



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103784423 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 14

(21) 申请号 201410078665. 4

A61P 25/34 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 05. 09

(30) 优先权数据

11/131, 561 2005. 05. 18 US

(62) 分案原申请数据

200680022387. 4 2006. 05. 09

(71) 申请人 麦克内尔 -PPC 股份有限公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 G·E·科勒 S·K·莫迪

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 张静

(51) Int. Cl.

A61K 9/68 (2006. 01)

A61K 45/00 (2006. 01)

A61K 31/465 (2006. 01)

权利要求书4页 说明书12页

(54) 发明名称

含药口香糖的调味剂

(57) 摘要

一种口香糖,包括具有至少一种活性药物成分(API)的核仁,核仁上涂覆有至少一个内部聚合物薄膜包衣,然后再涂覆至少一个外部硬包衣。优选的API是烟碱。核仁中、至少一个内部聚合物薄膜包衣中、和/或至少一个外部硬包衣中,可包含调味剂。形成的口香糖具有持久的调味效果,并且包衣中的调味剂支配核仁中的调味剂,从而(a)避免核仁中API与包衣中调味剂之间的化学或药理学不相容的问题,和(b)对API和非活性辅料释放的控制得以加强。

1. 一种口香糖,包括:

- (a) 核仁;
- (b) 核仁内的至少一种活性药物成分(API);
- (c) 涂覆在核仁上的至少一个内部聚合物薄膜包衣;和
- (d) 涂覆在最外部的内部聚合物薄膜包衣上的至少一个外部硬包衣。

2. 如权利要求1所述的口香糖,其特征在于,所述至少一个内部聚合物薄膜包衣包含水溶性天然或合成的聚合物、或水不溶性聚合物,任选地与至少一种选自水不溶性颗粒、增塑剂及其混合物的崩解促进剂组合。

3. 如权利要求2所述的口香糖,其特征在于,所述水溶性天然或合成聚合物选自:羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、藻酸钠、聚乙二醇、支链淀粉、黄蓍胶、瓜耳胶、金合欢胶、阿拉伯胶、聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧乙烯聚合物、直链淀粉、长链直链淀粉、羟丙基化长链直链淀粉、糊精、果胶、甲壳质、壳聚糖、明胶、玉米朊、麸质、大豆蛋白分离物、乳清蛋白分离物、酪蛋白以及它们的混合物。

4. 如权利要求2所述的口香糖,其特征在于,所述水不溶性聚合物选自:氢化植物油、氢化蓖麻油、聚氯乙烯、虫胶、聚氨酯、纤维素衍生物、脂松香、木松香、蜡、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯聚合物、丙烯酸和甲基丙烯酸酯的共聚物以及它们的混合物。

5. 如权利要求2所述的口香糖,其特征在于,所述增塑剂选自:柠檬酸烷基酯、甘油酯、邻苯二甲酸烷基酯、癸二酸烷基酯、蔗糖酯、山梨糖醇酯、乙酰单酸甘油酯、甘油、脂肪酸酯、二醇、丙二醇、月桂酸、蔗糖、山梨糖醇、柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三乙酯、甘油三醋酸酯、泊洛沙姆、烷基芳基磷酸酯、邻苯二甲酸二乙酯、食用脂或油的单和双甘油酯、柠檬酸三丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、聚山梨醇酯、聚乙二醇200-12,000、碳蜡聚乙二醇、以及它们的混合物。

6. 如权利要求5所述的口香糖,其特征在于,所述增塑剂选自:单油酸甘油酯和单硬脂酸甘油酯。

7. 如权利要求2所述的口香糖,其特征在于,所述至少一个外部的硬包衣包含至少一种甜味剂,所述甜味剂选自以下天然和人造甜味剂:

- a) 水溶性甜味剂;
- b) 水溶性人造甜味剂;
- c) 基于二肽的甜味剂;
- d) 天然来源水溶性甜味剂的衍生物;
- e) 基于蛋白质的甜味剂;和
- f) a)-e) 中任意两种或多种的组合。

8. 如权利要求7所述的口香糖,其特征在于,所述至少一个外部硬包衣包含至少一种甜味剂,所述甜味剂选自以下天然和人造甜味剂:单糖、双糖、多糖、糖醇、可溶性糖精盐、阿斯巴甜、纽甜、蔗糖的氯化衍生物、三氯蔗糖的氯化衍生物、奇异丹尼甜(thamatococcus danielli)、以及它们的混合物。

9. 如权利要求1、2或7中任一项所述的口香糖,其特征在于,所述API选自:牙齿增白剂、牙齿增白剂的催化剂、牙齿增白剂的稳定剂、去牙垢剂、抗微生物剂、抗生素、抗发炎药、

止咳剂、上呼吸道试剂、胃肠道试剂、抗真菌剂如咪康唑硝酸盐、镇痛药、组胺拮抗剂、以及上述物质的混合物。

10. 如权利要求 1、2 或 7 中任一项所述的口香糖, 包含至少一种以下成分:

(a) 牙齿增白剂, 选自: 过氧化钙、过氧化钠、过氧化氢脲、过氧化脲、过碳酸钠、次氯酸盐、二氧化氯、亚氯酸钙、亚氯酸钡、亚氯酸镁、亚氯酸锂、亚氯酸钠、亚氯酸钾、催化剂、过氧化物活性稳定剂、PEG40、PEG600、锌盐、聚氧化烯嵌段聚合物、甘油、染料、磷酸、磷酸钠、酸性焦磷酸钠、氯化亚锡、锡酸钠、柠檬酸、依替膦酸、卡波姆、羧基聚甲烯、丁羟甲苯 (BHT)、乙二胺四乙酸 (EDTA)、以及上述物质的混合物;

(b) 去牙垢剂, 选自: 非水合和水合形式的焦磷酸二碱金属盐、焦磷酸四碱金属盐、聚磷酸盐、聚磷酸酯、去结石磷酸盐、三聚磷酸钠、二膦酸酯、聚丙烯酸酯、马来酸酐共聚物、马来酸酐酸共聚物、马来酸酐甲基乙烯基醚共聚物、聚氨基丙烷磺酸 (AMPS)、柠檬酸锌三水合物、三聚磷酸盐、六偏磷酸盐、二膦酸酯、聚天冬氨酸、聚谷氨酸以及上述物质的混合物;

(c) 抗微生物剂, 选自: 5-氯-2-(2,4-二氯苯氧)-苯酚、氯己定、阿来西定、海克替啶、血根碱、苯扎氯铵、水杨酰胺、度米芬、氯化十六烷基吡啶鎓 (CPC)、氯化十四烷基吡啶鎓 (TPC)、氯化 N-十四烷基-4-乙基吡啶鎓 (TDEPC)、奥替尼啶、地莫匹醇、辛哌醇、烟酸制剂、锌 / 亚锡离子试剂;

(d) 抗生素, 选自: 阿莫西林、四环素、多西环素、米诺环素、甲硝唑、上述物质的类似物、衍生物、和盐以及它们的混合物;

(e) 抗炎药, 选自: 醋酸衍生物、灭酸衍生物、联苯基羧酸衍生物、昔康类、乙酰水杨酸、布洛芬、萘普生、苯噻洛芬、氟比洛芬、非诺洛芬、芬布芬、酮洛芬、吲哚洛芬、吡洛芬、卡洛芬、奥沙普秦、普拉洛芬、咪洛芬、硫噻洛芬、舒洛芬、阿明洛芬、噻洛芬酸、氟洛芬、布氯酸、氢化可的松、美洛昔康、塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、艾托考昔以及上述物质的混合物;

(f) 止咳剂如右美沙芬;

(g) 上呼吸道试剂, 选自: 去氧肾上腺素、溴己新、氯苯那敏、西替利嗪以及上述物质的混合物;

(h) 胃肠道试剂, 选自: 法莫替丁、洛哌丁胺、西甲硅油以及上述物质的混合物;

(i) 抗真菌剂如硝酸咪康唑;

(j) 镇痛药, 选自: 酮洛芬、氟里洛芬以及上述物质的混合物;

(k) 组胺拮抗剂; 和

(l) (a)-(k) 的任意混合物。

11. 如权利要求 1、2 或 7 中任一项所述的口香糖, 其特征在于, 所述 API 包括任意形式的烟碱。

12. 如权利要求 1、2 或 7 中任一项所述的口香糖, 其特征在于, 所述至少一个内部聚合物薄膜包衣和至少一个外部硬包衣不含任何 API。

13. 如权利要求 1、2 或 7 中任一项所述的口香糖, 其特征在于, 所述至少一个内部聚合物薄膜包衣包含 API。

14. 如权利要求 1、2 或 7 中任一项所述的口香糖, 其特征在于, 所述至少一个外部硬包衣包含 API。

15. 如权利要求 1、2 或 7 中任一项所述的口香糖, 其特征在于, 所述至少一个内部聚合

物薄膜包衣包含一种或多种调味剂。

16. 如权利要求 1、2 或 7 中任一项所述的口香糖,其特征在於,所述至少一个内部聚合物薄膜包衣包含一种或多种选自油溶性调味剂的调味剂。

17. 如权利要求 1、2 或 7 中任一项所述的口香糖,其特征在於,所述至少一个外部硬包衣包含一种或多种调味剂。

18. 如权利要求 1、2 或 7 中任一项所述的口香糖,其特征在於,所述至少一个内部聚合物薄膜包衣还包含一种或多种选自下组的成分:氟化物离子源、牙齿脱敏剂、酶、抗氧化剂、pH 调节剂以及它们的混合物。

19. 如权利要求 1、2 或 7 中任一项所述的口香糖,其特征在於,所述至少一个内部聚合物薄膜包衣中的至少一种成分与核仁中包含的至少一种成分药学或化学上不兼容。

20. 如权利要求 1、2 或 7 中任一项所述的口香糖,其特征在於,所述至少一个内部聚合物薄膜包衣包含肉桂香料的肉桂醛,所述核仁包含烟碱,肉桂香料与核仁中的烟碱不兼容。

21. 如权利要求 1、2 或 7 中任一项所述的口香糖,其特征在於,所述核仁包含至少一种第一调味剂,所述至少一个内部聚合物包衣包含至少一种第二调味剂,这样,咀嚼口香糖时感知的味道主要是所述至少一种第二调味剂的味道。

22. 如权利要求 1、2 或 7 中任一项所述的口香糖,其特征在於,所述核仁包含至少一种第一调味剂,该第一调味剂是薄荷,所述至少一个内部聚合物包衣包含至少一种第二调味剂,选自柑橘、肉桂、浆果或混合水果,这样,咀嚼口香糖时感知的味道主要是所述至少一种第二调味剂的味道。

23. 一种口香糖,包括:

(a) 核仁,包含口香糖基质、任意形式的烟碱、第一调味剂、第一甜味剂和至少一种 pH 调节剂;

(b) 核仁上的内部聚合物包衣,包含羟丙基甲基纤维素和 / 或羟丙基纤维素、第二调味剂、第二甜味剂和至少一种表面活性剂;和

(c) 所述内部聚合物包衣上的外部硬包衣,包含第三调味剂和第三甜味剂。

24. 如权利要求 23 所述的口香糖,其特征在於,所述内部聚合物包衣包含羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚山梨醇酯和三氯蔗糖。

25. 一种制备含烟碱口香糖的方法,所述方法包括以下步骤:

(a) 搅拌下将口香糖基质装载到预先加热的混合机中;

(b) 加入至少一种调味剂、至少一种甜味剂、pH 调节剂和烟碱树脂复合物;

(c) 形成混合物,搅拌直到各成分均匀分布获得口香糖物料;

(d) 挤压口香糖物料;

(e) 调理经挤压的口香糖物料;

(f) 滚压经挤压的口香糖物料;

(g) 划刻经滚压的口香糖物料以形成一个或多个片材;

(h) 使各个经划刻的片材断裂,形成单个口香糖核仁;

(i) 制备包含 HPMC、第二甜味剂和第二调味剂的含聚合物的包衣溶液

(j) 将口香糖核仁装载到包衣锅中;

(k) 向口香糖喷射步骤 (i) 的溶液,以形成包衣的口香糖核仁;

(1) 制备包含第三甜味剂以及任选的第三调味剂和任选的非离子乳化剂的硬包衣溶液；

(m) 将包衣的口香糖核仁装载到包衣锅中；

(n) 向包衣的口香糖核仁循环喷射步骤 (1) 的硬包衣溶液,以形成硬包衣口香糖 ;和

(o) 任选地将蜡喷射到硬包衣口香糖上以提供光泽精饰。

含药口香糖的调味剂

[0001] 本发明专利申请是国际申请号为 PCT/US2006/017715, 国际申请日为 2006 年 5 月 9 日, 进入中国国家阶段的申请号为 200680022387.4, 名称为“含药口香糖的调味剂”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及一种改良的含药口香糖, 尤其是含烟碱的口香糖。

[0003] 发明背景

[0004] 本发明适用于能够用口香糖给予的任何活性药物成分 (API)。优选的 API 是烟碱。以下背景知识主要涉及烟碱作为 API。

[0005] 烟草依赖性以及降低烟草依赖性是一重要的领域。近年来, 随着对吸烟有害作用的认识, 政府机构和许多健康组织及其它有关机构发起了许多活动和项目来传播关于吸烟导致健康问题的信息。而且, 随着对有害作用的认识, 许多项目旨在能够降低吸烟发生率。

[0006] 烟碱是一种有机化合物, 是烟草中主要的生物碱。烟碱是香烟、雪茄、鼻烟等采用的烟草中首要的成瘾成分。虽然烟碱也是成瘾性药物, 但吸烟者特征性地表现为在成功戒断一段时间后强的复发趋势。烟碱是在排在咖啡和茶中的咖啡因之后的全球第二大常用药。

[0007] 吸烟的主要问题是健康的广泛影响。估计每年与吸烟有关的疾病将导致 3-4 百万例死亡。根据疾病控制与预防中心的成人吸烟 - 美国, 1995, MMWR1997 ;46:1217 - 1220 的数据, 每年美国有大约 500,000 人由于使用烟草而死亡。事实上, 现在已将过度吸烟视作全球主要健康问题之一。吸烟的这一严峻结果已迫使许多医疗机构和卫生当局采取非常强效的措施来抵制烟草使用。

[0008] 即使在许多发达国家吸烟有下降的趋势, 仍然难以预见社会如何根除这一全球第二大常用药。

[0009] 重度吸烟者能够做到的最有益的事情是减少吸烟, 或者较佳地甚至是完全停止吸烟。然而经验表明, 大多数吸烟者认为这非常难, 因为通常吸烟可导致依赖性症状或渴望。WHO 在其“国际疾病分类表”(International Classification of Disorders) 中存在称为烟草依赖性的诊断。其它例如美国精神病学协会 (American Psychiatric Association) 称为成瘾性烟碱依赖性。普遍认为, 戒烟困难主要是因为重度吸烟者对烟碱的依赖性。然而, 最重要的危险因素是烟草燃烧期间形成的物质, 例如一氧化碳、焦油产物、醛和氢氰酸。

[0010] 必须考虑烟碱的作用。给予烟碱能给予满足感, 常用方法是通过吸食, 例如吸食吸烟、雪茄或烟斗。然而, 吸烟存在健康危险, 因此希望以令人愉快的方式配制另一种烟碱给予方式, 以便于戒烟和 / 或用作吸烟替代疗法。

[0011] 吸烟时, 烟碱快速吸收到吸烟者的血液中, 吸入后约 10 秒内到达大脑。烟碱的快速摄取给予消费者快速满足感或欣快感。这种满足感在吸烟期间以及吸烟后一段时间持续存在。吸烟有毒有害、具有致癌性及成瘾性导致需要提供有助于中断吸烟习惯的方法、组合物和装置。

[0012] 烟碱是成瘾性有毒生物碱 $C_5H_4NC_4H_7NCH_3$ ，来源于烟草植物。烟碱也可用作杀虫剂。大约 40 毫克烟碱能够杀死成虫（默克索引）。

[0013] 烟碱替代产品在减少吸烟中非常重要。一种减少吸烟的方法是提供除吸食以外形式或方式的烟碱，并且已开发了一些产品来满足这一需要。目前，含烟碱制剂是烟草依赖性的主要疗法。

[0014] 采用目前已知的产品来降低吸烟发生率的成功率相对较差。目前的现有技术涉及行为学方法和药理学方法。大于 80% 的吸烟者在采用一些行为学或药理学方法后最初放弃吸烟。但是，这些人仅仅减少吸烟频率，在大约 1 年的时间内普遍复发并且回到过去吸烟频率的吸烟习惯。

[0015] 作为愿意戒烟人群的辅助疗法，市场上可获得一些方式和形式的烟碱替代产品，例如烟碱口香糖。已公开了一些方法和装置来降低对象使用烟碱的渴望，该方法包括给予对象烟碱或其衍生物的步骤，例如参见美国专利 5,810,018（口服烟碱喷雾剂），美国专利 5,939,100（含烟碱的微球）和美国专利 4,967,773（含烟碱的锭剂）。

[0016] 已报道了含烟碱的滴鼻剂（Russell 等发表于 *British Medical Journal* 的文章，第 286 卷，第 683 页（1983）；Jarvis 等人发表于 *Brit. J. Addiction* 的文章，第 82 卷，第 983 页（1987））。但是，滴鼻剂给药困难，并且在工作时或其它公众场合使用不便。通过喷雾将烟碱直接递送到鼻腔来给予烟碱的方式参见美国专利 4,579,858；DE3241437；和 W093/12764。然而，采用鼻腔烟碱制剂可能存在局部刺激性。给药可能还将导致给予烟碱剂量的不可预测性。

[0017] 报道了采用排放贴片实现烟碱的经皮给药（罗斯发表于 *Pharmacologic Treatment of Tobacco Dependence* 的文章，（1986）第 158-166 页，哈佛大学出版社）。今天广泛使用的含烟碱皮肤贴片可能导致局部刺激，烟碱吸收缓慢并且受到皮肤血流的影响。

[0018] 并且，已知类似吸烟的吸入装置来摄取烟碱蒸气，如美国专利 5,167,242 所述。所述装置和方法解决了与烟碱成瘾性有关的问题。

[0019] 烟碱口香糖是一种主要的途径。在降低吸烟频率方面迄今为止最成功的途径之一依赖于含烟碱的口香糖，它被设计成能够降低吸烟戒断症状。报道的成功率大约是安慰剂的两倍。

[0020] 已公开了许多方法来减少吸烟和 / 或戒烟。基于烟碱的用作吸烟替代品和 / 或用作戒断辅助疗法的一个成功产品是口香糖尼考若特®（*Nicorette*®）。该产品是美国食品药品监督管理局（FDA）最早批准的烟碱替代形式之一，并且仍然是最常用的烟碱替代产品之一。尼考若特®（*Nicorette*®）口香糖在许多国家的市场上销售已有几年。在该口香糖中，烟碱以分散在口香糖基质中的与不溶性阳离子交换剂（离子交换树脂）的复合物形式存在。烟碱由于咀嚼而从口香糖缓慢释放，根据咀嚼技术（即缓慢或快速），约 30 分钟后达到类似吸烟时的血浆水平。涉及该产品的专利有 3,877,468；3,901,248；和 3,845,217。

[0021] W098/23165 描述了一种口香糖，其中，烟碱在包衣中。该概念可实现烟碱从包衣口香糖的快速释放，但又不向烟碱含服摄取那样快速。释放的尚未立即吸收的烟碱部分在胃肠道（G. I.）随唾液向下流，可能引起它打嗝和其它 G. I. 副作用。一旦通过胃肠道途径吸收，吞咽的烟碱将经历首过代谢。

[0022] W000/13662 描述了一种口香糖，用于活性剂的全身口服给予，其中，所述活性剂以

双相方式经口香糖组合物给予。通过口香糖基质而非任何包衣来实现双相递送。

[0023] W000/19977 描述了用于递送活性剂的基本上不含水并且可能包衣的口香糖。可能的包衣没有描述为经过缓冲的。

[0024] 授予美国箭牌糖果有限公司 (William Wrigley Jr. Company) 的美国专利 5, 433, 960 描述了用食用薄膜包衣的棒形口香糖, 其包含至少一种活性口香糖试剂如甜味剂、矫味剂、软化剂、滑爽剂、味道提升剂、抗氧化剂和 / 或着色剂。包衣可包含食用薄膜的第一层, 以及包含例如蜡、脂肪、油和 / 或脂质衍生物的第二层。没有公开棒形口香糖及其包衣可包含除活性口香糖试剂之外的任何其它药物。

[0025] 授予法玛西亚公司 (Pharmacia AB) 的 W002/102357 描述了一种含以及的口香糖产品, 其包括至少一层包衣, 包衣经过缓冲调节。

[0026] 授予箭牌糖果有限公司 (Wrigley Company) 的美国专利 5, 135, 761 描述了一种包衣口香糖, 其包括中心、覆盖中心的乳化剂包衣以及覆盖乳化剂包衣的坚硬锅包衣。乳化剂包衣不含聚合物。

[0027] 授予华纳·朗勃特 (Warner-Lambert) 的 EP302024A 描述了一种口香糖, 其包括含有 L-天冬氨酸衍生的甜味剂的第一部分, 含有至少一种调味剂的第二部分, 以及在第一和第二部分之间的保护性屏障膜。

[0028] 授予华纳·朗勃特 (Warner-Lambert) 的美国专利 4, 828, 845 描述了一种制备包衣口香糖的方法, 其中, 通过喷雾将至少三种包衣溶液相继施加到口香糖核仁上。

[0029] 授予华纳·朗勃特 (Warner-Lambert) 的 ZA8702849 描述了一种口香糖, 它具有核仁和至少两种包衣溶液, 两种包衣液都包含山梨糖醇和成膜剂, 例如羟丙基甲基纤维素 (“HPMC”)。

[0030] 授予华纳·朗勃特 (Warner-Lambert) 的美国专利 4, 933, 190 描述了一种能够释放增量甜味剂口香糖, 它具有包含聚醋酸乙烯酯的第一内包衣和包含亲水聚合物的第二外包衣。

[0031] 所有上述参考文献都没有公开综合解决以下问题的任何办法, 这些问题是: 获得长时间调味剂效果、包衣调味剂支配核仁调味剂、避免核仁中药物与包衣中调味剂之间化学或药理学不相容的问题, 和 / 或增加对药物释放的控制。

[0032] 发明概述

[0033] 本发明涉及含药口香糖, 其包括口香糖核仁, 核仁上涂覆有至少一个内部聚合物薄膜包衣, 并在内部聚合物薄膜包衣上涂覆至少一个外部硬包衣。调味剂可包含在核仁中、在至少一个内部聚合物薄膜包衣中、和 / 或在至少一个外部硬包衣中。药物优选是烟碱。本发明的优点包括: 调味剂长时间发挥效果, 包衣调味剂支配核仁调味剂, 避免了核仁中药物与包衣中调味剂之间化学或药理学不相容性的问题, 以及对药物释放和非活性辅料释放的控制增加。

[0034] 在具体的实施方式中, 本发明还提供了包含活性药物成分 (API) 的包衣口香糖形式的新型改良产品, 所述产品能够获得长时间调味剂效果, 包衣调味剂支配核仁调味剂, 避免核仁中 API 与包衣中调味剂之间化学或药理学不相容性的问题, 和 / 或增加对药物释放的控制。

[0035] 优选的 API 任何形式的烟碱。

[0036] 发明详述

[0037] 根据本发明,术语“口香糖”表示所有可咀嚼的口香糖产品。术语“API”用于表示活性药物成分。术语“烟碱”用于表示任何形式的烟碱、游离碱形式、盐形式、复合物或任何其它形式。

[0038] 对于含有经调味的 API 的口香糖来说,本发明提供了综合解决以下问题的办法:获得长时间调味剂效果,包衣调味剂支配核仁调味剂,避免核仁中 API 与包衣中调味剂之间化学或药理学不相容性的问题,和/或增加对药物释放的控制。调味口香糖的已知技术提示,将调味剂加入到口香糖核仁中以及任意的核仁上的硬包衣中。无论如何,这种调味没能解决上述问题。

[0039] 根据本发明,提供具有至少一个内部聚合物薄膜包衣和至少一个外部硬包衣的口香糖核仁而解决了所述问题的组合,其中,调味剂被添加到所述至少一个内部聚合物薄膜包衣中。API 可位于核仁中和/或一种或多种包衣中。对于含烟碱的口香糖,烟碱优选位于核仁中、以及至少一个内部聚合物薄膜包衣中,以实现烟碱从薄膜快速释放、以及其从核仁的缓慢释放。对于含右美沙芬的口香糖,右美沙芬优选仅位于至少一个内部聚合物薄膜包衣中而避免右美沙芬陷入核仁中,从而实现自薄膜的快速释放。

[0040] API 可以是适合用口香糖递送的任何 API。最优的 API 是烟碱。其它合适的 API 优选选自下列化合物。

[0041] 牙齿增白活性剂可包含在本发明的一种或两种包衣中。适用于增白的活性剂选自:草酸盐、过氧化物、金属亚氯酸盐、过叶酸盐(perforates)、过碳酸盐、过氧酸以及它们的混合物。合适的过氧化物包括:过氧化氢、过氧化钙、过氧化钠、过氧化氢脲、过氧化脲、过碳酸钠以及它们的混合物。任选地,过氧化物是过氧化氢。合适的金属亚氯酸盐包括:亚氯酸钙、亚氯酸钡、亚氯酸镁、亚氯酸锂、亚氯酸钠和亚氯酸钾。其它增白活性剂可以是次氯酸盐和二氧化氯。优选的亚氯酸盐是亚氯酸钠。任选地,通过催化剂来提高增白活性剂的功效,即双组分过氧化物-催化剂系统。有用的增白剂催化剂参见 McLaughlin 的美国专利 6,440,396,其关于增白剂及增白系统的描述方面的内容结合于此作为参考,

[0042] 如果包含过氧化物活性剂,本发明包衣组合物可任选地包含过氧化物活性稳定剂。适用于本发明的过氧化物活性稳定剂包括但不限于:聚乙二醇,例如 PEG40 或 PEG600;锌盐,例如柠檬酸锌;聚氧化烯嵌段聚合物(例如聚丙二醇与环氧乙烷的加聚物(Pluronic));氨基酸及其盐;甘油;染料,例如 Blue#1 或 Green#3;磷酸盐,例如磷酸、磷酸钠或酸性焦磷酸钠;亚锡盐,例如氯化亚锡;锡酸钠;柠檬酸;依替膦酸(etidronic acid);卡波姆或羧基聚甲烯(carboxypolymethylenes),例如卡波普®(Carbopol®)系列、丁羟甲苯(BHT)、乙二胺四乙酸(EDTA)以及它们的混合物。

[0043] 本文适用的去牙垢剂包括磷酸盐。磷酸盐包括焦磷酸盐、聚磷酸盐、聚磷酸酯以及它们的混合物。焦磷酸盐是牙齿护理产品中使用最多的磷酸盐。递送至牙齿的焦磷酸盐离子来源于焦磷酸盐。适用于本发明的焦磷酸盐包括焦磷酸二碱金属盐、焦磷酸四碱金属盐以及它们的混合物。优选非水合形式及水合形式的焦磷酸二氢二钠($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$)、焦磷酸四钠($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$)和焦磷酸盐四钾($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$)。去牙垢磷酸盐包括焦磷酸钾和焦磷酸钠;三聚磷酸钠;二膦酸酯,例如乙烷-1-羟基-1,1-二膦酸酯;1-氮杂环庚-1,1-二膦酸酯;和线性二膦酸烷基酯;线性羧酸以及柠檬酸钠和柠檬酸锌。

[0044] 可代替上述焦磷酸盐或与其联用的试剂包括以下物质:合成阴离子聚合物,包括聚丙烯酸酯以及马来酸酐或马来酸与甲基乙烯基醚的共聚物,例如 Gantrez, 参见 Gaffar 的美国专利 4, 627, 977(该专利中关于所述试剂的描述结合于此作为参考), 以及聚氨基丙烷磺酸 (AMPS)、柠檬酸锌三水合物、聚磷酸盐如三聚磷酸盐和六偏磷酸盐、二膦酸酯如 EHDP 和 AMP、多肽如聚天冬氨酸和聚谷氨酸以及它们的混合物。

[0045] 本发明包衣组合中还存在抗微生物试剂作为口服试剂和 / 或全身作用活性剂。所述试剂包括但不限于:5-氯-2-(2, 4-二氯苯氧)-苯酚(通常称为三氯生)、氯己定、阿来西定、海克替啶、血根碱、苯扎氯铵、水杨酰胺、度米芬、氯化十六烷基吡啶鎓 (CPC)、氯化十四烷基吡啶鎓 (TPC); 氯化 N-十四烷基-4-乙基吡啶鎓 (TDEPC); 奥替尼啶; 地莫匹醇、辛哌醇及其它哌啶衍生物、烟酸制剂; 锌 / 亚锡离子试剂; 抗生素如 AUGMENTIN、阿莫西林、四环素、多西环素、米诺环素和甲硝唑; 上述抗微生物试剂的类似物、衍生物和盐以及它们的混合物。

[0046] 本发明包衣组合中可存在抗炎剂作为口服试剂和 / 或全身作用活性剂。所述试剂包括但不限于:非甾体抗炎药或 NSAID, 例如丙酸衍生物; 醋酸衍生物; 灭酸衍生物; 联苯基羧酸衍生物; 和昔康类药物。所有这些 NSAID 在 Sunshine 等人的美国专利 4, 985, 459 全面描述, 该专利中关于 NSAID 的内容结合于此作为参考。有用的 NSAID 的例子包括:阿司匹林、布洛芬、萘普生、苯噻洛芬、氟比洛芬、非诺洛芬、芬布芬、酮洛芬、吲哚洛芬、吡洛芬、卡洛芬、奥沙普秦、普拉洛芬、咪洛芬、硫噻洛芬、舒洛芬、阿明洛芬、噻洛芬酸、氟洛芬、布氯酸以及它们的混合物。有用的物质还有甾体抗炎药, 例如氢化可的松等; 以及 COX-2 抑制剂, 例如美洛昔康、塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、艾托考昔或它们的混合物。也可使用上述抗炎药的混合物。

[0047] 本发明中可使用的其它物质包括常用的口腔和咽喉产品。这些产品包括但不限于:上呼吸道试剂如去氧肾上腺素、苯海拉明、右美沙芬、溴己新和氯苯那敏; 胃肠道试剂如法莫替丁、洛哌丁胺和西甲硅油; 抗真菌剂如硝酸咪康唑; 抗生素和镇痛药如酮洛芬和氟里洛芬 (fluribuprofen)。

[0048] 至少内部聚合物包衣包含调味剂。外部硬包衣也可包含调味剂。

[0049] 一种或多种包衣可包含甜味剂和 / 或下述其它添加剂。

[0050] 一个具体实施方式包括将调味剂埋入聚合物包衣以延长调味感。

[0051] 为了降低制造成本以及为了有利于卫生当局批准类似口香糖产品, 常常希望采用具有不同调味包衣的相同核仁。因此, 核仁调味剂受到包衣调味剂的支配。本发明具有上述作用, 其中, 至少一个内部聚合物包衣的味道能支配核仁的味道。这种支配的一个例子是至少一个内部聚合物包衣中的水果味道支配核仁的薄荷味道时。这种味道支配背后的机制是, 聚合物包衣中的调味剂缓慢释放。而且, 咀嚼时, 部分聚合物包衣嵌入核仁, 然后聚合物薄膜调味剂从核仁缓慢释放。聚合物包衣还允许加入与硬包衣相比大百分比的调味剂。

[0052] 外部硬包衣可覆盖聚合物薄膜包衣, 从而避免直接接触口腔粘膜的聚合物薄膜包衣中 API 或其它辅料令人反感的味道。

[0053] 通过使调味剂保持在聚合物包衣中, 任选地保持在硬包衣中, 调味剂与核仁中的 API 保持隔离, 从而避免 API 与调味剂之间可能的化学或药物不相容性的问题。这种不相容性的例子是, 烟碱与肉桂香料直接接触而使肉桂香料中的肉桂醛降解烟碱。

[0054] 适合在至少一个内部聚合物包衣中使用的聚合物优选选自但不限于：羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、藻酸钠、聚乙二醇、支链淀粉、黄耆胶、瓜耳胶、金合欢胶、阿拉伯胶、聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧乙烯聚合物、直链淀粉、长链直链淀粉、羟丙基化长链直链淀粉、糊精、果胶、甲壳质、壳聚糖、明胶、玉米朊、麸质、大豆蛋白分离物、乳清蛋白分离物、酪蛋白以及它们的混合物。合适的聚合物还包括水不溶性聚合物，选自氢化植物油、氢化蓖麻油、聚氯乙烯、虫胶、聚氨酯、纤维素衍生物、松香、木松香 (wood rosens)、蜡、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯聚合物、丙烯酸和甲基丙烯酸酯的共聚物以及它们的混合物。

[0055] 本发明包衣口香糖中口香糖基质的含量约为口香糖核仁总重量的 15-80%，优选至少约 40%。采用烟碱本身或采用吸附形式时，最希望的烟碱缓慢释放时所用口香糖基质的含量通常在较高范围。

[0056] 口香糖基质可以是本领域已知的任何常规性质。例如，它可包含市售容易获得的天然或合成来源的口香糖基质。天然口香糖基质包括例如：糖胶、节路顿胶、兰德卡斯普 (lechi de caspi-)、萨尔 (soh-)、斯克 (siak-)、卡蒂欧 (katiau-)、斯奥尔 (sorwa-)、巴拉塔树胶、蓬得尔 (pendare-)、马来亚树胶、桃树胶、天然考士欧 (cautchouc)、和天然树脂如达玛树脂和乳香。合成口香糖基质是以下成分的混合物：

[0057] - 弹性体 (聚合物, 咀嚼物质),

[0058] - 增塑剂 (树脂, 弹性体, 溶剂, 疏水树脂),

[0059] - 填充剂 (组织形成剂, 水不溶性辅助试剂),

[0060] - 软化剂 (脂肪),

[0061] - 乳化剂,

[0062] - 蜡,

[0063] - 抗氧化剂, 和

[0064] - 抗粘着剂 (乙烯基聚合物, 亲水树脂)。

[0065] 口香糖基质的其它例子包括：琼脂、藻酸盐、阿拉伯胶、卡罗布胶、角叉菜胶、印度胶、瓜耳胶、卡拉雅胶、果胶、黄耆胶、豆角胶、胶凝糖和黄原胶。

[0066] 胶凝剂的例子包括：阿拉伯胶、淀粉、明胶、琼脂和果胶。

[0067] 当本发明口香糖基质中包含任何形式的烟碱时，可以采用各种口香糖组合物和口香糖基质含量。根据消费者的偏爱和使用目的，就烟碱水平、烟碱分布和其它添加剂而言，可构成不同的口香糖产品。

[0068] 根据本发明的一方面，口香糖可包含任何形式的烟碱。烟碱可用作刺激剂以快速降低吸烟或使用烟草的需求。更具体地，烟碱在唾液中应为可溶形式，以便试剂释放到口腔唾液中中和烟碱从口腔唾液进一步摄取进入对象全身循环。

[0069] 对于烟碱，旨在包括烟碱，3-(1-甲基-2-吡咯烷基)-吡啶及其碱形式，包括合成烟碱以及烟草植物的烟碱提取物或其一部分，例如单一烟草属或组合或药学上可接受的盐。

[0070] 优选的实施方式包括以下形式的烟碱：

[0071] (a) 有机碱形式；

[0072] (b) 水溶性药学上可接受的盐，本身或吸附在吸附体中；

- [0073] (c) 与阳离子交换剂的复合物；
- [0074] (d) (a)-(c) 的任意混合物；
- [0075] (e) 包合复合物,例如环糊精复合物,如 β -环糊精,或任意非共价结合形式的烟碱；
- [0076] (f) 结合至沸石的烟碱；
- [0077] (g) 结合至纤维素或淀粉微球的烟碱；和
- [0078] (h) 上述物质的混合物。
- [0079] 并且,也可采用任何其它合适的药学上可接受的形式。
- [0080] 如上所述,已知多种烟碱盐,并且可以采用。合适的盐的具体例子包括表 1 所列的盐,例如优选酒石酸盐、酒石酸氢盐、柠檬酸盐、苹果酸盐和 / 或盐酸盐。
- [0081] 表 1 :烟碱盐制剂中使用的可能的酸
- [0082]

酸	酸:烟碱的摩尔比*
甲酸	2:1
乙酸	3:1
丙酸	3:1
丁酸	3:1
2-甲基丁酸	3:1
3-甲基丁酸	3:1
戊酸	3:1
月桂酸	3:1
棕榈酸	3:1
酒石酸	2:1
柠檬酸	2:1
苹果酸	2:1
草酸	2:1
苯甲酸	1:1
龙胆酸	1:1
没食子酸	1:1
苯乙酸	3:1
水杨酸	1:1
邻苯二甲酸	1:1
苦味酸	2:1
磺基水杨酸	1:1
丹宁酸	1:5
果胶酸	1:3
海藻酸	1:2
盐酸	2:1
氯铂酸	1:1
硅钨酸	1:1
丙酮酸	2:1
谷氨酸	1:1
天冬氨酸	1:1

[0083] * 生产时推荐

[0084] 如上所述,口香糖中烟碱以与阳离子交换剂的复合物的形式存在。合适的阳离子交换剂参见下表 2 并在美国专利 3,845,217 中进一步描述,该专利中关于阳离子交换剂的内容结合于此作为参考。优选的聚丙烯酸酯类烟碱阳离子交换剂,例如表 2 中来自罗门哈斯 (Rohm&Haas) 公司的 AMBERLITE 产品。

[0085] 表 2 :代表性的阳离子交换剂

[0086]

名称	生产商
安伯来特 (Amberlite) IRC 50	罗门哈斯(Rohm & Haas)
安伯来特 (Amberlite) IRP 64	罗门哈斯(Rohm & Haas)
安伯来特 (Amberlite) IRP 64M	罗门哈斯(Rohm & Haas)
BIO-REX 70	美国生物射线实验公司 (BIO-RAD Lab.)
安伯来特 (Amberlite) IR 118	罗门哈斯(Rohm & Haas)
安伯来特 (Amberlite) IRP 69	罗门哈斯(Rohm & Haas)
安伯来特 (Amberlite) IRP 69M	罗门哈斯(Rohm & Haas)
BIO-REX 40	美国生物射线实验公司 (BIO-RAD Lab.)
安伯来特 (Amberlite) IR 120	罗门哈斯(Rohm & Haas)
陶维克斯 (Dowex) 50	陶氏化学公司(Dow Chemical)
陶维克斯 (Dowex) 50W	陶氏化学公司(Dow Chemical)
离子交换树脂 (Duolite) C 25	化学工艺公司(Chemical Process Co)
蕾沃蒂 (Lewatit) S 100	拜耳原料公司(Farbenfabriken Bayer)
埃昂克 (Ionac) C 240	埃昂克化学公司(Ionac Chem.)
沃芬蒂 (Wofatit) KP S 200	法本公司(I.G. Farben Wolfen)
安伯立斯特 (Amberlyst) 15	罗门哈斯(Rohm & Haas)
离子交换树脂 (Duolite) C-3	化学工艺公司(Chemical Process)
离子交换树脂 (Duolite) C-10	化学工艺公司(Chemical Process)
蕾沃蒂 (Lewatit) KS	拜耳原料公司(Farbenfabriken Bayer)
支若立 (Zerolit) 215	珀穆蒂特公司(The Permutit Co.)
离子交换树脂 (Duolite) ES-62	化学工艺公司(Chemical Process)
BIO-REX 63	美国生物射线实验公司 (BIO-RAD Lab.)
离子交换树脂 (Duolite) ES-63	化学工艺公司(Chemical Process)
离子交换树脂 (Duolite) ES-65	化学工艺公司(Chemical Process)
俄亥立克斯 (Ohelex) 100	美国生物射线实验公司 (BIO-RAD Lab.)
陶氏螯合树脂 (Dow Chelating Resin) A-1	陶氏化学品公司 (Dow Chemical Company)
漂莱特 (Purolite) C115HMR	漂莱特国际有限公司 (Purolite International Ltd.)
CM 塞法戴克斯 (Sephadex) C-25	药物精细化学公司 (Pharmacia Fine Chemicals)
[0087]	
SE 塞法戴克斯 (Sephadex) C-25	药物精细化学公司 (Pharmacia Fine Chemicals)

[0088] 本发明包衣口香糖还可包含一种或多种非活性辅料或其它活性成分, 优选选自本文所列的化合物。

[0089] 可将一种或多种氟化物离子源结合到包衣组合物中作为抗龋齿剂。可加入氟离子

用作该目的。这种氟化物离子源的具体例子参见 Nair 等人的美国专利 6, 121, 315, 该专利中关于氟化物离子源的内容结合于此作为参考。

[0090] 有用的还有牙齿脱敏剂。本发明中可使用的牙齿脱敏剂包括：硝酸钾、柠檬酸、柠檬酸盐、氯化锶等，以及本领域已知的其它脱敏剂。一个具体的实施方式包括与牙齿增白剂联合使用脱敏剂。本发明牙齿增白组合物中包含的脱敏剂的含量可根据硝酸钾的浓度、所需的强度和给定治疗次数而变化。因此，如果包含，另一种脱敏剂优选的含量占牙齿脱敏组合物重量约 0.1-10%，更优选占润湿薄膜组合物重量约 1-7%。

[0091] 本发明口香糖组合物中还可包含一种酶或几种相容的酶的组合。

[0092] 在诸如本发明的组合物中，通常认为抗氧化剂也是有用的。本发明包衣组合物中包含的抗氧化剂包括但不限于：维生素 E、抗坏血酸、尿素、类胡萝卜素、维生素 A、黄酮和聚苯酚、草药抗氧化剂、褪黑激素、氨基吡啶、硫辛酸及其混合物。

[0093] 核仁和 / 或任何包衣中可能需要加入 pH 调节剂或缓冲剂，例如碳酸氢钠、磷酸钠、氢氧化钠、氢氧化铵、锡酸钠、柠檬酸、盐酸、柠檬酸钠及其组合。pH 调节剂加入的量足以将口腔 pH 调节至合适的值，例如约 4.5-11，优选约 5.5-8.5。

实施例

[0094] 提供下面的实施例来阐明本发明而不应解释为对本发明的限制。在实施例及本说明书其它部分中，化学符号和命名具有其通常的常规涵义。术语“组”是一个内含的术语，用于表示一种或一种以上的所述类型的成分。在实施例及本申请的其它部分中，组分比例是指占所述标准的重量百分比，或者在没有标准时是指占组合物的总重量。

[0095] 根据本领域已知的合适的常规制造方法可以改进实施例。例如，根据 W002/102357 中所述的方法来改进实施例中的方法，该申请中关于制造方法的内容结合于此作为参考。

[0096] 实施例 1：含烟碱的口香糖

[0097] 根据以下过程制备较佳地包含 2 毫克或 4 毫克烟碱（以游离碱计算）的本发明口香糖。每批制造的口香糖的数量取决于所用设备。

[0098] 进行以下步骤：

[0099] 1. 将口香糖基质装载到预先加热的混合机中并在其中搅动。

[0100] 2. 加入第一组的调味剂、甜味剂、pH 调节剂和烟碱树脂复合物，并在其中混合直到各成分均匀分布。

[0101] 3. 口香糖物料经挤压、调理、滚压和划刻形成口香糖片材。

[0102] 4. 口香糖片材经调理，然后断裂形成各个口香糖核仁。

[0103] 5. 制备含聚合物、例如包含 HPMC 的包衣溶液。将第二组的甜味剂（一种或多种）和调味剂（一种或多种）加入到溶液中。

[0104] 6. 将口香糖核仁装载到包衣锅中，用步骤 5 的包衣溶液喷雾包衣。

[0105] 7. 制备包含第三组甜味剂（一种或多种）及任选的第三组调味剂（一种或多种）的硬包衣溶液。

[0106] 8. 将包衣的口香糖再次装载到包衣锅中。将步骤 7 的包衣溶液循环喷射到包衣的口香糖核仁上。

[0107] 9. 任选地将蜡喷射到包衣口香糖核仁上以提供光泽度。

[0108] 在步骤 6 中,采用喷涂机涂覆包衣溶液。例如,在控制的大气下,在多孔转鼓中对口香糖核仁进行薄膜包衣。转鼓内配备有倾斜挡板,转鼓中的气流形成口香糖核仁混合床的形式。结果,口香糖核仁从转鼓侧边提升和转动到转鼓中心,使每个口香糖核仁表面暴露于均匀数量的沉积/喷雾成膜剂而形成包衣。然后,通过进气风扇从药片床抽吸空气而使液体喷雾包衣在口香糖核仁上干燥。调节气流温度和体积来控制干燥和提取速率,同时维持转鼓压力相对于室内压力稍许负压,以为操作者提供完全隔离的过程大气。

[0109] 合适的包衣设备包括喷枪、包衣锅、抛光锅、溶液槽、搅拌机 and 混合机、匀浆器、研磨机、蠕动泵、鼓风机、蒸气夹套、排气和加热管、天平和滤器。具体地,可采用任何市售喷涂机来涂覆包衣。有用的喷涂机的例子是矢量(Vector)公司生产的矢量高级喷涂机(Vector High Coaters)和托马斯工程公司(Thomas Engineering)生产的阿舍拉涂覆机(Accela-Coat)。本领域技术人员能够操纵以提供基于 HPMC 或 HPC 的包衣的设备变量包括入口温度、出口温度、空气流速、包衣锅旋转速率以及包衣制剂泵入包衣机的速率。重要的是,控制入口和出口温度使其足够高以优选干燥包衣,防止已包衣的片子由于滚动作用而在对相同片子施加更多包衣之前破坏新涂覆的包衣。

[0110] 根据上述方法制备的包含 2 毫克烟碱的口香糖可具有以下组成:

[0111] 口香糖核仁:314 毫克木糖醇、20 毫克无水碳酸钠、10 毫克碳酸氢钠、1 毫克轻质氧化镁、2 毫克乙酰氨基磺酸钾、11 毫克烟碱树脂复合物 20%、560 毫克口香糖基质、2 毫克左薄荷脑和 30 毫克薄荷油;

[0112] 聚合物包衣:11.5 毫克甲基纤维素 K3 (Methocel K3) 普若姆 LV (Prem LV) (HPMC2208, 3cps)、5 毫克三氯蔗糖 NF、0.5 毫克聚山梨醇酯 80NF/EP、10 毫克肉桂香料和 3 毫克印度火焰香料 (Indian fire flavor);

[0113] 硬包衣:270 毫克木糖醇、6 毫克喷雾干燥的阿拉伯胶、5 毫克二氧化钛、6.15 毫克肉桂香料、1.85 毫克印度火焰香料和 1 毫克巴西棕榈蜡。

[0114] 实施例 2:另一种含烟碱的口香糖

[0115] 对实施例 1 所述方法及获得的产品进行一些改进是可能的。例如:

[0116] (a) 可采用羟丙基纤维素 (HPC),例如来自安库龙 (Aqualon) 的克鲁色 EF(Klucel EF) 而不是 HPMC。

[0117] (b) 聚合物膜中可混入增塑剂以改善表面柔性。合适的增塑剂的例子包括但不限于:柠檬酸烷基酯、甘油酯如单油酸甘油酯和单硬脂酸甘油酯、邻苯二甲酸烷基酯、癸二酸烷基酯、蔗糖酯、山梨糖醇酯、乙酰单酸甘油酯、甘油、脂肪酸酯、二醇、丙二醇和聚乙二醇 200-12,000 以及它们的混合物。具体增塑剂包括但不限于:月桂酸、蔗糖、山梨糖醇、柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三乙酯、三醋汀(甘油三醋酸酯)、泊洛沙姆、烷基芳基磷酸酯、邻苯二甲酸二乙酯、龙沙公司(Lonza Inc.)提供的食用脂或油的单和双甘油酯、柠檬酸三丁酯、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、聚山梨酯、聚乙二醇的聚乙二醇®(Carbowax®)系列(联合碳化物公司(Union Carbide Corporation))以及它们的混合物。优选的增塑剂包括聚乙二醇 400(PEG400),含量约 0-10 重量%,优选约 0-3 重量%。

[0118] (c) 具体实施方式包括,涂覆在口香糖核仁上的聚合物包衣程度优选占未包衣口香糖核仁重量约 0.5%-20%,更优选占未包衣口香糖核仁重量约 2%-3.5%。该包衣的量提供优雅而耐用的包衣。对口香糖核仁涂覆较厚的包衣是不经济的,并且可能对活性剂释放和

其它性质造成不良影响。包衣太薄又不能实现通常希望包衣能够提供的最佳性质。

[0119] (d) 一般,采用有效量的辅助甜味剂来提供特定组合物所需的甜味程度,该含量随特定甜味剂而不同。若采用三氯蔗糖,有效量通常约为聚合物薄膜包衣重量的 0.01%-30%,最优选地,约为 10%-20%。该含量可用于实现所需的甜味程度,不管所用任何任选的香料油所实现的香味程度如何。

[0120] (e) 聚合物包衣中使用的聚合物优选的水溶性的,其含量高达聚合物包衣重量约 99%,优选约 80%,更优选约 50%,最优选约 40%。

[0121] (f) 在步骤 7 中可加入非离子乳化剂,如脂肪酸单和双甘油酯、聚乙二醇脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯、单硬脂酸甘油酯和聚氧乙烯山梨糖醇酯。具体例子是大气 300 (Atmos300)和聚山梨酸酯 80。所述乳化剂加入的量占聚合物薄膜包衣重量约 0.5%-15%,优选约 1%-5%。

[0122] (g) 调味剂的用量通常是诸如味道类型、各种味道和所需强度等因素的偏好问题。因此,为在最终产品中获得所需的结果,调味剂含量可变化。这种变化在本领域技术人员的能力范围内而不需要过多实验。通常,内部聚合物薄膜中含量约 0.1-60 重量%,优选含量约 2-50 重量%,更优选含量约 30-50 重量%。

[0123] (h) 口香糖中还可包含上文所述的其它添加剂。

[0124] 典型的内部聚合物薄膜包衣包含羟丙基甲基纤维素(甲基纤维素 K3)、表面活性剂聚山梨酸酯 80、甜味剂三氯蔗糖和香料。内部聚合物薄膜包衣还可包含羟丙基纤维素克鲁色 EF(Klucel EF)。典型的外部硬包衣包含甜味剂木糖醇、成膜剂阿拉伯胶、着色剂二氧化钛、香料和巴西棕榈蜡。

[0125] 实施例 3:包含除烟碱外其它 API 的口香糖

[0126] 根据实施例 1 或实施例 2 制备包含除烟碱外其它 API 的本发明口香糖,

[0127] 实施例 3A:含右美沙芬的口香糖

[0128] 一种例如口香糖核仁包含 10 毫克 API 右美沙芬的含右美沙芬的口香糖,可以具有这样的内部聚合物薄膜:包含羟丙基甲基纤维素甲基纤维素 K3 (Methocel K3)、表面活性剂聚山梨酸酯 80、甜味剂三氯蔗糖、API 右美沙芬和薄荷香料。外部硬包衣可包含甜味剂木糖醇、成膜剂阿拉伯胶、着色剂二氧化钛、薄荷香料和巴西棕榈蜡。

[0129] 实施例 3B:口腔护理口香糖

[0130] 一种口腔护理口香糖,可以具有这样的内部聚合物薄膜:包含羟丙基甲基纤维素甲基纤维素 K3 (Methocel K3);表面活性剂聚山梨酸酯 80;甜味剂三氯蔗糖;API 的薄荷醇、麝香草酚、桉叶脑和水杨酸甲酯;以及调味剂如薄荷油香料。外部硬包衣可包含甜味剂木糖醇、成膜剂阿拉伯胶、着色剂二氧化钛、薄荷香料和巴西棕榈蜡。

Abstract

FLAVORING OF DRUG-CONTAINING CHEWING GUMS

A chewing gum comprising at least one active pharmaceutical ingredient (API) within the core onto which is applied at least one inner polymer film coating and thereafter onto which is applied at least one outer hard coating. A preferred API is nicotine. Flavoring agents may be incorporated in the core, in the at least one inner polymer film coating and/or in the at least one outer hard coating. The gums formed exhibit a long lasting effect of flavoring agent (s) and result in the domination of flavoring agents in the coating (s) over flavoring agent (s) in the core, thereby (a) avoiding problems of chemical or pharmaceutical incompatibility between an API in the core and flavoring agent (s) in the coating (s) and (b) achieving an increased control of the release of the API and of non-active excipients.