチン遊離塩基当量 2 mg を含むすべてのガム）から送達される、インビボで真に送達される平均総投与量を測定した（結果を表 1 に示す）。技術的に、これを咀嚼の 30 分後に咀嚼されたガム中のニコチン残量を決定することによって行った。

10

【0 1 0 5】

【表 2 3】

表1:真に送達されるニコチン投与量(mg) (比較データ)

	Nicorette(登録商標) 2mgチューインガム				実施例14の2mgニコチンチューインガム	
	強制的な咀嚼		咀嚼ししばらく放置		強制的な咀嚼	自然な咀嚼
平均値	1. 39	1. 26	1. 23	1. 07	1. 92	1. 91
中央値	1. 42	1. 25	1. 28	1. 04	1. 92	1. 91
最小値—最大値	1. 13—1. 59	0. 69—1. 69	0. 52—1. 53	0. 54—1. 60	1. 83—1. 98	1. 81—1. 98

20

【0 1 0 6】

本発明のニコチンガムは、その表示量の約 95 % を送達したが、Nicorette（登録商標）はその 50 - 60 % を送達したに過ぎないことが判明した。さらに、送達される投与量の患者間のばらつきは、本発明のニコチンガムにおいて有意に低かった。禁煙することを望む対象において所望のより高いニコチン血漿レベルがより速くより確実に達成されたため、これは有益である。これにより、欲求の解放がより速くなり、したがって、禁煙率がより高くなる。

【0 1 0 7】

試験実施例 4：様々な時点におけるニコチン血漿濃度および対応する AUC - 比較データ

30

十分に定義された方式で試験ニコチンガムを咀嚼後に達成したニコチンの血漿濃度を測定し（表 2 を参照）、様々な時点における AUC を対応する薬物動態学的曲線から得た（表 3 を参照）。

【0 1 0 8】

【表 2 4】

表2:様々な時点における本発明のチューインガム(実施例14)対Nicorette(登録商標)で観察された平均ニコチン血漿濃度Cの比

	実施例14の2mgニコチンチューインガム		Nicorette(登録商標) 2mg ニコチンチューインガム
	強制的な咀嚼	自然な咀嚼	咀嚼ししばらく放置
C(5分)	3.26(<.00014)	3.48(<.00009)	1
C(10分)	2.90(<.0001)	2.68(<.0001)	1
C(20分)	1.76(<.0001)	1.60(<.0001)	1

40

【0 1 0 9】

表 2 から得られた結果は、標準のニコチンチューインガム（Nicorette（登録商標））に対して、どんな咀嚼リズムでも本発明のガムを咀嚼した初めの 10 分以内に有意に高いニコチン血漿濃度が得られたことを示している。

50

【0110】

実施例14対Nicorette（登録商標）2mgについて観察された絶対平均値は、以下の通りである。

C（5分）：1.439ng/mL対0.130ng/mL

C（10分）：3.957ng/mL対1.317ng/mL

C（20分）：5.483ng/mL対3.696ng/mL

【0111】

【表25】

表3:様々な時点における本発明のチューインガム(実施例14)対Nicorette(登録商標)で観察された平均AUCの比

10

	実施例14の2mgニコチンチューインガム		Nicorette(登録商標)2mg ニコチンチューインガム
	強制的な咀嚼	自然な咀嚼	咀嚼ししばらく放置
0-5分	2.89(0.0195)	3.23(0.0108)	1
0-10分	4.21(<.0001)	4.25(<.0001)	1
0-20分	2.62(<.0001)	2.49(<.0001)	1

【0112】

表3から得られた結果は、Nicorette（登録商標）に対して、どんな咀嚼リズムでも本発明のチューインガムで咀嚼した最初の10分以内に有意に高いニコチンAUC（4倍以上まで）が得られたことを示している。

20

【0113】

実施例14対Nicorette（登録商標）2mgについて観察された絶対平均値は、以下の通りである。

AUC（0-5分）：0.036ng×h/mL対0.004ng×h/mL

AUC（0-10分）：0.264ng×h/mL対0.064ng×h/mL

AUC（0-20分）：1.060ng×h/mL対0.484ng×h/mL

【0114】

したがって、表2および3から得られた結果は、本発明のガムは、咀嚼の最初の10分にNicorette（登録商標）よりも有意に速くニコチンを送達し、したがって、その結果、より高い禁煙率で欲求の最初の10分以内により速い欲求の解放をもたらすことを示している。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	47/44	(2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K	9/28	(2006.01)	A 6 1 K 9/28
A 2 3 G	4/00	(2006.01)	A 2 3 G 3/30
A 2 3 L	1/30	(2006.01)	A 2 3 L 1/30
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K 9/14

Z

審査官 深草 亜子

- (56)参考文献 国際公開第2007/104574 (WO, A1)
 特表2005-500296 (JP, A)
 特表2007-505037 (JP, A)
 特表2002-541123 (JP, A)
 特表2010-526876 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 3 1 / 4 6 5
 A 6 1 K 9 / 6 8
 A 2 3 G 4 / 0 0