



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0020476
 (43) 공개일자 2010년02월22일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 31/465</i> (2006.01)
 <i>A61K 47/40</i> (2006.01) <i>A61P 25/34</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7026231
 (22) 출원일자 2008년04월21일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2009년12월16일
 (86) 국제출원번호 PCT/SE2008/000278
 (87) 국제공개번호 WO 2008/140372
 국제공개일자 2008년11월20일</p> <p>(30) 우선권주장
 0701177-8 2007년05월16일 스웨덴(SE)</p> | <p>(71) 출원인
 맥닐 에이비
 스웨덴 헬싱보르크 에스이-251 09</p> <p>(72) 발명자
 안데르손 스펠-뢰리에
 스웨덴 에스에-260 35 오데크라 투베가탄 14
 베르엔그렌 군나르
 스웨덴 에스에-267 32 비우브 노라 스토르가탄 38
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 장훈</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 아미노산으로 완충된 코팅된 경구 니코틴 제형

(57) 요약

적어도 하나의 코어, 임의의 형태의 니코틴 및/또는 니코틴 모사제, 적어도 하나의 코팅층 및 선택적으로 적어도 하나 이상의 기타 첨가제를 포함하는, 니코틴의 신속한 구강내 전달에 의해 임의의 형태의 니코틴을 대상에게 전달하기 위한 코팅된 경구 투여 형태가 개시되며, 여기서 적어도 하나의 아미노산을 완충제로 사용하여 상기 적어도 하나의 코팅층을 완충시킨다. 또한, 임의의 형태의 니코틴의 전달 방법, 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동의 감소 방법과, 상기 코팅된 제품의 제조 및 니코틴의 신속한 구강내 흡수를 위한 그의 사용 방법이 고려된다.

(72) 발명자

보손 벵트

스웨덴 에스에-256 55 헬싱보리 방코가르스가탄 47

후예르트 안드레아스

스웨덴 에스에-217 55 말뫼 로슬린스 베그 5아

니클라손, 프레드리크

스웨덴 에스에-217 59 말뫼 림함스베겐 6체

올손, 톨란드

스웨덴 에스에-253 76 헬싱보리 사프란스가탄 5

특허청구의 범위

청구항 1

적어도 하나의 완충된 또는 비-완충된 코어, 임의의 형태의 니코틴 및/또는 니코틴 모사제(mimicking agent), 적어도 하나의 코팅층 - 여기서, 상기 적어도 하나의 코팅층은 적어도 하나의 아미노산 및/또는 그 염을 완충제로서 사용하여 완충됨 - 및 선택적으로 하나 이상의 기타 첨가제(들)를 포함하며, 상기 적어도 하나의 아미노산 및/또는 그 염의 pH-조정 능력이 불충분할 때에는 pH-조정 화합물을 포함하는, 니코틴의 구강내 전달을 위한 코팅된 제약 제품.

청구항 2

제1항에 있어서, 적어도 하나의 아미노산 중에 적어도 하나의 내인성 아미노산이 존재하는 것을 특징으로 하는 청구 제형.

청구항 3

제2항에 있어서, 적어도 하나의 내인성 아미노산이 아르기닌, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 세린, 트레오닌 및 발린 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 청구 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 적어도 하나의 아미노산이 시스테인산, N-글리실글리신 및 오르니틴 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 청구 제형.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 코어가 천연 감, 저작성 정제, 정제, 용융 정제, 로젠지(lozenge) 및 하드 보일드(hard boiled) 캔디로부터 선택되는 제품.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 형태의 니코틴이 적어도 하나의 코팅층의 일부인 제품.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 코어가 완충된 제품.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 형태의 니코틴이 적어도 하나의 코어의 일부인 제품.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 제품을 대상에게 투여시, 대상의 타액의 pH가 0.3 내지 4의 pH 단위로 증가하도록 하는 방식으로 적어도 하나의 코팅층이 완충되는 제품.

청구항 10

제9항에 있어서, 제품을 대상에게 투여시, 대상의 타액의 pH가 0.5 내지 2의 pH 단위로 증가하도록 하는 방식으로 적어도 하나의 코팅층이 완충되는 제품.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 대상의 타액의 pH가 pH 7 이상, 그리고 pH 10 이하로, 바람직하게는 pH 8 이상, 그리고 pH 9.5 이하로 증가되는 제품.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 아미노산을 칼륨 또는 나트륨 등의 알칼리 금속, 또

는 암모늄의 모노카르보네이트, 중탄산염 또는 세스퀴카르보네이트(sesquicarbonate) 등의 탄산염, 글리신산염, 인산염, 글리세로인산염, 아세트산염, 글루콘산염 또는 시트르산염, 트로메타몰 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 완충제와 함께 사용함으로써 적어도 하나의 코팅층을 완충시키며, 적어도 하나의 슈잉 겹 또는 정제 코어의 선택적 완충은 상기 선택에 따른 완충제의 사용에 의해 얻어지는 제품.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 형태의 니코틴이 니코틴 염, 니코틴의 유리 염기 형태, 니코틴 양이온 교환제, 니코틴 내포 복합체 또는 임의의 비-공유 결합 상태의 니코틴 등의 니코틴 유도체, 제올라이트에 결합된 니코틴; 셀룰로오스 또는 전분 미소구체에 결합된 니코틴, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 제품.

청구항 14

제13항에 있어서, 니코틴 내포 복합체가 니코틴-β-사이클로덱스트린 복합체 등의 사이클로덱스트린 복합체인 제품.

청구항 15

제13항에 있어서, 니코틴 양이온 교환제가 폴리아크릴레이트 양이온 교환제인 제품.

청구항 16

제13항에 있어서, 니코틴 염이 모노타르트레이트, 수소 타르트레이트, 시트레이트, 말레이트 또는 하이드로클로라이드에 의해 형성된 염인 제품.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 형태의 니코틴은 단편형의 코팅된 슈잉 겹 또는 정제 제품당 니코틴의 유리 염기 형태로 계산하여 0.05 내지 8 mg의 양으로 존재하는 제품.

청구항 18

제17항에 있어서, 임의의 형태의 니코틴은 단편형의 코팅된 제품당 니코틴의 유리 염기 형태로 계산하여 0.1 내지 6 mg의 양으로 존재하는 제품.

청구항 19

제18항에 있어서, 임의의 형태의 니코틴은 단편형의 코팅된 제품당 니코틴의 유리 염기 형태로 계산하여 0.5 내지 5 mg의 양으로 존재하는 제품.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 형태의 니코틴은 적어도 하나의 코팅층에서 니코틴의 유리 염기 형태로 계산하여 0.1 내지 5 mg의 양으로 존재하는 제품.

청구항 21

제20항에 있어서, 임의의 형태의 니코틴은 적어도 하나의 코팅층에서 니코틴의 유리 염기 형태로 계산하여 0.1 내지 3 mg의 양으로 존재하는 제품.

청구항 22

제21항에 있어서, 임의의 형태의 니코틴은 적어도 하나의 코팅층에서 니코틴의 유리 염기 형태로 계산하여 0.1 내지 2 mg의 양으로 존재하는 제품.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 니코틴 모사제는 얼얼한 감각(tingling sensation)을 제공하는, 니코틴과 유사한 아리고 타는 듯 한 맛(acrid burning taste)을 갖는 제제인 제품.

청구항 24

제23항에 있어서, 니코틴 모사제가 캡사이신, 피페린 및 진저론 중 임의의 것 또는 임의의 이들의 혼합물로부터 선택되는 제품.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적인 적어도 하나 이상의 첨가제가 방부제 등의 안정제, 예를 들어 산화방지제; 연화제, 증점제, 충전제, 치아 미백제, 구강 청정제(breath freshener), 유화제, 활택제, 윤활제, 감미제, 착향제, 방향제, 증강제(enhancer), 착색제, 비타민, 미네랄 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 제품.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 특히 하드 코팅이 사용될 때 코팅 내에서 바람직하게는 니코틴 하이드로젠 타르테이트(NHT) 형태의 니코틴, 및 완충제를 별개의 층 내에 유지함으로써 서로 분리시키며, 그에 의해 상기 층들은 선택적으로 수분 장벽에 의해 분리되고, 상기 수분 장벽은 바람직하게는 하나 이상의 가소제 및/또는 스테아르산을 포함하는 필름 등의 소수성 지질-기재 필름과 조합된, 비극성 지질 및 왁스 (카르나우바 왁스 등), 에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 폴리메타크릴레이트 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 물질을 포함하는 제품.

청구항 27

- a) 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 코팅된 제품을 대상의 구강 내로 대상에게 투여하는 단계, 및
- b) 코팅된 제품 내의 임의의 형태의 니코틴을 구강 내의 타액에 방출시켜, 대상의 체순환계 내로 흡수시키는 단계를 포함하는, 임의의 형태의 니코틴을 대상에게 전달하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서,

- c) 임의의 형태의 니코틴을 대상에게 소정의 시간에 걸쳐 지속적인 방식으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 시간이 적어도 5, 10, 20, 30 또는 40분인 방법.

청구항 30

- a) 니코틴-함유 담배 물질을 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 코팅된 제품으로 적어도 부분적으로 대체하는 단계,
- b) 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 임의의 형태의 니코틴을 함유하는 코팅된 제품을 대상의 구강 내로 대상에게 투여하는 단계, 및
- c) 코팅된 제품 내의 임의의 형태의 니코틴을 구강 내의 타액에 방출시켜 대상이 흡수하게 하는 단계를 포함하는, 흡연 또는 다르게는 니코틴-함유 담배 물질의 사용에 대한 충동을 감소시키는 및/또는 흡연하지 않고 흡연 만족감을 제공하는 방법.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 형태의 니코틴을 대상에게 소정의 시간에 걸쳐 지속적인 방식으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 시간이 적어도 5, 10, 20, 30 또는 40분인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 코팅된 제품 및 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동을 감소시키기 위한 적어도 하나의 다른 수단 또는 방법을 포함하는, 임의의 형태의 니코틴을 대상에게 전달하기 위한 시스템.

청구항 34

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 코팅된 제품 및 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동을 감소시키기 위한 적어도 하나의 다른 수단 또는 방법을 포함하는, 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동을 감소시키기 위한 및/또는 흡연하지 않고 흡연 만족감을 제공하기 위한 시스템.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 적어도 하나의 다른 수단 또는 방법이 구강 스프레이, 비내 스프레이, 경피 패치, 흡입 장치, 로젠지, 정제 및 비경구적 방법, 피하 방법, 및 경점막 방법을 통한 투여로 이루어진 군으로부터 선택되는, 부수적 또는 동시적 수단 또는 방법; 또는 담배의 사용인 시스템.

청구항 36

제35항에 있어서, 적어도 다른 수단 또는 방법이 니코틴의 투여를 포함하는 시스템.

청구항 37

임의의 형태의 니코틴을 대상에게 전달함에 있어서의 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 코팅된 제품의 용도.

청구항 38

- a) 적어도 하나의 코어를 제공하고/하거나 적어도 하나의 니코틴 함유 코어를 제공하는 단계,
- b) 임의의 형태의 니코틴을 제공하는 단계,
- c) 적어도 하나의 아미노산을 완충제로서 사용하여 완충된 적어도 하나의 코팅을 제공하는 단계,
- d) 임의의 형태의 니코틴을 적어도 하나의 코어 및/또는 적어도 하나의 코팅에 첨가하는 단계, 및
- e) 적어도 하나의 코어를 적어도 하나의 완충된 코팅층 중 적어도 하나의 층으로 코팅하는 단계를 포함하는, 제 1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 코팅된 제품을 제조하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서,

- f) 적어도 하나의 코어를 완충시키는 단계, 및/또는
- g) 완충되지 않은 적어도 하나의 코팅층을 제공하는 단계, 및 선택적으로
- h) 임의의 형태의 니코틴을 완충되지 않은 상기 적어도 하나의 코팅층 중 적어도 하나에 첨가하는 단계, 및 선택적으로
- i) 코팅 내에 니코틴을 제공하고, 바람직하게는 수분 장벽에 의해 분리된 별개의 층 내의 코팅 내에 완충제를 제공하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 임의의 형태의 니코틴이 니코틴 염, 니코틴의 유리 염기 형태, 니코틴 양이온 교환제, 니코틴 내포 복합체 또는 임의의 비-공유 결합 상태의 니코틴 등의 니코틴 유도체, 제올라이트에 결합된 니코틴, 셀룰로오스 또는 전분 미소구체에 결합된 니코틴, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 41

제38항 또는 제39항에 있어서, 적어도 하나의 아미노산을 칼륨 또는 나트륨 등의 알칼리 금속, 또는 암모늄의

중탄산염 또는 세스퀴카르보네이트를 비롯한 탄산염, 글리신산염, 인산염, 글리세로인산염 또는 시트르산염, 트로메타몰 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 완충제와 함께 사용함으로써 적어도 하나의 코팅층을 완충시키며, 제품을 대상에게 투여시, 대상의 타액의 pH가 0.3 내지 4의 pH 단위로 증가하도록 하는 방식으로 적어도 하나의 코팅층을 완충시키는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 제품을 대상에게 투여시, 대상의 타액의 pH가 0.5 내지 2의 pH 단위로 증가하도록 하는 방식으로 적어도 하나의 코팅층을 완충시키는 방법.

청구항 43

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 제품은 슈잉 검 또는 정제이며, 단계 a)에서의 적어도 하나의 코어의 제공은

- a1) 검 또는 정제 코어 덩어리(mass)를 제공하는 단계와,
- a2) 검 또는 정제 덩어리를 혼합, 롤링 및 스코어링하거나, 또는 성형하거나, 또는 압출하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 44

제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 a)에서의 코어의 제공이 성분들의 직접적 압축에 의해 얻어지는 방법.

청구항 45

제38항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 코어를 적어도 하나의 완충된 코팅의 적어도 하나의 층으로 코팅하는 것이

- a) 필름 코팅 단계 및/또는
- b) 프레스 코팅 단계 및/또는
- c) 하드 코팅 단계 및/또는
- d) 용융 코팅 단계를 포함하는 방법.

청구항 46

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 요법에 사용하기 위한 제품.

청구항 47

제46항에 있어서, 치료 요법이 담배 또는 니코틴 의존성, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 크론병(Crohn's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 뚜렛 증후군(Tourette's syndrome), 궤양성 대장염 및 금연 후 체중 조절로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료인 제품.

청구항 48

담배 또는 니코틴 의존성, 알츠하이머병, 크론병, 파킨슨병, 뚜렛 증후군, 궤양성 대장염 및 금연 후 체중 조절로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 제품의 제조에 있어서의 니코틴의 용도.

청구항 49

담배 또는 니코틴 의존성, 알츠하이머병, 크론병, 파킨슨병, 뚜렛 증후군, 궤양성 대장염 및 금연 후 체중 조절로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 니코틴 함유 제품의 제조에 있어서의 슈잉 검 또는 정제의 용도.

청구항 50

검 코어가 임의의 형태의 니코틴, 검 베이스, 적어도 하나의 아미노산, 하나 이상의 감미제 및 하나 이상의 착향제를 포함하며, 코팅이 임의의 형태의 니코틴, 적어도 하나의 아미노산, 하나 이상의 감미제 및 젤라틴을 포함하는 하드 코팅인 니코틴 함유 코팅 함유 검.

청구항 51

정제 코어가 임의의 형태의 니코틴, 적어도 하나의 아미노산, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 감미제 및 하나 이상의 착향제를 포함하며, 코팅이 적어도 하나의 아미노산을 포함하고, 하드 코팅, 필름 코팅, 프레스 코팅 또는 용융 코팅인 니코틴 함유 코팅 정제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 대상에게의 니코틴의 구강내 전달을 위한 코팅된 경구 투여 형태에 관한 것이다. 코팅된 경구 투여 형태는 하나 이상의 아미노산을 완충제로서 포함한다. 또한, 니코틴 전달을 위한 방법 및 시스템뿐만 아니라 상기 코팅된 경구 투여 형태의 용도 및 생산도 고려된다.

배경기술

[0002] 담배 의존성 및 그의 감소

[0003] 최근에, 흡연의 유해한 영향의 인식과 함께, 정부 기관 및 각종 보건 단체 및 다른 이해 기구에서는 수많은 캠페인 및 프로그램에 의해 흡연으로 인해 발생하는 건강에 대한 유해 효과에 대한 정보를 배포해 왔다. 더욱이, 그리고 이러한 유해한 영향의 인식의 결과로서, 흡연율을 감소시키려는 시도를 하는 많은 프로그램이 존재했다.

[0004] 니코틴은 유기 화합물이며, 담배의 주요 알칼로이드이다. 니코틴은 켈런(cigarette), 시가 및 코담배(snuff) 등에 사용되는 담배 내의 주요한 중독성 성분이다. 그러나, 니코틴은 또한 중독성 약물이며, 흡연자들은 잠시 금연에 성공한 후에 강한 재흡연 경향을 특징적으로 나타낸다. 니코틴은 커피 및 차 유래의 카페인 다음으로, 전세계적으로 두 번째로 많이 사용되는 약물이다.

[0005] 흡연과 관련된 주요 문제는 건강에 대한 그의 막대한 관련성이다. 흡연 관련 질환은 연간 약 3백만 내지 4백만 명의 사망자를 초래하는 것으로 추정된다. 미국 질병 통제 예방 센터(Centers for Disease Control and Prevention)에 따르면, 미국에서 약 500,000명이 담배 사용으로 인해 매년 사망하는데, 문헌[United States, 1995 MMWR 1997; 46:1217 - 1220]을 참조하라. 사실상, 지나친 흡연은 지금 전세계적으로 주요한 건강 문제 중 하나로서 인식된다. 흡연에 대한 이러한 냉엄한 결과는 많은 의료 단체 및 보건 당국으로 하여금 담배 사용에 대한 매우 강력한 조치를 취하도록 하였다.

[0006] 흡연이 오늘날 많은 선진국에서 감소되고 있지만, 당해 사회가 전세계적으로 두 번째로 많이 사용되는 약물을 어떻게 제거할 수 있는지를 찾는 것은 어렵다. 흡연율은 많은 나라, 특히 저개발 국가들에서 여전히 상승하고 있다.

[0007] 심한 흡연자가 할 수 있는 가장 유리한 것은 완전히 금연하거나 적어도 흡연을 감소시키는 것이다. 그러나, 실험에 의하면 대부분의 흡연자들은 이것이 매우 어렵다는 것을 알게 됨이 나타나는데, 그 이유는 대부분, 흡연이 의존 장애 또는 갈망(craving)으로 이어지기 때문이다. WHO는 그의 장애에 관한 국제 분류(International Classification of Disorders) 중에 담배 의존성으로 불리는 진단을 갖는다. 미국 정신 의학회(American Psychiatric Association)와 같은 기타의 것은 중독을 니코틴 의존성(Nicotine Dependence)이라 부른다. 금연에 있어서의 이들 어려움은 심한 흡연자들이 니코틴에 의존한다는 사실에 기인하는 것으로 일반적으로 받아들여진다. 그러나, 가장 중요한 위험 인자는 담배를 피우는 동안에 형성되는 물질, 예를 들어 일산화탄소, 발암성 타르 생성물, N-니트로사민, 알데히드, 및 시안화수소산이다.

[0008] 니코틴의 영향

[0009] 니코틴의 투여는 만족감을 제공할 수 있으며, 그 일반적인 방법은 예를 들어 켈런, 시가 또는 파이프 중 어느 하나를 피움에 의한 흡연에 의한 것이다. 그러나, 흡연은 건강에 해롭고, 따라서 흡연으로부터 벗어나는 것을 용이하게 하기 위하여 사용되고/되거나 흡연을 대체하는 것으로서 사용될 수 있는, 기분좋은 방식으로 니코틴을 투여하는 대안적인 방법을 고안하는 것이 바람직하다.

- [0010] 켈련을 피울 때, 니코틴은 흡연자의 혈액 내로 신속하게 흡수되어, 흡입 후 약 10초 내에 뇌에 도달한다. 니코틴의 신속한 흡수는 사용자에게 빠른 만족감, 또는 자극(kick)을 준다. 그러면 이 만족감은 켈련을 피우는 시간 동안 그리고 그 후 소정의 기간 동안 지속된다. 흡연의 유독성, 독성, 발암성, 및 중독성 성질은 켈련 습관을 고쳐 주는 데 도움을 주는 방법, 조성물 및 장치에 대한 노력을 제공하였다.
- [0011] 니코틴은 담배 식물로부터 유래되는 중독성 유독성 알칼로이드 $C_{10}H_{14}N_2$ 이다. 또한, 니코틴은 살충제(insecticide)로서 사용된다.
- [0012] 니코틴 대체품
- [0013] 흡연을 줄이는 하나의 방법은 흡연에 의한 것 이외의 형태 또는 방식으로 니코틴을 제공하는 것이며, 몇몇 제품이 이러한 요구를 충족시키기 위해 개발되었다. 니코틴 함유 제형은 현재, 담배 의존성에 대한 지배적인 치료제이다.
- [0014] 흡연율 감소를 성취하는 데 있어서의 성공은 기존에 알려진 제품을 사용하면 상대적으로 불충분하였다. 당해 기술 분야의 현재 상황은 행동적 접근과 약리학적 접근 둘 모두를 포함한다. 단지 흡연율을 감소시키기 위해 몇몇 행동적 또는 약리학적 접근을 이용한 후, 처음에 금연한 흡연자 중 80%를 넘는 흡연자가 일반적으로 재흡연하게 되고, 약 1년의 기간 내에 이들의 종전의 흡연율로 흡연 습관이 되 돌아온다.
- [0015] 금연하려는 이들에게 도움이 되는 것으로서, 몇몇의 방법과, 시판되는 형태의 니코틴 대체품이 있다. 대상의 담배 사용에 대한 욕구를 감소시키기 위한, 니코틴 또는 그의 유도체를 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 몇 가지 방법 및 수단이 기술되어 있으며, 이는 예를 들어, 미국 특허 제5,810,018호 (경구 니코틴-함유 스프레이), 미국 특허 제5,939,100호 (니코틴-함유 미소구체(microsphere)) 및 미국 특허 제4,967,773호 (니코틴-함유 로젠지)에 기재된 바와 같다.
- [0016] 니코틴-함유 점비제(nose drop)가 보고되어 있다 (문헌[Russell et al., British Medical Journal, Vol. 286, p. 683 (1983)]; 문헌[Jarvis et al., Brit. J. of Addiction, Vol. 82, p. 983 (1987)]). 그러나, 점비제는 투여하기가 어려워 직장 또는 기타 공공 장소에서 사용하기에 편리하지 않다. 분무함으로써 직접 비강 내로 전달하여 니코틴을 투여하는 방법은 미국 특허 제4,579,858호, 독일 특허 제32 41 437호 및 국제특허 공개 W093/12764호로부터 알려져 있다. 그러나, 비내 니코틴 제형의 사용에 의해 국소적 비 자극이 있을 수 있다. 또한, 투여에서의 어려움은 투여되는 니코틴 용량을 예측할 수 없게 한다.
- [0017] 니코틴의 경피 투여를 위한 피부 패치의 사용이 보고되어 있다 (문헌[Rose, Pharmacologic Treatment of Tobacco Dependence, (1986) pp. 158-166, Harvard Univ. Press]). 오늘날 광범위하게 사용 중인 니코틴-함유 피부 패치는 국소 자극을 일으킬 수 있으며, 니코틴의 흡수가 느리고 피부 혈류에 의해 영향을 받는다.
- [0018] 또한, 켈련과 유사한 흡입 장치가 니코틴 증기를 흡수하기 위한 것으로 알려져 있으며, 이는 미국 특허 제 5,167,242호에 제안된 바와 같다.
- [0019] 흡연율을 감소시키는 데 있어서 현재까지 가장 성공적인 접근법 중 하나는 금단 증상을 감소시키도록 디자인된 니코틴 함유 츄잉 검에 의존한다. 보고된 성공률은 위약의 성공률의 대략 2배이다. 니코틴 검의 사용은 몇몇 문제, 예를 들어 니코틴 함유 검이 대부분의 흡연자가 경험하는 갈망을 충분히 신속하게 만족시키지 못함이 밝혀졌다는 것에 의해 피해를 입는다. 흡연 대용품으로서 및/또는 금연 보조품으로서 사용되는 그리고 니코틴을 기재로 하는 하나의 성공적인 제품은 츄잉 검 니코레트(Nicorette)(등록상표)이다. 이 제품은 미국 식약청 (Food and Drug Administration, FDA)에 의해 승인된 최초의 니코틴 대체 형태 중 하나이며, 여전히 가장 많이 사용되는 니코틴 대체품 중 하나이다. 니코레트(등록상표) 츄잉 검은 수년간 약 80개국에서 시판되어 왔다. 이 츄잉 검에서, 니코틴은 검 베이스 중에 분산된 불용성 양이온 교환제 (폴라크릴릭스(polacrilex))와의 복합체 형태로 존재한다. 니코틴은 씹는 것에 의해 검에서 서서히 방출되며, 씹는 기법에 따라, 즉 천천히 씹느냐 또는 활발하게 씹느냐에 따라 약 30분 후에 켈련을 피울 때와 유사한 혈장 수준에 도달할 것이다. 이 제품에 관련된 특허로는 예를 들어 미국 특허 제3,877,468호, 미국 특허 제3,901,248호 및 미국 특허 제3,845,217호가 있다.
- [0020] 국제특허 공개 W0 98/23165호에는 니코틴이 비-완충된 코팅 내에 있을 수 있는 츄잉 검이 개시되어 있다. 이 개념은 코팅된 츄잉 검으로부터의 니코틴의 신속한 방출을 제공할 수 있지만, 니코틴의 충분히 신속한 협축 흡수는 제공할 수 없다. 즉시 흡수되지 않는 방출된 니코틴의 분획은 타액에 의해 위장관(G.I. tract)에서 씻겨 내려지며, 그럼으로써 가능하게는 딸꾹질 및 기타 G.I. 부작용을 야기할 것이다. G.I. 경로에 의해 일단 흡수

되면, 이러한 삼켜진 니코틴은 초회 통과 대사(first pass metabolism)에 처해질 것이다.

- [0021] 국제특허 공개 WO 00/13662호에는 2상 방식으로 추잉 검 조성물에 의해 활성제가 투여되는, 상기 활성제의 전신적인 경구 투여를 위한 추잉 검이 개시되어 있다. 2상 전달은 코팅으로부터가 아니라 그와 같은 검 매트릭스에 의해 얻어진다.
- [0022] 국제특허 공개 WO 00/19977호에는 활성제의 전달을 위한, 실질적으로 수분이 없고 가능하게는 코팅된 추잉 검이 개시되어 있다. 니코틴은 바람직하게는 캡슐화된다. 가능한 코팅은 완충되지 않는다.
- [0023] 국제특허 공개 WO 00/35296호에는 비-완충된 코팅을 갖는 코팅된 니코틴-함유 추잉 검이 개시되어 있다.
- [0024] 국제특허 공개 WO 02/102357호에는 코팅된 니코틴-함유 추잉 검이 개시되어 있다. 이 검은 구강 내에서의 니코틴의 개선된 경점막 흡수를 제공한다. 이에 의해 더 많은 궤련-유사 만족감이 달성되어, 흡연에 대한 충동이 보다 빠르게 감소된다. 그러나, 국제특허 공개 WO 02/102357호에 제안된 대부분의 완충제는 오프-노트(off-note)를 갖고, 이러한 오프-노트 맛을 커버하기 위해 하나 이상의 착향제가 당해 검에 첨가될 필요가 있다. 글리신의 소정의 염은 이들 염이 임의의 불쾌한 맛을 갖는지의 여부와 관련된 임의의 언급 없이 완충제 목록에서 언급된다. 또한, 국제특허 공개 WO 02/102357호의 코팅된 검의 층들에 있어서의 건조 시간은 용납될 수 없을 만큼 길다.
- [0025] 국제특허 공개 WO 2005/023227호에는 니코틴이 비-종자형 유기체(non-seed organism) 기원의, 특히 조류, 세균류 및/또는 진균류 유래의 셀룰로오스 내로 및/또는 셀룰로오스 상에 흡수되는 니코틴-함유 조성물이 개시되어 있다. 또한, 국제특허 공개 WO 02/102357호에서와 같이 국제특허 공개 WO 2005/023227호에서 제안된 대부분의 완충제는 오프-노트를 갖는다. 글리신의 소정의 염은 이들 염이 임의의 불쾌한 맛을 갖는지의 여부와 관련된 임의의 언급 없이 완충제 목록에서 언급된다.
- [0026] 문헌[Oqawa Tazuko et al.: "Screening of bitterness-suppressing agents for quinine: The use of molecularly imprinted polymers"; Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 94, No. 2 (Feb 2005), 353-362]은 몇몇 아미노산이 퀴닌의 쓴맛을 억제할 수 있지만, 대부분의 아미노산은 그러한 쓴맛을 억제하지 않는다고 가정한다. 여하튼, 오카와(Oqawa) 등은 니코틴-함유 제형에서 아미노산의 완충제로서의 어떠한 유용성도 개시하지 않았다. 퀴닌 및 니코틴은 화학적으로 및 약리학적으로 매우 상이한데, 이것은 퀴닌에 대한 교시가 니코틴에 그대로 적용될 수 없음을 의미한다.
- [0027] 미국 특허 제5,733,572호는 활성제 및 부형제에 대한 입증되지 않은 긴 상세한 표에서 언급된 바와 같이 니코틴 및 소정의 아미노산을 추가로 포함할 수 있는 기체 충전된 미소구체를 개시하고 있지만, 상기 아미노산은 완충 목적이 아니라 저장 작용 효과를 성취하기 위한 것이다. 현재까지 코팅된 니코틴-함유 제약 제형에서 아미노산의 완충제로서의 유용성에 대해 어떠한 것도 개시되지 않았다.
- [0028] 본 발명은 특히 상기 문제들에 대한 해법을 제시한다.
- [0029] 발명의 개요
- [0030] 구강 내에서 용해시키려는 의약품을 제형화할 때에는, 관능적 특성(organoleptic characteristics)이 필수적이다. 또한, 많은 경우, 활성 성분의 충분히 신속한 흡수를 달성하기 위해서, 구강 내에서 최적의 pH를 수득할 필요가 있다. 제품 내에 완충제를 사용함으로써, 상기 pH를 조절할 수 있다. 그러나, 제약상 적절한 완충제의 수는 제한되고, 가장 일반적으로 사용되는 완충제들 중 일부는 독특한 오프-노트를 갖는다. 따라서, 오프-노트의 커버를 위하여 보통 하나 이상의 착향제 및/또는 맛 차폐제가 제형에 첨가된다. 더욱이, 착향제는 기분좋은 맛을 갖는 제품을 성취하기 위해서 제형 중에 또한 사용된다. 오프-테이스트(off-taste)를 전혀 갖지 않거나 비교적 온건한 오프-테이스트를 갖는 완충제의 사용 가능성은 제형화 작업을 용이하게 하고, 착향 및/또는 맛-차폐 공정의 복잡성을 감소시킨다.
- [0031] 본 발명자에 의하면, 완충제로서의 아미노산들 중 다수는 고유한 맛을 갖지 않음이 놀랍게도 밝혀졌으며, 따라서 경구 흡수를 위한 제품 내에 이들 부형제를 사용하면 유익한 것으로 밝혀졌다. 더욱 특히는 적어도 하나의 완충된 또는 비-완충된 코어, 임의의 형태의 니코틴 및 선택적으로 니코틴 모사제(mimicking agent), 적어도 하나의 코팅층 및 선택적으로 하나 이상의 첨가제(들)를 포함하는, 니코틴의 구강내 전달을 위한 코팅된 제약 제품이 제공되며, 여기서 상기 적어도 하나의 코팅층은 적어도 하나의 아미노산을 완충제로서 사용하여 완충된다.
- [0032] 적합한 완충 화합물의 선택에 있어서 다른 중요한 기준은 그의 독성이다. 많은 통상적인 아미노산은 통상적인

영양물질에 다량으로 나타나기 때문에 (일일 수 그램), 무해한 것으로 분류될 수 있다.

- [0033] 니코틴-함유 제형에 완충제로서 아미노산을 사용할 때의 다른 이점은 불쾌한 냄새가 결여되고, 관심있는 많은 아미노산이 USP/NF와 Ph.Eur 둘 모두에서 모노그래프(monograph)를 갖고, 이들 중 많은 것이 불활성 성분의 FDA-목록에서 발견된다는 것을 포함한다.
- [0034] 제품 중에 활성제 및 완충제 둘 모두를 사용할 때, 임의의 원하지 않는 화학 반응을 피하기 위하여 이들 두 성분을 따로 유지할 필요가 생길 수도 있다. 따라서, 이들 성분은 예를 들어 별개의 층에 들어질 수 있다. 그러한 상이한 층들의 건조 시간은 매우 길어서 합리적인 공정 시간들 내에 있지 못할 수 있다. 허용되는 건조 시간을 제공하는 완충제를 찾기 위하여 다수의 상이한 완충제를 평가하였지만, 놀랍게도 본 발명의 제형의 제조 공정으로 아미노산을 도입함으로써 허용가능한 건조 시간으로 이어질 때까지는 그 어떠한 것도 허용가능한 성과를 제공하지 못하였다. 상기에 기술된 바와 같이, 아미노산은 완충 목적에 있어서 뛰어난 특성을 가지며, 그에 의해 오프-노트 및 긴 건조 시간에서의 문제가 피해진다.
- [0035] 대상의 구강 내에서 니코틴의 신속한 경점막 흡수를 위해 니코틴을 대상에게 전달하려고 시도할 때 당업계에서 알려진 상기 단점을 고려하여, 본 발명은 사용되는 완충제로부터의 오프-노트를 피하면서, 그리고 제품의 코팅층의 허용되는 건조 시간을 획득하면서 대상의 구강 내에서 니코틴의 신속한 경점막 흡수를 위한, 신규한 개선된 제품, 시스템 및 방법을 제공한다.
- [0036] 본 발명의 목적은 대상의 니코틴의 신속한 흡수를 위한 효율적이고 효과적인 제품과, 방법 및 시스템을 제공하고, 그러한 이전에 공지된 제품 및 방법의 단점을 피하는 것이다.
- [0037] 본 발명은 적어도 하나의 아미노산으로 완충되고 상기 적어도 하나의 아미노산의 pH-조정 특성이 불충분할 경우 pH-조정 화합물을 포함하는, 임의의 형태의 니코틴을 포함하는 코팅된 경구 투여 형태를 제공한다.
- [0038] 또한, 본 발명은 임의의 형태의 니코틴을 포함하는 상기 코팅된 경구 투여 형태를 대상의 구강 내로 대상에게 투여하는 단계, 및 코팅된 경구 투여 형태 제품 중의 임의의 형태의 니코틴을 구강 내의 타액에 방출시켜 대상의 체순환계 내로 흡수시키는 단계를 포함하는, 임의의 형태의 니코틴을 대상에게 전달하는 방법 및 상기 코팅된 경구 투여 형태의 제조 방법을 제공한다.
- [0039] 코팅된 경구 투여 형태는 주로 구강에서의 니코틴의 방출용으로 의도된다. 코팅된 경구 투여 형태는 바람직하게는 츄잉 껌, 저작성 정제, 정제, 용융 정제, 로젠지(lozenge) 또는 하드 보일드(hard-boiled) 캔디이다. 특히 관심있는 것은 코팅된 츄잉 껌이다.
- [0040] 하기 설명이 코팅된 츄잉 껌 또는 정제에 관한 것일 때, 그러한 설명은 본 출원의 다른 코팅된 경구 투여 형태에도 준용하여 적용됨을 이해하여야 한다.
- [0041] 또한, 본 발명은 담배 함유 물질을 상기 코팅된 경구 투여 형태로 적어도 부분적으로 대체하는 단계, 대상에게 임의의 형태의 니코틴을 함유하는 코팅된 경구 투여 형태를 대상의 구강 내로 투여하는 단계, 및 코팅된 경구 투여 형태의 임의의 형태의 니코틴을 구강 내의 타액 속에 방출시켜 대상이 흡수하게 하는 단계를 포함하는, 흡연 또는 담배 함유 물질 사용에 대한 충동을 감소시키기 위한 및/또는 흡연하지 않고 흡연 만족감을 제공하기 위한 방법을 제공한다.
- [0042] 더욱이, 본 발명은 상기 코팅된 경구 투여 형태 및 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동을 감소시키기 위한 적어도 하나의 다른 수단을 포함하는, 임의의 형태의 니코틴을 대상에게 전달하는 시스템, 및 상기에 따른 코팅된 경구 투여 형태 및 흡연 또는 다른 방법으로 담배를 사용하는 것에 대한 충동을 감소시키기 위한 적어도 하나의 다른 방법을 포함하는, 흡연 또는 달리 담배를 사용하는 것에 대한 충동을 감소시키기 위한 및/또는 흡연하지 않고 흡연 만족감을 제공하기 위한 시스템을 제공한다. 상기 시스템은, 적어도 다른 방법이 구강 스프레이, 비내 스프레이, 경피 패치, 흡입 장치, 로젠지, 정제 및 비경구적 방법, 피하 방법, 및 경점막 방법을 통한 투여, 또는 다르게는 담배 사용으로 이루어진 군으로부터 선택되는 시스템일 수 있다.
- [0043] 더더구나, 본 발명은 적어도 하나의 코어, 임의의 형태의 니코틴 및/또는 니코틴 모사제, 적어도 하나의 코팅층 및 선택적으로 적어도 하나 이상의 다른 첨가제를 포함하는 코팅된 경구 투여 형태에 관한 것이며, 여기서 상기 적어도 하나의 코팅층은 적어도 하나의 아미노산으로 완충된다.
- [0044] 상기 코팅된 경구 투여 형태 내의 유일한 완충제로서 또는 주요 완충제로서 아미노산을 사용함으로써, 국제특허 공개 WO 02/102357호에 따른 껌 제품에서의 문제, 즉, 사용되는 완충제로 인한 오프-노트 및 코팅층에 있어서의

너무 긴 건조 시간의 문제가 해결된다.

[0045] 본 발명에 따르면, 본 발명의 코팅된 경구 투여 형태의 사용에 의해 임의의 형태의 니코틴이 대상에게 신속하게 전달될 것이며, 이는 또한 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동을 빠르게 및/또는 지속적으로 및/또는 완전히 감소시키기 위하여 및/또는 흡연하지 않고 흡연 만족감과 유사한 흡연 만족감을 제공하고 통상적인 흡연 또는 담배 사용 후 얻어지는 흡연에 대한 충동을 감소시키기 위하여 사용될 것이다.

[0046] 설명된 코팅된 검 및 설명된 비-코팅된 검의 코어는 그의 각각의 상이한 니코틴 함량을 제외하고는 본질적으로 동일한 조성을 갖는다.

발명의 상세한 설명

[0047] 정의

[0048] 본 명세서에서 용어 "코어"는 하나 이상의 코팅층이 상부에 적용되는 실체(entity) 또는 핵(nucleus)을 의미하고자 한다.

[0049] 본 명세서에서 용어 "흡연 또는 담배 사용에 대한 충동의 빠른 감소"는 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동이 감소되도록 대상을 초기에 프라이밍함(priming)을 의미하고자 한다.

[0050] 본 명세서에서 용어 "지속적인"은 장시간의 시간 경과를 의미하고자 한다.

[0051] 본 명세서에서 "완전한 감소" 또는 "완전한"은 완전한 감소 또는 실질적으로 완전한 감소를 의미하고자 한다.

[0052] 용어 "제어 방출"은 활발하게 씹거나 빠는 것에 의해 물질의 방출량이 제어되고 있는, 대상의 구강 내에서 검 또는 정제를 활발하게 씹거나 빠는 것의 도움으로 검 또는 정제로부터 물질이 방출됨을 의미하고자 한다.

[0053] 용어 "느린 방출(slow release)"은 예를 들어 수 분 내지 1시간의 시간에 걸쳐 예를 들어 씹을 때 니코틴이 검 또는 정제로부터 방출되는 것을 의미하고자 한다.

[0054] 용어 "단위 제형"은 하나의 츄잉 검 또는 정제 제품을 의미하고자 한다.

[0055] 용어 "일시적인"은 비영구적인 변화를 의미하고자 하며, 이에 관하여, 특정 기간 후에 관련 상태, 예를 들어 생물학적 또는 생리학적 상태는 상기 변화 전의 그의 값 또는 거동으로 되돌아올 것이다.

[0056] 본 명세서에서, 용어 "협측" 및 "협측으로"는 구강의 모든 조직 또는 구강의 조직의 임의의 부분에 속하는 것을 의도한다.

[0057] 본 명세서에서 용어 "구강내 전달"은 구강의 임의의 조직에 의한 활성 성분의 흡수에 의한 전신 혈액 순환계 내로의 전달을 의미하고자 한다.

코팅된 경구 투여 형태

[0059] 현존하는 니코틴 츄잉 검 및 기타 경구 투여 형태는 흡연에 비하여 니코틴의 느린 방출 및 느린 흡수를 제공한다. 이는, 니코틴의 초기의 빠른 흡수가 달성되어 흡연자 또는 담배 사용자, 즉, 대상에게 만족감을 주는 흡연할 때의 실제 만족감을 항상 신뢰가능하게 생성하지는 못한다. 따라서, 상기에 나타난 바와 같이, 본 발명은 대상에서 니코틴의 흡수를 향상시키기 위한 코팅된 츄잉 검 또는 정제 제품에 관한 것이며, 여기서 상기 흡수는 니코틴 츄잉 검 기술 분야에 공지된 현재의 수단 및 방법의 사용에 의한 것보다 빠르다. 구강 내에서의 니코틴의 그러한 신속한 경점막 흡수는 껌과 보다 유사한 만족감과, 흡연 및 담배 사용에 대한 충동의 보다 신속한 감소를 제공할 것으로 기대된다.

[0060] 본 발명의 코팅된 츄잉 검 또는 정제 제품은 적어도 하나의 코어, 임의의 형태의 니코틴 및/또는 니코틴 모사제, 적어도 하나의 코팅층 및 적어도 하나의 기타 첨가제를 포함하며, 여기서 적어도 하나의 상기 코팅층은 완충된다.

[0061] 적어도 하나의 코어는 상이한 실시 형태들에서 완충될 수 있다. 코어는 적어도 하나의 코팅 층으로 동일하거나 상이한 완충 방식으로 완충될 수 있다.

[0062] 적어도 하나의 코팅층의 상기 완충 및 선택적으로 적어도 하나의 코어는 당업계에 공지된 츄잉 검 또는 정제 제품에 비하여 니코틴의 향상된 흡수 속도를 제공하는 코팅된 츄잉 검 또는 정제 제품을 생성한다. 가장 중요하게는, 완충은 적어도 부분적으로는 아미노산의 사용에 의해 달성된다.

[0063] 츤잉 검 또는 정제 제품은 약용 츤잉 검 또는 정제일 수 있다. 본 명세서에서 약용 츤잉 검은 씹고자 하는 그러나 삼키고자 하는 것은 아닌, 검으로 주로 이루어진 베이스를 포함하는 고체 또는 반고체 단일-용량 조제물을 의미하고자 하며, 여기서 츤잉 검은 약물 전달 시스템으로 작용한다. 이는 씹음으로써 방출되는 하나 이상의 활성 물질을 포함한다. 본 발명에서 활성 물질은 전신 전달용으로 의도되는 니코틴 및/또는 니코틴 모사제이다.

[0064] 완충제

[0065] 니코틴의 구강으로부터의 체순환계로의 흡수는 타액의 pH, 혈장의 pH 및 니코틴의 산-염기 평형 (37°C에서 대략적인 pKa = 7.8)에 의존적이다. 타액의 pH를 6.8로 가정하면, 단지 약 10%의 니코틴이 비하전된 염기 형태로 존재할 것이다. 따라서, 점막을 통해 우세하게 흡수되는 형태인 유리 염기 형태의 니코틴의 흡수를 촉진하기 위해서, 타액의 pH는 바람직하게는 pH 7 이상, pH 10 이하로, 더 바람직하게는 pH 8 이상, pH 9.5 이하로 증가시켜야 한다. 9.0의 pH에서, 90% 초과인 니코틴이 쉽게 흡수될 수 있는 유리 염기 형태로 존재할 것이다.

[0066] 본 발명에 따르면, 경구 제형은 적어도 부분적으로 아미노산, 바람직하게는 내인성 아미노산, 및/또는 그의 염을 포함하는 물질, 제제(agent) 또는 다른 수단의 사용에 의해 완충된다.

[0067] 상기한 바와 같이, 완충제의 많은 아미노산 유형은 고유의 맛을 보유하지 않는다. 또한, 많은 통상적인 아미노산, 특히 내인성 아미노산은 이것이 통상적인 영양물질에 다량으로 존재하기 때문에 (수 그램/일), 독성 관점에서 무해한 것으로 분류될 수 있다.

[0068] 니코틴-함유 제형에서 완충제로서 유용한 아미노산을 선택할 때, 바람직하게는 하기 기준의 적어도 일부를 사용하여야 한다:

- [0069] 1) 8.0 내지 9.6의 간격의 pKa (당해 시스템은 25°C에서 니코틴의 pKa 값 초과인 pH 영역에서 완충하여야 하기 때문).
 - [0070] 2) 약 10 g/kg 초과인 수용해도.
 - [0071] 3) 독성 관점에서 유용함.
 - [0072] 4) 바람직하게는 니코틴이 없는 제약 제형에서 완충제로서 이미 사용되고 있음.
- [0073] 가장 유용한 아미노산을 하기 표 1에 열거한다.

표 1

특히 유용한 아미노산

화합물	CAS 번호	pKa 값 (8.0-9.6의 간격)	수용해도 (g/kg)
아르기닌	74-79-3	9.00	182.6 ^{a)}
아스파라긴	70-47-3	8.73	25.1
글루탐산	56-86-0	9.58	8.61 ^{a) b)}
글루타민	56-85-9	9.00	42
글리신	56-40-6	9.58	250.9
히스티딘	71-00-1	9.09	43.5
아이소류신	73-32-5	9.60	34.2
류신	61-90-5	9.58	22.0
라이신	56-97-1	9.16	매우 용해성 ^{a) b)}
메티오닌	63-68-3	9.08	56
페닐알라닌	63-91-2	9.09	27.9
세린	56-45-1	9.05	50.2
트레오닌	72-19-5	8.96	98.1
발린	72-18-4	9.52	88.5
시스테인산	13100-82-8	8.70	매우 용해성
N-글리실글리신	556-50-3	8.10	정보 없음
오르니틴	70-26-8	8.78	매우 용해성

a) 니코틴 비-함유 제약 제형 내의 완충제로서 기록함.

b) 수용해도에 대한 낮거나 불확실한 값.

[0074]

- [0075] 아미노산에 대해 설명된 데이터는 문헌["Handbook of Chemistry and Physics", 85th edition; Table 7-1 ("20 standard amino acids that are the basic constituents of proteins") and Table 7-2 ("Amino acids and related compounds of biochemical importance")]에서 입수한 것이다.
- [0076] 완충은 경구 제형의 용융, 분해 또는 용해 동안 상승한 pH 값에서 대상의 타액을 일시적으로 완충하도록 디자인된다. 변화가 일시적이기 때문에, pH는 특정 시간 후에 그의 정상적인 값으로 되돌아갈 것이다.
- [0077] 상기 타액 pH의 증가를 사용함으로써, 타액이 본 발명에 따라 완충되지 않을 경우의 니코틴 흡수에 비하여 구강 내 니코틴의 경점막 흡수가 증가된다. 또한, 본 발명에 따라 구강 내에서 니코틴이 경점막 흡수되는 것이, 본 발명에 따라 완충되지 않은 니코틴보다 더 빠르기 때문에, 삼켜서 위장관에 도달하는 니코틴은 더 적을 것이다. G.I. 관에 도달하는 니코틴은 초회 통과 대사되며, 이는 흡수되는 온전한 니코틴의 총량을 감소시킨다. 이는 완충제와 동시 투여되지 않는 니코틴의 생체이용률이 완충제와 함께 투여되는 경우보다 일반적으로 더 낮을 것임을 의미한다.
- [0078] 따라서 본 발명에 따르면, 코팅된 츄잉 검 또는 정제 제품이 완충된다. 이는 생리학적으로 허용되는 완충 물질 또는 제제를 포함시킴으로써, 또는 기타 수단에 의해 성취될 수 있으며, 그에 의하면 상기 물질, 제제 또는 기타 수단은 적어도 부분적으로 아미노산을 포함한다. 기타 수단은 보통은 완충제로서 작용을 하지 않는, 제품 중 임의의 성분, 예를 들어 자가-완충 첨가제 또는 검 베이스를 포함한다.
- [0079] 본 발명에 따르면, 적어도 하나의 코팅층이 완충된다. 특정 실시 형태에서, 적어도 하나의 코어가 또한 완충된다.
- [0080] 특정 실시 형태에서, 적어도 하나의 코팅층은 검 또는 정제의 투여시에 타액의 pH를 0.3 내지 4 pH 단위, 바람직하게는 0.5 내지 2 pH 단위 상승시키는 그러한 방식으로 완충된다. 완충은 코팅층(들)의 용융, 분해 또는 용해 동안 대상의 타액을 일시적으로 완충하도록 디자인된다. 변화가 일시적이기 때문에, pH는 특정 시간 후에 그의 정상적인 값으로 되돌아갈 것이다.
- [0081] 이와 유사하게, 적어도 하나의 코어가 완충될 수 있다. 이는 코어를 씹는 동안 또는 검 또는 정제 제품을 빠는 동안 상기 pH 변화가 보장되게 할 수 있으며, 여기서 상기 씹는 것 또는 빠는 것은 적합한 완충제 또는 완충 물질 또는 기타 수단이 타액의 pH를 일시적으로 변화되게, 예를 들어 pH가 증가되게 한다.
- [0082] 상기 pH 변화, 예를 들어 상기 타액 pH의 증가를 사용함으로써, 구강 내 니코틴의 경점막 흡수가 변화되며, 예를 들어 타액이 본 발명에 따라 완충되지 않을 경우의 니코틴 흡수에 비하여 증가된다. 또한, 본 발명에 따라 구강 내에서 니코틴이 경점막 흡수되는 것이, 본 발명에 따라 완충되지 않은 니코틴보다 더 빠르기 때문에, 삼켜서 위장관에 도달하는 니코틴은 더 적을 것이다. G.I. 관에 도달하는 니코틴은 초회 통과 대사되며, 이는 흡수되는 온전한 니코틴의 총량을 감소시킨다. 본 발명에 설명된 바와 같이, 이는 본 발명에 따라 완충제와 동시 투여되지 않는 니코틴의 생체이용률이 완충제와 함께 투여되는 경우보다 일반적으로 더 낮을 것임을 의미한다.
- [0083] 본 발명의 추가의 실시 형태는 조합을 포함하며, 여기서 적어도 하나의 코팅층은 아미노산을 선택적으로 완충제 또는 pH 조정 화합물과 함께 사용함으로써 완충되고, 상기 완충제 또는 pH 조정 화합물은 알칼리 금속, 예를 들어 칼륨 또는 나트륨, 또는 암모늄의 탄산염 - 이는 중탄산염 또는 세스퀴카르보네이트(sesquicarbonate)를 포함함 - , 인산염, 글리세로인산염 또는 시트르산염, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0084] 또 다른 실시 형태는 상이한 인산염 시스템, 예를 들어 제삼인산나트륨, 인산수소이나트륨; 및 제삼인산칼륨, 인산수소이칼륨, 및 수산화칼슘, 글리신산나트륨, 트로메타몰 및 이들의 혼합물과 함께 아미노산을 사용하는 것을 포함할 수 있다.
- [0085] 알칼리 금속 탄산염 및 인산염이 바람직한 추가의 완충제이다.
- [0086] 상응하게 pH를 증가시키지 않고 완충 능력을 더욱 더 증가시키기 위하여, 특정 실시 형태에서는 제1의 적어도 하나의 아미노산 완충제에 대하여 제2 또는 보조 완충제, 예를 들어 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨 완충제를 사용할 수 있다. 제2 또는 보조 완충제는 이 목적을 위해 바람직한 알칼리 금속 중탄산염으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 따라서, 본 발명의 추가의 실시 형태는 아미노산, 및 알칼리 금속 탄산염 또는 인산염과 알칼리 금속 중탄산염의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0087] 츄잉 검 또는 정제 조성물 내의 완충제 또는 완충제들의 양은 특정 실시 형태에서는 상기에 명시된 바와 같이 타액의 pH를 7.5 초과로 상승시켜 구강 내의 타액의 pH를 7 초과로, 예를 들어 pH 7 내지 10으로 일시적으로 유

지하기에 충분한 것이 바람직하다.

- [0088] 상이한 니코틴 투여 형태의 상기 pH 증가를 달성하기 위해 요구되는, 선택적 pH-조정 화합물과 함께인 완충제의 양은 당업자에 의해 용이하게 계산된다. pH 증가의 범위 및 지속시간은 사용되는 완충제(들)의 유형 및 양 뿐만 아니라 제품에서 완충제가 어디에 분포하는지, 즉, 완충제가 적어도 하나의 코팅층 내에 그리고 선택적으로 적어도 하나의 코어 내에 분포하는지에 의존적이며, 이는 하기 단락에 추가로 기재되어 있다.
- [0089] 니코틴은 상이한 형태로, 예를 들어 상이한 복합체 또는 염으로 투여될 수 있다.
- [0090] 코팅
- [0091] 본 발명의 특정 실시 형태의 예에는 코팅된 검, 정제 또는 기타 투여 형태가 포함된다. 본 발명의 일 실시 형태에 따르면, 츄잉 검 또는 정제는 적어도 하나의 코팅층을 포함하는 코팅된 츄잉 검 또는 정제이다. 츄잉 검, 정제 또는 기타 경구 투여 형태의 코팅 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 본 발명은 대상에게 투여된 임의의 형태의 니코틴의 흡수를 용이하게 하기 위하여 코팅을 제공한다. 츄잉 검 또는 정제 제품을 코팅하는 것의 공지된 의도는 바삭바삭함을 부가하거나, 맛을 향상시키거나, 또는 예를 들어 저장 동안 검 또는 정제를 보호하거나, 또는 검 또는 정제 제품의 나쁜 맛 또는 자극적인 맛을 부드럽게 하기 위한 것일 수 있다.
- [0092] 본 발명에 따른 특정 실시 형태는 하드 코팅(hard coating), 필름 코팅, 프레스/압축 코팅 또는 용융 코팅을 이용할 수 있다.
- [0093] 필름 및 하드 코팅에 있어서, 코팅 절차는 수동식일 수 있거나, 또는 코팅은 상이한 형상의 회전 팬 또는 유동층에서 검 또는 정제 코어/펠렛 상에 분무될 수 있으며, 이는 용매, 예를 들어 물 또는 유기 용매의 증발과 조합된다.
- [0094] 하드 코팅은 다단계 공정이며, 하기 단계들로 나뉘어질 수 있다:
- [0095] 1. 코어의 밀봉 단계
- [0096] 2. 하위코팅(subcoating) 단계
- [0097] 3. 평활화(smoothing), 또는 광택화(glossing) 단계
- [0098] 4. 착색 단계
- [0099] 5. 폴리싱(polishing) 단계
- [0100] 6. 선택적 인쇄 단계
- [0101] 하드 코팅된 코어는 보다 평활한 프로파일을 가지며, 이때 가시적인 예지는 원래의 코어로부터 덜 남아있다. 당 알코올 상의 분말의 용액을 이용한 살포(dusting) 또는 당 알코올 중의 건조 분말의 용액의 적용에 의한 하위코팅이 사용될 수 있다. 코어는 예를 들어 하드 코팅 팬을 사용한 패닝 기술(panning technique)에 의해, 또는 어느 정도 자동화될 수 있는 다른 보다 정교한 기술에 의해 하드 코팅될 수 있다.
- [0102] 하드 코팅 중 당은 수크로스, 당 알코올, 폴리알코올, 폴리올 및 상기 중 두 가지 이상의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 하드 코팅에서 사용되는 당은 또한 특정 실시 형태에 따르면 (1) 칼로리가 낮거나 실질적으로 없는 그리고 (2) 통상적인 당보다 우식 축진이 덜한 인공 감미제, 또는 당 및/또는 당 알코올과의 조합일 수도 있다. 인공 감미제의 그리고 그러한 조합의 예가 하기에 기타 첨가제 하에 주어져 있다. 필름 코팅은 일반적으로 분무 방법에 의한, 코어를 둘러싸는 중합체 박막의 침착을 포함한다. 용액은 회전 혼합층(rotated, mixed bed)에 분무될 수 있다. 건조 조건은 용매의 제거를 가능케 하여 각각의 코어 주위에 코팅 물질의 얇은 침착물이 남겨지도록 한다.
- [0103] 코팅 용액 및 현탁액의 조성은 상이한 부분의 당해 공정 동안 상이할 수 있다.
- [0104] 프레스 코팅은 이미 만들어진 코어 주위에서의 과립형 물질의 치밀화(compaction)를 포함한다. 프레스/압축 코팅을 사용하여, 추가의 코어를 초기 코어/코어들의 외부 상에 프레스한다.
- [0105] 니코틴 하이드로젠 타르테이트(nicotine hydrogen tartrate, NHT)가 니코틴 형태로 사용되면, NHT 및 완충제는 특히 하드 코팅이 사용될 때에는 별개의 층 내에 유지되게 함으로써 코팅 내에서 서로로부터 분리되게 하는 것이 적합하다. 코팅 공정 동안 산 염 NHT와 완충제(들) 사이의 상호작용을 방지하기 위하여 NHT-함유층과 완충제(들)를 함유하는 코팅 사이의 수분 장벽이 적용될 수 있다. 적합한 수분 장벽으로는 예를 들어 비극성 지

질 및 왁스, 예를 들어 카르나우바 왁스, 에틸 셀룰로오스 또는 에틸셀룰로오스와 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC) 및/또는 가소제 - 유기 용매 또는 용매 혼합물로부터 - 의 조합, 수성 에틸셀룰로오스 분산액, 예를 들어 아쿠아코트(Aquacoat) EDC (에프엠씨 코포레이션(FMC Corp.)), 미국 펜실베이니아주 필라델피아 소재) 또는 슈어리스(Surelease) (컬러콘(Colorcon), 미국 펜실베이니아주 웨스트 포인트 소재) - 바람직하게는 가소제와 조합됨 - , 세피필름(Sepifilm) LP 007 또는 LP 010 (세픽(Seppic), 프랑스 빠리 소재) - 주로 HPMC 및 스테아르산을 기재로 함 - , 오파드라이(Opadry) AMB 또는 하이 퍼포먼스 오파드라이(High Performance Opadry) II (컬러콘) - 주로 폴리비닐알코올을 기재로 함 - , 및 폴리메타크릴레이트, 예를 들어 유드라기트(Eudragit) L30 D-55 또는 EPO (롬(Röhm), 독일 소재)가 있다. 선택된 장벽 필름의 유형에 따라, 수분 장벽은 바람직하게는 코팅의 총 중량의 약 0.3% 내지 약 5%의 중량을 차지한다.

[0106] 하나 이상의 첨가제가 코팅 또는 코어(들)에 첨가될 수 있다. 첨가제는 기타 첨가제의 단락에서 추가로 설명된다.

[0107] 코어

[0108] 본 발명에 따른 코팅된 츄잉 검 중 검 베이스의 양은 전체 검 코어의 약 15 내지 80 중량%, 그리고 바람직하게는 적어도 약 40 중량%, 예를 들어 40 내지 80 중량% 범위이다. 니코틴의 가장 바람직한 느린 방출에 이용되는 검 베이스의 양은 니코틴이 유리 염기로서 이용될 때 또는 흡수되는 형태가 사용될 때 일반적으로 그 범위가 보다 높다.

[0109] 검 베이스는 당업계에서 알려진 임의의 통상적인 성질의 것일 수 있다. 예를 들어 이는 상업적 공급원으로부터 용이하게 입수할 수 있는 천연 또는 합성 기원의 검 베이스를 포함할 수 있다. 천연 검 베이스는 예를 들어 치클(chicle), 젤루통-(jelutong-), 레치 데 카스피-(lechi de caspi-), 소호-(soh-), 시아크(siak-), 카티아우-(katiau-), 소르와-(sorwa-), 발라타-(balata-), 펜다레-(pendare-), 말라야-(malaya-), 및 피치(peach) 검, 천연 카우트초우크(cautchouc) 및 천연 수지, 예를 들어, 다마르(dammar) 및 마스티스(mastix)를 포함한다. 합성 검 베이스는 하기의 혼합물이다:

[0110] - 탄성중합체 (예를 들어 중합체 및 저작 물질),

[0111] - 가소제 (예를 들어 수지, 탄성중합체 및 용매),

[0112] - 충전제 (예를 들어 텍스처라이저(texturizer) 및 수불용성 보조제),

[0113] - 연화제 (예를 들어 지방),

[0114] - 유화제,

[0115] - 왁스,

[0116] - 산화방지제, 및

[0117] - 점착방지제 (예를 들어 비닐 중합체 및 친수성 수지).

[0118] 검 베이스의 다른 예는 한천, 알긴산염, 아라비아 검, 카로브 검, 카라기난(carrageenan), 가티 검(ghatti gum), 구아 검, 카라야 검, 펙틴, 트래거캔스 검(tragacanth gum), 로커스트 빈(locust bean) 검, 젤란 검(gellan gum) 및 잔탄 검(xanthan gum)을 포함하는 검이다.

[0119] 젤화제의 예에는 아라비아 검, 전분, 젤라틴, 한천 및 펙틴이 포함된다.

[0120] 임의의 형태의 니코틴 및 완충제(들)가 본 발명에 따라 츄잉 검 덩어리 내에 혼입될 때, 매우 다양한 츄잉 검 조성 및 츄잉 검 베이스의 양을 이용할 수 있다. 상이한 츄잉 검 제품들은, 니코틴 수준, 니코틴 분포 및 기타 첨가제와 관련하여, 소비자의 기호 및 사용 목적에 따라 구성될 수 있다.

[0121] 상기 성분은 각각 혼합, 롤링 및 스코어링(scoring) 기술을 사용한 그리고 직접적 압축 기술을 사용한 검의 제조에 적합한 품질의 것일 수 있다.

[0122] 정제의 코어에 대해서는 실시예 6을 참조한다.

[0123] 활성 성분

[0124] 본 발명에 따르면, 코팅된 츄잉 검 또는 정제 제품은 임의의 형태의 니코틴 및/또는 니코틴 모사제를 포함한다.

특정 실시 형태에서, 니코틴은 적어도 하나의 코팅층의 일부이거나, 또는 다층이 사용될 경우 적어도 하나의 코팅층들 중 적어도 하나이다.

- [0125] 다른 추가 실시 형태에서, 니코틴은 츤잉 검 또는 정제 코어의 일부이거나, 또는 다수의 코어가 사용될 경우, 츤잉 검 또는 정제 코어들 중 적어도 하나이다.
- [0126] 또 다른 추가의 실시 형태에서, 니코틴은 적어도 하나의 코팅층의 일부이거나 또는 적어도 하나의 코팅층들 중 적어도 하나이며, 츤잉 검 또는 정제 코어 또는 츤잉 검 또는 정제 코어들 중 적어도 하나여서 대상의 구강 내에서 니코틴의 빠른 경점막 흡수를 제공하여 흡연 및/또는 담배 사용에 대한 충동이 신속하게 버려지거나 감소되게 한다. 그럼으로써 니코틴의 전신적 유지 수준이 또한 달성될 수 있다.
- [0127] 니코틴에서, 이것은 니코틴, 즉 3-(1-메틸-2-피롤리디닐)-피리딘 - 그의 염기 형태를 포함함 - 또는 제약상 허용되는 염을 포함하고자 하며, 이는 합성 니코틴, 및 담배 식물, 또는 이의 일부, 예를 들어 니코티아나 (Nicotiana) 속으로부터의 니코틴 추출물 단독, 또는 이들의 조합물을 포함한다.
- [0128] 니코틴 화합물은 궁극적으로 타액 용해성 형태여서 니코틴제의 구강 내의 타액 내로의 신속한 방출과, 또한 구강 내의 타액으로부터 대상의 체순환계 내로의 니코틴의 후속적인 흡수를 촉진하여야 한다.
- [0129] 니코틴은 니코틴 레시네이트 복합체(nicotine resinate complex), NRC의 형태로 사용될 수 있다. NRC로부터의 니코틴의 방출은 완충제의 존재 하에서 증가된다.
- [0130] 바람직한 실시 형태에서, 임의의 형태의 니코틴은 니코틴 염, 니코틴의 유리 염기 형태, 니코틴 유도체, 예를 들어 니코틴 양이온 교환제, 니코틴 내포 복합체(예를 들어, 베타사이클로덱스트린과의 복합체 형태의 니코틴) 또는 임의의 비-공유 결합 상태의 니코틴; 제올라이트에 결합된 니코틴; 셀룰로오스 또는 전분 미소구체에 결합된 니코틴, 및 임의의 전술한 것의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0131] 다수의 니코틴 염이 알려져 있으며, 예를 들어 하기 표 2에 제시된 염, 예를 들어 바람직하게는 모노타르트레이트, 수소 타르트레이트 (바이타르트레이트라고도 함), 시트르산염, 말산염, 및/또는 염산염이 사용될 수 있다.

표 2

니코틴 염 형성에 사용되는 가능한 산	
산	산:니코틴의 몰비*
포름산	2:1
아세트산	3:1
프로피온산	3:1
부티르산	3:1
2-메틸부티르산	3:1
3-메틸부티르산	3:1
발레르산	3:1
라우르산	3:1
팔미트산	3:1
타르타르산	2:1
시트르산	2:1
말산	2:1
옥살산	2:1
벤조산	1:1
젠티스산	1:1
갈산	1:1
페닐아세트산	3:1
살리실산	1:1
프탈산	1:1
피크르산	2:1
설포살리실산	1:1
탄닌산	1:5
펙트산	1:3
알긴산	1:2
염산	2:1
염화백금산	1:1
실리코텡스텐산	1:1
피루브산	2:1
글루탐산	1:1
아스파르트산	1:1

* 제조사의 권장 수준

[0132]

[0133]

내포 복합체는 니코틴-사이클로텍스트린 (1-1) 화합물, 예를 들어 니코틴-β-사이클로텍스트린일 수 있다.

[0134]

적합한 양이온 교환제는 하기 표 3에 주어지고,

[0135]

미국 특허 제3,845,217호에 또한 개시되어 있다. 폴리아크릴레이트의 니코틴 양이온 교환제, 예를 들어 롬 앤 드 하스(Rohm & Haas)의 암버라이트(Amberlite) 컬렉션이 바람직하다.

표 3

대표적인 양이온 교환제		
명칭	가교결합된 중합체의 유형	제조업체
암버라이트 IRC 50	다이비닐벤젠-메타크릴산	롬 앤드 하스
암버라이트 IRP 64	다이비닐벤젠-메타크릴산	롬 앤드 하스
암버라이트 IRP 64M	다이비닐벤젠-메타크릴산	롬 앤드 하스
바이오-렉스(BIO-REX) 70	다이비닐벤젠-아크릴산	바이오-라드 랩. (BIO-RAD Lab.)
암버라이트 IR 118	스티렌-다이비닐벤젠	롬 앤드 하스
암버라이트 IRP 69	스티렌-다이비닐벤젠	롬 앤드 하스
암버라이트 IRP 69M	스티렌-다이비닐벤젠	롬 앤드 하스
바이오-렉스 40	페놀계 물질	바이오-라드 랩. (BIO-RAD Lab.)
암버라이트 IR 120	스티렌-다이비닐벤젠	롬 앤드 하스
다우엑스(Dowex) 50	스티렌-다이비닐벤젠	다우 케미칼(Dow Chemical)
다우엑스 50W	스티렌-다이비닐벤젠	다우 케미칼(Dow Chemical)
듀오라이트(Duolite) C 25	스티렌-다이비닐벤젠	케미칼 프로세스 컴퍼니(Chemical Process Co)
레와티트(Lewatit) S 100	스티렌-다이비닐벤젠	파르벤파브리켄 바이엘(Farbenfabriken Bayer)
이오낙(Ionac) C 240	스티렌-다이비닐벤젠	이오낙 켐.(Ionac Chem.)
워파티트(Wofatit) KP S 200	스티렌-다이비닐벤젠	아이.지. 파르벤 울펜(I.G. Farben Wolfen)
암버리스트(Amberlyst) 15	스티렌-다이비닐벤젠	롬 앤드 하스
듀오라이트 C-3	페놀계 물질	케미칼 프로세스
듀오라이트 C-10	페놀계 물질	케미칼 프로세스
레와티트 KS	페놀계 물질	파르벤파브리켄 바이엘
제로라이트(Zerolit) 215	페놀계 물질	더 퍼무티트 컴퍼니(The Permutit Co.)
듀오라이트 ES-62	스티렌-다이비닐벤젠	케미칼 프로세스
바이오-렉스 63	스티렌-다이비닐벤젠	바이오-라드 랩. (BIO-RAD Lab.)
듀오라이트 ES-63	스티렌-다이비닐벤젠	케미칼 프로세스
듀오라이트 ES-65	페놀계 물질	케미칼 프로세스
오헬렉스(Ohelex) 100	스티렌-다이비닐벤젠	바이오-라드 랩. (BIO-RAD Lab.)
다우 킬레이팅 레진(Dow Chelating Resin) A-1	스티렌-다이비닐벤젠	다우 케미칼 컴퍼니
CM 세파텍스(Sephadex) C-25	텍스트란	파마시아 파인 케미칼스(Pharmacia Fine Chemicals)
SE 세파텍스 C-25	텍스트란	파마시아 파인 케미칼스(Pharmacia Fine Chemicals)

[0136]

[0137]

본 발명에 따른 제품은 니코틴 모사제를 또한 포함할 수도 있다. 그러한 제제는 입에서 그리고 목에서 얼얼한 감각(tingling sensation)을 제공하는, 니코틴과 유사한 아리고 타는 듯 한 맛(acrid burning taste)을 갖는 임의의 적합한 제제일 수 있다. 니코틴 모사제의 예로는 갑사이신, 피페린 및 진저론이 있다.

[0138]

하나 이상의 첨가제가 코팅 또는 코어(들)에 첨가될 수 있다. 첨가제는 하기 기타 첨가제 단락에서 추가로 설명된다.

[0139]

니코틴의 양 및 분포

[0140]

본 발명에 따른 임의의 형태의 니코틴은 효과를 달성하기 위한 용량을 대상에게 제공하기 위해 제형화된다. 효과는 흡연하지 않고 흡연 만족감을 제공하는 것일 수 있다. 투여된 임의의 형태의 니코틴의 다른 효과는 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동의 감소일 수 있다.

[0141]

또한, 이 효과는 흡연에 대한 충동의 감소와 흡연 없는 흡연 만족감의 조합일 수도 있다. 니코틴의 양은 대상에서 그러한 효과를 제공하기에 충분해야 한다. 이 양은 물론 사람에 따라 달라질 수 있다.

[0142]

본 발명에 따르면, 저작성 껌 또는 정제 제품의 실시 형태는 임의의 형태의 니코틴이 단편형의 코팅된 슈잉 껌

또는 정제 제품당 니코틴의 유리 염기 형태로 계산하여 0.05 내지 10 mg의 양으로 존재하는 실시 형태를 포함한다. 이는 상이한 실시 형태에서 단편형의 코팅된 츄잉 검 또는 정제 제품당 니코틴의 유리 염기 형태로 계산하여 0.05, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 mg을 포함할 수 있다.

[0143] 더욱 바람직한 실시 형태는 임의의 형태의 니코틴이 단편형의 코팅된 츄잉 검 또는 정제 제품당 니코틴의 유리 염기 형태로 계산하여 0.5 내지 6 mg의 양으로 존재하는 실시 형태를 포함할 수 있다.

[0144] 더욱 더 바람직한 실시 형태는 임의의 형태의 니코틴을 단편형의 코팅된 츄잉 검 또는 정제 제품당 니코틴의 유리 염기 형태로 계산하여 0.5 내지 4 mg의 양으로 포함한다.

[0145] 본 발명의 소정의 실시 형태에 따르면, 임의의 형태의 니코틴은 적어도 하나의 코팅층의 일부이거나, 또는 적어도 하나의 코팅층 중 적어도 하나이다.

[0146] 임의의 형태의 니코틴은 적어도 하나의 코팅층 중 적어도 하나에서 유리 염기 형태로 계산하여 0 내지 8 mg의 양으로 존재할 수 있다. 또 다른 실시 형태는 니코틴을 적어도 하나의 코팅층들 중 적어도 하나에서 0.1 내지 6 mg의 양, 또는 더욱 더 바람직하게는 적어도 하나의 코팅층 중 적어도 하나에서 0.1 내지 5 mg의 양으로 포함한다.

[0147] 임의의 형태의 니코틴이 상이한 실시 형태에서 코어 및/또는 상이한 코팅층들 내에 분포될 수 있다. 코팅된 츄잉 검 또는 정제 전체에 걸친 니코틴의 상이한 분포는 상이한 방법으로 대상에게 니코틴이 투여되는 것을 암시할 것이다. 따라서 이것은 대상의 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동에 따른 상이한 대상의 상이한 요구에 따라, 코팅된 츄잉 검 또는 정제의 조성을 조정하는 몇몇 가능성을 제공할 수 있다.

[0148] 니코틴의 방출 및 흡수

[0149] 현재 입수가능한 구강내 흡수용 니코틴-함유 제형, 예를 들어 츄잉 검 및 정제는 흡연에 비하여 니코틴이 느리게 방출되고 느리게 흡수된다.

[0150] 본 발명에 따른 코팅된 제약 제형 중 니코틴의 방출은 하기와 같이 적어도 하나의 단계에서 진행된다.

[0151] I) 코팅, 및 선택적으로 코어(들) 중 하나 이상의 완충제의 용해는 구강 내에서의 당해 액체의 pH의 최적화된 조정을 제공한다.

[0152] II) 바람직한 실시 형태에서와 같이 니코틴이 한정된 양, 예를 들어 상이한 실시 형태에 따른 상기에 설명된 양으로 존재할 경우, 코팅된 츄잉 검 또는 정제의 코팅을 용융시키거나, 붕해시키거나 또는 용해시켜 상기 제품 중 저작성 검 또는 정제 코어를 노출시킬 때 상기에 정의된 적어도 하나의 코팅층들 중 적어도 하나에서 니코틴의 방출이 일어난다. 니코틴 및 그의 다양한 형태는, 저작성의 또는 빨 수 있는 검 또는 정제의 사용에 의한 것과 같이 코팅을 용융시키거나, 붕해시키거나 또는 용해시킬 때의 시간 기간 동안 코팅으로부터 구강 내의 타액 내로 방출된다. 이어서 임의의 형태의 니코틴은 대상에 의해 추가로 흡수될 수 있다.

[0153] III) 저작성의 또는 빨 수 있는 검 또는 정제로부터의 임의의 형태의 니코틴은 제어된 방출에 의해, 예를 들어 씹는 것이 검 또는 정제 코어로부터 방출되는 니코틴의 양을 제어하는, 검 또는 정제 코어를 씹거나 빠는 것에 의해 방출된다. 그럼으로써 니코틴의 방출은 소정 시간에 걸쳐 지속된다. 이 시간은 상이한 실시 형태에서 약 5, 10, 20, 30 또는 40분일 수 있다.

[0154] 상기 방출은 주어진 양의 임의의 형태의 니코틴을 코팅층 및/또는 검 또는 정제 코어 내로 혼입시킴으로써 변할 수 있다.

[0155] 츄잉 검 또는 정제 제품의 상이한 부분으로부터 방출되는 니코틴의 양뿐만 아니라, 본 발명에 따르면 하나 이상의 완충제가 구강의 액체의 pH를 적합하게 조정하는 것의 원인이 되는, 니코틴의 구강으로부터의 대상의 체순환 계로의 특정한 경점막 흡수도 가치가 있는 것이다.

[0156] 본 발명에 따르면, 코팅 내 니코틴의 신속한 폭발적 초기 투약(initial burst dose), 이어서 완충된 코팅으로 인한 구강 내에서의 신속한 경점막 흡수로 인하여 짧은 시간 후에 만족감에 도달할 수 있다. 본 발명의 코팅된 제약 제형으로부터의 니코틴의 구강내 흡수는 동일한 총 니코틴 함량을 갖는 구강내 흡수용의 비-코팅된 고체 또는 반고체 제약 제형으로부터의 것보다 바람직하게는 더 신속하다.

[0157] 기타 첨가제

[0158] 기타 첨가제가 코어 및/또는 코팅층에 선택적으로 첨가될 수도 있다.

- [0159] 선택적 첨가제는 안정제, 예를 들어 방부제, 예를 들어 산화방지제; 연화제, 증점제, 충전제, 필름 형성제, 유화제, 활택제, 윤회제, 감미제, 착향제, 방향제, 증강제(enhancer), 착색제, 비타민, 미네랄, 불소, 구강 청정제(breath freshener) 및 치아 미백제와 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상의 첨가제를 포함한다. 본 발명에 따르면, 적어도 하나의 그러한 첨가제가 선택적으로 제품에 첨가된다.
- [0160] 증강제는 본질적으로 구강으로부터의 경점막 흡수를 향상시키기 위해, 즉, 증가시키기 위해 첨가된다.
- [0161] 감미제는 본질적으로 맛을 향상시키기 위해 첨가된다. 감미제는 합성 또는 천연 당 (예를 들어, 감미제로서 사용하기 적합한 임의의 형태의 탄수화물), 및 이른바 인공 감미제, 예를 들어 사카린, 소듐 사카린, 아스파탐 (뉴트라스위트(NutraSweet)(등록상표)로 판매됨), 아세설팜(Acesulfame) K 또는 아세설팜, 포타슘 아세설팜, 타우마틴, 글리시리진, 수크랄로스, 다이하이드로칼콘, 알리탐, 미라쿨린, 모넬린, 스테브사이드로부터 선택되는 하나 이상의 구성원을 포함한다.
- [0162] 적합한 감미제는 당 알코올, 예를 들어 소르비톨 및 자일리톨, 사탕수수 및 사탕무 (수크로스)로부터 추출된 당을 포함하는 단당류, 텍스트로스 (글루코사라고도 함), 프룩토스 (레블로스(leavulose)라고도 함), 및 락토스 (젓당이라고도 함); 소르비톨, 만니톨, 글리세롤, 자일리톨, 에리트리톨, 말티톨 시럽 (또는 수소화 전분 가수분해물), 아이소말트, 락티톨; 및 글루코스 시럽 (예를 들어 전분 가수분해물 - 텍스트로스, 말토오스 및 일련의 복합당의 혼합물을 함유함 -)을 포함하는 당의 혼합물, 전환당 시럽 (예를 들어 텍스트로스 및 프룩토스의 혼합물을 함유하는, 인버타아제 (수크라아제 또는 사카라아제라고도 함)에 의해 전환된 수크로스), 높은 당 함량의 시럽 (예를 들어 특정 레블로스, 텍스트로스, 말토스, 락티톨, 수크로스, 수지, 텍스트린 및 고급 당 (higher sugar)의 혼합물을 함유하는 꿀 및 당밀); 및 맥아 또는 맥아 추출물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0163] 착향 및 방향 첨가제는 하나 이상의 합성 또는 천연 착향제 또는 방향제를 포함할 수 있다.
- [0164] 착향제 및 방향제는 정유 - 알콜, 에스테르, 알데히드 및 락톤의 혼합물을 함유하는, 초핑된(chopped) 꽃, 잎, 껍질 또는 펄프화된 전체 과일(pulped whole fruit)의 증류물, 용매 추출물, 또는 냉압착물을 포함 - ; 에센스 - 정유의 희석 용액 또는, 과일, 예를 들어, 딸기, 나무딸기(raspberry) 및 까막까치밥나무(black currant)의 천연 향미와 매치되도록 블렌딩된 합성 화학물질의 혼합물을 포함 - ; 양조주 및 증류주, 예를 들어 꼬냑, 위스키, 럼, 진, 셰리, 포트, 및 와인의 인공 및 천연 향미; 담배, 커피, 차, 코코아, 및 민트; 과일 주스 - 세척하고, 문질러 닦은 과일, 예를 들어 레몬, 오렌지, 및 라임으로부터 압착된 주스를 포함 - ; 스피아민트(spearmint), 페퍼민트, 윈터그린(wintergreen), 계피, 카카오(cacao)/코코아, 바닐라, 감초(liquorice), 멘톨, 유칼립투스, 아니스 열매, 견과류 (예를 들어, 땅콩, 코코넛, 개암, 밤, 호두, 콜라나무 열매), 아몬드, 건포도; 및 분말, 가루, 또는 식물성 물질의 부분 (니코틴 수준에 유의하게 기여하지 않는 양의 담배 식물 부분, 예를 들어 니코티아나 속 포함), 및 생강으로부터 선택될 수 있다.
- [0165] 착색 첨가제는 식품 첨가제로서 승인된 염료로부터 선택될 수 있다.
- [0166] 안정화 첨가제는 산화방지제 (비타민 E, 즉, 토코페롤, 아스코르브산, 피로아황산나트륨, 부틸하이드록시톨루엔, 부틸화 하이드록시아니솔, 에데트산 및 에데이트 염을 포함); 및 방부제 (시트르산, 타르타르산, 락트산, 말산, 아세트산, 벤조산, 및 소르브산을 포함)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 실시 형태는 안정제로서 산화방지제를 포함하며, 더욱 더 바람직하게는 산화방지제 비타민 E 및/또는 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT)을 포함한다.
- [0167] 대상에게 임의의 형태의 니코틴을 전달하는 방법
- [0168] 본 발명에 따르면, 임의의 형태의 니코틴을 대상에게 전달하는 방법은
- [0169] a) 본 발명에 따른 임의의 형태의 니코틴을 함유하는 코팅된 츄잉 검 또는 정제 제품을 대상의 구강 내로 대상에게 투여하는 단계, 및
- [0170] b) 코팅된 츄잉 검 또는 정제 제품 내의 임의의 형태의 니코틴을 구강 내의 타액에 방출시켜, 대상의 혈장 내로 흡수시키는 단계를 포함한다.
- [0171] 본 발명에 따르면, 구강 내에서의 니코틴의 경점막 흡수는 현재 알려진 경구 제약 제형에서보다 더 신속하다.
- [0172] 임의의 형태의 니코틴을 전달하는 방법은
- [0173] c) 임의의 형태의 니코틴을 대상에게 소정의 시간에 걸쳐, 예를 들어 적어도 5, 10, 20, 30 또는 40분에 걸쳐

지속적인 방식으로 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

- [0174] 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동을 감소시키기 위한 방법
- [0175] 본 발명에 따라 흡연이나 담배-함유 물질의 사용에 대한 충동을 감소시키기 위한 방법 및/또는 흡연하지 않고 흡연 만족감을 제공하기 위한 방법은
- [0176] a) 니코틴-함유 담배 제품을 본 발명에 따른 코팅된 경구 투여 형태로 적어도 부분적으로 대체하는 단계,
- [0177] b) 본 발명에 따른 임의의 형태의 니코틴을 함유하는 코팅된 경구 투여 형태를 대상의 구강 내로 대상에게 투여하는 단계, 및
- [0178] c) 코팅된 경구 투여 형태의 코팅 내의 임의의 형태의 니코틴을 구강 내의 타액 내에 방출시켜, 대상에 의해 흡수시키는 단계를 포함한다.
- [0179] 니코틴을 대상에게 전달하는 방법의 추가의 실시 형태는 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동을 감소시키기 위한 적어도 하나의 다른 방법을 본 발명의 제품과 조합하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0180] 담배 함유 물질은 예를 들어 흡연, 코담배 흡연 또는 추잉에 사용되는 물질일 수 있으며, 쉐련, 시가, 파이프 담배, 코담배, 스누스(snus) 및 추잉 담배를 포함할 수 있다.
- [0181] 코팅된 경구 투여 형태는 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동의 신속한 및/또는 지속적인 및/또는 완전한 감소를 위하여 및/또는 흡연하지 않고 흡연 만족감을 제공하기 위하여 사용될 수 있으며, 이는 하기에 추가로 논의된 바와 같다.
- [0182] 빠른 완화는 흡연하지 않고 신속한 흡연 만족감을 대상에게 제공한다. 그러한 만족감은 다른 공지된 고체 또는 반고체 경구 투여 형태보다 더 신속하게 상기 갈망을 감소시킬 것이다.
- [0183] 신속한 갈망의 완화는, 니코틴이 코팅 내에 그리고 선택적으로 코어(들) 내에 하나 이상의 완충제의 존재 하에서 코팅층 내에 존재하는 실시 형태에서 소정 투약량의 니코틴이 코팅된 경구 투여 형태의 적어도 하나의 코팅층들 중 적어도 하나로부터 방출될 때 얻어진다. 이는 대상에게 구강 내에서의 니코틴의 초기의 신속한 경점막 흡수를 제공하는데, 이는 초기 피크를 유도할 것이며, 상기 초기 피크에 의해 대상은 만족스러운 느낌 또는 만족감을 얻게 되고 초기 갈망이 사라지게 될 것이다.
- [0184] 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동의 지속적인 감소
- [0185] 본 발명은 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동을 지속적으로 감소시키고, 심지어 초기 갈망의 완화 후에도 만족감을 느끼는 능력을 대상에게 줄 수 있다. 지속적인 갈망 완화는 코팅된 경구 투여형의 코어 부분을 씹거나 빨아서 니코틴이 지속적으로 흡수되게 함으로써 얻어진다. 대상의 지속적인 갈망 완화 및/또는 만족스러운 느낌 또는 만족감은 대상이 니코틴의 혈장 수준을 이러한 느낌의 감각에 도달하기에 충분히 높은 수준으로 유지하는 한 계속될 것이다.
- [0186] 대상은 코팅된 경구 투여 형태의 코어를 소정의 시간에 걸쳐, 예를 들어 5, 10, 20, 30 또는 40분 또는 그 이상에 걸쳐 씹고, 그럼으로써 씹음에 의해 느린 방출을 얻어서 이러한 지속적인 완화를 달성할 수 있다.
- [0187] 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동의 정지
- [0188] 몇몇 사용자의 경우에는, 몇 가지 이유, 예를 들어 건강, 경제적, 사회적 또는 행동의 이유 때문에, 니코틴의 사용을 완전히 끝내는 것이 목적일 수 있다. 이는 임의의 형태의 니코틴의 양을 시간 경과에 따라 점차로 추가로 감소시킴으로써 달성될 수 있다. 본 발명의 특정 실시 형태에서, 갈망을 완화시키기 위한 상기한 방법은 담배에 대한 갈망을 완전히 완화하기 위해, 상기한 코팅된 전체 경구 투여 형태 제품 내의 니코틴의 양을 시간 경과에 따라 점차로 감소시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 방법은 시간 경과에 따라 점차적으로 욕망을 없애는 과정으로 이어진다.
- [0189] 상이한 유형의 흡연자들은 니코틴의 상이한 혈장 수준에서 갈망이 감소된 느낌에 도달한다. 이는 물론 본 발명에 따른 코팅된 추잉 검 또는 정제의 투여 프로그램의 개별적 유형에 영향을 줄 수 있다. 상이한 유형의 흡연자들에는 예를 들어 금단 증상에서의 혈장 수준보다 항상 높은 니코틴의 혈장 수준을 갈망하는 피크 시커 (peak seeker) 또는 흡연자가 포함된다.
- [0190] 하나의 전략은 코팅된 경구 투여 형태의 투여 빈도를 낮추는 것일 수 있다. 다른 실시 형태에는, 상기 코팅된 경구 투여 형태 내의 니코틴 용량을 다양하게 하는 것과, 이 둘의 조합이 포함된다. 또한, 상기 전략은 임의의

형태의 니코틴을 실질적으로 포함하지 않는 코팅된 경구 투여 형태를 포함할 수 있다. 그러한 코팅된 경구 투여 형태는 갈망이 낮거나 실질적으로 없는 치료 기간의 마지막에 투여될 수 있다.

- [0191] 니코틴 전달 및 갈망 완화를 위한 시스템
- [0192] 본 발명에 따르면, 임의의 형태의 니코틴을 대상에게 전달하기 위한 시스템이 있다. 그러한 시스템은 본 발명에 따른 코팅된 경구 투여 형태 및 흡연 충동을 감소시키기 위한 적어도 하나의 다른 수단을 포함한다.
- [0193] 또한, 본 발명에 따른 다른 시스템은 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동을 감소시키기 위한, 및/또는 흡연하지 않고 흡연 만족감을 제공하기 위한 시스템일 수 있다. 그러한 시스템은 본 발명에 따른 코팅된 경구 투여 형태 및 흡연 또는 담배 사용에 대한 충동을 감소시키기 위한 적어도 하나의 다른 방법을 포함한다. 또한, 다른 방법은 구강 스프레이, 비내 스프레이, 경피 패치, 흡입 장치, 로젠지, 정제 및 비경구적 방법, 피하 방법, 및 경점막 방법을 통한 투여로 이루어진 군으로부터 선택되는, 부수적 또는 동시적인 방법; 또는 담배의 사용일 수 있다.
- [0194] 특정 실시 형태에서, 적어도 다른 방법은 니코틴의 투여를 포함한다.
- [0195] 코팅된 경구 투여 형태의 용도
- [0196] 본 발명에 따른 코팅된 경구 투여 형태의 용도는 상기한 바와 같이 흡연 및 담배 사용에 대한 충동의 신속한 및/또는 지속적인 및/또는 완전한 감소 또는 흡연하지 않으면서 흡연하는 느낌을 제공함에 대한 것이다.
- [0197] 니코틴의 용량은 임의의 형태의 니코틴의 효과에 의해, 대상에게 개별적인 감각적 지각 및 만족감을 제공하도록 선택된다. 또한, 코팅된 경구 투여 형태의 사용은 본 발명에 따라 단독 사용이거나, 또는 약물 함유 분야에서 알려진 다른 수단 또는 방법과 조합된 것일 수 있다. 특히, 본 발명은 상기 단락에서의 방법에서 상기에 설명한 다른 수단과 조합되어 사용될 수 있다.
- [0198] 본 발명에 따르면, 임의의 형태의 니코틴을 대상에게 전달함에 있어서 본 발명에 따른 코팅된 경구 투여 형태의 용도가 또한 개시되어 있다.
- [0199] 코팅된 경구 투여 형태의 제조
- [0200] 본 발명에 따른 코팅된 경구 투여 형태는 포함될 코팅된 층의 총 개수 및 코어의 총 개수에 따라 몇몇 제조 단계에서 유지될 수 있다.
- [0201] 본 발명에 따른 코팅된 경구 투여 형태의 한 가지 제조 방법이 하기에 개시되어 있다. 대안적으로, 다른 제조 방법, 예를 들어 압축 기술을 사용한 제조법이 유용하다.
- [0202] 본 방법은
- [0203] a) 적어도 하나의 코어를 제공하고/하거나 적어도 하나의 니코틴 함유 코어를 제공하는 단계,
- [0204] b) 임의의 형태의 니코틴을 제공하는 단계,
- [0205] c) 적어도 하나의 아미노산으로 적어도 하나의 완충된 코팅층을 제공하는 단계,
- [0206] d) 임의의 형태의 니코틴을 적어도 하나의 코어 및/또는 적어도 하나의 코팅에 첨가하는 단계, 및
- [0207] e) 적어도 하나의 코어를 적어도 하나의 완충된 코팅층으로 코팅하는 단계를 포함한다.
- [0208] 특정 실시 형태에서, 본 방법은
- [0209] f) 적어도 하나의 코어를 완충시키는 단계, 및/또는
- [0210] g) 완충되지 않은 적어도 하나의 코팅층을 제공하는 단계, 및 선택적으로
- [0211] h) 임의의 형태의 니코틴을 완충되지 않은 상기 적어도 하나의 코팅층 중 적어도 하나에 첨가하는 단계, 및 선택적으로
- [0212] i) 코팅 내에 니코틴을 제공하고, 바람직하게는 수분 장벽에 의해 분리된 별개의 층 내의 코팅 내에 완충제를 제공하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0213] 일 실시 형태에서 니코틴은 니코틴 염, 니코틴의 유리 염기 형태, 니코틴 유도체, 예를 들어 니코틴 양이온 교환제, 니코틴 내포(inclusion) 복합체 또는 임의의 비-공유 결합 상태의 니코틴; 제올라이트에 결합된 니코틴;

셀룰로오스 또는 전분 미소구체에 결합된 니코틴; 및 이들의 혼합물로 이루어진 균으로부터 선택된다.

- [0214] 일부 실시 형태에서 적어도 하나의 코팅층은 적어도 하나의 아미노산 또는 탄산염 완충제, 예를 들어 알칼리 금속, 예를 들어 칼륨, 나트륨, 또는 암모늄의 탄산염, 중탄산염, 세스퀴카르보네이트(sesquicarbonate), 글리신 산나트륨, 알칼리 금속 인산염, 글리세로인산나트륨 또는 글리세로인산칼륨, 시트르산삼나트륨 또는 시트르산삼칼륨; 또는 트로메타몰 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 완충제와 조합된 적어도 하나의 아미노산으로 이루어진 균으로부터 선택되는 완충제의 사용에 의해 완충될 수 있으며, 여기서 적어도 하나의 코팅층은 검의 투여시에 타액의 pH를 0.3 내지 4 pH 단위 증가시키는 방식으로 완충된다. 완충은 일시적일 수 있다.
- [0215] 또 다른 실시 형태에서, 적어도 하나의 코팅층은 검의 투여시에 타액의 pH를 0.5 내지 2 pH 단위 증가시키는 그러한 방식으로 완충된다.
- [0216] 검을 씹는 경우, 코어 조성물은 적어도 하나의 형태의 니코틴, 예를 들어 니코틴-이온 교환제 복합체, 또는 유리 염기 또는 염으로서의 니코틴을 포함하는 검 베이스를 단순히 혼합하고, 롤링하고, 스코어링하거나 압축시킴으로써 형성될 수 있다. 검 베이스를 제외한 임의의 고체 성분을 첨가하기 전에, 고체 성분을 먼저 분쇄하고 사이징(size)하여 우수한 분포를 보장하는 것이 바람직하다. 사용되는 검 코어의 점도에 따라 적합하게 상승된 온도에서 혼합을 행하는 것이 바람직하다. 온도 증가는 검의 점도를 감소시키며, 그럼으로써 니코틴 및 기타 첨가제가 추잉 검의 코어/펠렛 내에 고르게 그리고 친밀하게 분포될 수 있게 한다. 첨가제를 포함하는 검 덩어리는 냉각되고, 롤링되고, 스코어링되고, 충분히 경화되며, 이어서 상기 코팅 단락 및 실시예 1 내지 실시예 4에 따라 코팅된다.
- [0217] 본 발명에 개시된 방법에 따르면, 적어도 하나의 추잉 검 또는 정제 코어를 적어도 하나의 완충된 코팅 중 적어도 하나의 층으로 코팅하는 것이
- [0218] a) 필름 코팅 단계 및/또는
- [0219] b) 프레스 코팅 단계 및/또는
- [0220] c) 하드 코팅 단계 및/또는
- [0221] d) 용융 코팅 단계를 포함하는 일부 실시 형태가 개시된다.
- [0222] 이어서 이 생성물은 당업계에 공지된 방법에 따라 분석되고 추가로 싸여질 수 있다.
- [0223] 본 발명의 상이한 실시 형태들은 당업계에 공지된 기술을 사용하여 제조된다.
- [0224] 치료 요법 및 치료를 위한 용도
- [0225] 본 발명에 따른 코팅된 추잉 검 또는 정제 제품이 치료 요법에서 사용될 수 있다. 상기 치료 요법은 담배 또는 니코틴 의존성, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 크론병(Crohn's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 뚜렛 증후군(Tourette's syndrome), 궤양성 대장염 및 금연 후 체중 조절로 이루어진 균으로부터 선택되는 질환의 치료일 수 있다.
- [0226] 또한, 니코틴은 알츠하이머병, 크론병, 파킨슨병, 뚜렛 증후군, 궤양성 대장염 및 금연 후 체중 조절로 이루어진 균으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 본 발명에 따른 추잉 검 또는 정제 제품의 제조에 사용될 수 있다.
- [0227] 또한, 담배 또는 니코틴 의존성, 알츠하이머병, 크론병, 파킨슨병, 뚜렛 증후군, 및 궤양성 대장염으로 이루어진 균으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 본 발명에 따른 니코틴-함유 추잉 검 또는 정제 제품의 제조에 있어서의 코팅된 추잉 검 또는 정제 제품의 용도가 개시된다.
- [0228] 니코틴의 분석
- [0229] 본 발명에 따른 니코틴의 흡수 및 효과의 분석은 당업계에 공지된 표준 절차에 따라, 예를 들어 대상의 혈장 내 니코틴 또는 이의 대사산물을 측정하기 위한 생물분석을 이용하여 행할 수 있다.

실시예

- [0230] 하기 실시예는 예시적이며 비제한적이다. 실시예 1 내지 실시예 4는 본 발명에 따라 사용될 수 있는 네 가지 상이한 코팅 및 코팅 조성물, 즉, 실시예 1에서 하드 코팅, 실시예 2에서 필름 코팅, 실시예 3에서 프레스 코팅 및 실시예 4에서 용융 코팅 - 이들 전부는 추잉 검 또는 정제 코어 상에 사용함 - 을 개시한다. 각각의 경우 코팅을 완충시키며, 코팅은 니코틴을 또한 포함한다. 실시예 1 내지 실시예 4에서의 코팅을 상이한 코어와 조

합시킬 수 있다. 코어의 실시예가 실시예 5에 주어져 있으며, 이는 하기에 추가로 설명되어 있다.

[0231] 하기 실시예에서 사용되는 아미노산은 L-아르기닌이다. 그러나, 당업자는 L-아르기닌을 하나 이상의 다른 아미노산, 예를 들어 상기 표 1로부터 선택된 아미노산으로 교환하고, 그럼으로써 현재 기술의 방법에 따라 아미노산의 양(들)을 수정할 수 있다. 또한, 당업자는 pH-조정 화합물의 첨가가 필요한지를 쉽게 예측할 수 있다. 따라서, 하기 실시예 5A에서 완충제 외에 pH-조정 화합물을 첨가하였다.

[0232] 당업자는 하기의 실시예에 기초하여 본 발명의 다른 실시 형태도 도출할 수 있다.

[0233] 하기 제형의 제조를 위한 배치(batch) 크기는 실제의 요구 및 실제의 생산 설비에 따라 변경될 수 있다.

[0234] 실시예 1 완충된 하드 코팅

[0235] 목적

[0236] 이 실시예의 목적은 니코틴을 함유하고 완충된 하드 코팅을 제공하는 것이다. 니코틴은 각각 0,5, 1, 2, 3 또는 4 mg의 양으로 존재한다.

[0237] 하드 코팅 재료*

A. 활성제로서 니코틴 유리 염기

성분	0,5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
	단위 제형	단위 제형	단위 제형	단위 제형	단위 제형
소르비톨	88,7	79,7	61,5	42,1	25,0
만니톨	29,1	28,8	28,4	27,2	20,7
자일리톨	160	158	154	151	147
물	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
젤라틴	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
이산화티타늄	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
L-아르기닌	10,8	21,6	43,2	64,8	86,4
니코틴 유리 염기	0,5	1	2	3	4

* 이 실시예에서 하드 코팅은 사카로스-기체의 당이 아니라 당 알코올을 나타냄.

** q.s. = 적당량

[0238]

B. 활성제로서 니코틴 하이드로젠 타르트레이트

성분	0,5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
	단위 제형	단위 제형	단위 제형	단위 제형	단위 제형
소르비톨	87,2	77,3	56,8	36,0	15,7
만니톨	29,4	28,8	28,0	27,1	26,4
자일리톨	160	158	154	151	147
물	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
젤라틴	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
L-아르기닌	10,8	21,6	43,2	64,8	86,4
이산화티타늄	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
니코틴 하이드로젠 타르트레이트	1,7	3,4	6,8	10,2	13,6
(니코틴 유리 염기에 상응)	(0,5)	(1)	(2)	(3)	(4)

[0239]

[0240] 실시예 2 완충된 필름 코팅

[0241] 목적

[0242] 이 실시예의 목적은 니코틴을 함유하고 완충된 필름 코팅을 제공하는 것이다. 니코틴은 각각 0,5, 1, 2, 3 또는 4 mg의 양으로 존재한다.

[0243] 필름 코팅 재료

A. 활성제로서 니코틴 유리 염기

성분	0,5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
	단위 제형 (mg)				
HPMC ^a	5	10	20	30	40
PEG ^b	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
과라핀 왁스	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
L-아르기닌	10,8	21,6	43,2	64,8	86,4
니코틴 유리 염기	0,5	1	2	4	4
물	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
에탄올	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량

[0244]

B. 활성제로서 니코틴 하이드로젠 타르트레이트

성분	0,5 mg		1 mg		2 mg		3 mg		4 mg	
	단위 제형 (mg)		단위 제형 (mg)		단위 제형 (mg)		단위 제형 (mg)		단위 제형 (mg)	
HPMC ^a	5	5	10	10	20	20	30	30	40	40
PEG ^b	0	4,8	0	4,8	0	4,8	0	4,8	0	4,8
NHT, (니코틴 유리 염기에 상응)	3,4	3,4	6,2	6,2	6,2	6,2	12,3	12,3	12,3	12,3
과라핀 왁스	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
L-아르기닌	10,8	10,8	21,6	21,6	43,2	43,2	64,8	86,4	86,4	96,4
물	적당량	적당량								
에탄올	적당량	적당량								

^a = HPMC=하이드록시프로필 메틸셀룰로오스

^b = PEG=폴리에틸렌 글리콜

[0245]

[0246] 실시예 3 완충된 프레스 코팅

[0247] 목적

[0248] 이 실시예의 목적은 니코틴을 함유하고 완충된 프레스 코팅을 제공하는 것이다. 니코틴은 각각 0,5, 1, 2, 3 또는 4 mg의 양으로 존재한다.

[0249] 프레스 코팅 재료

A. 활성제로서 니코틴 하이드로젠 타르트레이트

성분	0,5 mg 단위	1 mg 단위	2 mg 단위	3 mg 단위	4 mg 단위
	제형 (mg)	제형 (mg)	제형 (mg)	제형 (mg)	제형 (mg)
자일리톨	740,2	727,4	702,8	677,2	652,6
HPMC	238	238	238	238	238
L-아르기닌	10,8	21,6	43,2	64,8	86,4
스테아르산마그네슘	10	10	10	10	10
NHT	1,7	3,4	6,8	10,2	13,6
(니코틴 유리 염기에 상응)	0,5	1	2	3	4

[0250]

B. 활성제로서 니코틴 수지 복합체(NRC) 또는 니코틴 베타-사이클로덱스트린 복합체(NCC)

성분	0,5 mg		1 mg		2 mg		3 mg		4 mg	
	단위 제형		단위 제형		단위 제형		단위 제형		단위 제형	
	(mg)		(mg)		(mg)		(mg)		(mg)	
	NRC	NCC	NRC	NCC	NRC	NCC	NRC	NCC	NRC	NCC
자일리톨	739	737	725	721	699	692	632	662	646	632
HPMC	238	238	238	238	238	238	238	238	238	238
L-아르기닌	10,8	10,8	21,6	21,6	43,2	43,2	64,8	64,8	86,4	86,4
스테아르산마그네슘	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
NRC	2,5	-	5	-	10	-	15	-	20	-
(니코틴 유리 염기에 상응)	0,5	-	1	-	2	-	3	-	4	-
NCC	-	4,3	-	8,6	-	17,1	-	25,7	-	34,2
(니코틴 유리 염기에 상응)	-	0,5	-	1	-	2	-	3	-	4

[0251]

[0252] 실시예 4 완충된 용융 코팅

[0253] 목적

[0254] 이 실시예의 목적은 니코틴을 함유하고 완충된 용융 코팅을 제공하는 것이다. 니코틴은 각각 0,5, 1, 2, 3 또는 4 mg의 양으로 존재한다.

[0255] 용융 코팅 재료

A. 활성제로서 니코틴 유리 염기

성분	0,5 mg 단위	1 mg 단위	2 mg 단위	3 mg 단위	4 mg 단위
	제형	제형	제형	제형	제형
	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
수소화 식물유	176	176	176	176	176
코코아 분말	192	198	197	192	192
아스파탐	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
L-아르기닌	10,8	21,6	43,2	64,8	86,4
레시틴	4	4	4	4	4
니코틴 유리 염기	0,5	1	2	3	4

[0256]

B. 활성제로서 니코틴 하이드로젠 타르trate

성분	0,5 mg 단위	1 mg 단위	2 mg 단위	3 mg 단위	4 mg 단위
	제형	제형	제형	제형	제형
	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
수소화 식물유	176	176	176	176	176
코코아 분말	198	198	197	197	192
아스파탐	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
L-아르기닌	10,8	21,6	43,2	64,8	86,4
레시틴	4	4	4	4	4
NHT	1,7	3,4	6,8	10,2	13,6
(니코틴 염기에 상응, mg)	0,5	1	2	3	4

[0257]

[0258] 실시예 5 검 코어

[0259] 목적

[0260] 이 실시예의 목적은 본 발명에 따른 추잉 검 제품에 적합한 코어를 제공하는 것이다. 니코틴을 유리 염기(NFB), 니코틴 β-사이클로덱스트린 복합체(NCC), 니코틴 하이드로젠 타르trate(NHT)로서 또는 니코틴 수지 복합체(NRC)로서 혼입시킨다. 각각의 제형 단위 중, 즉, 코어당 니코틴의 양은 0, 0,5, 1, 2, 3 또는 4 mg이다.

[0261] 원리

[0262] 혼합, 롤링 및 스코어링 공정에 의해 또는 압축 공정에 의해 검 코어를 형성시킨다.

[0263] 코어의 조성

A. 정제 압축 공정에 의해 제조.

	0 mg 단위 제형	0,5 mg 단위 제형	1 mg 단위 제형	2 mg 단위 제형	3 mg 단위 제형	4 mg 단위 제형
활성 성분	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
니코틴 수지 복합체 20%	0	2,5	5	10	15	20
기타 성분						
압축을 위한 휴잉 겔 베이스	500	500	500	500	500	500
자일리톨	258	252	243	224	206	188
소르비톨	100	100	100	100	100	100
붕지된 페퍼민트유	100	100	100	100	100	100
L-아르기닌	2,9	5,8	10,8	21,6	32,4	43,2
탄산나트륨	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
스테아르산마그네슘	15	15	15	15	15	15
탈컴(Talcum)	15	15	15	15	15	15
산화마그네슘	5	5	5	5	5	5
아세살람 K	2	2	2	2	2	2
아스파탐	2	2	2	2	2	2
탄산수소나트륨	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량

[0264]

B. 혼합, 롤링 및 스코어링에 의해 제조

	0 mg 단위 제형	0,5 mg 단위 제형	1 mg 단위 제형	2 mg 단위 제형	3 mg 단위 제형	4 mg 단위 제형
활성 성분	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
니코틴 β- 사이클로덱스트린 복합체 11,5%	0	4,4	8,7	17,4	26,1	34,8
기타 성분						
휴잉 겔 베이스	650	650	650	650	650	650
자일리톨	312	302	291	265	246	216
페퍼민트유	30	30	30	30	30	30
L-아르기닌	2,9	8,6	15,8	32,4	43,2	64,8
아세살람 K	2	2	2	2	2	2
레보멘톨(Levomenthol)	2	2	2	2	2	2
산화마그네슘	1	1	1	1	1	1

[0265]

C. 혼합, 롤링 및 스코어링에 의해 제조

	0 mg 단위 제형	0,5 mg 단위 제형	1 mg 단위 제형	2 mg 단위 제형	3 mg 단위 제형	4 mg 단위 제형
활성 성분	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
니코틴 유리 염기	0	0,5	1	2	3	4
기타 성분						
휴잉 겔 베이스	620	620	620	620	620	620
자일리톨	341	335	327	310	298	275
페퍼민트유	30	30	30	30	30	30
L-아르기닌	2,9	8,6	15,8	32,4	43,2	64,8
아세살람 K	2	2	2	2	2	2
레보멘톨(Levomenthol)	2	2	2	2	2	2
산화마그네슘	2	2	2	2	2	2

[0266]

D. 혼합, 롤링 및 스코어링에 의해 제조

	0 mg 단위 제형	0,5 mg 단위 제형	1 mg 단위 제형	2 mg 단위 제형	3 mg 단위 제형	4 mg 단위 제형
활성 성분	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
니코틴 하이드로젠 타르trate	0	1,7	3,4	6,8	10,2	13,6
기타 성분						
츄잉 검 베이스	660	660	660	660	660	660
자일리톨	302	295	286	266	257	227
과일향	30	30	30	30	30	30
L-아르기닌	2,9	8,6	15,8	32,4	43,2	64,8
아세실람 K	2	2	2	2	2	2
아스파탐	2	2	2	2	2	2
산화마그네슘	1	1	1	1	1	1

[0267]

E. 혼합, 롤링 및 스코어링에 의해 제조

	0 mg 단위 제형	0,5 mg 단위 제형	1 mg 단위 제형	2 mg 단위 제형	3 mg 단위 제형	4 mg 단위 제형
활성 성분	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
니코틴 수지 복합체 20%	0	2,5	5	10	15	20
기타 성분						
츄잉 검 베이스	660	660	660	660	660	660
자일리톨	302	294	284	263	247	220
페퍼민트유	30	30	30	30	30	30
L-아르기닌	2,9	8,6	15,8	32,4	43,2	64,8
아세실람 K	2	2	2	2	2	2
레보멘톨(Levomenthol)	2	2	2	2	2	2
산화마그네슘	1	1	1	1	1	1
캡사이신	25 µg	-	-	-	-	-

[0268]

[0269] 제조 절차

[0270] I) 혼합, 롤링 및 스코어링

[0271] 혼합, 롤링 및 스코어링을 종래의 절차에 의해 행한다. 검 베이스를 제형의 다른 성분과 혼합하기 위하여 이중 시그마 블레이드(double sigma blade) 혼합기를 사용한다. 검 베이스는 혼합기 내에서 연화된다. (가열 재킷으로부터의) 열 및 혼합에 의해, 검 베이스는 가소성으로 된다. 그와 같이, 연화된 베이스를 액체 성분, 예를 들어 착향제, 액체, 소르비톨 및 글리세롤 - 사용될 때 - 및 고체 물질, 예를 들어 임의의 형태의 니코틴, 완충제, 벌크 감미제, 색소 - 분말 혼합물로서 - 와 혼합시킨다. 따뜻한 덩어리를 트럭의 트레이 상에 적층된 로프(loaf) 형태로 혼합기로부터 배출하고, 다음 단계가 시작될 때까지 컨디셔닝된 영역에 보관한다. 이것에 의해 검을 냉각시킨다.

[0272] 이것 후에, 롤링 및 스코어링을 실시한다. 검을 두꺼운 시트로 압출하고, 이를 다수의 세트의 캘린더 롤(roll)에 의해 정확한 두께로 롤링한다. 보통 2세트인 스코어링 롤은 정확한 크기로 절단한다.

[0273] 이어서, 시트를 트레이 상의 컨디셔닝된 영역에 이송하고, 여기서 시트를 냉각시켜 시트가 파단되기에 충분한 취성을 갖도록 만든다. 이어서, 스코어(score)를 따라 시트를 별개의 검 조각으로 절단하는 회전 드럼인 브레이커(breaker)에 컨디셔닝된 검 시트를 통과시킨다.

[0274] 분류 단계에서, 변형된 검을 분류해 낸다. 받은 검을 금속 검출기에 통과시킨다.

[0275] II) 압축

[0276] 압축 (보통 건식 방법임)에 의해 생성된 츄잉 검, 즉 타정된 검을 특수 검 베이스로부터 제조한다. 고속 혼합기를 과립화에 사용하여 혼합물의 정확하게 사이징된 입자를 제공할 수 있다. 이어서 이 혼합물을 타정기에서 압축시킨다.

[0277] 분류 단계에서, 변형된 검을 분류해 낸다. 받은 검을 금속 검출기에 통과시킨다.

[0278] 실시예 6 정제 코어

[0279] 이 실시예는 본 발명을 한정함이 없이 본 발명에 따른 상이한 정제 코어의 제조를 설명한다.

[0280] 실시예 6A 직접적으로 압축가능한 니코틴 정제(1200 mg의 코어 중량)

	0 mg	0,5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
	단위 제형	단위 제형	단위 제형	단위 제형	단위 제형	단위 제형
활성 성분	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
니코틴 수지 복합체 20%	0	2,5	5	10	15	20
기타 성분						
만니톨	150	150	150	150	150	150
자일리톨	1020	1015	1010	1000	990	980
민트향	15	15	15	15	15	15
수소화 식물유	15	15	15	15	15	15
스테아르산마그네슘	10	10	10	10	10	10

[0281]

[0282] 제조 방법:

[0283] 상기 성분들을 건식 블렌딩하고, 그 후 정제 코어로 압축시킨다. 이어서, 코어를 실시예 1 내지 실시예 4에 따른 방법들 중 임의의 것을 사용하여 코팅한다.

[0284] 실시예 6B 습식 과립화 저작성 니코틴 정제 (600 mg의 코어 중량)

	0 mg	0,5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
	단위 제형	단위 제형	단위 제형	단위 제형	단위 제형	단위 제형
활성 성분	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
니코틴 하이드로젠 타르트레이트	0	1,7	3,4	6,8	10,2	13,6
기타 성분						
텍스트로스	590	588	585	584	575	570
PVP	4	4	4	4	4	4
PEG 6000	6	6	6	6	6	6
물	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량

[0285]

[0286] 제조 방법:

[0287] 니코틴 하이드로젠 타르트레이트 및 텍스트로스 분말을 건식 블렌딩하고, 이어서 유동층 과립기에서 물 중 PVP의 용액을 이용하여 과립화한다. 이어서, 과립화된 물질을 체질하고, PEG와 건식 블렌딩시키고, 정제로 압축한다. 이어서, 코어를 실시예 1 내지 실시예 4에 따른 방법들 중 임의의 것을 사용하여 코팅한다.