

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102762197 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 31

(21) 申请号 201080053911. 0

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

(22) 申请日 2010. 09. 23

代理人 张静

(30) 优先权数据

- 61/245, 315 2009. 09. 24 US
- 61/255, 582 2009. 10. 28 US
- 61/314, 629 2010. 03. 17 US
- 61/358, 167 2010. 06. 24 US
- 12/887, 582 2010. 09. 22 US

(51) Int. Cl.

- A61K 9/20 (2006. 01)
- A61K 9/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 05. 22

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/049971 2010. 09. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02011/038101 EN 2011. 03. 31

(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·科尔 H·S·索登

- J·R·卢伯 L·B·克里克桑诺夫
- F·J·布尼克 J·陈 R·奥尔森
- C·E·希姆扎克

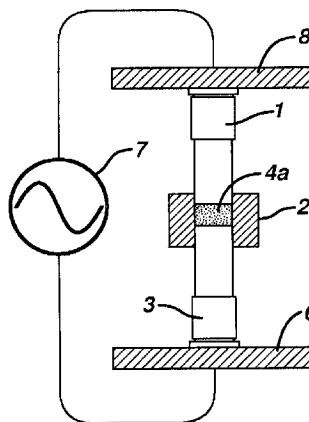
权利要求书 2 页 说明书 23 页 附图 16 页

(54) 发明名称

利用射频制造口香糖产品

(57) 摘要

本发明描述了一种制备口香糖产品的方法，所述方法包括如下步骤：使含有胶基的粉末共混物成形为所需的所述口香糖产品的坯，并施加射频能量至所述坯持续足以软化所述胶基的一段时间以使所述坯熔凝成所述口香糖产品。



1. 一种制备口香糖产品的方法,所述方法包括如下步骤:将包含胶基的粉末共混物成形为所需的所述口香糖产品的坯,并施加射频能量至所述坯持续足以软化所述胶基的一段时间以使所述坯熔凝成所述口香糖产品。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中将所述粉末共混物在冲模台板中压实。

3. 根据权利要求 2 所述的方法,其中将所述射频能量施加至所述冲模台板内的所述坯。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述射频能量具有约 1MHz 至 100MHz 的频率。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述粉末共混物包含尼古丁或其盐。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述粉末共混物包含药物活性剂。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述粉末共混物包含约 30 重量%至约 70 重量%的所述胶基。

8. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述粉末共混物包含约 40 重量%至约 70 重量%的所述胶基。

9. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述方法还包括对所述口香糖产品进行包衣。

10. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述方法还包括将第二粉末共混物添加至所述成形腔,其中所述第二粉末共混物不同于所述粉末共混物。

11. 根据权利要求 10 所述的方法,其中所述第二粉末共混物包含无定形碳水化合物聚合物。

12. 根据权利要求 2 所述的方法,其中所述方法包括如下步骤:

(i) 将所述粉末共混物引入所述冲模台板内的成形腔中;

(ii) 通过以足够的力将至少一个成形工具引入所述冲模台板中来压实所述粉末共混物,使得所述口香糖产品的所述坯得以形成。

(iii) 施加所述射频能量至所述成形腔内的所述坯,以形成所述口香糖产品;以及

(iv) 从所述成形腔移出所述口香糖。

13. 根据权利要求 12 所述的方法,其中所述方法还包括在从所述冲模移出所述口香糖产品之前使所述冲模中的所述口香糖产品冷却的步骤。

14. 根据权利要求 12 所述的方法,其中所述至少一个所述成形工具发射所述射频能量至所述坯。

15. 根据权利要求 12 所述的方法,其中所述冲模台板发射所述射频能量至所述坯。

16. 根据权利要求 12 所述的方法,其中用上成形工具和下成形工具压实所述粉末共混物,并且所述上成形工具或下成形工具中的至少一者发射所述射频能量至所述坯。

17. 根据权利要求 12 所述的方法,其中所述方法还包括在所述施加射频能量至坯的步骤之前将第二粉末共混物添加至所述成形腔,其中所述第二粉末共混物不同于所述粉末共混物。

18. 根据权利要求 1 所述的方法,其中使所述口香糖产品的表面进一步暴露于红外线能量,其中所述红外线能量的波长的大部分为约 0.5 至约 5 微米。

19. 一种口香糖产品,所述口香糖产品通过根据权利要求 1 所述的方法制造。

20. 根据权利要求 19 所述的口香糖产品,其中所述口香糖产品包含尼古丁或其盐。

21. 一种治疗尼古丁或烟草依赖的方法,所述方法包括给需要这种治疗的患者施用根

据权利要求 20 所述的口香糖产品。

## 利用射频制造口香糖产品

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2009 年 9 月 24 日提交的系列号为 61/245,315 的美国临时专利申请、2009 年 10 月 28 日提交的系列号为 61/255,582 的美国临时专利申请、2010 年 3 月 17 日提交的系列号为 61/314,629 的美国临时专利申请、2010 年 6 月 24 日提交的系列号为 61/358,167 的美国临时专利申请的优先权。藉此将上述相关美国专利申请的全部公开内容以引用的方式全文并入本文用于所有目的。

### 背景技术

[0003] 口香糖可通过涉及利用滚压和胶合 (scoring) 进行面团混合或直接压制可压缩混合物的常规方法形成。参见 WO 2006/127618。压制口香糖在置于口中时往往具有不良的质地,因为它们往往会崩解成颗粒状或粉末状部分,在咀嚼时必须将这些部分重新整合成一体。压制口香糖还会在可掺入成形体中的胶基 (gum base) 的量方面受限制,并且常常具有持续时间有限的感观特性,比如味觉。棒状和挤出的口香糖在形成口香糖终产物之前必须进行预热。该预热步骤可因为若干原因是不利的,包括对热敏感的活性成分的潜在降解和 / 或挥发性或热敏性风味剂组分的降解。

[0004] 因此,需要使用含胶基的粉末共混物来制造口香糖,其可避免与目前的压制口香糖产品相关的缺点中的一者或多者。

### 发明内容

[0005] 在一个方面,本发明描述了用于制备口香糖产品的方法,所述方法包括如下步骤:使含胶基的粉末共混物成形为所需的口香糖产品的坯,施加射频能量 (“RF”) 至该坯持续足以软化该胶基的一段时间以使该坯熔凝成口香糖产品。上述成分中的一种或多种可存在于粉末共混物的同一粒子上。

[0006] 在其他方面,本发明描述了通过这种方法制备的口香糖产品以及该口香糖产品的用途。

[0007] 通过本发明的具体实施方式和权利要求书,本发明的其他特征和优点将显而易见。

### 附图说明

[0008] 图 1A-F 为本发明的一个实施例的横截面侧视图,示出了从冲模台板 2 内的粉末共混物 4 制造口香糖坯 4a。

[0009] 图 2A-H 为本发明的一个实施例的横截面侧视图,示出了从冲模台板 2 内的粉末共混物 10 和 11 制造双层口香糖 12。

[0010] 图 3A-F 为本发明的一个实施例的横截面侧视图,示出了从冲模台板 2 内的粉末共混物 20 制造含有预制插入物 30 和 31 的口香糖 40。

[0011] 图 4A 和 4B 为旋转转位机器 (rotary indexing machine) 195 的透视图。

- [0012] 图 5A 和 5B 为处于停留位置的旋转转位机器 195 的顶视图。
- [0013] 图 6A 和 6B 为制造周期的起始位置中下成形工具组件 110 的截面图。
- [0014] 图 7 为压实粉末共混物 101 之前的穿过 RF 工位旋转转位机器 195 的截面图。
- [0015] 图 8 为穿过 RF 工位旋转转位机器 195 的截面图, 示出了口香糖 101a 的制造。
- [0016] 图 9 为在弹出口香糖 101a 之前穿过口香糖弹出工位 160 的截面图。
- [0017] 图 10 为在口香糖 101a 弹入泡罩 190 后穿过口香糖弹出工位 160 的截面图。
- [0018] 图 11A-D 为成形工具和冲模台板的备选实施例的横截面。
- [0019] 图 12A-D 为成形工具和冲模台板的备选实施例的横截面。
- [0020] 图 13A 为具有波形表面的成形工具的横截面。
- [0021] 图 13B 为具有波形表面的成形工具的透视图。
- [0022] 图 14 为在表面上具有突起的成形工具的横截面。

### 具体实施方式

[0023] 据信, 本领域的技术人员可根据本文的描述最大限度地利用本发明。下面的具体实施例可理解为仅为示例性的, 并且无论如何都不以任何方式限制本公开内容的其余部分。

[0024] 除非另有规定, 否则本文使用的所有技术和科学术语都具有本发明所属技术领域普通技术人员公知的相同含义。此外, 将本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献以引用方式并入本文中。除非另外指明, 否则本文所用的所有百分比均以重量计。

[0025] 如上面所论述的, 在一个方面, 本发明描述了用于制备口香糖产品的方法, 所述方法包括如下步骤: 使含胶基的粉末共混物成形为所需的口香糖产品的坯, 施加射频能量至该坯持续足以软化该胶基的一段时间以使该坯熔凝成口香糖产品。

#### [0026] 粉末共混物

[0027] 如上所论述的, 口香糖坯通过压实含有胶基及任选的尼古丁和 / 或其他药物活性剂和 / 或赋形剂的粉末共混物而制造。这类赋形剂的例子包括但不限于: 助流剂、润滑剂、甜味剂、风味剂和芳香剂、着色剂、防腐剂、维生素、矿物质、氟化物和牙齿增白剂, 以及它们的混合物。上述成分中的一种或多种可存在于粉末共混物的同一粒子上。

[0028] 合适的润滑剂包括但不限于: 长链脂肪酸以及它们的盐 (如硬脂酸镁和硬脂酸)、滑石、甘油酯、蜡以及它们的混合物。

[0029] 合适的助流剂包括但不限于胶态二氧化硅。

[0030] 甜味剂的例子包括但不限于: 合成的或天然的糖; 人造甜味剂如糖精、糖精钠、天冬甜素、丁磺氨、非洲甜果素、甘草素、三氯蔗糖、二氢查尔酮、阿力甜、奇异果素、应乐果甜蛋白和甜菊糖; 糖醇如山梨醇、甘露糖醇、甘油、乳糖醇、麦芽糖醇和木糖醇; 从甘蔗和甜菜提取的糖 (蔗糖)、右旋糖 (也称为葡萄糖)、果糖 (也称为左旋糖) 和乳糖; 异麦芽酮糖醇、它们的盐以及它们的混合物。

[0031] 风味剂和芳香剂的例子包括但不限于: 精油, 包括切细的花、叶、皮或捣浆全果的蒸馏物、溶剂提取物或冷榨物, 其含有醇、酯、醛和内酯的混合物; 香精, 包括精油的稀溶液或共混成与水果 (例如草莓、悬钩子和黑醋栗) 的天然香味匹配的合成化学物质的混合物; 酿造物和酒类 (例如科涅克白兰地酒、威士忌酒、浪姆酒、杜松子酒、雪利酒、波尔图葡萄酒

和葡萄酒)的人造的和天然的风味剂;烟草、咖啡、茶、可可和薄荷;果汁,包括从洗擦过的水果如柠檬、橙和酸橙压榨出的汁;绿薄荷、欧薄荷、冬青、肉桂、可可、香草、甘草、薄荷醇、桉树、茴香籽;坚果(如花生、椰子、榛子、栗子、胡桃和可拉果)、杏仁、葡萄干;以及粉末、面粉或包括烟草植物部分在内的植物材料部分(例如烟草属植物部分,其量不会显著促成尼古丁的水平)以及生姜。

[0032] 在一个实施例中,口香糖可掺入经胶囊包封的风味剂或调味组分,以便随时间推移在咀嚼和水合时释放风味剂而提供味觉特性。

[0033] 着色剂的例子包括但不限于经批准用作食品添加剂的染料。

#### [0034] 胶基

[0035] 胶基可以是本领域已知的任何常规胶基。例如,其可为天然的或合成的来源。天然的胶基包括但不限于糖胶、节路顿胶(jelutong)、李乞德卡斯比胶(lechi de caspi)、索荷胶(soh)、西爱克胶(siak)、卡梯奥胶(katiou)、索娃胶(sorwa)、巴拉塔胶(balata)、潘达尔胶(pendare)、马拉亚胶(malaya)和桃树胶、天然考曲科(cautchouc)和天然树脂如达玛树脂和乳香。其他胶基的例子包括但不限于琼脂、藻酸盐、阿拉伯胶、豆角胶、角叉菜胶、达瓦树胶、瓜耳胶、刺梧桐树胶、果胶、黄蓍胶、刺槐豆角胶、结冷胶和黄原胶。合成的胶基通常包括弹性体如天然胶乳和合成橡胶、树脂如甘油酯或胶、蜡类如石蜡、脂肪如氢化植物油、乳化剂如卵磷脂和/或抗氧化剂如BHT的混合物。

[0036] 在一个实施例中,粉末共混物/口香糖坯/口香糖产品中胶基的量为约10-80重量%,如约20%至约70%,如约30%至约70%,如约40%至约70%。

#### [0037] 尼古丁化合物

[0038] 在一个实施例中,粉末共混物/口香糖坯/口香糖产品含有戒烟化合物如:尼古丁和/或其代谢物,如可替宁、尼古丁N'-氧化物、去甲烟碱、(S)-尼古丁-N-β-葡萄糖苷酸或其盐(下文为“尼古丁化合物”);瓦伦尼克林(varenicline)、丁氨苯丙酮、去甲替林、多虑平、氟西汀、丙咪嗪、吗氯贝胺、芋螺毒素MII、地棘蛙素、A-85380、洛贝林、新烟碱、SIB-1508Y、SIB-1553A、ABT-418、ABT-594、ABT-894、TC-2403、TC-2559、RJR-2403、SSR180711、GTS-21和/或金雀花碱或其盐。戒烟化合物(例如尼古丁化合物)可存在于粉末共混物和/或任选的包衣中。

[0039] 许多尼古丁盐是已知的并且可以使用。例子包括但不限于:尼古丁的甲酸盐(2:1)、乙酸盐(3:1)、丙酸盐(3:1)、丁酸盐(3:1)、2-甲基丁酸盐(3:1)、3-甲基丁酸盐(3:1)、戊酸盐(3:1)、月桂酸盐(3:1)、棕榈酸盐(3:1)、酒石酸盐(1:1)和酒石酸盐(2:1)、柠檬酸盐(2:1)、苹果酸盐(2:1)、草酸盐(2:1)、苯甲酸盐(1:1)、龙胆酸盐(1:1)、没食子酸盐(1:1)、苯乙酸盐(3:1)、水杨酸盐(1:1)、邻苯二甲酸盐(1:1)、苦味酸盐(2:1)、磺基水杨酸盐(1:1)、鞣酸盐(1:5)、果胶酸盐(1:3)、褐藻酸盐(1:2)、盐酸盐(2:1)、氯铂酸盐(1:1)、硅钨酸盐(1:1)、丙酮酸盐(2:1)、谷氨酸盐(1:1)和天冬氨酸盐(1:1)。

[0040] 在一个实施例中,将尼古丁化合物结合至树脂(例如聚丙烯酸酯树脂)、沸石或纤维素或淀粉微球。阳离子交换树脂的例子包括但不限于:Amberlite IRC 50(Rohm&Haas)、Amberlite IRP 64(Rohm&Haas)、Amberlite IRP 64M(Rohm&Haas)、BIO-REX 70(BIO-RAD Lab.)、Amberlite IR 118(Rohm&Haas)、Amberlite IRP 69(Rohm&Haas)、Amberlite IRP

69M(Rohm&Haas)、BIO-REX 40(BIO-RAD Lab.)、Amberlite IR 120(Rohm&Haas)、Dowex 50(Dow Chemical)、Dowex 50W(Dow Chemical)、Duolite C 25(Chemical Process Co.)、Lewatit S 100(Farbenfabriken Bayer)、Ionac C 240(Ionac Chem.)、Wofatit KP S 200(I. G. Farben Wolfen)、Amberlyst 15(Rohm&Haas)、Duolite C-3(Chemical Process)、Duolite C-10(Chemical Process)、Lewatit KS(Farbenfabriken Bayer)、Zerolit 215(The Permutit Co.)、Duolite ES-62(Chemical Process)、BIO-REX 63(BIO-RAD Lab.)、Duolite ES-63(Chemical Process)、DuoliteES-65(Chemical Process)、Ohelex 100(BIO-RAD Lab.)、Dow Chelating Resin A-1(Dow Chemical Company)、Purolite C115HMR(Purolite International Ltd.)、CM Sephadex C-25(Pharmacia Fine Chemicals)、SE Sephadex C-25(Pharmacia Fine Chemicals)、Viscarin GP-109NF  $\lambda$ -角叉菜胶(FMC Biopolymer) 或任何其他阴离子聚合电解质。

[0041] 在另一个实施例中,尼古丁化合物是与环糊精的包合络合物形式,其可包括环糊精络合,如药物活性化合物与环糊精的络合,其中优选的是使用的环糊精选自  $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\gamma$ -环糊精、 $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\gamma$ -环糊精的羟丙基衍生物、磺基烷基醚环糊精例如磺丁基醚- $\beta$ -环糊精、烷基化环糊精如随机甲基化的  $\beta$ -环糊精,以及多种支链环糊精如葡萄糖基-和麦芽糖基- $\beta$ -环糊精。

[0042] 在一个实施例中,将尼古丁化合物定量加料于口香糖产品中以为人们提供一定剂量而实现一定效果,例如在未吸烟的情况下提供吸烟满足感和 / 或减少吸食或使用烟草的欲望。当然,该量可以因人而异。

[0043] 在一个实施例中,可咀嚼口香糖产品包含的尼古丁化合物的量以每片口香糖产品中的游离碱形式的尼古丁计算,为约 0.05 至约 12mg,如约 0.2-6mg,如约 0.5-5mg。在不同的实施例中,以每片口香糖产品的游离碱形式的尼古丁计算,该量可包括 0.05、0.5、1、1.5、2、3、4、4.5、5、6、7、8、9、10 或 12mg。

#### [0044] 缓冲剂

[0045] 在一个实施例中,口香糖 / 粉末共混物 / 包衣既含有尼古丁又含有缓冲剂。在一个实施例中,对口香糖进行缓冲使得施用口香糖时,唾液的 pH 暂时从约 0.2 个 pH 单位增加至约 4 个 pH 单位,优选约 0.4 个 pH 单位增加至约 2 个 pH 单位。设计缓冲以便实现在咀嚼口香糖产品过程中对受试者的唾液进行瞬时缓冲。因为这种改变是瞬时的,所以经一段时间后 pH 将会回到其正常值。

[0046] 缓冲剂的例子包括但不限于包括碳酸氢盐或倍半碳酸盐在内的碳酸盐、甘氨酸盐、磷酸盐、碱金属(如钾或钠或铵)的甘油磷酸盐或柠檬酸盐,如柠檬酸三钠或柠檬酸三钾、磷酸三钠、磷酸氢二钠、磷酸三钾、磷酸氢二钾、氢氧化钙、甘氨酸钠和氨丁三醇(TRIS)。碱金属碳酸盐、甘氨酸盐和磷酸盐是优选的缓冲剂。

[0047] 一种或多种缓冲剂可在一定程度上为微囊化的或者说是用比所述一种或多种缓冲剂较不溶于唾液的聚合物和 / 或脂质包衣成颗粒。这种微胶囊化控制了溶出速率从而延长了缓冲作用的时间范围。

[0048] 为了进一步增加缓冲能力而不会相应地增加 pH,在特定的实施例中,可将第二缓冲剂或辅助性缓冲剂用于第一缓冲剂,例如碳酸氢钠或碳酸氢钾缓冲剂。第二缓冲剂或辅助性缓冲剂可以选自优选用于该目的的碱金属碳酸氢盐。因此,本发明的其他实施例可包

含碱金属碳酸盐或磷酸盐与碱金属碳酸氢盐的混合物。

[0049] 在特定的实施例中,口香糖组合物中的一种或多种缓冲剂的量优选足以使唾液的 pH 提高到 7 以上,如上所说明的,使口腔内唾液的 pH 暂时维持在 7 以上,例如 pH 为 7-11。

[0050] 尼古丁可以不同的形式施用,例如以不同的复合物或盐的形式施用。本领域技术人员可容易地计算出实现不同尼古丁施用形式的这种 pH 增加所需的缓冲剂的量。pH 增加的程度和持续时间取决于所使用的缓冲剂的类型和量以及缓冲剂在产品中的分布。

#### [0051] 药物活性剂

[0052] 本发明的粉末共混物 / 口香糖坯 / 口香糖产品可包含至少一种药物活性剂(无尼古丁化合物或者还有尼古丁化合物)。所谓“药物活性剂”其意指经美国食品与药物管理局(U. S. Food and Drug Administration)、欧洲药品管理局(European Medicines Agency)或它们的任何继承实体许可或批准的用于口服治疗病症或疾病的制剂(如化合物)。合适的药物活性剂包括但不限于:镇痛剂、抗炎剂、解热剂、抗组胺剂、抗生素(例如,抗菌剂、抗病毒剂和抗真菌剂)、抗抑郁药、抗糖尿病剂、解痉药、食欲抑制剂、支气管扩张剂、心血管治疗剂(例如他汀类药物)、中枢神经系统治疗剂、镇咳剂、减充血剂、利尿剂、祛痰剂、胃肠治疗剂、麻醉剂、黏液溶解剂、肌肉松弛剂、骨质疏松治疗剂、兴奋剂和镇静剂。

[0053] 合适的胃肠治疗剂的例子包括但不限于:抗酸剂,如含铝的药物活性剂(例如,碳酸铝、氢氧化铝、碳酸二羟铝钠和磷酸铝)、含碳酸氢盐的药物活性剂、含铋的药物活性剂(例如,铝酸铋、碳酸铋、碱式碳酸铋、碱式没食子酸铋以及碱式硝酸铋)、含钙的药物活性剂(例如碳酸钙)、甘氨酸、含镁的药物活性剂(例如,水化铝酸镁、硅酸铝镁、碳酸镁、甘氨酸镁、氢氧化镁、氧化镁和三硅酸镁)、含磷酸盐的药物活性剂(例如,磷酸铝和磷酸钙)、含钾的药物活性剂(例如碳酸氢钾)、含钠的药物活性剂(例如碳酸氢钠)以及硅酸盐;泻药,如软便剂(例如多库酯)和刺激性泻药(例如比沙可啶);H<sub>2</sub>受体拮抗剂,如法莫替丁、雷尼替丁、西咪替丁和尼扎替丁;质子泵抑制剂,如奥美拉唑、右兰索拉唑、艾美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑和兰索拉唑;胃肠细胞保护剂,如硫糖铝和米索前列醇;胃肠促动药,如普卡必利;针对幽门螺旋杆菌(*H. pylori*)的抗生素,如克拉霉素、阿莫西林、四环素以及甲硝唑;止泻药,如碱式水杨酸铋、高岭土、地芬诺酯和洛派丁胺;甘罗溴铵;镇痛剂,如美沙胺;止吐药,如昂丹司琼、赛克力嗪、苯海拉明、茶苯海明、氯苯甲嗪、异丙嗪和羟嗪;益生菌,包括但不限于乳酸杆菌(*Lactobacilli*);乳糖酶;消旋卡多曲;和排气剂,如聚二甲基硅氧烷(如二甲硅油和西甲硅油,包括美国专利 No. 4, 906, 478、No. 5, 275, 822 以及 No. 6, 103, 260 中公开的那些);它们的异构体;以及它们的可药用盐和前药(如酯)。

[0054] 合适的止痛剂、抗炎剂和解热剂的例子包括但不限于:非甾体抗炎药(NSAID),如丙酸衍生物(例如,布洛芬、萘普生、酮洛芬、氟比洛芬、芬布芬、非诺洛芬、吲哚洛芬、酮洛芬、氟洛芬、比丙芬、卡洛芬、噁丙嗪、普拉洛芬和舒洛芬)和 COX 抑制剂,如塞来考昔;对乙酰氨基酚;乙酰水杨酸;乙酸衍生物,如吲哚美辛、双氯芬酸、舒林酸和托美丁;芬那酸衍生物,如甲芬那酸、甲氯芬那酸和氟芬那酸;联苯羧酸衍生物,如二氟尼柳和氟苯柳;和昔康类,如吡罗昔康、舒多昔康、伊索昔康和美洛昔康;它们的异构体;以及它们的可药用盐和前药。

[0055] 抗组胺药和减充血剂的例子包括但不限于溴苯那敏、氯环嗪、右溴苯那敏、溴己新、苯茛胺、非尼拉敏、美吡拉敏、松齐拉敏、pripolidine、麻黄碱、去氧肾上腺素、伪麻黄



碱、苯丙醇胺、扑尔敏、右美沙芬、苯海拉明、多西拉敏、阿司咪唑、特非那丁、非索非那丁、萘甲唑林、羟甲唑啉、孟鲁斯特、丙己君、苯丙烯啉、克立马丁、阿伐斯汀、普鲁米近、奥索马嗪、美唑他嗪、布克力嗪、溴己新、酮替芬、特非那丁、依巴斯汀、苯咪唑嗪、赛洛唑啉、氯雷他定、脱羧氯雷他定以及西替利嗪；它们的异构体；以及它们的可药用盐和酯。

[0056] 止咳剂和祛痰剂的例子包括但不限于：苯海拉明、右美沙芬、诺斯卡品、氯苯达诺、薄荷醇、苯佐那酯、乙基吗啡、可待因、乙酰半胱氨酸、羧甲半胱氨酸、氨溴索、颠茄生物碱、索布瑞醇、愈疮木酚和愈创木酚甘油醚；它们的异构体；以及它们的可药用盐和前药。

[0057] 肌肉松弛剂的例子包括但不限于：环苯扎林和氯唑沙宗、美他沙酮、奥芬那君和美索巴莫；它们的异构体；以及它们的可药用盐和前药。

[0058] 兴奋剂的例子包括但不限于咖啡因。

[0059] 镇静剂的例子包括但不限于：睡眠助剂，如抗组胺药（例如苯海拉明）、艾司佐匹克隆和唑吡坦，以及它们的可药用盐和前药。

[0060] 食欲抑制剂的例子包括但不限于：苯丙醇胺、芬特明和二乙基卡西酮以及它们的可药用盐和前药。

[0061] 麻醉剂（如用于治疗咽喉痛）的例子包括但不限于：达克罗宁、苯佐卡因和果胶以及它们的可药用盐和前药。

[0062] 合适的他汀类药物的例子包括但不限于：阿托伐他汀、罗苏伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀以及它们的可药用盐和前药。

[0063] 如上所论述的，本发明的药物活性剂还可以可药用盐如酸式 / 阴离子盐或碱式 / 阳离子盐的形式存在。可药用酸式 / 阴离子盐包括但不限于：乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二氢氯化物、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、 $\alpha$ -羟乙酰氨基苯磺酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐 / 二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次醋酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐和三乙基碘。可药用碱式 / 阳离子盐包括但不限于铝、钾、钙、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、锂、镁、甲基葡胺、钾、普鲁卡因、钠和锌。

[0064] 如上所述，本发明的药物活性剂还可以以药物活性剂的前药形式存在。通常，此类前药将是药物活性剂的官能衍生物，该官能衍生物在体内可易于转化成所需的药物活性剂。例如，在“Design of Prodrugs”，H. Bundgaard（编辑），Elsevier, 1985 中描述了用于选择和制备合适的前药衍生物的常规程序。除了盐外，本发明还提供所述化合物的酯、酰胺以及其他受保护的或衍生的形式。

[0065] 如果根据本发明的药物活性剂具有至少一个手性中心，则它们可作为对映体存在。如果药物活性剂具有两个或更多个手性中心，则它们还可作为非对映体存在。应当理解，所有的这类异构体及其混合物涵盖在本发明的范围内。此外，药物活性剂的某些晶体形式可作为多晶型物存在，并且此类多晶形物同样旨在包括在本发明的范围内。另外，某些药物活性剂可以与水形成溶剂化物（如水合物）或与普通有机溶剂形成溶剂化物，并且这些溶剂化物也旨在包括在本发明的范围内。

[0066] 在一个实施例中,药物活性剂以治疗有效量存在于口香糖产品中,治疗有效量为口服后产生所需治疗响应的量并易于由本领域的技术人员确定。在确定该量时,如本领域所知,必须考虑所施用的具体药物活性剂、药物活性剂的生物利用度特性、给药方案、患者的年龄和体重以及其他因素。

[0067] 药物活性剂可以多种形式存在。例如,药物活性剂可以在分子水平上分散(如熔融)于口香糖产品内,或者可以为粒子形式,粒子继而可被包衣或不进行包衣。如果药物活性剂为粒子形式,则粒子(不管是否包衣的还是未包衣的)的平均粒度通常为约1至约2000微米。在一个实施例中,这类粒子为具有约1至约300微米的平均粒度的晶体。在另一个实施例中,粒子为颗粒或丸粒,其平均粒度为约50至约2000微米,如约50至约1000微米,如约100至约800微米。

[0068] 在添加掩味包衣之前,药物活性剂可以纯晶体形式存在,或者以颗粒形式存在。可将制粒技术用于改善药物活性剂的流动特性或粒度以使得其更适用于压实或随后的包衣。适用于制粒的粘合剂包括但不限于:淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸酯、羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。包含药物活性剂的颗粒可用本领域已知的任何制粒方法通过将药物活性剂与合适的基质颗粒共同制粒而成。这种制粒方法的例子包括但不限于高剪切湿法制粒和流化床制粒,如旋转流化床制粒。

[0069] 如本领域所知,如果药物活性剂味道不好,则可以用掩味包衣包覆药物活性剂。合适的掩味包衣的例子在美国专利 No. 4,851,226、美国专利 No. 5,075,114 以及美国专利 No. 5,489,436 中有描述。也可采用可商购获得的经掩味处理的药物活性剂。例如,通过凝聚法用乙基纤维素或其他聚合物包封的对乙酰氨基酚粒子可用于本发明。凝聚包封的对乙酰氨基酚可从 Eurand America, Inc. (Vandalia, Ohio) 或从 Circa Inc. (Dayton, Ohio) 商购获得。

[0070] 在一个实施例中,可使一种或多种药物活性剂或该药物活性剂的一部分结合至离子交换树脂,以对药物活性剂进行掩味或以调释方式递送该药物活性剂。

[0071] 药物活性剂对 RF 能量的敏感性(例如,熔融或降解)可对加热步骤过程中所用的能量类型和/或温度以及所用的胶基的类型有影响。

[0072] 在一个实施例中,口香糖产品的加工没有湿制粒或热熔融制粒步骤。在该实施例中,在加热之前将材料直接共混。在一个实施例中,在加热之前将材料直接共混并压制。

#### [0073] 口香糖坯的制造

[0074] 在一个实施例中,将粉末共混物送料进设备的冲模中,该设备施加压力以形成口香糖坯(例如,通过轻压实如填压)。可使用任何合适的压实设备,包括但不限于常规的单冲式或旋转式压片机。在一个实施例中,可通过用旋转式压片机(例如,如可从 Fette America Inc. (Rockaway, N. J.) 或 Manesty Machines LTD (Liverpool, UK) 商购获得的那些压片机)进行压实来形成口香糖坯。在一个实施例中,在将口香糖坯从压片机移出后将其加热。在另一个实施例中,将口香糖坯在压片机内加热。

[0075] 在大多数热力学处理或机器中,热源和散热器是两个截然不同的机器或步骤,要求材料从一个设备转移到另一个设备。在本发明的口香糖的制造中,必须添加能量至口香糖以实现粘合效果,然后必须将能量从产品移除以固化和强化该产品用于其最后的处理包装和使用。本发明制造法的一个实施例的独特的且未预料到的属性之一是热源和散热器为

同一设备的部件。在一个实施例中,将热量添加至该成形工具以在口香糖的表面以及中心实现正常的烧结。

[0076] 为了利用这种独特的热效应,还可针对粉末共混物的热特性以及导热率和比热对粉末共混物进行选择使得粉末共混物粒子自身变成散热器。这样的理想结果是总处理时间可以是仅数秒,并且在关键的填压和加热处理过程中不需要将口香糖从冲模台板转移。则冲模台板可充当材料处理设备以及热成形工具。

[0077] 在一个实施例中,在添加 RF 能量之前发生的压实步骤(例如,填压)利用低于压制可咀嚼的或可吞咽的片剂所需的力的压实力。在一个实施例中,压实力低于约 1000 磅/平方英寸(例如,低于约 500 磅/平方英寸,如低于 200 磅/平方英寸,如低于 50 磅/平方英寸)。在一个实施例中,在粉末共混物处于这种力下的同时施加能量。

[0078] 在一个实施例中,压实步骤以转位(indexed)方式进行,其中一组口香糖同时压实,然后旋转至另一转位(indexing)工位。在一个实施例中,压实步骤在单个转位工位进行,而 RF 能量施加在另一转位工位进行。在另一个实施例中,存在其中进行口香糖或多片口香糖弹出的第三转位工位,其中下成形工具升起并上至冲模的表面。在另一个实施例中,压实步骤通过添加气压或液压缸至上成形工具的顶部来进行。在一个实施例中,通过引离棒(take-off bar)将多片口香糖同时弹出并与该转位工位的表面分离并移出。

[0079] 在另一个实施例中,可通过美国专利申请公开 No. 20040156902 中所述的压实方法和设备制备口香糖坯。具体地讲,可用具有双排冲模构造的单个设备中包括填充区、插入区、压制区、弹出区和清除区的旋转压制模块来制备口香糖坯。然后可借助真空来填充该压制模块的冲模,每个模具中或附近设置有过滤器。压制模块的清除区包括任选的粉末共混物回收系统,以从过滤器回收多余的粉末共混物并将粉末共混物送回冲模。在一个实施例中,将 RF 能量投射透过旋转压片机的冲模台,进入成形工具或成形腔内的合适电极。在一个实施例中,该冲模台由非传导性材料构造。

[0080] 在一个实施例中,通过公布的美国专利 No. 6,767,200 中所述的压实方法和设备制备口香糖坯。具体地讲,可用如本文图 6 所示的具有双排冲模构造的单个设备中包括填充区、压制区和弹出区的旋转压制模块来制备口香糖坯。优选借助真空对压制模块的模具进行填充,每个模具之中或附近带有过滤器。

[0081] 口香糖坯可具有多种不同形状中的一者。例如,可将口香糖坯成形为多面体,如立方体、椎体、棱柱体等;或者可具有带一些非平坦表面的空间外形的几何形状,如圆锥体、截头圆锥体、三角形、圆柱体、球体、圆环体等。在某些实施例中,口香糖坯具有一个或多个主表面。例如,口香糖坯表面通常具有通过与压实机器中的上下成形工具表面(例如,冲模冲头)接触而形成的相对的上表面和下表面。在这类实施例中,口香糖坯表面通常还包括位于上表面和下表面之间的“腹带”,其通过与压实机器中的冲模壁接触而形成。口香糖坯/口香糖也可以为多层的。申请人已发现用于制备口香糖的模具中锐利边缘可引起弧,因而可能需要更圆的边缘。

[0082] 在一个实施例中,制备口香糖坯的方法基本上不使用溶剂。在该实施例中,粉末共混物基本上不含溶剂,并且制造工艺(例如填充进冲模的工艺)也基本上无溶剂。溶剂可包括但不限于水、有机溶剂(例如但是不限于醇、含氯溶剂、己烷或丙酮)或气态溶剂(例如但不限于氮气、二氧化碳或超临界流体)。

[0083] 在一个实施例中采用振动步骤（例如，在填充粉末共混物之后但是在加热或熔融步骤之前添加该步骤，以从粉末共混物除去空气）。在一个实施例中，添加频率为约 1Hz 至约 50KHz 的振动，峰到峰的振幅为 1 微米至 5mm，以让可流动的粉末共混物沉积进冲模台板的腔（“成形腔”）中。

[0084] 在一个实施例中，如图 1A-1F 中所示，将定量体积的粉末共混物 4 填充进 Teflon®（或类似电和 RF 能量绝缘的材料如陶瓷或 UHMW 塑料）冲模台板 2 中。冲模台板 2 具有成形腔 5，该成形腔具有内壁 6、冲模台板 2 的上表面上的上开口 7（其允许粉末共混物 4 和上成形工具 1 移动进入成形腔 5 中）和冲模台板 2 的相对表面上的下开口 8（其允许共混物 4 和下形成模具 3 移动进入成形腔 5 中）。粉末共混物 4 可从送料器（未示出）重力送料或机械送料。将金属导电性下成形工具 3 插入冲模台板以使粉末共混物 4 保持在冲模台板 2 内。类似的金属导电性上成形工具 1 定位在冲模台板 2 之上，如图 1B 所示。然后使成形工具 1 和 3、冲模台板 2 和粉末共混物 4 移至如图 1C 所示的压实和 RF 加热工位以形成口香糖坯 4a。

[0085] 该加热工位由 RF 发生器 7 构成，该发生器产生必要的高压、高频能量。发生器 7 电连接至可移动的上 RF 电极板 8 和可移动的下 RF 电极板 6。如图 1C 所示，在该位置，通过上 RF 电极板 8 和下电极板 6 施加的压力将粉末共混物 4 在上成形工具 1 和下成形工具 3 之间压实以形成口香糖坯 4a。然后使口香糖坯 4a 暴露于来自 RF 发生器 7 的 RF 能量，其加热口香糖坯 4a 内的胶基。切断 RF 能量后，口香糖坯 4a 冷却而形成口香糖 4b。在一个实施例中，如图 1D 所示，上成形工具 1 将口香糖 4b 从冲模台板 2 推进泡罩 8 中，该泡罩用于包装口香糖 4b。在一个备选的实施例中，如图 1E 所示，下成形工具 3 将口香糖 4b 从冲模台板 2 推出并通过静止的“引离”棒（未示出）引导至弹出斜槽。图 1F 示出了成形工具 1 和 4、冲模台板 2 和口香糖 4b 的三维视图。

[0086] 在图 2A-2H 中，示出了其中制备多层口香糖的本发明的备选实施例。首先，如图 2A 所示将粉末共混物 10 充填进冲模台板 2 中。如图 2B 所示通过上成形工具 1 填压粉末共混物 10 或使其下移进冲模台板 2 中以形成口香糖坯 10a。然后，将粉末共混物 11 填充在口香糖坯 10a 的顶部。然后使成形工具 1 和 3、冲模台板 2、口香糖坯 10a 和粉末共混物 11 移至如图 2E 所示的压实和 RF 加热工位。如上面图 1C 所述完成 RF 加热以产生如图 2F 和 2G 中所示的多层口香糖 12。虽然在该附图中示出了双层口香糖，但可通过添加另外的粉末共混物至冲模台板 2 来产生另外的多个层。

[0087] 图 3A-3G 示出了本发明的另一个实施例，其中如图 3A-3D 所示预制插入物 30 和 31 被插入口香糖坯 20a 中。然后将成形工具 1 和 3、冲模台板 2、口香糖坯 20 和预制插入物 30 和 31 移至如图 3E 中所示的压实和 RF 加热工位。如上面图 1C 所述完成 RF 加热以产生图 2F 和 2G 中所示的多组分口香糖 40。

[0088] 图 4A 和 4B 示出了旋转转位机器 195 的两个视图，其设计用于产生大量的口香糖。本发明的该实施例由具有各有十六个腔的四组冲模台板 175 的转位台 170、粉末送料器 100、RF 发生器 150、机器机架 140、移动 RF 电极组件 120 和 130、下成形工具组件 110、上成形工具组件 210、口香糖弹出工位 160、转位器驱动系统 180、泡罩包装幅材 190 和泡罩封盖材料卷 191 构成。

[0089] 图 5A 为处于停留位置的设备的顶视图。图 5B 为在转位台 170 以方向“A”在工位

之间旋转时该设备的俯视图。图 6A 示出了穿过处于制造周期的起始位置的下成形工具组件 110 的截面图。下成形工具 111 (其由导电性金属材料如黄铜或不锈钢制成) 保持在保持器板 112 (例如, 由铝或刚制成) 中。加热块 117 附接至保持器板 112, 并含有流体通道 117b。加热 (或任选地, 冷却) 流体通过连接至形成供应和返回线路的柔性软管 119a 和 119b 而循环通过加热块 117。加热还可通过筒式电加热器或其他合适的装置 (未示出) 来完成。附连至保持器板的是凸轮从动件 114 和线性轴承 113。导轨 116 固定至转位台 170。保持器板和成形工具 111 是可根据凸轮从动件 114 在其上滚转的筒型凸轮 115 的轮廓上下移动的。也示出的是冲模台板 171, 其由电和 RF 能量绝缘材料如特氟隆、UHMW 或陶瓷制成。这是有必要的以当在后续步骤中导电成形工具定位在 RF 电场中时防止短路。在所述工艺的这一阶段成形腔 171a 示出为空。

[0090] 图 6B 绘出了穿过该设备的粉末送料器工位 100 的截面。在该工位粉末状粉末共混物 101 被重力送料进冲模台板 171 中。以方向“B”上下调节可移动的凸轮区段 118 以通过改变下成形工具 111 深入冲模台板 171 的量来改变成形腔 171a 的体积。这种可调体积特征使得能针对所需的口香糖重量来选取精确剂量的粉末状粉末共混物。当该机器转出粉末送料工位时, 送料器 102 的边缘擦过冲模台板 171 以产生相对于冲模台板 171 的表面的水平粉末表面。

[0091] 图 7 为穿过该设备的 RF 工位的截面图。在这里象征性地绘出了 RF 发生器 150。在一个实施例中, RF 发生器 150 的构造为自由转动振荡器系统。其通常由功率真空管 (如三极管)、连接阴极和板极 (阳极) 的在 1000 伏特至 8000 伏特之间的 DC 电压源。谐振电路用于将正弦波信号施加于控制栅极和电极, 从而产生必要的频率 (通常为 13.56MHz 或 27.12MHz) 和高压场。这种 RF 发生器 150 的一个例子是 COSMOS Model C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY)。在另一个实施例中, RF 能量可通过 50 欧姆系统提供, 该系统由波形发生器构成, 该发生器将射频信号馈送至功率放大器, 该功率放大器通过阻抗匹配网络连接至电极和装载物。

[0092] 在图 7 中, 示出了可以方向“D”移动的下可移动 RF 电极 121。其呈现为处于其下位。线性运动通过线性致动器产生, 该线性致动器通常为诸如气缸或伺服马达之类的设计。图 7 中绘出了两个气缸。气缸体 141 和 142 施加压力给导杆 144 和 143。移动台板 132 和 122 连接至该导杆并为电极板 131 和 121 提供电绝缘台座。RF 发生器 150 通过金属线 185 和 184 连接至电极板 131 和 121。可以方向“C”移动的可移动上 RF 电极组件 130 以其上位示出。上成形工具 133、保持器板 134 和加热块 135 全部附接至可移动 RF 电极板 131 上, 并从而与其一起上下移动。粉末共混物 101 处于冲模台板 171 内。

[0093] 图 8 为穿过同一 RF 工位的截面, 但示出 RF 电极 131 和 121 施压于各自的成形工具组件 133 和 111 以既压实粉末共混物 101 又施加 RF 能量给粉末共混物 101 从而产生口香糖产品 101a。在停止施加 RF 能量后, 回缩可移动 RF 电极板, 将转位板 170、冲模台板 171 和下成形工具组件 110 转位至下一工位。

[0094] 图 9 为穿过口香糖弹出工位 160 的截面图。顶出销 161 附接至可移动板 162 (可以“E”方向移动), 该可移动板通过致动器组件 163 (例如, 其可为线性伺服马达或气缸或其他合适的致动器) 致动。致动器杆 166 连接至可移动板 162。线性轴承 164 和导杆 165 为致动器板 162 提供刚度和支持并防止由来自作用于致动器 163 的弹出力所产生的破坏性边

缘荷载 (side load)。泡罩包装 190 示出为处于冲模台板 171 之下。

[0095] 图 10 为在顶出销 161 已推动成品口香糖 101a 穿过冲模台板 171 后的同一组件的截面。这种直接将口香糖置于泡罩中有助于防止在使用典型的装置如送料器时或通过将口香糖倾倒进输送滚筒中时可能发生的破损。

[0096] 在一个实施例中,在添加可流动粉末共混物之前将润滑剂添加至成形腔。该润滑剂可以是液体或固体。合适的润滑剂包括但是不限于:固体润滑剂,如硬脂酸镁、淀粉、硬脂酸钙、硬脂酸铝和硬脂酸;或液体润滑剂,例如但是不限于西甲硅油、卵磷脂、植物油、橄榄油或矿物油。在某些实施例中,以口香糖的重量计润滑剂以小于 5%,例如小于 2%,例如小于 0.5% 的百分比添加。在某些实施例中,疏水性润滑剂的存在会不利地损害口香糖的崩解或溶出特性。在一个实施例中,口香糖基本上不含疏水性润滑剂。疏水性润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂酸铝。

[0097] 射频加热口香糖坯而形成口香糖

[0098] 射频加热通常指用频率为约 1MHz 至约 100MHz 的电磁场加热。在本发明的一个实施例中,RF 能量在频率为约 1MHz 至约 100MHz (例如约 5MHz 至 50MHz,如约 10MHz 至约 30MHz) 的范围内。使用 RF 能量来加热胶基。压实程度、胶基的类型和量以及所用的 RF 能量的量可决定口香糖的硬度和 / 或类型。

[0099] RF 能量发生器是本领域所熟知的。合适的 RF 发生器的例子包括但不限于 COSMOS Model C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY)。

[0100] 在一个实施例中,上成形工具和下成形工具起到电极的作用(例如,它们可操作地关联 RF 能量源),RF 能量可通过其递送给口香糖坯。在一个实施例中,在至少一个 RF 电极(例如,成形工具)和口香糖坯之间存在直接接触。在另一个实施例中,在任何 RF 电极(例如,成形工具)和口香糖坯之间没有接触。在一个实施例中,当添加 RF 能量时 RF 电极与口香糖坯的表面直接接触。在另一个实施例中,在添加 RF 能量期间 RF 电极不接触(例如,距口香糖坯的表面约 1mm 至约 1cm)。

[0101] 在一个实施例中,在口香糖坯形成的同时递送 RF 能量。在一个实施例中,一旦口香糖坯形成即递送 RF 能量。在一个实施例中,在已将口香糖坯从冲模移出后递送 RF 能量。

[0102] 在一个实施例中,施加 RF 能量持续足够的时间以软化和熔融基本上全部(例如,至少 90%,如至少 95%,如全部)的口香糖坯内的胶基。在一个实施例中,施加 RF 能量持续足够的时间以软化和熔融仅口香糖坯内的胶基的一部分(例如少于 75%,如少于 50%,如少于 25%),例如仅施加于口香糖坯的一部分,如口香糖坯的外部。

[0103] 在本发明的备选实施例中,成形工具可被构造用于实现局部加热效果并且还可被构造用于定形在所述模具上产生的电场。图 11A 示出了一个这种构造。RF 发生器 200 连接至 RF 电极板 201 和 202。成形工具 205 和 204 由导电材料构造并且它们具有由电和 RF 能量绝缘性材料如陶瓷、Teflon®、聚乙烯或高密度聚乙烯制成的附接物 207 和 208。冲模台板 203 也由电和 RF 能量绝缘性材料构造。该构造在传导性成形工具之间产生较大距离而弱化电场,该电场有利于产生薄的口香糖而无电弧形成的风险,电弧形成将会损坏产品和工具。图 11B 绘出了相似的构造,但带有各自具有容纳有插入物 213 和 212 的凹槽的成形工具 210 和 211,所述插入物由电和 RF 能量绝缘性材料制成。该几何形状将会产生在插入物 213 和 212 所处区域发热较少的口香糖,因为电场由于 211 和 210 的传导性部分之间

的距离较大而较弱。图 11C 类似于图 11B, 仅几何形状相反使得由该构造形成的口香糖将在中心具有较大热效应, 因为插入物 216 和 217 处于各自成形工具 214 和 215 的周边。图 11D 绘出了另一个实施例, 其中冲模台板由导电性组件 221 和电绝缘组件 222 构造, 电绝缘组件 222 由电和 RF 能量绝缘性材料制成。成形工具 219 和 218 是导电的, 但成形工具 218 还包括在上成形工具 218 的接触口香糖坯 206 的表面周围的第二电绝缘组件 220。该构造产生电场和相关的冲模台板的传导性部分优先的加热区。

[0104] 图 12A 类似于图 11D, 不同的是在该实施例中冲模台板 233 完全由导电材料构造。图 12B 和 12C 绘出了两个实施例, 其中冲模台板包括各自的中心部分 245 和 254, 所述中心部分为导电的, 并且各自的外部部分 244/246 和 252/253 由电和 RF 能量绝缘性材料制成。图 12B 还包括在下成形工具 219 的表面周围的绝缘组件 220。图 12D 是另一实施例, 其中成形工具 263 和 262 由电和 RF 能量绝缘性材料制成。冲模台板部分 264 和 265 由电和 RF 能量绝缘性材料制成, 但有两个各自的导电部分 267 和 266, 所述导电部分连接至 RF 发生器电路 200。在该构造中, 电场在整个口香糖坯 206 的水平方向上施加。

[0105] 如上所述, 成形工具的导电部分之间的距离对场强和加热效果具有强的影响。为了产生具有均匀加热和纹理的口香糖, 等间距构造的成形工具是所需的。图 13A 和 13B 绘出了这种构造。在该实施例中, 示出了波形成形工具 270 和 273 来在冲模台板 271 内产生具有均一外观的口香糖 272。如尺度“X”所示, 成形工具表面的轮廓是等距的。

[0106] 图 14A 为其中使用不均匀加热来制造口香糖 282 的实施例。在该实施例中, 得到具有硬区域和软区域的口香糖。成形工具 280 和 281 制备为在表面具有突起, 在它们最靠近的地方 (由尺度“Z”示出) 产生高场强 (从而导致较高加热), 在它们更远离的地方 (由尺度“Y”示出) 产生较弱场强 (从而导致较少加热)。

[0107] 在一个实施例中, 为了帮助减少粘性, 使口香糖在成形腔内冷却以使胶基冷却和/或固化。所述冷却可以是被动冷却 (例如, 在室温下) 或主动冷却 (例如, 冷却剂再循环冷却)。当使用冷却剂再循环时, 冷却剂可任选循环通过成形工具 (例如冲头或冲头台板) 内部的通道和/或冲模或冲模台板内部的通道 (例如, 如上面图 6A 和 6B 中所论述的)。在一个实施例中, 该方法使用具有多个冲模腔的冲模台板以及具有多个上下冲头的上和下冲头台板用于同时形成多片口香糖, 其中对所述台板进行主动冷却。

[0108] 在一个实施例中, 有单种粉末共混物形成口香糖坯, 然后用 RF 能量对其加热。在另一个实施例中, 口香糖由至少两种不同的粉末共混物形成, 至少一种粉末共混物为 RF 固化性的并且至少一种配制物不是 RF 固化性的。当以 RF 能量固化时, 这种口香糖坯产生两个或更多个不同的固化区。在一个实施例中, 口香糖坯的外部区域固化, 而该口香糖坯的中间未固化。通过调节 RF 加热的焦点和 RF 电极的形状, 可将递送至口香糖坯的热量集中来在成品口香糖上产生定制的较软或较硬区域。

[0109] 在一个实施例中, 将 RF 能量与第二热源组合, 所述第二热源包括但不限于红外加热、感应加热或对流加热。在一个实施例中, 添加第二热源尤其可用于粉末共混物中存在的第二非 RF 可熔性粘合剂。

[0110] 微波加热口香糖坯以形成口香糖

[0111] 在一个实施例中, 可用微波能量替代射频能量来制造口香糖。微波能量通常指用频率为约 100MHz 至约 300GHz 的电磁场加热。在本发明的一个实施例中, 微波能量在约

500MHz 至约 100GHz (例如, 约 1GHz 至 50GHz, 如约 1GHz 至约 10GHz) 的频率范围内。将该微波能量用于加热口胶基。在这样一个实施例中, 将微波能量源和微波电极用于用来制造剂型的机器中。

#### [0112] 口香糖产品的表面处理

[0113] 在一个实施例中, 进一步用能量 (例如, 对流、红外线或 RF 能量) 处理口香糖坯和 / 或口香糖产品的表面以软化或熔融口香糖产品表面上的材料, 然后使其冷却或允许其冷却以进一步平滑纹理、增强口香糖产品表的光泽度、限制口香糖产品的脆碎度和 / 或提供用于识别的标记。在一个实施例中, 使口香糖产品的表面进一步暴露于红外线能量, 其中这种红外线能量的波长的大部分 (至少 50%, 如至少 90%, 如至少 99%) 为约 0.5 至约 5 微米, 如约 0.8 至约 3.5 微米 (例如, 通过使用滤波器)。在一个实施例中, 该红外线能量源为带有抛物面反射器 (例如用于强化能量) 和除去不需要的频率的滤波器的石英灯。这种红外线能量源的例子包括 SPOT IR4150 (可从 Research, Inc. (Eden Prairie, MN) 商购获得)。

#### [0114] 口香糖产品的包衣

[0115] 在一个实施例中, 口香糖产品还包括至少一个包衣层 (例如, 用以增加酥脆性、增强口味或在存储期间保护该口香糖)。这种包衣的例子包括但不限于糖包衣、膜包衣、压制 / 从压包衣或熔融包衣。

[0116] 对于膜包衣和糖包衣, 可在不同形状的转锅或流化床中将包衣手动置于口香糖产品上或喷于其上。

[0117] 糖衣包衣是多步骤工艺, 可分为如下步骤: (i) 口香糖产品的密封; (ii) 包底衣; (iii) 平滑或上光; (iv) 染色; (v) 打光; 和 (vi) 任选的打印。糖包衣的口香糖具有较平滑的轮廓, 最初核心存留较少可见的边缘。可以进行包底衣, 例如通过将粉末撒在多元醇溶液上或将干粉末施加于多元醇溶液中。还可通过包衣锅包衣技术对口香糖产品进行包衣, 例如使用糖包衣锅或能进行一定程度的自动化的其他更成熟的技术。糖包衣中的糖可以是蔗糖或其他类型的糖, 如糖醇和 / 或人工甜味剂。

[0118] 膜包衣涉及在口香糖产品的周围沉积聚合物薄膜, 通常通过喷涂方法沉积。可将溶液喷至旋转的混合床上。干燥条件使得能移除溶剂以便在每个口香糖产品周围留下包衣材料的薄沉积物。

[0119] 压制包衣涉及将颗粒材料压实在已制备好的芯的周围。

#### [0120] 压实的口香糖坯内的插入物

[0121] 在一个实施例中, 在递送能量前将插入物掺入至压实的口香糖坯中。例子包括固体压制形式或填充有液体组合物的珠。

[0122] 在一个实施例中, 尼古丁化合物和 / 或其他药物活性剂为凝胶珠的形式, 其为液体填充的或半固体填充的。凝胶珠作为粉末共混物的一部分添加。在一个实施例中, 本发明的口香糖产品具有不要求强力压实步骤的附加优点, 从而允许使用液体或半固体填充的粒子或珠, 因为它们在低压压实步骤后将不会破裂。这些珠壁可含有胶凝物质如: 明胶; 结冷胶; 黄原胶; 琼脂; 刺槐豆胶; 角叉菜胶; 聚合物或多糖例如但不限于藻酸钠、藻酸钙、羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素和普鲁兰; 聚环氧乙烷; 和淀粉。珠壁还可含有增塑剂如甘油、聚乙二醇、丙二醇、甘油三乙酸酯、柠檬酸三乙酯和柠檬酸三丁酯。药物活性剂可溶解、悬浮



或分散于填料材料中,所述填料材料为例如但不限于高果糖玉米糖浆、糖、甘油、聚乙二醇、丙二醇或油,所述油为例如但不限于植物油、橄榄油或矿物油。

[0123] 在一个实施例中,插入物基本上无 RF 吸收成分,在该情形中施加 RF 能量导致插入物本身没有显著加热。在其它实施例中,插入物含有多种成分并在暴露于 RF 能量后被加热,因而这种插入物可用于熔融 / 软化胶基。

#### [0124] 多层式口香糖

[0125] 在某些实施例中,口香糖包括至少两个层,例如,具有不同类型和 / 或浓度的胶基和 / 或其他成分或不同浓度的药物活性剂的至少两个层。这样一个实施例在图 2A-2D 中示出。在一个实施例中,口香糖为双层形式;其中第一层为口香糖形式,第二层为口腔崩解剂形式。

[0126] 在一个实施例中,第一层为口香糖形式,第二层为锭剂形式。在一个实施例中,构成锭剂层的粉末共混物含有至少一种无定形碳水化合物聚合物。所谓“无定形碳水化合物聚合物”其意指的是具有多个碳水化合物单体的分子,其中这种分子具有低于 20%,如低于 10%,如低于 5% 的结晶度。无定形碳水化合物聚合物的例子包括但不限于氢化淀粉水解产物、聚葡萄糖和低聚糖。低聚糖的例子包括但不限于低聚果糖、低聚半乳糖、低聚麦芽糖、菊粉和低聚异麦芽糖。在一个实施例中,无定形碳水化合物聚合物在用于制备锭剂层的粉末共混物中的量为约 50 重量%至约 99.9 重量%,如约 80 重量%至约 95 重量%。在一个实施例中,粉末共混物 / 锭剂坯 / 锭剂产品含有低于约 20 重量%的晶体材料,如低于 10%,如低于 5%,如不含。在一个实施例中,用于制备锭剂层的粉末共混物基本上不含异麦芽酮糖醇。在一个实施例中,锭剂形式层不含对 RF 起反应的材料。

[0127] 在一个实施例中,首先将锭剂形式层或口腔崩解剂形式层压制为层,然后将粉末共混物添加至压制的锭剂层或压制的口腔崩解剂层并利用 RF 能量给整个形式施加能量。在一个实施例中,锭剂层或口腔崩解剂层包含至少一种对 RF 加热起反应的材料,如可 RF 加热的可溶性粘合剂或可 RF 加热的糖或糖醇。可 RF 加热的糖包括但不限于聚葡萄糖和聚果糖。在一个实施例中,将锭剂粉末共混物或口腔崩解剂共混物添加至冲模,然后将粉末共混物添加至该冲模,并利用 RF 能量给整个形式施加能量。在本发明的另一种形式中,反转将粉末共混物和锭剂粉末共混物或口腔崩解剂粉末共混物添加进 RF 设备中的顺序。

#### [0128] 口香糖产品的用途

[0129] 在一个实施例中,口香糖产品不含有尼古丁化合物或药物活性剂,而是为仅用于使用者咀嚼享受的非含药口香糖。在一个实施例中,本发明描述了治疗疾病的方法,该方法包括经口施用上述口香糖产品,其中所述口香糖产品包含可有效治疗所述疾病的一定量的尼古丁化合物和 / 或药物活性剂。此类疾病的例子包括但不限于:疼痛(如头痛、偏头痛、咽喉痛、绞痛、背痛和肌痛)、发烧、炎症、上呼吸道障碍(如咳嗽和充血)、感染(如细菌和病毒感染)、抑郁症、糖尿病、肥胖症、心血管障碍(如高胆固醇、高三甘油酯和高血压)、胃肠障碍(如恶心、痢疾、过敏性肠综合征和气胀)、睡眠障碍、骨质疏松和尼古丁和 / 或烟草依赖。

[0130] 在此实施例中,“单位剂量”通常附有给药说明,该说明指导患者根据例如该患者的年龄或体重服用一定量的药物活性剂,该量可以是多个该单位剂量。通常,单位剂量体积

将含有对最小的患者而言在治疗上有有效的量的药物活性剂。例如,合适的单位剂量体积可包括一片口香糖产品。

[0131] 实例

[0132] 本发明的具体实施例通过以下实例来展示。本发明并不受限于这些实例中所示出的具体限制。

[0133] 实例 1:安慰剂口香糖产品的制备

[0134] 表 1 的粉末共混物制备如下。将着色剂、风味剂、乙酰舒泛钾和三氯蔗糖手动通过 50 目筛网。将上述混合物和其余的材料添加至塑料瓶,颠倒混合大约三分钟,然后倒出。然后将该粉末共混物单独定量至具有直径 1/2 英寸的腔的电绝缘特氟隆冲模台板中。将 1mm 厚的特氟隆圆盘置于粉末共混物和金属成形工具之间以帮助防止形成弧。然后以约 60psi 的压力将该粉末共混物在上下金属成形工具之间填压。然后将该成形工具、冲模台板和口香糖坯置于上 RF 电极和下 RF 电极之间,所述电极由使用 COSMOS Model C10X16G4 (Cosmos Electronic Machine Corporation, Farmingdale, NY) RF 发生器的 RF 加热单元供给能量,该 RF 发生器输出功率为 4KW、频率为 27MHz,并且将真空电容器设定为 140。用温度为 57°C 的循环水加热该成形工具。使上 RF 电极与上成形工具接触,下 RF 电极与下成形工具接触。给 RF 加热单元供电 2-5 秒。然后用下成形工具将所得的口香糖产品从冲模台板弹出。

[0135] 表 1

[0136]

<u>材料</u>	<u>克 / 批</u>	<u>毫克 / 口香糖</u>	<u>重量 %</u>
HiG PWD-03 胶基 <sup>1</sup>	97.01	970.05	97.01
蓝色淀着色剂	0.02	0.20	0.02
香草 - 薄荷风味剂	1.00	10.00	1.00
胡椒薄荷风味剂	0.50	5.00	0.50
无水碳酸氢钠	0.50	5.00	0.50
乙酰舒泛钾	0.20	2.00	0.20
三氯蔗糖粉末	0.40	4.00	0.40
无定形硅石	0.38	3.75	0.38
总计	100.0	1000.00	100.0

[0137] 1:可从 Cafosa Corporation (Barcelona, Spain) 商购获得 (包含胶基、异麦芽酮糖醇、山梨醇和防结块剂)。

[0138] 实例 2a:包衣掩味右美沙芬的制备

[0139] 第 I 部分:分层活性成分的制备

[0140] 制备含有如下成分的水溶液:(i) 20% 氢溴酸右美沙芬;(ii) 1% 聚乙烯吡咯烷酮

(K29/32 级) ;和 (iii)79%纯化水。然后将 1.96kg 微晶纤维素 (Avicel PH 200 级, 可从 FMC Corporation 商购获得) 装入配有转子 (切喷) 附件的流化床包衣机 (Glatt GPCG 5/9 型)。将微晶纤维素在 36°C 下以空气流进行流化处理, 将上述水溶液以 80g/ 分钟的速率喷出直至以分层粒子的重量计, 微晶纤维素含有大约 40 重量%的氢溴酸右美沙芬。

[0141] 第 II 部分:包衣活性成分的制备

[0142] 在丙酮以约 12% 固形物的水平制备含有醋酸纤维素 398-10 (可从 Eastman Chemical 商购获得) 和碱性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物 (EudragitE-100, 可从 Rohm Pharma 商购获得) 的包衣溶液 (总溶液重量等于 10.7kg), 醋酸纤维素: Eudragit 比例为 80 : 20。

[0143] 将 3.0kg 的一部分上面第 I 部分中制备的粒子装入转子流化床包衣设备 (Glatt GPCG 5/9 型) 中。将该药物分层粒子在 36°C 下流化, 将聚合物溶液以 40g/ 分钟的速率喷出直至药物粒子含有大约 20 重量%的聚合物包衣。

[0144] 实例 2b:含有包衣右美沙芬的口香糖产品的制备

[0145] 表 2 的粉末共混物制备如下。将着色剂、风味剂、乙酰舒泛钾和三氯蔗糖手动通过 50 目筛网。将上述混合物和包括包衣右美沙芬在内的其余材料添加至塑料瓶中, 颠倒混合大约三分钟, 然后倒出。然后将该粉末共混物置于成形腔中, 填压, 并如实例 1 中所述用 RF 能量活化以形成口香糖, 然后从冲模台板移出。

[0146] 表 2

[0147]

材料	克 / 批	毫克 / 口香糖	重量%
HiG PWD-03 胶基	87.96	879.65	87.96
包衣右美沙芬 (32%)	9.04	90.40	9.04
蓝色淀着色剂	0.02	0.20	0.02
香草 - 薄荷风味剂	1.00	10.00	1.00
胡椒薄荷风味剂	0.50	5.00	0.50
无水碳酸氢钠	0.50	5.00	0.50
乙酰舒泛钾	0.20	2.00	0.20
三氯蔗糖粉末	0.40	4.00	0.40
无定形硅石	0.38	3.75	0.38
总计	100.0	1000.00	100.0

[0148] 实例 3:含有二水合重酒石酸尼古丁的口香糖产品的制备

[0149] 表 3 的粉末共混物制备如下。将着色剂、风味剂、乙酰舒泛钾和三氯蔗糖手动通过

50 目筛网。将上述混合物和包括二水合重酒石酸尼古丁和 L- 精氨酸在内的其余材料添加至塑料瓶中, 颠倒混合大约三分钟, 然后倒出。然后将该粉末共混物置于成形腔中, 填压, 并如实例 1 中所述用 RF 能量活化以形成口香糖, 然后从冲模台板移出。

[0150] 表 3

[0151]

材料	克 / 批	毫克 / 口香糖	重量%
HiG PWD-03 胶基	92.63	926.3	92.63
二水合重酒石酸尼古丁 (32.55% 尼古丁)	0.615	6.15*	0.615
蓝色淀着色剂	0.02	0.2	0.02
香草 - 薄荷风味剂	1	10	1
薄荷油风味剂	0.5	5	0.5
L- 精氨酸	4.26	42.6	4.26
乙酰舒泛钾	0.2	2	0.2
三氯蔗糖粉末	0.4	4	0.4
无定形硅石	0.375	3.75	0.375
总计	100	1000	100

[0152]

[0153] \* 相当于 2.0mg 剂量的尼古丁

[0154] 实例 4: 含有尼古丁树脂复合物的口香糖产品的制备

[0155] 表 4 的粉末共混物制备如下。将着色剂、风味剂、乙酰舒泛钾和三氯蔗糖手动通过 50 目筛网。将上述混合物和包括尼古丁树脂复合物和氨基丁三醇在内的其余材料添加至塑料瓶中, 颠倒混合大约三分钟, 然后倒出。然后如实例 1 中所示将该粉末共混物单独定量加料进电绝缘特氟隆冲模台板中并加热。然后用下成形工具将所得的口香糖产品从冲模台板弹出。

[0156] 表 4

[0157]

材料	克 / 批	毫克 / 口香糖	重量%
HiG PWD-03 胶基	92.72	927.2	92.72
尼古丁树脂复合物 (20% 尼古丁) <sup>1</sup>	1	10	1
氨基丁三醇	3.3	33	3.3

香草 - 薄荷风味剂	1	10	1
胡椒薄荷风味剂	0.5	5	0.5
无水碳酸氢钠	0.5	5	0.5
乙酰舒泛钾	0.2	2	0.2
三氯蔗糖粉末	0.4	4	0.4
无定形硅石	0.38	3.8	0.38
总计	100	1000	100

[0158] <sup>1</sup> 可从 Microbrand, Coleraine, Co (Londonderry, Northern Ireland) 商购获得的尼古丁香糖 (Nicotine Polacrilex Resin)

[0159] 实例 5: 双层口香糖产品的制备

[0160] 表 5a 的粉末共混物制备如下 (“口香糖粉末共混物”)。将着色剂、风味剂、乙酰舒泛钾和三氯蔗糖手动通过 50 目筛网。将上述混合物和包括尼古丁树脂复合物和碳酸氢钠以及碳酸钠在内的其余材料添加至塑料瓶, 颠倒混合大约三分钟, 然后倒出。

[0161] 表 5a

[0162]

<u>材料</u>	<u>克 / 批</u>	<u>毫克 / 口香糖</u>	<u>重量%</u>
HiG PWD-03 胶基	97.61	976.10	97.61
尼古丁树脂复合物 (20% 尼古丁)	1.00	10.00	1.00
碳酸氢钠 USP	0.25	2.50	0.25
无水碳酸钠	0.50	5.00	0.50
D&C 红色淀 #7 着色剂	0.04	0.40	0.04
乙酰舒泛钾	0.20	2.00	0.20
三氯蔗糖粉末	0.40	4.00	0.40
总计	100.0	1000.00	100.0

[0163] 表 5b 的粉末共混物 (“异麦芽酮糖醇粉末共混物”) 制备如下: 将 Galen IQ、肉桂、三氯蔗糖和硬脂酰富马酸钠添加进塑料瓶中并颠倒混合大约 3 分钟, 然后倒出。

[0164] 表 5b

[0165]

材料	克/批	毫克/口香糖	重量%
Galen IQ 720 可直接压缩的异麦芽酮糖醇 <sup>1</sup>	89.30	267.90	89.30
喷雾干燥的肉桂风味剂	10.00	30.00	10.00
三氯蔗糖	0.20	0.60	0.20
硬脂酰富马酸钠	0.50	1.50	0.50
总计	100.0	300.00	100.0

[0166] 1:可从 BENE0-Palatinit GmbH Corporation (Manheim, Germany) 商购获得

[0167] 将 300mg 异麦芽酮糖醇粉末共混物添加至冲模并以大约 5kP 压制。然后将 1000mg 口香糖粉末共混物添加至冲模内的压实的异麦芽酮糖醇层,压实,并如实例 1 中所示用 RF 能量活化 90 秒以将异麦芽酮糖醇层和口香糖共混物烧结成一体化的双层剂型。然后将该双层口香糖产品从冲模弹出。

[0168] 实例 6:含有尼古丁树脂复合物且胶基含量为 50%的口香糖产品的制备

[0169] 表 6 的粉末共混物制备如下。将异麦芽酮糖醇、无水碳酸钠、碳酸氢钠、乙酰舒泛钾、三氯蔗糖、粉末形式的风味剂以及氧化镁过筛并与尼古丁树脂一起加载至粉末混合机中。然后将这些原材料混合在一起以形成粉末预混物。将胶基与无定形硅石一起研磨,并通过 1mm 筛网。然后将经研磨的胶基和无定形二氧化硅添加至该粉末预混物并混合而形成所述成分的均匀分布。最后,添加硬脂酸镁并混合数分钟。然后如实例 1 中所示将该粉末共混物单独定量加料进电绝缘特氟隆冲模台板中并加热。然后用下成形工具将所得的口香糖产品从冲模台板弹出。

[0170] 表 6

[0171]

	0mg 单位 配方 (mg)	0.5mg 单位 配方 (mg)	1mg 单位 配方 (mg)	2mg 单位 配方 (mg)	3mg 单位 配方 (mg)	4mg 单位 配方 (mg)
尼古丁树脂复合物 20%	0	2.5	5	10	15	20
口香糖胶基	500	500	500	500	500	500
异麦芽酮糖醇	362	359.5	357	352	347	342
山梨醇	50	50	50	50	50	50
风味剂粉末形式	30	30	30	30	30	30
碳酸氢钠	20	20	15	10	5	-
碳酸钠	10	10	15	20	25	30
硬脂酸镁	15	15	15	15	15	15
氧化镁	5	5	5	5	5	5
乙酰舒泛钾	2	2	2	2	2	2
无定形硅石	5	5	5	5	5	5
三氯蔗糖	1	1	1	1	1	1

[0172] 实例 7:含有尼古丁树脂复合物且胶基含量> 20%的口香糖产品的制备

[0173] 表 7 的粉末共混物制备如下。将口香糖胶基、无水碳酸钠、碳酸氢钠、乙酰舒泛钾、三氯蔗糖和氧化镁过筛并与胶囊包封的风味剂和尼古丁树脂一起加载至粉末混合机中。然后将这些原材料混合在一起以形成成分的均匀分布,最后添加硬脂酸镁并混合数分钟。然后如实例 1 中所示将该粉末共混物单独定量加料进电绝缘特氟隆冲模台板中并加热。然后用下成形工具将所得的口香糖产品从冲模台板弹出。

[0174] 表 7

[0175]

	0mg 单位 配方 (mg)	0.5mg 单位 配方 (mg)	1mg 单位 配方 (mg)	2mg 单位 配方 (mg)	3mg 单位 配方 (mg)	4mg 单位 配方 (mg)
尼古丁树脂复合物 20%	0	2.5	5	10	15	20
压制用口香糖胶基(HiG PWD-03)	905	902.5	900	895	890	885
胶囊封装的风味剂	40	40	40	40	40	40
山梨醇	50	50	50	50	50	50
碳酸氢钠	20	20	15	10	5	-
碳酸钠	10	10	15	20	25	30
硬脂酸镁	15	15	15	15	15	15
氧化镁	5	5	5	5	5	5
乙酰舒泛钾	2	2	2	2	2	2
三氯蔗糖钾	3	3	3	3	3	3

[0176] 实例 8:具有松脆的聚葡萄糖层的双层肉桂口香糖产品的制备

[0177] 表 8a 的粉末共混物制备如下(“口香糖粉末共混物”)。将着色剂、风味剂、乙酰舒泛钾和三氯蔗糖手动通过 50 目筛网。将上述混合物和包括尼古丁树脂复合物和碳酸氢

钠以及碳酸钠在内的其余材料添加至塑料瓶,颠倒混合大约三分钟,然后倒出。

[0178] 表 8a

[0179]

材料	克 / 批	毫克 / 口香糖	重量%
HiG PWD-03 胶基	97.51	975.10	97.51
尼古丁树脂复合物 (20%尼古丁)	1.10	11.00	1.10
碳酸氢钠 USP	0.25	2.50	0.25
无水碳酸钠	0.50	5.00	0.50
D&C 红色淀 #7 着色剂	0.04	0.40	0.04
乙酰舒泛钾	0.20	2.00	0.20
三氯蔗糖粉末	0.40	4.00	0.40
总计	100.0	1000.00	100.0

[0180] 表 8b 的聚葡萄糖粉末共混物制备如下:将聚葡萄糖、肉桂、三氯蔗糖和硬脂酰富马酸钠添加进塑料瓶中并颠倒混合大约 3 分钟,然后倒出。

[0181] 表 8b

[0182]

材料	克 / 批	毫克 / 口香糖	重量%
聚葡萄糖 <sup>1,2</sup>	89.30	267.90	89.30
喷雾干燥的肉桂风味剂	10.00	30.00	10.00
三氯蔗糖	0.20	0.60	0.20
硬脂酰富马酸钠	0.50	1.50	0.50
总计	100.0	300.00	100.0

[0183] 1:可从 Danisco, Denmark 商购获得

[0184] 2:可用氢化淀粉水解产物或玉米淀粉替换聚葡萄糖

[0185] 将 300mg 聚葡萄糖粉末共混物添加至冲模,填压,并任选以大约 5kP 压制。然后,将 1000mg 口香糖粉末共混物添加至冲模内压实的聚葡萄糖层。然后如实例 1 中所示将该粉末共混物单独定量加料进电绝缘特氟隆冲模台板中并加热。然后用下成形工具将所得的口香糖产品从冲模台板弹出。

[0186] 实例 9:具有松脆的聚葡萄糖层的双层薄荷口香糖产品的制备

[0187] 表 9a 的粉末共混物制备如下 (“口香糖粉末共混物”)。将风味剂、乙酰舒泛钾和



三氯蔗糖手动通过 50 目筛网。将上述混合物和包括尼古丁树脂复合物和碳酸氢钠以及碳酸钠在内的其余材料添加至塑料瓶,颠倒混合大约三分钟,然后倒出。

[0188] 表 9a

[0189]

材料	克 / 批	毫克 / 口香糖	重量%
HiG PWD-03 胶基	97.51	975.10	97.51
尼古丁树脂复合物 (20%尼古丁)	1.10	11.00	1.10
碳酸氢钠 USP	0.25	2.50	0.25
无水碳酸钠	0.50	5.00	0.50
薄荷	0.04	0.40	0.04
乙酰舒泛钾	0.20	2.00	0.20
三氯蔗糖粉末	0.40	4.00	0.40
总计	100.0	1000.00	100.0

[0190]

[0191] 表 9b 的聚葡萄糖粉末共混物制备如下:将聚葡萄糖、风味剂、三氯蔗糖和硬脂酰富马酸钠添加进塑料瓶中并颠倒混合大约 3 分钟,然后倒出。

[0192] 表 9b

[0193]

材料	克 / 批	毫克 / 口香糖	重量%
聚葡萄糖	89.30	267.90	89.30
喷雾干燥的薄荷风味剂	10.00	30.00	10.00
三氯蔗糖	0.20	0.60	0.20
硬脂酰富马酸钠	0.50	1.50	0.50
总计	100.0	300.00	100.0

[0194] 将 300mg 聚葡萄糖粉末共混物添加至冲模,填压,并任选以大约 5kP 压制。然后,将 1000mg 口香糖粉末共混物添加至冲模内压实的聚葡萄糖层。然后如实例 1 中所示将该粉末共混物单独定量加料进电绝缘特氟隆冲模台板中并加热。然后用下成形工具将所得的口香糖产品从冲模台板弹出。

[0195] 应当了解,虽然已结合本发明的具体实施方式描述了本发明,但是前述描述旨在说明而非限制由随附权利要求书所限定的本发明的范围。其他方面、优点和修改均在权利

要求书内。

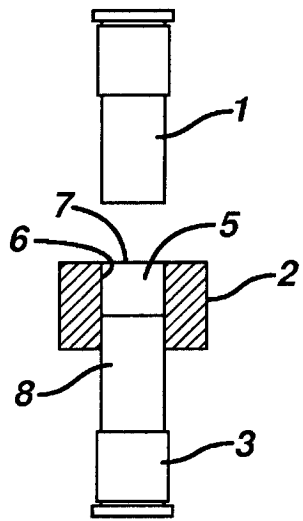


图 1A

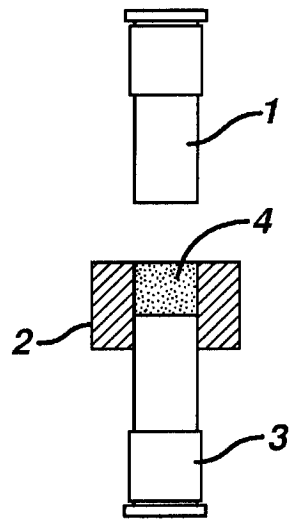


图 1B

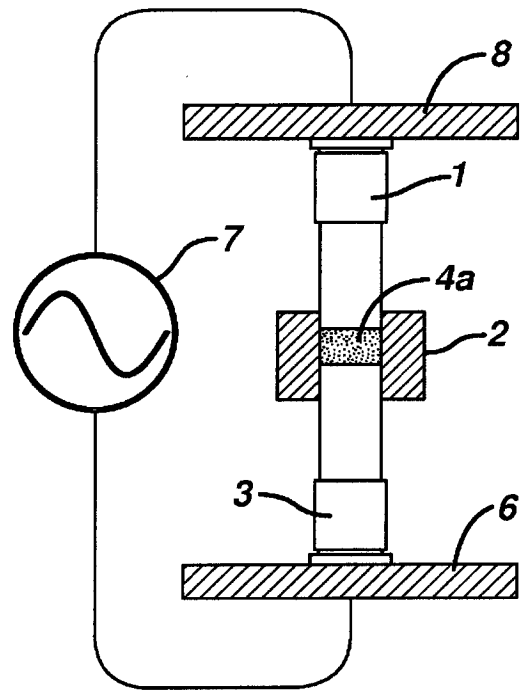


图 1C

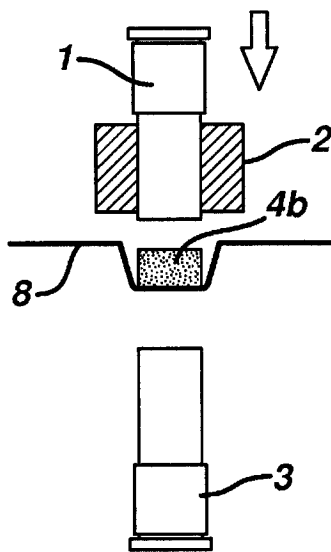


图 1D

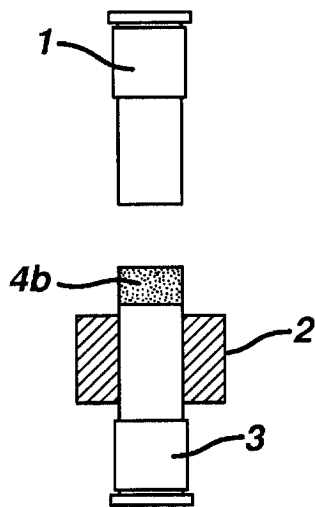


图 1E

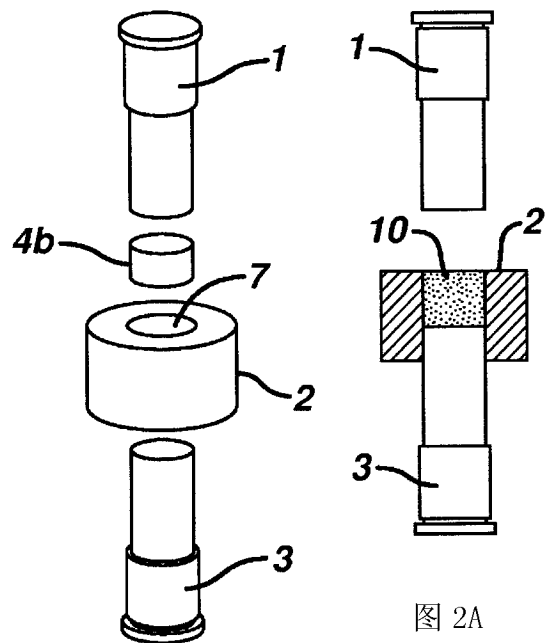


图 1F

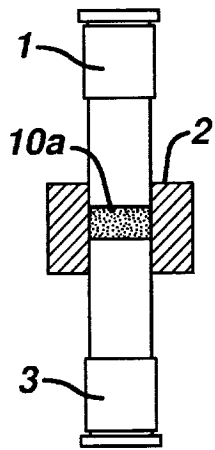


图 2B

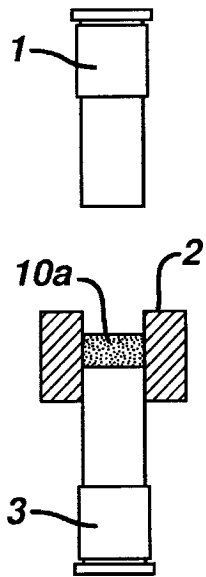


图 2C

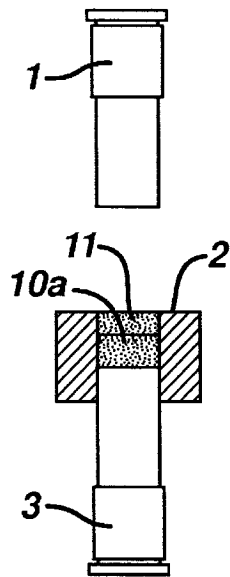


图 2D

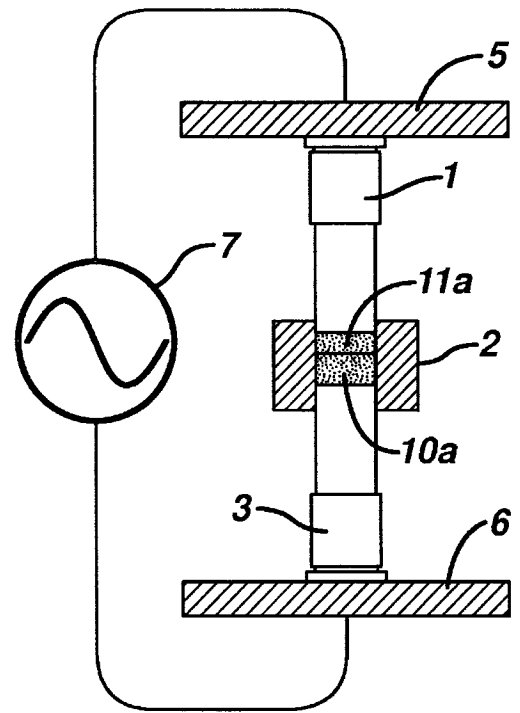


图 2E

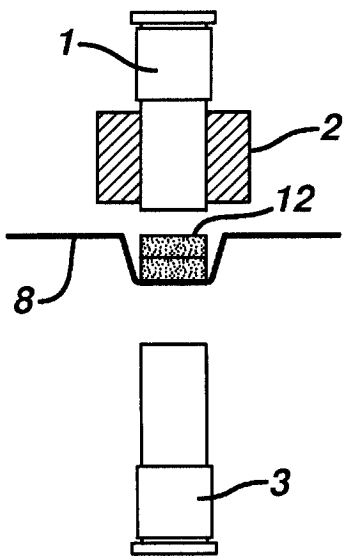


图 2F

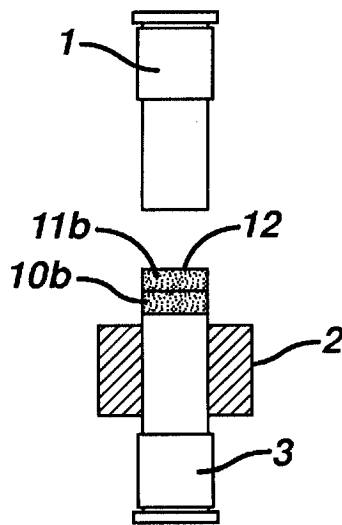


图 2G

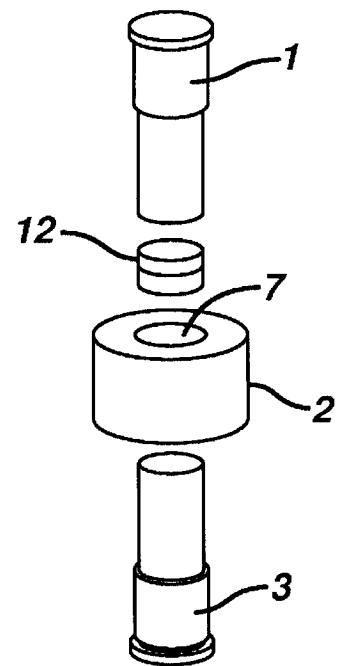


图 2H

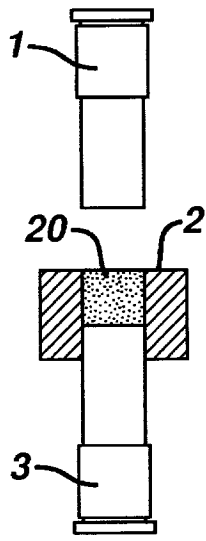


图 3A

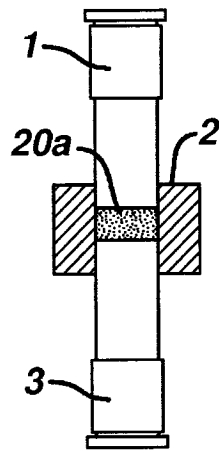


图 3B

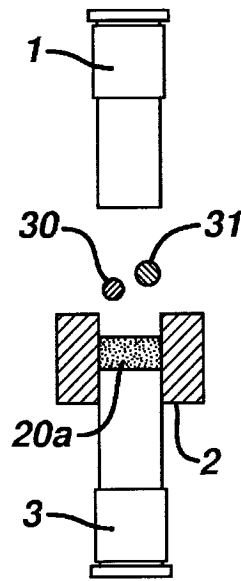


图 3C

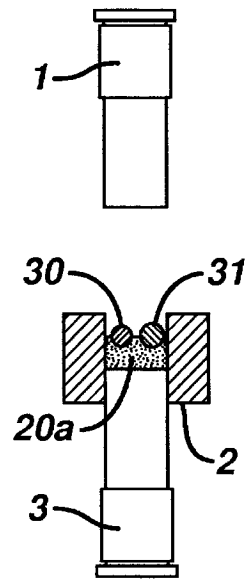


图 3D

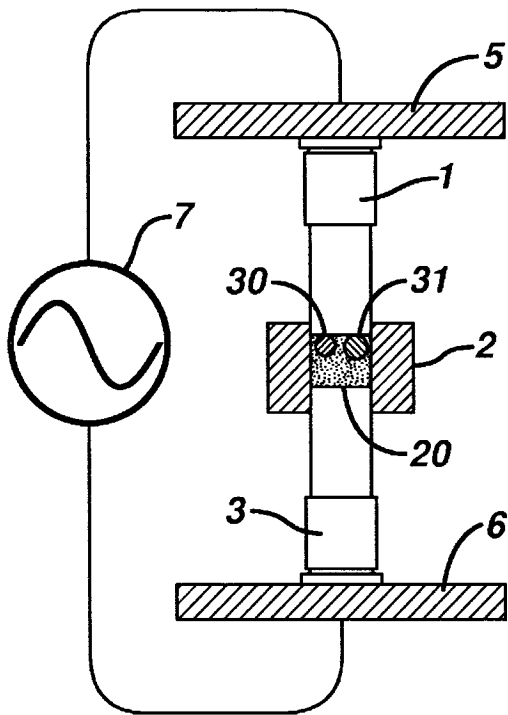


图 3E

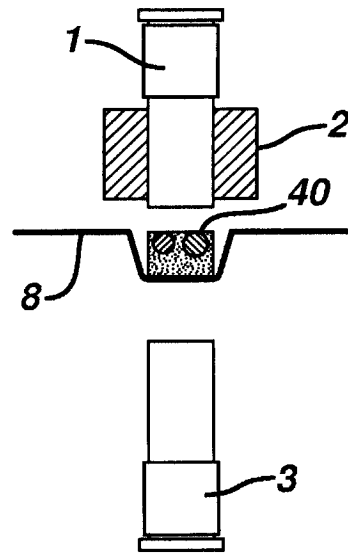


图 3F

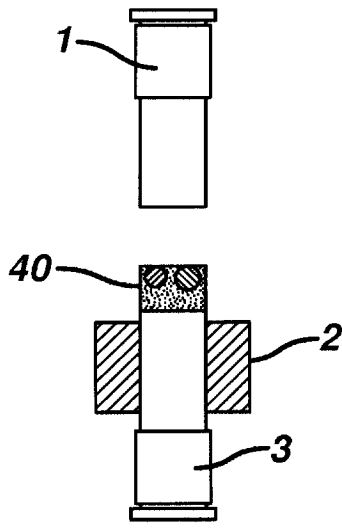


图 3G

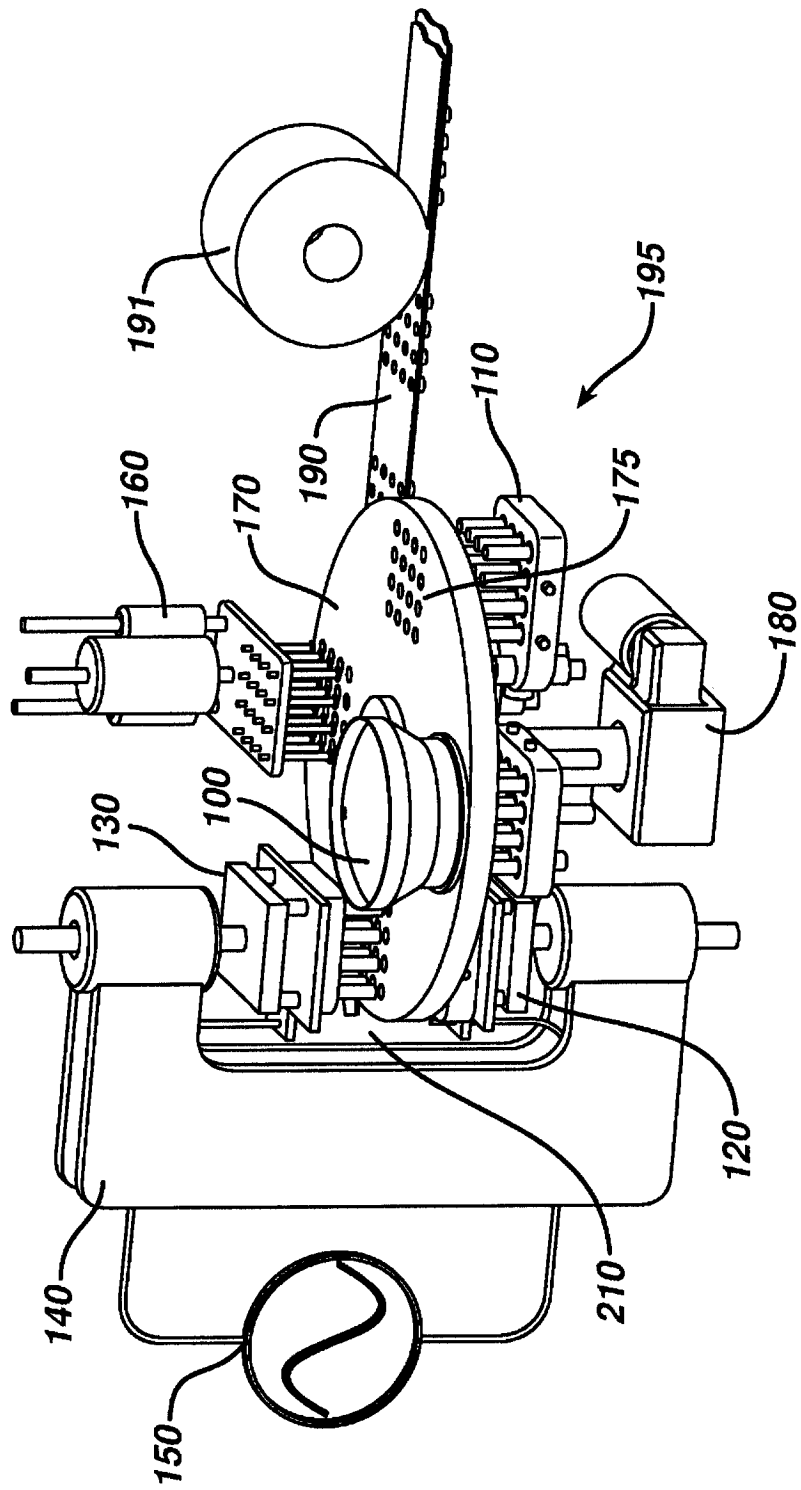


图 4A

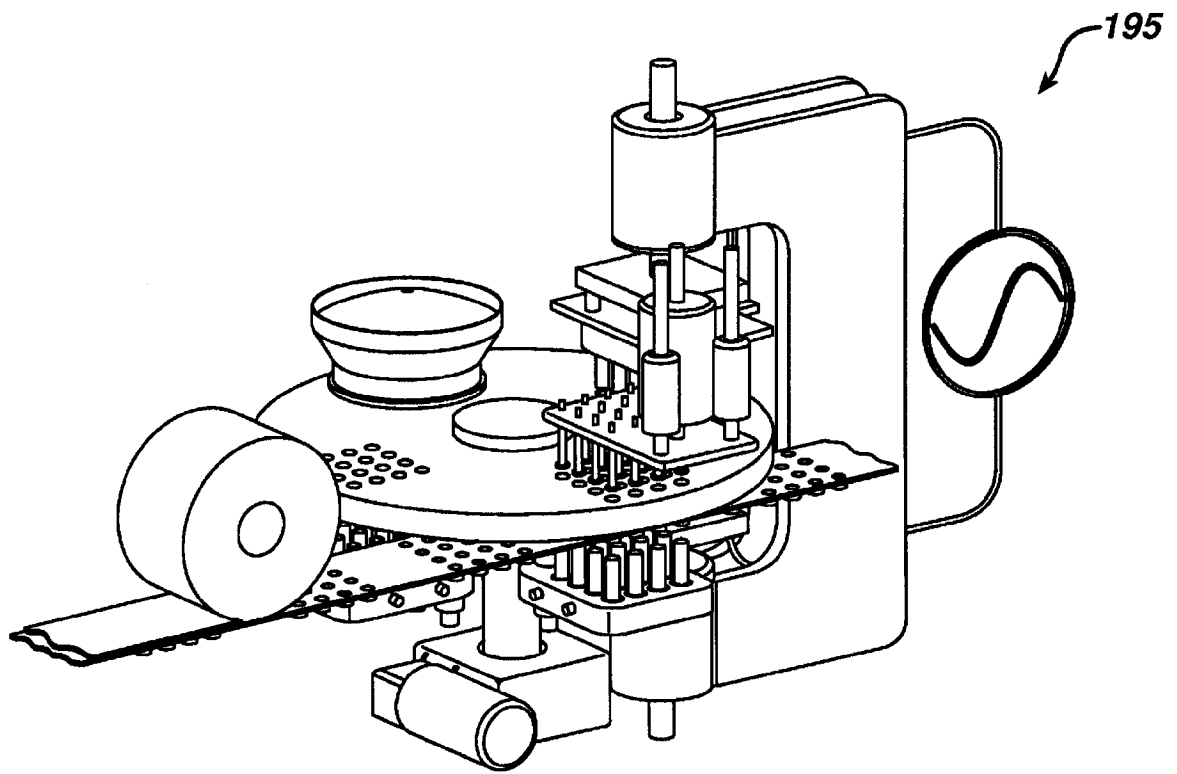


图 4B

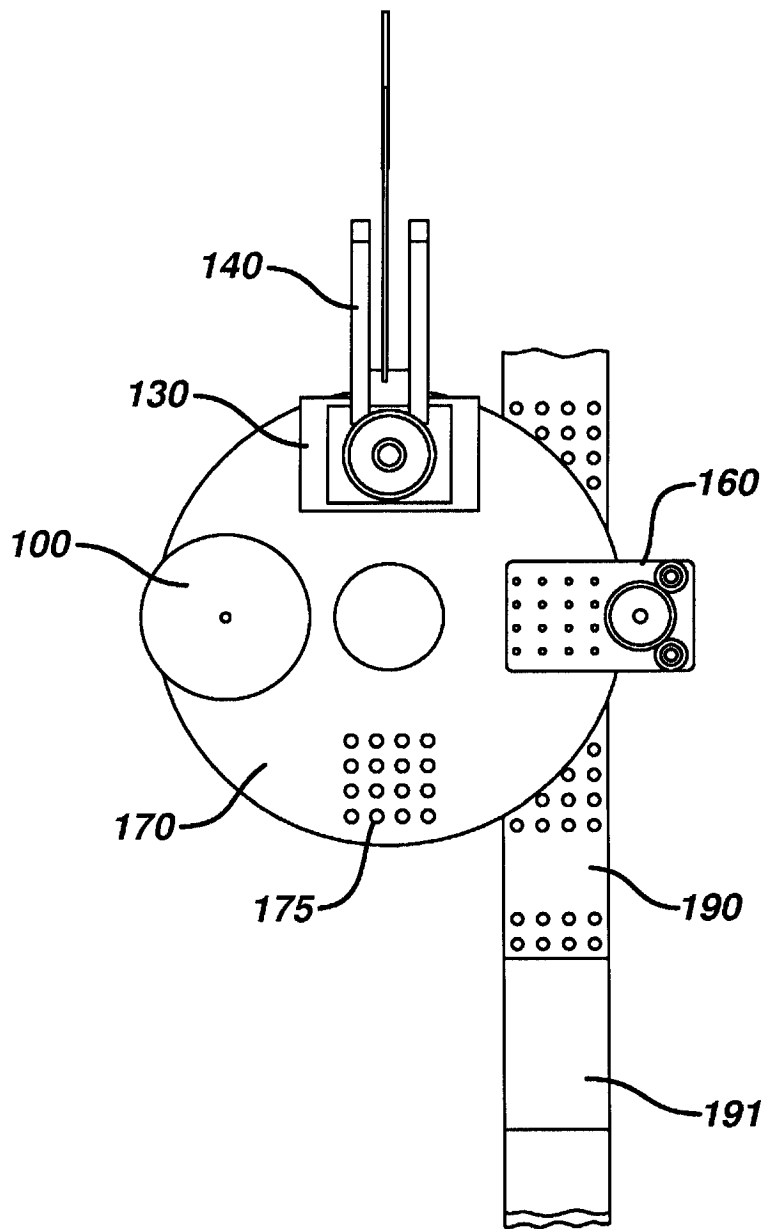


图 5A



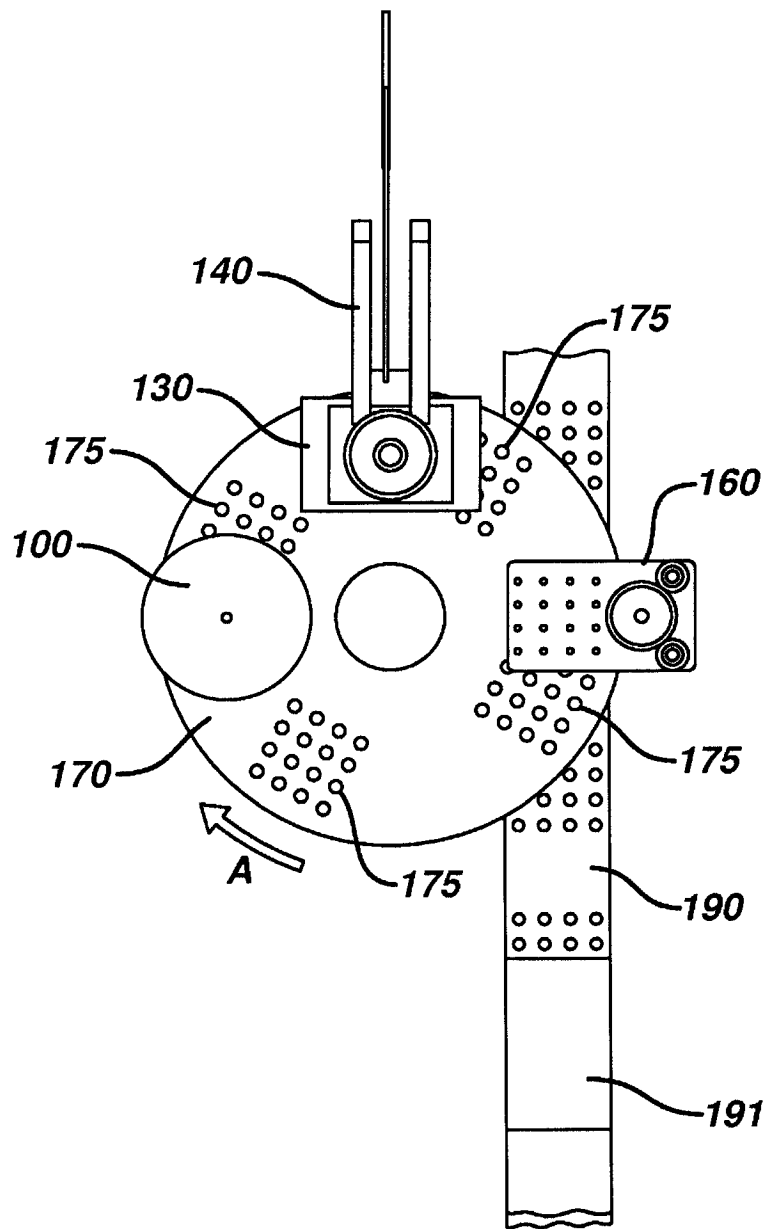


图 5B

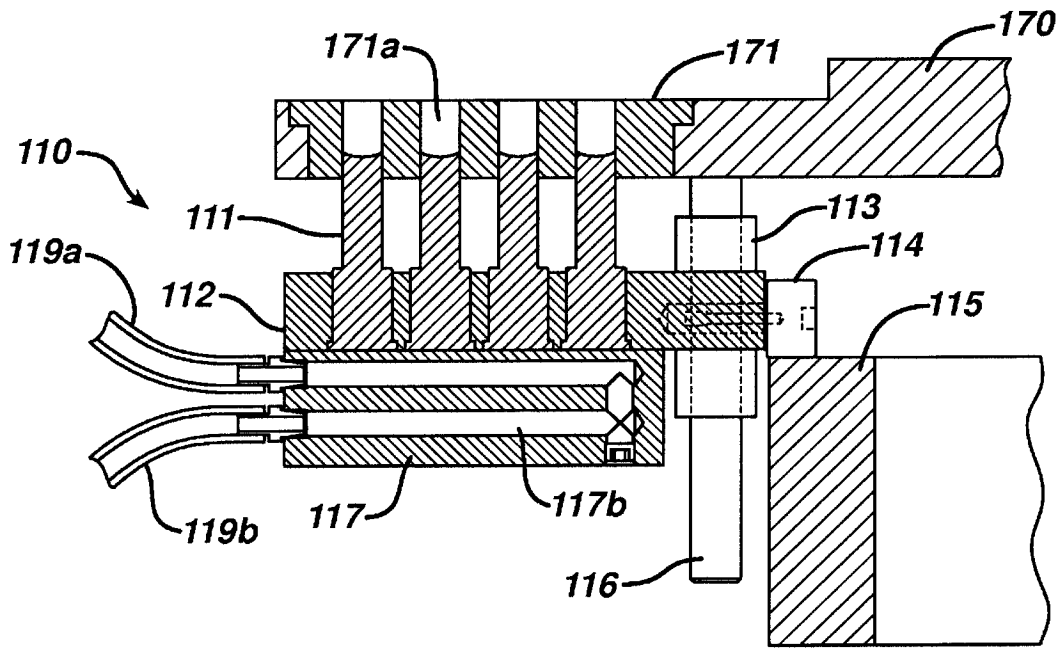


图 6A

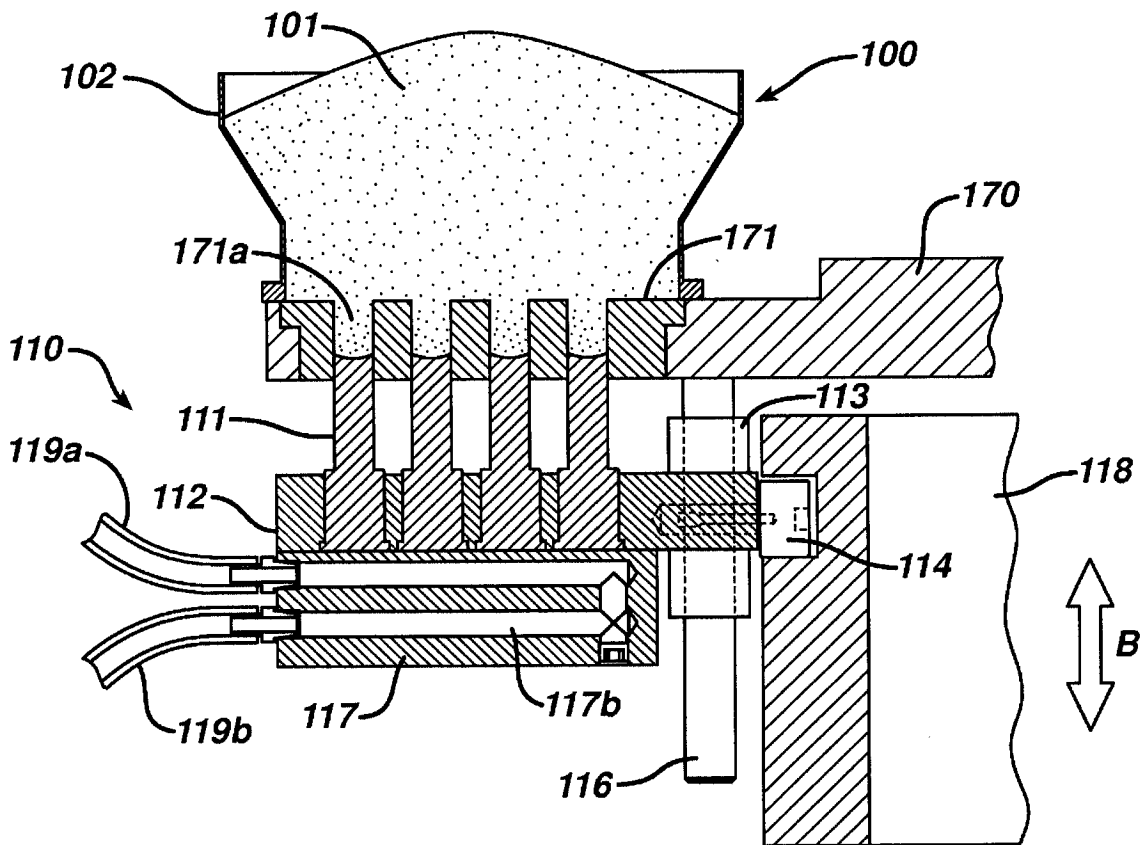


图 6B

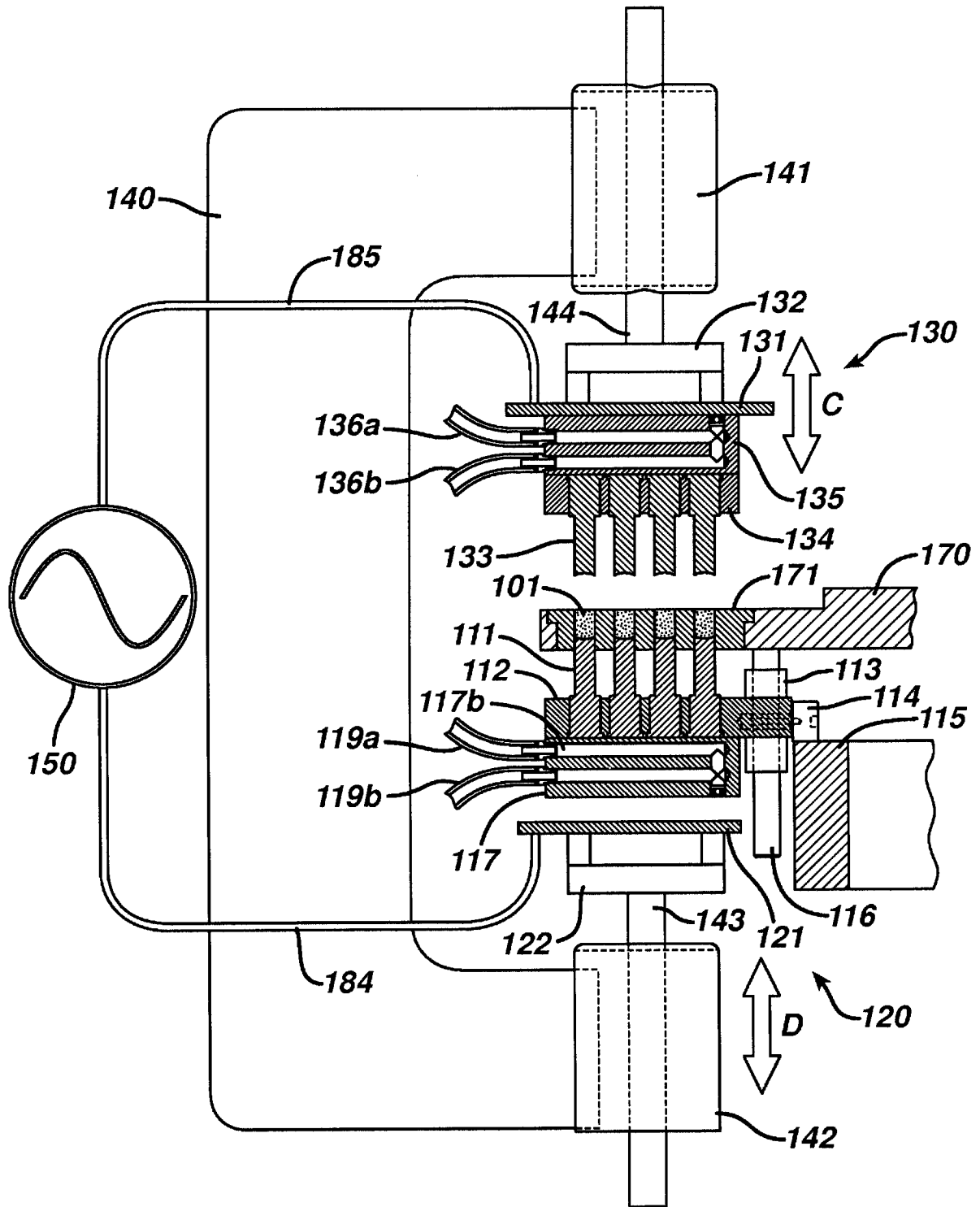


图 7

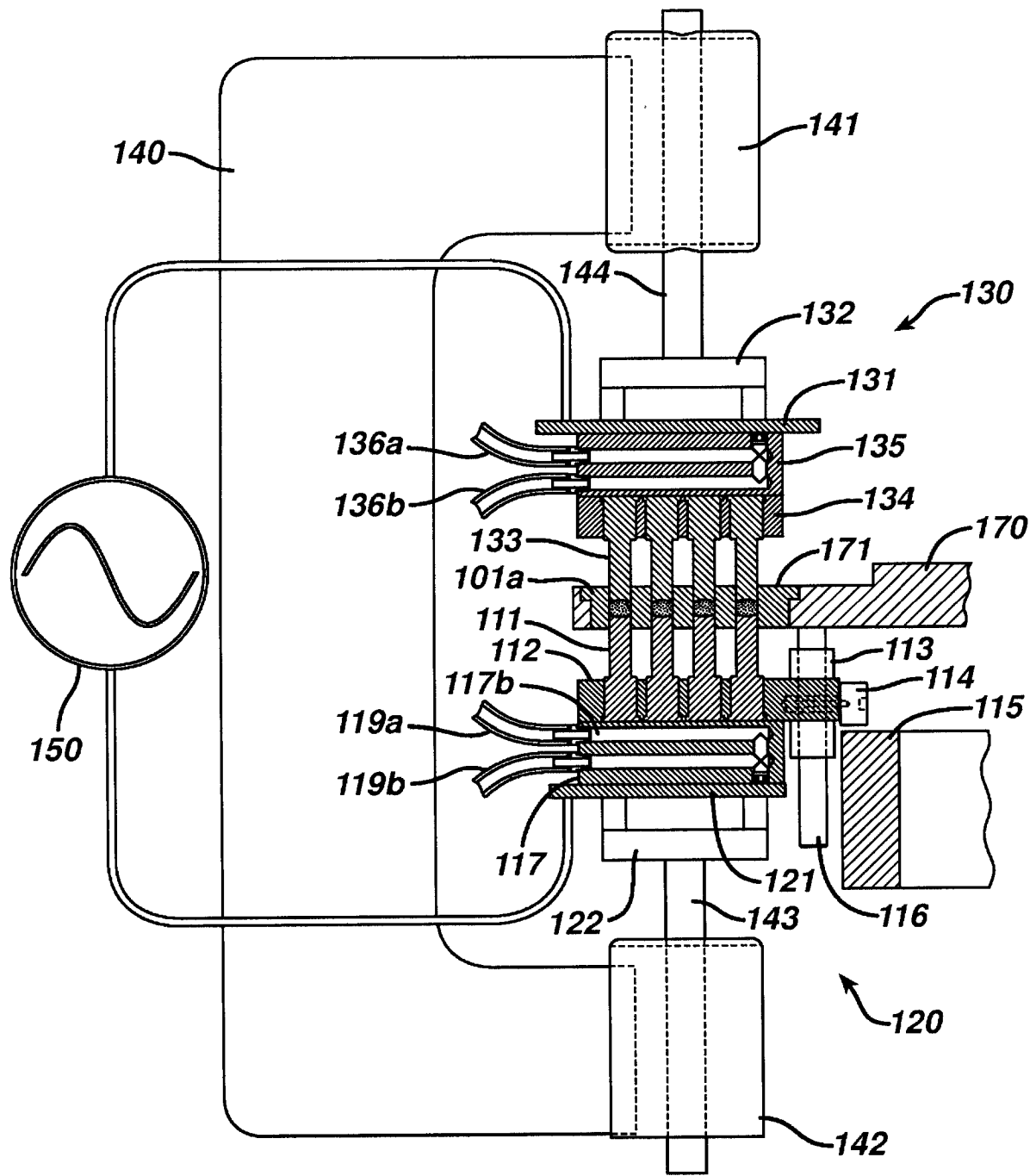


图 8

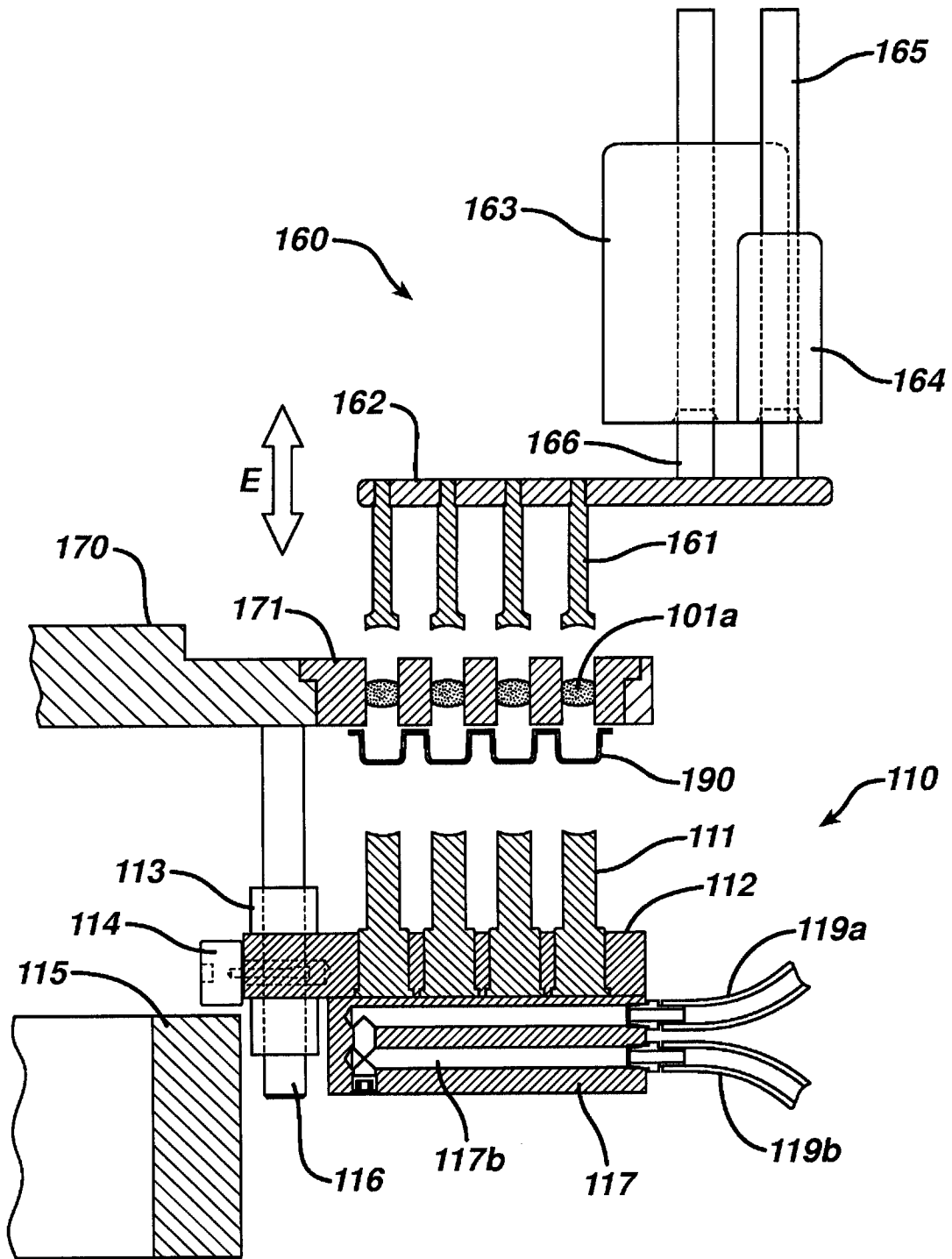


图 9

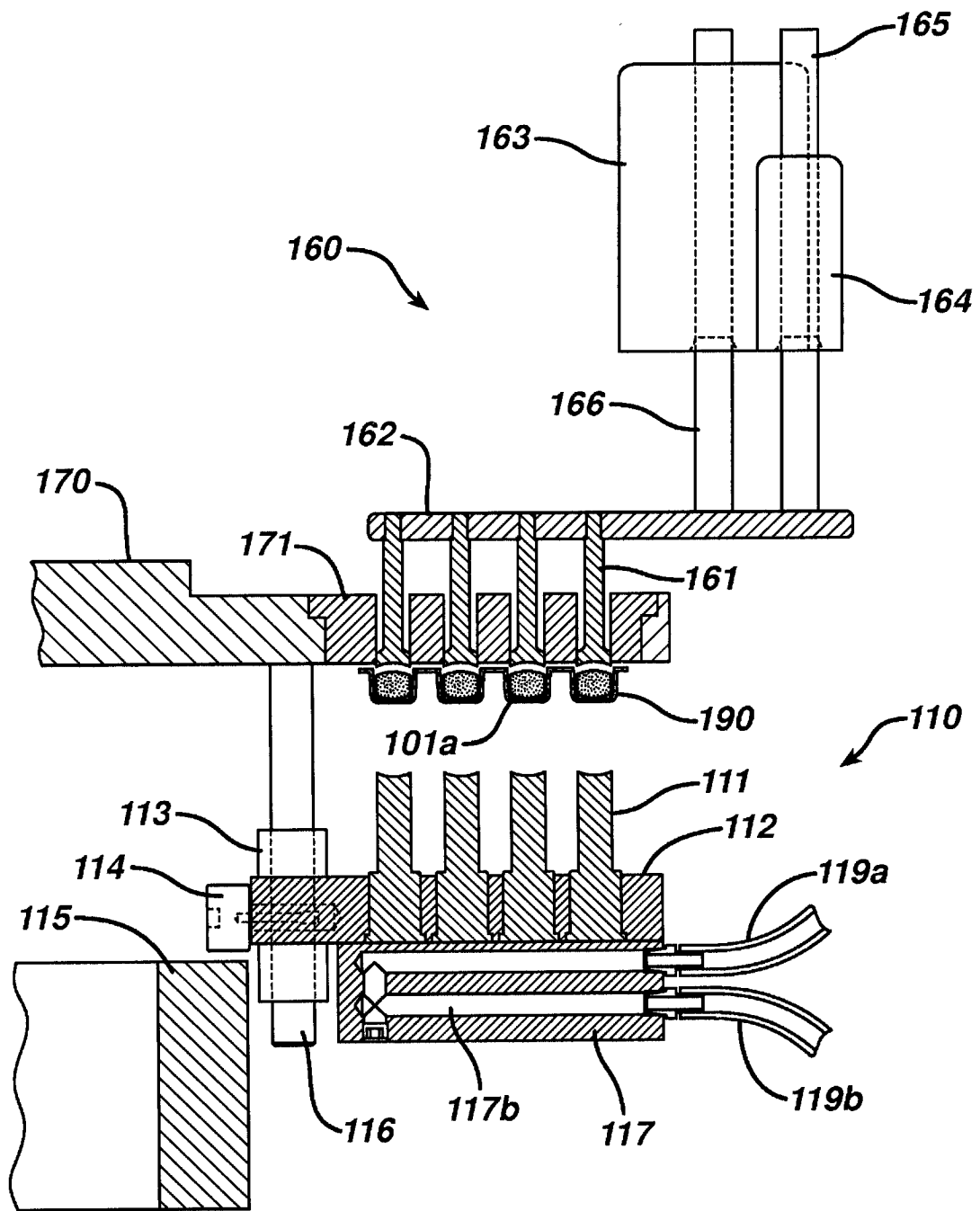


图 10

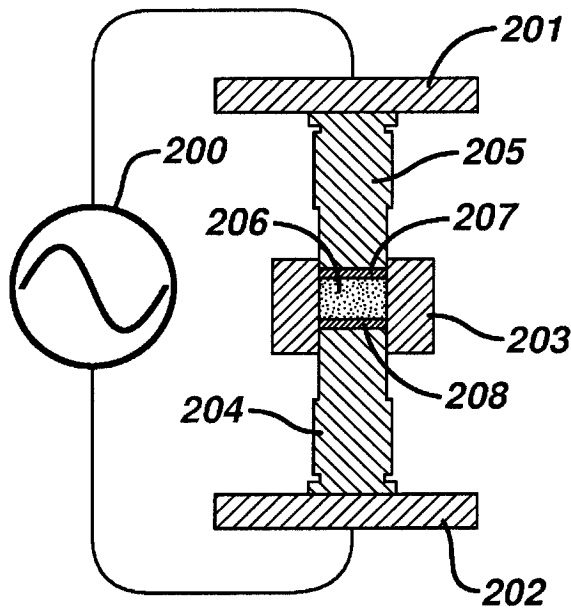


图 11A

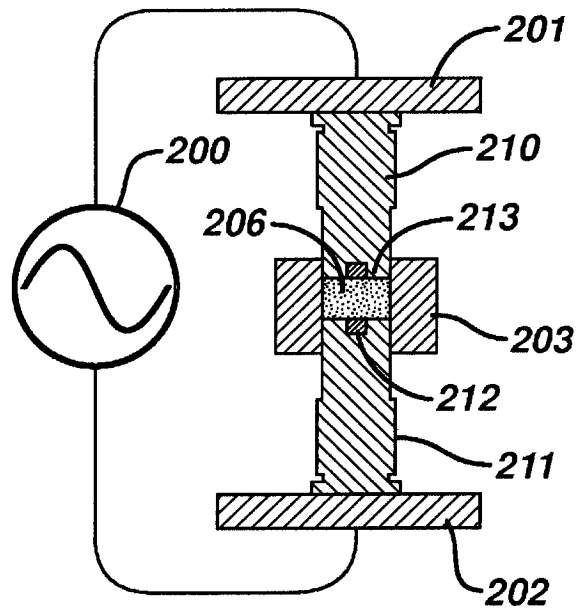


图 11B

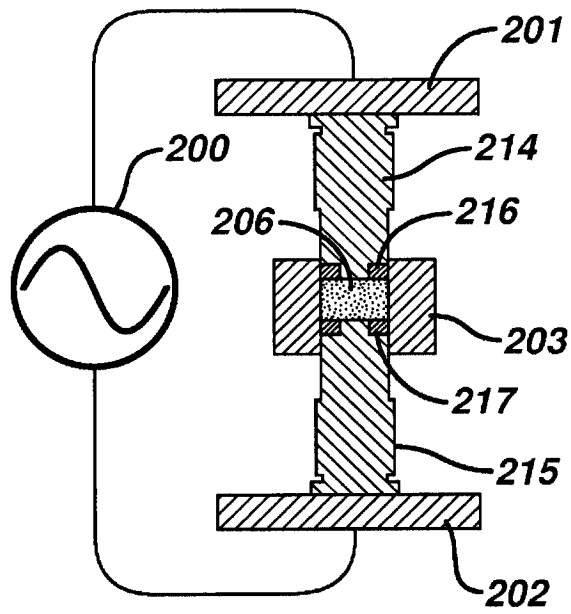


图 11C

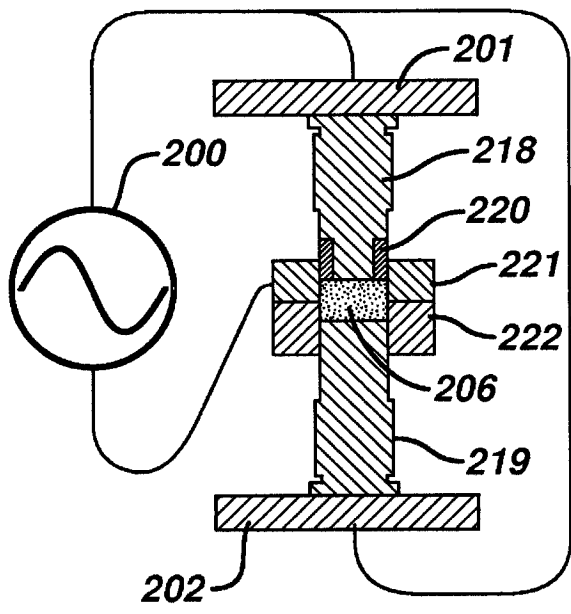


图 11D

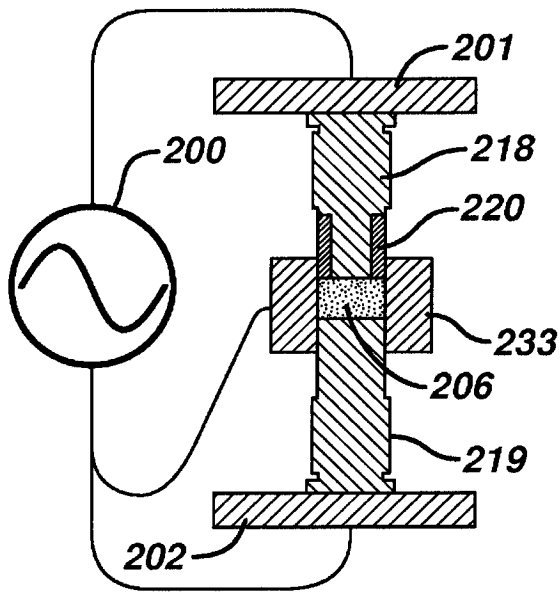


图 12A

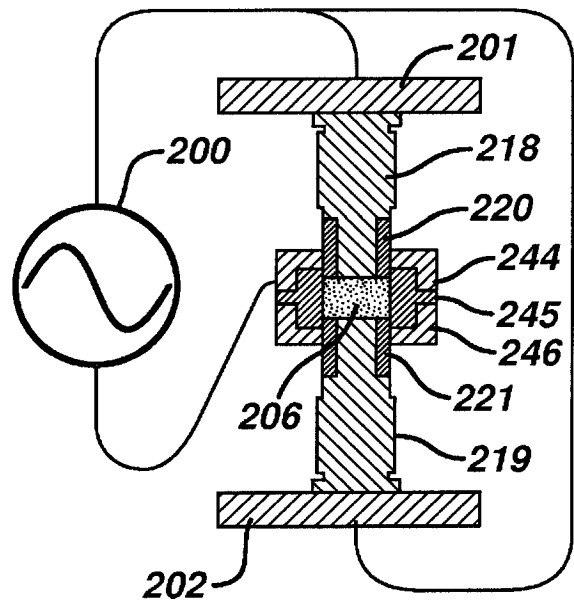


图 12B

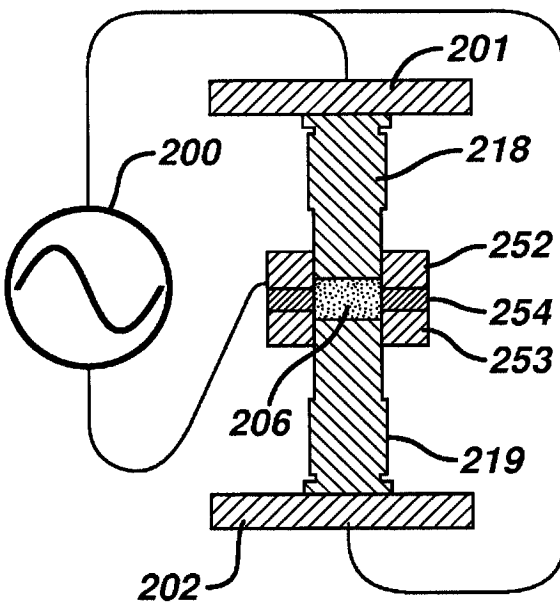


图 12C

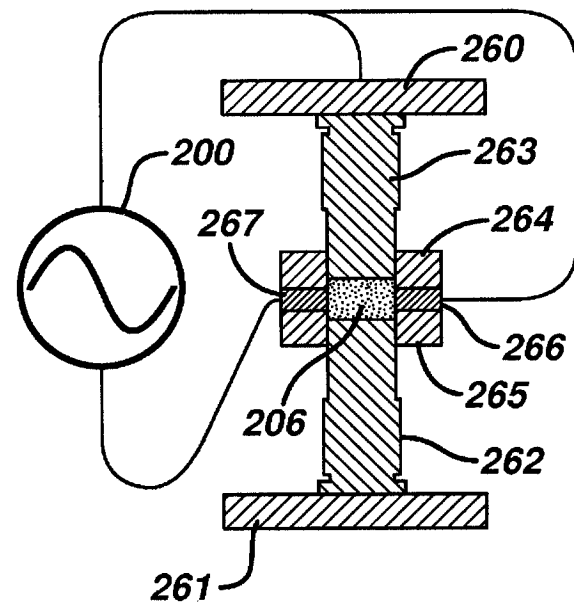


图 12D



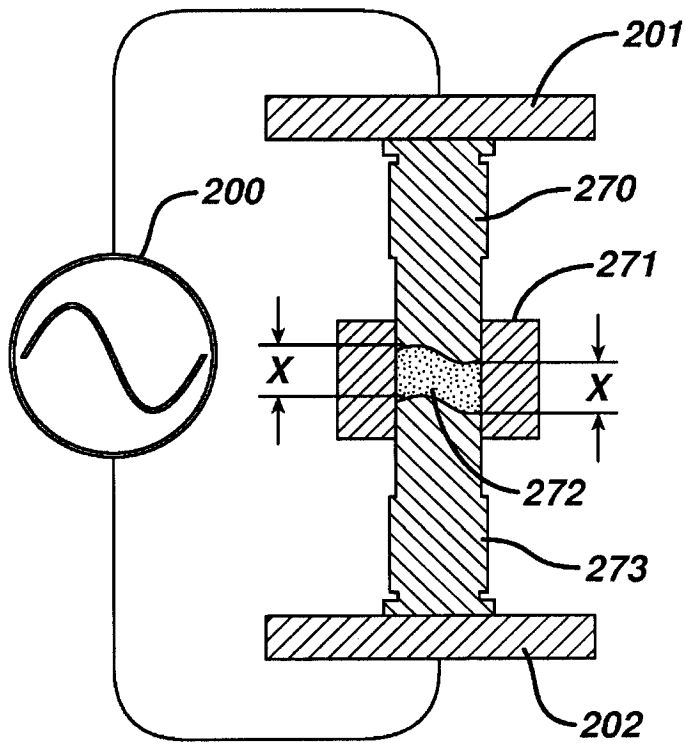


图 13A

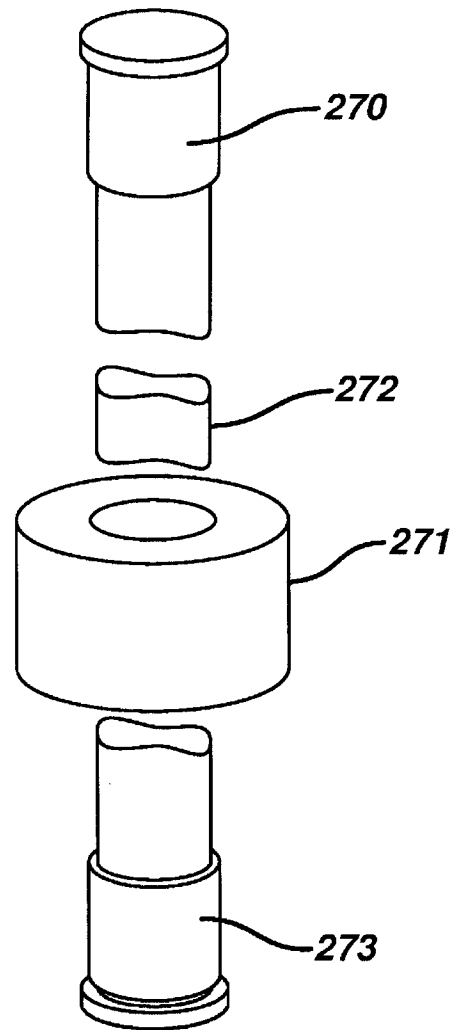


图 13B

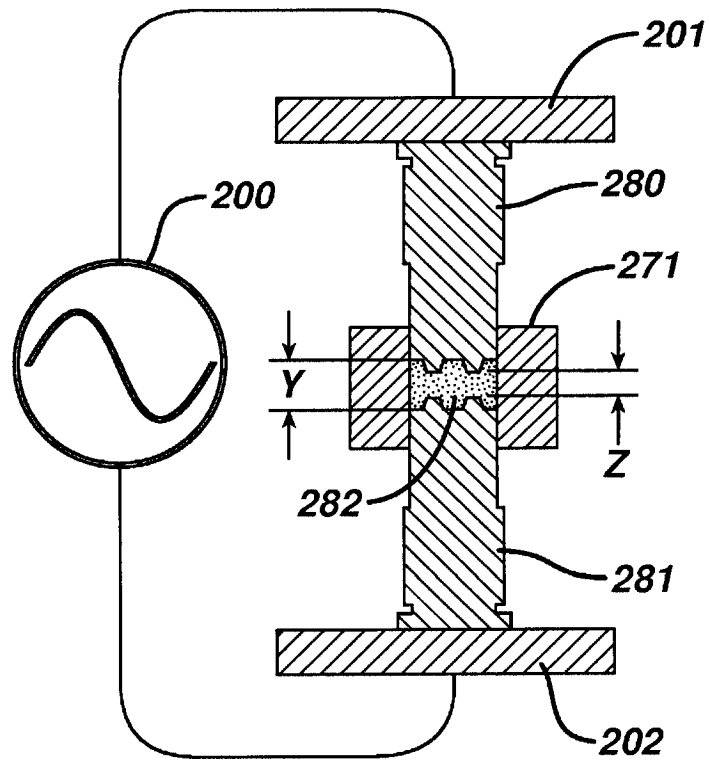


图 14