

SVERIGE [B] (11) UTLÄGGNINGSSKRIFT

7108501-3

(19) SW

(51) Internationell klass 2

A 61 K 9/68



(44) Ansökan utlagd och utlagg-
ningsskriften publicerad

75-12-22

Publicerings-
nummer

381 810

(41) Ansökan allmänt tillgänglig

72-01-23

(22) Patentansökan inkom

71-06-30

(30) Prioritetsuppgifter

PATENT- OCH
REGISTRERINGSVERKET

(32) Datum (33) Land (31) Nr

70-07-22 GB 35 605, 70-07-22 GB 35 606

Siffrorna inom parentes anger internationell identifieringskod. INID-kod. Bokstav inom klammer anger internationell dokumentkod.

(71) Sökande: AB LEO, HELSINGBORG

(72) Uppfinnare: S Lichtneckert, C Lundgren, Lund och O Fernö,
Helsingborg

(74) Ombud: R Molin

(54) Benämning: Tuggummi innehållande tobaksalkaloid

Föreliggande uppfinning hänför sig till ersättningsmedel för rökning, vilka är avsedda att tuggas och har speciellt värde för att underlätta en persons avvänjning från rökning och/eller minskning av en persons rökningsbehov.

- 5 Administration av nikotin kan skänka tillfredsställelse och det sedvanliga sättet består i rökning, antingen cigarrettrökning, cigarr-rökning eller piprökning. Emellertid kan rökning vara förenad med hälso-risker, varför det skulle vara önskvärt med ett alt. sätt att administrera nikotin på ett behagligt sätt som kan användas för att underlätta av-
10 vänjning från rökning och/eller som ersättningsmedel för rökning.

Kompositioner innehållande nikotin, vilka har liknande effekt och kan tuggas eller snusas, är kända men är vanligen ej speciellt tillfredsställande. Ex. på sådana kompositioner återfinnes i amerikanska patentskrifterna 875 026 och 904 521.

- 15 Dessa patentskrifter avser i huvudsak inblandning av finmalen tobak ex.vis snus, i tuggummi, men användning av ett tobaksextrakt av oidentifierad sammansättning omnämnes även. Det har emellertid visat sig, att när nikotin eller en annan tobaksalkaloid inblandas i en ordinär tugggummikomposition av den typ som användes mest och är accepterad f.n.
20 frigörelsen av alkaloiden sker mycket snabbt. Detta är till nackdel av två skäl. För det första frigöres alkaloiden alltför snabbt, varvid

POOR QUALITY

högre blodkoncentrationer av alkaloiden uppstår jämfört med vid ordinär rökning, och för det andra har ersättningsmedlet ifråga alltför kortvarig effekt.

5 Föreliggande uppfinning har till ändamål att åstadkomma en tuggbar komposition, i vilken en tobaksalkaloid, såsom nikotin eller besläktad alkaloid, frigöres långsamt, varigenom kompositionen därigenom tillfredsställande efterliknar effekten av administration av nikotin genom rökning

10 Det häri använda uttrycket "tobaksalkaloid" bör tolkas såsom avseende nikotin eller nikotinliknande alkaloid, såsom nornikotin, lobelin och liknande, i form av fri bas eller farmakologiskt acceptabelt syra-additionssalt. Växtalkaloider av denna typ kan erhållas från släktet Nicotiana som utgör en källa för nikotin och nornikotin, såväl som släktet Lobelia och indisk tobak, som utgör en källa till lobelin.

15 Ett idealiskt ersättningsmedel för rökning i form av ett tuggummi bör ha följande egenskaper:

(a) Frigöringen av tobaksalkaloiden bör ske relativt jämnt under en ej alltför kort tidrymd.

(b) Frigöringen av tobaksalkaloiden bör ske relativt jämnt även vid användning av olika tuggummikompositioner.

20 (c) Det bör vara möjligt att utan att förändra tuggummits sammansättning förändra frigöringshastigheten för tobaksalkaloiden. Ex.vis vid användning av mindremängder av alkaloiden kan det vara önskvärt att något förhöja frigöringshastigheten för att skänka bättre tillfredsställelse åt den person som använder ersättningsmedlet ifråga.

25 (d) Den frigjorda alkaloiden bör ge upphov till "rökningskänsla" ej endast efter absorption i blodomloppet utan även i munnen. Detta är mycket väsentligt, eftersom om alkaloiden absorberas utan att skapa sådan smaksensation i munnen detta kan leda till överdriven användning av ersättningsmedlet med mindre rökningstillfredsställelse och sålunda 30 medföra återgång till ordinär rökning.

(e) Proceduren för alkaloidens inblandning i tuggummit bör vara lätt att utföra och bör även ge i huvudsak jämn fördelning av alkaloiden i tuggummit.

35 Det har nu visat sig, att alla ovan angivna fördelar uppnås om en mängd effektiv för åstadkommande av rökningstillfredsställelse av en tobaksalkaloid, antingen i form av en bas eller i form av ett salt, införlivas i tuggbara gummikompositioner, vilka har relativt hög koncentration av gummibas. Härvidlag avses närmare bestämt gummikompositioner som har en gummibaskoncentration av minst ca 40 viktprocent eller högre 40 och innehåller alkaloiden i dispergerad form. Företrädesvis göres rök-ersättningsmedlet enligt föreliggande uppfinning surt genom tillsats av

ett farmakologiskt acceptabelt surgöringsmedel. Vid en alt. utföringsform införlivas ett alkaloidregenerativt adsorptionskomplex innefattande alkaloiden eller ett syraadditionssalt därav bunden till eller sorberad på ett regenerativt adsorptionsmedel, såsom finfördelad hydratiserad kiselsyra, amorf kiselsyra, magnesiumsilikat, kalciumsilikat, kaolin, leror, kristallina aluminosilikater, alkaloidbentonit, aktivt kol, aluminiumoxid, hydroxylapatit och liknande, i de tuggbara gummibaskompositionerna med relativt hög gummibaskoncentration. Alkaloiden kan bindas till adsorptionsmedlet antingen genom absorption, adsorption eller bådadera, varvid det häri använda uttrycket "sorption" eller "sorberad" avses innefatta någondera eller bådadera av bindningsmekanismerna. Även i denna utföringsform är rökarsättningsmedlet företrädesvis surt.

Mängden tobaksalkaloid, såsom nikotin, nornikotin, lobelin eller blandningar därav, närvarande per tuggbar gummienhet, kan variera inom vida gränser och kan ligga inom området ca 0,05-2 viktprocent räknat på gummibasens vikt och med utgångspunkt från den fria basen. Vanligen innehåller en tuggbar gummienhet ca 1 mg till ca 10 mg av en alkaloid. Företrädesvis innehåller varje gummienhet från ca 1 till ca 5 mg av en alkaloid.

Totalvikten för en tuggummienhet kan variera från ca 0,5 till ca 4 g. Vikten av varje tuggummienhet är ej kritisk för ändamålen enligt föreliggande uppfinning men är utvald enbart på basis av lämplig framställning, enkel dispergering och naturligtvis enkel oral administration. Tuggummienheten kan föreligga i godtycklig önskad form, såsom ett band, en kula eller liknande. Vanligen är vikten av varje tuggummienhet från ca 1 till ca 3 g.

När alkaloiden införlivas i tuggummimassan i enlighet med föreliggande uppfinning är det möjligt att använda en mångfald tuggummikompositioner så länge som en relativt hög koncentration av gummibasen föreligger.

Hastigheten för alkaloidens frigöring från kompositionen kan varieras genom variation av mängden alkaloid som införlivas i en given kvantitet gummi antingen separat eller bunden till en given kvantitet av adsorptionsmedlet. En relativt sett högre mängd alkaloid närvarande i kompositionen ger snabbare frigöring och vice versa. Med det häri använda uttrycket "långsam frigöring" avses att huvuddelen av alkaloiden avges från rökarsättningsmedlet i huvudsak jämnt under en tidsperiod av flera min. och företrädesvis under en tidsperiod av minst 10 min. Speciellt att föredra är en frigöringstid av åtminstone 20 min. Det är allmänt känt, att nikotin adsorberas från slemhinnor i form av nikotinbas. Det har nu visat sig, att "rökningskänslan" är svagare om alkaloiden

avges från gummit som basen. Detta beror antagligen på det faktum, att alkaloiden adsorberas mycket snabbt vid tuggningsstället, d.v.s. den del av munnen som står i direkt kontakt med tuggummit. Endast en relativt liten mängd av alkaloiden överföres sålunda till andra delar av munnen innefattande svalget. Svalget synes vara mycket känsligt för nikotin. Om nikotin frigöres som nikotinkatjon sker absorptionen ej så snabbt, varigenom en viss del av nikotinet kan nå andra delar av munhålan innefattande svalget, varigenom vissa av rökningssensationerna uppnås innefattande en lätt brännande känsla, vilken rökaren vanligen uppfattar på ett positivt sätt.

Tuggummikomponenten i kompositionerna enligt uppfinningen kan vara av vilket som helst lämpligt slag och är företrädesvis av en i allmänhet tillgänglig kommersiell typ. Den kan ex.vis innefatta en gummibas av naturligt eller syntetiskt ursprung. Naturliga gummibaser innefattar ex.vis Chicle-, Jelutong-, Lechi di Caspi-, Soh-, Siak-, Katiau-, Sorwa-, Balata-, Pendare-, Perillo-, Malaya-, och Percha-gummi, naturligt kautschuk, såsom Crepe, Latex och Sheets, och naturliga hartser, såsom Dammar och Mastix. Syntetiska gummibaser är polyvinylacetat ("Vinnapas") den kommersiella gummibasen "Dreyco", polyvinylestrar, polyisobutylene och ogiftiga butadien-styrenlatex bl.a. Mjukningsmedel införlivas på inom tekniken sedvanligt sätt i den kommersiellt tillgängliga tuggummibasen för att hjälpa till att reducera gummiblandningens viskositet till önskad konsistens och för att förbättra texturen. Vissa av de vanliga mjukningsmedlen är: lecitin, lanolin, hydrerad bomullsfröolja, hydrerad kokosnötolja, mineralolja, olivolja, Vaseline, Carnauba-wax, Candelillavax, paraffin, bivax, stearinsyra, glycerylmonostearat, glycerin, honung, propylenglykol, hexylenglykol och sorbitol. Dessa mjukningsmedel verkar även som fuktvarhållande ämnen samtidigt. Olika andra ev. tillsatser i en tuggummikomposition är: cereos, mannitol, diastatmalt, stärkelse, kalciumkarbonat, talk, avfettad kokos, smakämnen och födoämnesfärger. Socker i form av sukros och kommersiell glukos (majssirup) innefattar huvuddelen av ett tuggummi, men fullständigt socker- och/eller glukosfria tuggummikompositioner fungerar på ekvivalent sätt vid föreliggande uppfinning.

För ändamålen enligt föreliggande uppfinning kan tuggummikomponenten sammansättas av följande beståndsdelar, som är närvarande i varierande mängder. Gummibasen kan vara av naturligt eller syntetiskt ursprung, företrädesvis det senare, och kan vara närvarande i tuggummikompositionen i en mängd av från ca 40 till ca 80 viktprocent, företrädesvis från ca 50 till ca 80 viktprocent och speciellt från ca 60 till ca 75 viktprocent.

Pulvriserat socker, företrädesvis pulvriserad sorbitol, kan vara närvarande i en mängd av från ca 15 till ca 50 viktprocent, företrädesvis från ca 16 till ca 40 viktprocent och speciellt från ca 20 till ca 32 viktprocent.

- 5 Majssirup vanligen av ca 41-46° Baumé, företrädesvis en ca 70% vattenlösning av sorbitol, kan vara närvarande i en mängd av från ca 4 till ca 15 viktprocent, företrädesvis från ca 4 till ca 10 viktprocent och speciellt från ca 5 till ca 8 viktprocent.

- 10 Speciella sammansättningar för tuggummin existerar, såsom socker-fria kompositioner med en koncentration av så mycket som 80% tuggummibas, företrädesvis av syntetiskt ursprung (beredning 1 nedan).

- 15 Variation av konsistensen, å ena sidan konsistensen vid tuggningens början och å andra sidan sekundärkonsistensen efter viss tuggning uppnås helt enkelt genom variation av mängder och proportioner i ovanstående sammansättning. Tuggummitts konsistens och klibbighet kan påverkas genom tillsats av olika ämnen, såsom tidigare nämnts.

- 20 Kompositioner enligt föreliggande uppfinning kan beredas helt enkelt genom blandning av tuggummit med alkaloiden eller alkaloidsaltet företrädesvis tillsammans med ett överskott av ett lämpligt surgöringsmedel. Före tillsatsen av fast beståndsdel bortsett från gummibasen är det önskvärt att först mala och klassificera den fasta beståndsdel för uppnående av god fördelning. Blandningen utföres företrädesvis vid lämplig förhöjd temperatur beroende på det använda tuggummitts viskositet, eftersom förhöjd temperatur minskar gummitts viskositet och därför möjlig-
- 25 gör jämn och intim fördelning i tuggummit av alkaloiden eller alkaloidsaltet jämte överskott av syra om det är önskvärt.

- 30 Betr. ovannämnda alkaloidsorberande komplex kan innehållet av nikotin eller annan alkaloid i komplexet variera från ca 2 till ca 60% och företrädesvis ca 5 till ca 35 viktprocent. Den exakta mängden av alkaloiden eller alkaloidblandningar bundna till adsorptionsmedlet bestämmes i princip av de betingelser som användes vid kompositionernas beredning och naturligtvis av typen av använt adsorptionsmedel.

- 35 Det komplex som innehåller en alkaloid bunden till adsorptionsmedlet beredes företrädesvis i en speciell enhet. Det sålunda beredda fasta komplexet är lätt att hantera och medför minimering av de risker för personalen som föreligger vid framställning av den slutliga tuggummi-produkten. Komplexet verkar även som smörjmedel, varigenom inblandningen av de olika beståndsdelarna i gummimassan underlättas. En homogen produkt erhålles lätt på detta sätt.

- 40 Vid kompondering av föreliggande kompositioner med ett alkaloidsorberande komplex kan om komplex föreligger i form av relativt små

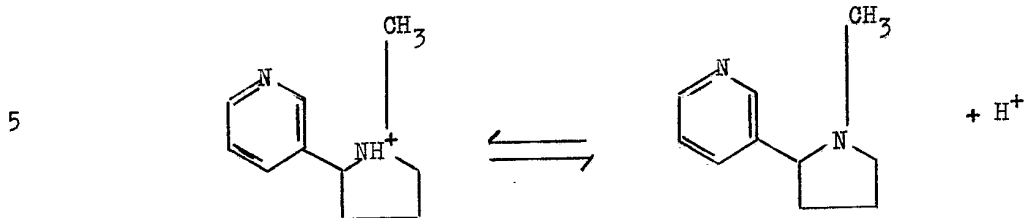
partiklar av adsorptionsmedel i det första fallet blandas direkt med gummit. Om emellertid komplexet föreligger i form av ett relativt grovt adsorptionsmedel är det önskvärt att först mala och klassificera komplexet. Komplexets partikelstorlek i gummit bör emellertid vara tillräckligt liten för att ej medföra skada på tänderna under tuggning.

Vid kompondering av kompositionerna med de olika alkaloid-adsorptionskomplexen, enkla eller som blandningar av flera alkaloider, är vikt-förhållandet komplex till totalvikten för gummit ej kritisk så länge som önskad mängd av alkaloiden är närvarande men varierar mellan ett övre och ett lägre mest lämpligt intervall speciellt för den använda beredningen. Kompositioner vari alkaloid-adsorptionskomplexet är närvarande i en mängd av ca 0,1 till 10 viktprocent räknat på gummits totalvikt, företrädesvis ca 0,2 till 5 procent och speciellt ca 0,5 till 2 procent är lämpliga.

Kompositionerna enligt föreliggande uppfinning komponderas lämpligen samtidigt med införlivningen av tillsatser, såsom majssirup, socker sorbitol och smakämnen i tuggummibasen. Sålunda kan ex.vis kompositionen komponderas i ett lämpligt kärl, såsom en ångmantlad blandare, vilket är uppvärmt, och gummibasen tillsättes och blandas till dess att den är tillräckligt fri från klumpar. Närmast införlivas sorbitol eller majssirup och socker i basen. Beroende på de fysikaliska egenskaperna för surgöringsmedlet, såsom en farmakologiskt acceptabel syra, som kan införlivas som en ytterligare beståndsdel enligt föreliggande uppfinning, är det lämpligt att tillsätta denna syra, ex.vis som är fallet med svavelsyra, med den flytande delen av sorbitol eller med majssirupen. När det ex.vis gäller äppelsyra, är det lämpligt att tillsätta denna syra med den fasta, pulvriserade delen av sorbitol eller socker. Slutligen inhålles smakämnen, mjukningsmedel och andra tillsatser och fördelas noggrant. Massan kyles, valsas, skäres och hårdas tillräckligt och överdrages sedan om det är önskvärt före slutlig inslagning och analys. Utrymmen med kontrollerad fuktighet ger enhetlig fukthalt och förhindrar att gummit "svettas". Det är att föredra att använda nätt och jämnt tillräckligt värme för att mjuka gummibasen tillräckligt för blandning. Tillsats av socker och sirup medför sänkning av temperaturen, och de olika alkaloiderna eller alkaloidsalterna jämte smakämnet som det är önskvärt tillsättes först när blandningen svalnat tillräckligt. Härigenom minimeras okontrollerbara förluster av alkaloid och/eller smakämne i nämnvärd grad.

Såsom ovan nämnts är det att föredra att rökersättningskompositionerna enligt föreliggande uppfinning är sura. Det är önskvärt för att förhöja rökningskänslan vid användning av föreliggande kompositioner,

på grund av att i en sur miljö jämvikten nikotinkatjon-nikotinbas, d.v.s.



förskjutes åt vänster, så att därigenom ytterligare minskas nikotinets
 10 frigöringshastighet vid tuggningsstället, så att en viss del av det frigjorda nikotinet kan nå andra delar av munhålan innefattande svalget. Det har visat sig att det är önskvärt för ändamålen enligt föreliggande uppfinning att upprätthålla ett pH vid tuggningsstället vid tuggning av mindre än ca 7, och företrädesvis inom intervallet ca 5 till ca 4, genom
 15 införlivning av ett farmakologiskt acceptabelt surgöringsmedel i kompositionen.

Vid utnyttjning av ett alkaloid-adsorptionskomplex är i en föredragen utföringsform av föreliggande uppfinning adsorptionsmedlet endast delvis bemängt med nikotin eller liknande alkaloid vid införlivning i
 20 en rökarsättningskomposition enligt föreliggande uppfinning, och är även bemängt med en frigöringsbar eller desorberbar syra, som tjänar som surgöringsmedel. Vid tuggning av en sådan komposition frigöres även syran från adsorptionsmedlet och pH för saliven vid tuggningsstället minskas. Denna minskning i pH påverkar i sin tur syra-basjämvikten enligt vad som
 25 anges ovan. På samma sätt är det möjligt att blanda ett fullt nikotinmättat adsorptionsmedel med ett katjonbytarharts i dess syraform, vilket avger vätejonervid tuggning, så att tuggningsstället bringas till önskad surhet, eller att blanda ett fullt nikotinmättat adsorptionsmedel med en farmakologiskt acceptabel organisk eller oorganisk syra, eller att
 30 blanda helt nikotinmättat adsorptionsmedel med en kombination av ett katjonbytarharts i dess syraform med en farmakologiskt acceptabel organisk eller oorganisk syra.

Vid en annan föredragen utföringsform av föreliggande uppfinning tillföres den alkaloidhaltiga gummikompositionen en katjonbytare i dess
 35 joniska väteform för åstadkommande av önskad surhetsgrad. Vid tuggning av en sådan komposition frigöres vätejoner från katjonbytare och pH för saliven vid tuggningsstället nedbringas, vilket i sin tur påverkar syra-basjämvikten. Vid ytterligare en annan föredragen utföringsform blandas den alkaloidhaltiga gummikompositionen med en farmakologiskt acceptabel organisk eller oorganisk syra eller med en kombination av ett
 40 katjonbytarharts i dess syraform med en farmakologiskt acceptabel

organisk eller oorganisk syra.

Egenskaperna och kännetecken för fyra katjonbytarhartser som visat sig vara speciellt lämpliga för användning vid föreliggande uppfinning är

		Nr	Namn	Framställare
5	1	Amberlite®	IRP 64	Rohm & Haas Co., Philadelphia
	2	Amberlite®	IRP 64M	Rohm & Haas Co., Philadelphia
	3	Amberlite®	IRP 69M	Rohm & Haas Co., Philadelphia
	4	BIO-REX	63	BIO-RAD Lab., Richmond, California
		Nr	Typ	Funktionella grupper
10	1	Svagt sur, metakrylisk typ	Karboxyl R.COO ⁻ H ⁺	
	2	Svagt sur, metakrylisk typ	Karboxyl R.COO ⁻ H ⁺	
	3	Starkt sur, polystyrentyp	Sulfon R.SO ₃ ⁻ H ⁺	
15	4	Mediärt sur, polystyrentyp	Fosfon R.PO ₃ ⁻ (H ⁺) ₂	
		Nr	Jonform	Förnätning, % divinylbensen
20	1	Väte	Ej publicerad men enligt framställaren reagerar detta harts "under det att det är ett gelharts" som ett "harts med relativt hög porositet".	
	2	Väte	Samma som (1) ovan.	
	3	Natrium omvandlat till väte	Ej publicerad men enligt framställaren reagerar detta harts som ett harts med "konventionell gelporositet".	
25	4	Natrium omvandlat till väte	Ej publicerad men enligt framställaren reagerar detta harts som ett harts med "stor porositet".	
		Nr	Skenbart pK-värde i enmolar kaliumkloridlösning	Jonbytarkapacitet mek/g ugnstorkat harts
30	1	ca 6,0	10,3	
	2	ca 6,0	10,3	
	3	ca 1,3	5,2	
	4	Ej publicerad	6,6	
		Nr	Partikelstorlek µm	% externt vatten
35	1	150-40	Maximum 5,0	
	2	95%<40	Maximum 5,0	
	3	95%<40	Maximum 10,0	
	4	150-75	Maximum 4,0	

Mängden farmakologiskt acceptabel syra närvarande i ovanstående fall kan ligga inom intervallet ca 1,5 till ca 10 ekvivalenter syra per mol av alkaloidbasen, företrädesvis ca 1,5 till ca 6 ekvivalenter syra per mol av alkaloidbasen och speciellt ca 2 till ca 4 ekvivalenter syra per mol av alkaloidbasen. Uttryckt som mängd alkaloid närvarande som neutralt salt kan mängden syra som är närvarande ligga inom intervallet ca 0,5 till ca 9 ekvivalenter syra per mol neutralt alkaloidsalt, företrädesvis ca 0,5 till ca 5 ekvivalenter syra per mol neutralt alkaloidsalt och speciellt ca 1 till ca 3 ekvivalenter syra per mol neutralt alkaloidsalt.

För ändamålen enligt föreliggande uppfinning är lämpliga syror oorganiska syror, såsom saltsyra, sulfonsyra, fosforsyra och liknande, såväl som organiska syror, såsom bärnstensyra, fumarsyra, glutarsyra, adipinsyra, äppelsyra, vinsyra, askorbinsyra, citronsyra, blandningar av ovannämnda syror och liknande. De organiska syrorerna är att föredra.

Syran eller syrorerna kan införlivas direkt i gummikompositionen vid något lämpligt blandningsstadium för denna eller blandas i förväg med en vattenlöslig del av kompositionen, ex.vis sorbitol och sedan införlivas i gummikompositionen.

Några beredningar och ex. kommer nu att ges, vilka är illustrativa för föreliggande uppfinning.

Beredningar enligt uppfinningen

Beredning 1

	Syntetisk gummibas	73,7 viktprocent
25	Pulvriserad sorbitol	19,8 "
	Sorbitol, 70% vattenlösning	3,8 "
	Glycerin	0,7 "
	Smaksättningsolja	2,0 "

Beredning 2

30	Syntetisk gummibas	55,0 viktprocent
	Pulvriserad sorbitol	34,0 "
	Sorbitol, 70% vattenlösning	8,9 "
	Glycerin	0,6 "
	Smaksättningsolja	1,5 "

Beredning 3

35	Naturlig gummibas	40,0 viktprocent
	Pulvriserat socker	46,7 "
	Majssirup 45° Baumé	11,7 "
	Glycerin	0,5 "
40	Smaksättningsolja	1,1 "

Beredning EJ enligt uppfinningenBeredning 4

Naturlig gummibas	22,0 viktprocent
Pulvriserat socker	64,0 "
Majssirup 45° Baumé	14,0 "

5

Följande ex. demonstrerar kompositionerna enligt uppfinningen.

Vardera av dessa är framställd genom uppvärmning av gummibasen i ett kärl och sedan tillsättning av de olika tillsatserna genom ovan beskrivna allmänna förfarande.

10 Exempel 1

1000 stycken tuggummi vardera innehållande 2 mg nikotin som surt nikotin-d-tartrat ($C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2 C_4H_6O_6 \cdot 2 H_2O$).

Tuggummimassa enl. beredning 1	1994 g
Surt nikotin-d-tartrat	6,16 g

15 Exempel 2

1000 stycken tuggummi vardera innehållande 4 mg nikotin som nikotindihydroklorid ($C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2 HCl$)

Tuggummimassa enligt beredning 1	991 g
Nikotin, 100% ($C_{10}H_{14}N_2$)	4,0 g
Saltsyra, 38%	4,73 g

20

Exempel 3

1000 stycken tuggummi vardera innehållande 4 mg nikotin som neutralt nikotinsulfat ($(C_{10}H_{14}N_2)_2 \cdot H_2SO_4$) och överskott av syra (4,8 ekvivalenter/mol alkaloidsalt) närvarande som katjonbytaren Amberlite IRP 64M i vätejonform.

25

Tuggummimassa enligt beredning 1	983 g
Nikotin, 100%	4,0 g
Svavelsyra, 95%	1,28 g
Amberlite IRP 64M, 9,9 mek/g	12,0 g

30 Exempel 4

1000 stycken tuggummi vardera innehållande 3 mg nikotin som neutralt nikotinsulfat ($(C_{10}H_{14}N_2)_2 \cdot H_2SO_4$) och överskott av syra (4,8 ekvivalenter/mol alkaloidsalt) närvarande som adipinsyra.

35

Tuggummimassa enligt beredning 1	1490 g
Nikotin, 100%	3,0 g
Svavelsyra, 95%	0,96 g
Adipinsyra	6,5 g

Exempel 5

1000 stycken tuggummi vardera innehållande 2 mg nikotin som bas och överskott av syra (5,8 ekvivalenter/mol alkaloid) närvarande som katjonbytare Amberlite IRP 69M omvandlad till vätejonform.

5	Tuggummimassa enligt beredning 1	983 g
	Nikotin, 100%	2,0 g
	Amberlite IRP 69M, 4,8 mek./g	14,9 g

Exempel 6

1000 stycken tuggummi vardera innehållande 2 mg nikotin som bas jämte 1 mg nornikotin som bas och överskott av syra (6 ekvivalenter/mol alkaloid) närvarande som bärnstensyra.

10	Tuggummimassa enligt beredning 2	490 g
	Nikotin, 100%	2,0 g
	Nornikotin, 100% ($C_9H_{12}N_2$)	1,0 g
15	Bärnstensyra	6,77 g

Exempel 7

1000 stycken tuggummi vardera innehållande 1 mg nikotin som bas och överskott av syra (10 ekvivalenter/mol alkaloid) närvarande som fumarsyra.

20	Tuggummimassa enligt beredning 2	995 g
	Nikotin, 100%	1,0 g
	Fumarsyra	3,58 g

Exempel 8

1000 stycken tuggummi vardera innehållande 5 mg nikotin som bas och överskott av syra (1,5 ekvivalenter/mol alkaloid) närvarande som saltsyra.

25	Tuggummimassa enligt beredning 2	990 g
	Nikotin, 100%	5,0 g
	Saltsyra, 38%	4,44 g

Exempel 9

1000 stycken tuggummi vardera innehållande 1 mg nikotin som bas jämte 1 mg lobelin som bas och överskott av syra (8 ekvivalenter/mol alkaloid) närvarande som adipinsyra.

30	Tuggummimassa enligt beredning 3	2993 g
35	Nikotin, 100%	1,0 g
	Lobelin, 100% ($C_{22}H_{27}NO_2$)	1,0 g
	Adipinsyra	5,34 g

Exempel 10

1000 stycken tuggummi vardera innehållande 3 mg nikotin som bas och överskott av syra (4 ekvivalenter/mol alkaloid) närvarande som mononatriumcitrat.

40		
----	--	--

Tuggummimassa enligt beredning 1	989 g
Nikotin, 100%	3,0 g
Mononatriumcitrat	7,93 g

Exempel 11

- 5 1000 stycken tuggummi vardera innehållande 2 mg nikotin som bas och överskott av syra (3 ekvivalenter/mol alkaloid) närvarande som mononatriumfosfat.

Tuggummimassa enligt beredning 1	1996 g
Nikotin, 100%	2,0 g
Mononatriumfosfat	2,22 g

Exempel 12

- 10 1000 stycken tuggummi vardera innehållande 3 mg nornikotin som bas och överskott av syra (4 ekvivalenter/mol alkaloid) närvarande som äppelsyra.

15 Tuggummimassa enligt beredning 1	1492 g
Nornikotin, 100%	3,0 g
Äppelsyra	5,43 g

Exempel 13

- 20 1000 stycken tuggummi vardera innehållande 2 mg nikotin som bas och överskott av syra (6 ekvivalenter/mol alkaloid) närvarande som en blandning av äppelsyra och adipinsyra.

Tuggummimassa enligt beredning 1	993 g
Nikotin, 100%	2,0 g
Äppelsyra	2,48 g
25 Adipinsyra	2,71 g

Exempel 14

- 30 1000 stycken tuggummi vardera innehållande 2 mg lobelin som bas och överskott av syra (8 ekvivalenter/mol alkaloid) närvarande som mononatriumfumarat.

Tuggummimassa enligt beredning 2	1491 g
Lobelin, 100%	2,0 g
Mononatriumfumarat	6,54 g

Tuggningsprov

- 35 Tuggummina i följande ex. avser en beredning framställd enligt beredning 1.
Varje tuggummienhet eller -stycke är sammansatt av 1,0 g av denna massa.

Exempel 15

- Tuggummi innehållande ett 10% komplex erhålles av 3 mg nikotin bundet till hydratiserad kiselsyra. Tuggummimassa enligt beredning 1, 1000 tuggummistycken per 1970 g av massan. Hydratiserad kiselsyra - 10% nikotinkomplex 30,0 g.

Exempel 16

- Tuggummi innehållande ett 10% komplex erhållet av 2,5 mg nikotin bundet till hydratiserad kiselsyra och likaså ett 20% komplex erhållet av 2,5 mg nikotin bundet till hydratiserad kiselsyra. Tuggummimassa enligt beredning 2, 1000 stycken tuggummi per 1835 g av massan. Hydratiserad kiselsyra - 10% nikotinkomplex 25,0 g. Hydratiserad kiselsyra - 20% nikotinkomplex 12,5 g.

Exempel 17

- Tuggummi innehållande ett 30% komplex erhållet av 1 mg nikotin bundet till hydratiserad kiselsyra. Tuggummimassa enligt beredning 3 1000 stycken tuggummi per 3325 g av massan. Hydratiserad kiselsyra - 30% nikotinkomplex 3,33 g.

Exempel 18

- Tuggummi innehållande ett 30% komplex erhållet av 2 mg lobelin bundet till hydratiserad kiselsyra. Tuggummimassa enligt beredning 3 1000 stycken tuggummi per 3325 g av massan. Hydratiserad kiselsyra - 30% lobelinkomplex 6,67 g.

Exempel 19

- Tuggummi innehållande ett 20% komplex erhållet av 1 mg lobelin bundet till hydratiserad kiselsyra och likaså ett 35% komplex erhållet av 1 mg nikotin bundet till hydratiserad kiselsyra. Tuggummimassa enligt beredning 1, 1000 stycken tuggummi per 1565 g av massan. Hydratiserad kiselsyra - 20% lobelinkomplex 5,0 g. Hydratiserad kiselsyra - 35% lobelinkomplex 2,86 g.

Exempel 20

- Tuggummi innehållande ett 10% komplex erhållet av 5 mg nornikotin bundet till hydratiserad kiselsyra. Tuggummimassa enligt beredning 2 1000 stycken tuggummi per 450 g av massan. Hydratiserad kiselsyra - 10% nornikotinkomplex 50,0 g.

Exempel 21

- Tuggummi innehållande ett 15% komplex erhållet av 2 mg nikotin bundet till hydratiserad kiselsyra och likaså ett 10% komplex erhållet av 1 mg nornikotin bundet till hydratiserad kiselsyra. Tuggummimassa enligt beredning 1, 1000 stycken tuggummi per 2975 g av massan. Hydratiserad kiselsyra - 15% nikotinkomplex 13,33 g. Hydratiserad kiselsyra - 10% nornikotinkomplex 10,0 g.

- Beredning av tuggummin innehållande övriga varierande alkaloid-adsorptionskomplex omnämnda i föreliggande framställning separat eller blandningar därav utföres på samma sätt som i ovanstående ex. med endast sådana smärre variationer som är välkända för fackmannen på området
- 5 betr. framställning av tuggummi.

Exempel 22

Tuggummi innehållande 4 mg nikotin som neutralt nikotinsulfat och överskott av syra (4,8 ekvivalenter/mol alkaloidsalt) närvarande som katjonbytare Amberlite IRP 64M i vätejonform.

	<u>Tuggningstid, min.</u>	<u>Medelvärde av frigjort nikotin, mg</u>
10	0	0
	2	0,56
	5	1,44
	10	2,83
15	20	3,95

Exempel 23

Tuggummi innehållande 4 mg nikotin som nikotindihydroklorid, d.v.s. 2 ekvivalenter syra/mol alkaloid.

	<u>Tuggningstid, min.</u>	<u>Medelvärde av frigjort nikotin, mg</u>
20	0	0
	2	0,48
	5	1,44
	10	2,68
	20	3,88

- 25 Det har visat sig, att det är möjligt att erhålla en relativt jämn, utsträckt frigöring från ett tuggummi vid tuggning förutsatt att alkaloiden som sådan eller som alkaloidsalt införlivas i en tuggummi-komposition innehållande tillräckligt hög halt gummibas. Bland sådana tuggningskompositioner är sådana innehållande överskott av syra mera
- 30 tillfredsställande som rökarsättningsmedel, på grund av att de ger en mera uttalad "rökningskänsla".

- Beredning av tuggummin innehållande andra varianter med avseende på sammansättningen omnämnda i föreliggande framställning kan utföras på sätt som anges i ovanstående ex. med endast sådana mindre variationer,
- 35 som är välkända för fackmannen på området inom tekniken för framställning av tuggummi.

Tabell I nedan ger en sammanställning för försöksresultat, som visar mängden nikotin frigjord som funktion av tiden.

Tabell I

Frigjort nikotin i viktprocent som funktion av tiden

Komposition		A1	A2	B1	B2	C1	C2	D
5	Tid, min.							
	2	9%	42%	15%	79%	14%	78%	12%
	5	30%	58%	28%	87%	36%	87%	36%
	10	62%	66%	59%	91%	71%	93%	67%
	20	95%	88%	89%	100%	99%	100%	97%

- 10 A1 - Tuggummi innehållande 4 mg nikotinbas och 1 g tuggummimassa med hög gummibaskoncentration berett i enlighet med beredning 1. Frigöring åstadkommen genom tuggning. Moderat känsla av rökning kunde observeras.
- 15 A2 - Tuggummi innehållande 4 mg nikotinbas och 3 g tuggummimassa med låg gummibaskoncentration berett i enlighet med beredning 4. Frigöring åstadkommen genom tuggning. Den observerade ursprungliga nikotinf frigöringshastigheten är alltför hög för att denna komposition skall vara lämplig som rök ersättningsmedel.
- 20 B1 - Tuggummi innehållande 4 mg nikotin som neutralt nikotinsulfat och 1 g tuggummimassa med hög gummibaskoncentration berett i enlighet med beredning 1. Frigöring åstadkommen genom tuggning. Moderat känsla av rökning kunde observeras.
- 25 B2 - Tuggummi innehållande 4 mg nikotin som neutralt nikotinsulfat och 3 g tuggummimassa med låg gummibaskoncentration berett i enlighet med beredning 4. Frigöring åstadkommen genom tuggning. Den observerade ursprungliga frigöringshastigheten är alltför hög för att denna komposition skall vara lämplig som rök ersättningsmedel.
- 30 C1 - Tuggummi innehållande 4 mg nikotin som neutralt nikotinsulfat och överskott av syra (4,8 ekvivalenter katjonbytare Amberlite IRP 64M i vätejonform per mol alkaloidsalt) och 1 g tuggummimassa med hög gummibaskoncentration berett i enlighet med beredning 1. Frigöring åstadkommen genom tuggning. Mycket uttalad känsla av rökning kunde observeras.
- 35 C2 - Tuggummi innehållande 4 mg nikotin som neutralt nikotinsulfat och överskott av syra (4,8 ekvivalenter katjonbytare Amberlite IRP 64M i vätejonform per mol alkaloidsalt) och 3 g tuggummimassa med låg gummibaskoncentration berett i enlighet med beredning 4. Frigöring åstadkommen genom tuggning. Den observerade ursprungliga frigöringshastigheten är alltför hög för att denna komposition skall vara lämplig som rök ersättningsmedel.
- 40

D - Tuggummi innehållande 4 mg nikotin som nikotindihydroklorid (d.v.s. innehållande 2 ekvivalenter syra/mol alkaloid) och 1 g tuggummi-massa med hög gummibaskoncentration berett i enlighet med beredning 1. Frigöring åstadkommen genom tuggning. Mycket uttalad känsla av rökning kunde observeras.

5 Av de i ovanstående tabell angivna data är det uppenbart, att närvaron av hög gummibaskoncentration är väsentlig för en tillfredsställande rökningskomposition, som ger en i huvudsak jämn, prolongerad frigöring av alkaloiden antingen i form av en bas eller som ett salt. Dessutom
10 medför kompositionerna C1 och D närvaron av överskott av en syra en mera uttalad känsla av rökning.

Bestämning av nikotin i tuggummi

Apparat. Spektrofotometer Beckman DU.

Bestämning. Homogenisera ett tuggummi med 20 g havssand i en mortel under eter. Överför den homogena blandningen till en glaskolonn med
15 en glasullsplugg vid botten. Eluera kolonnen med ca 100 ml eter och uppsamla eluatet i en separationsträtt. Gör kolonnen så fri från eter som möjligt. Extrahera etern i separationsträtten med 3 x 15 ml 0,1 N
20 saltsyra och kombinera extrakten i en 250 ml volymetrisk kolv. Eterfasen kastas sedan. Eluera den nu nästan torra kolonnen med 0,1 N salt-syra ned i kolven innehållande de sammanslagna extrakten till en total volym av 250 ml.

Avläs absorbansen i spektrofotometern vid 259 (max), 236 (min) och 282 nm.

25 Beräkna $E_{corr} = E_{max} - 1/2(E_{min} + E_{282})$
 $E_{1\%}^{1cm} (corr)$ har bestämts till 338

$$\frac{E_{corr}^{1cm} \times 1000 \times 250}{338 \times 100} = \text{mg nikotin/tuggummi}$$

Metoden är tillämpbar även på tuggade gummin för bestämning av
30 kvarvarande nikotin.

Ett detaljerat ex. på beredningen av rökersättningskomposition återges nedan.

Exempel 24

35 Ca 400 g naturlig gummibas överföres i en värmemantlad blandare försedd med omrörare. Blandaren upphettas med ånga av ca 1,05 kp/cm². Omrörarna köres med tidsintervall för omblandning av basen. Lågt ångtryck utväljes för att förhindra överhettning av basen. Efter det att basen fullständigt smält avstänges ångan i blandaren och kallt vatten
40 ledes genom manteln för att nedbringa innehållets temperatur till ca 85°C
 460 g pulvriserat socker (300 mesh sikt), 120 g majssirup 45° Baumé,
 5 g glycerin, 10 g smaksättningsolja, 5,3 g nikotinsulfat och 12 g
 Amberlite IRP 64M (9,9 mek syra/g) sättes sedan till den smälta basen i

blandaren, och massan blandas under ca 15 min. Blandningen har nu en temperatur av mellan 60-75°C eller lägre.

Det är önskvärt att blandningen är så kall som möjligt innan om-blandningen avbrytes, men viskositeten stiger alltefter som temperaturen sjunker och blandningen måste avbrytas innan blandningen blir alltför styv för blandningsmaskinen. I praktiken avgör operatören när blandningen skall avbrytas ej så mycket på basis av den aktuella termometerav-läsningen som på basis av blandningens konsistens.

Efter blandningen skäres gummisatsen i stycken av en storlek som är lämplig för matning av den typ av sprutmaskin som är tillgänglig. Sprutmaskinens mantel upphettas vanligen medelst varmt vatten vid 45-50°C. Härigenom erhålles en jämnare extrusion än när sprutmaskinen upphettas genom ånga och möjliggöres bättre temperaturkontroll. Det extruderade bandet av gummi bör vara väl pudrat med stärkelse eller en blandning av isningssocker och stärkelse för att förhindra att det klibbar mot valsar och skärorgan. Valsarna har till funktion att nedvalsa remsan till önskad storlek. Skärorganen hålles företrädesvis vid ca 25°C.

Det exakta sättet för gummits formning i sprutmaskinen och efteråt är emellertid tämligen konventionellt och väljes alltefter önskad form och storlek hos erhållna stycken. Varje stycke väger vanligen mellan 1 och 3 g. I föreliggande ex. bereddes 1000 stycken vardera vägande ca 1 g genom den konventionella sprutnings- och skärningsproceduren. Styckena packas och lagras likaså under tämligen konventionella betingelser. Sålunda hålles ex.vis förpackningsutrymmet företrädesvis vid 20°C och vid en relativ fuktighet av 45-50%, och styckena lagras företrädesvis vid en temperatur av 18-20°C och relativ fuktighet av 45-50%.

Det är uppenbart, att andra kombinationer av alkaloid och gummi än de som redovisas i ovanstående ex. kan användas, och att kombination med andra smaksättningsmedel, sötningsmedel, bindemedel och dylika tillsatser även kan användas.

Vissa beredningar och ex. återges nu vilka exemplifierar användningen av ett alkaloidregenerativt adsorptionskomplex. Det bör observeras av vad som tidigare sagts, att dessa kompositioner ej behöver vara förformade och att de i själva verket kan formas samtidigt som komplexet införlivas i kompositionerna. Samtliga angivna procenttal avser vikten. Beredning 5: Ett nikotin-adsorptionskomplex innehållande 200 mg nikotin i 800 mg adsorptionsmedel i torrt tillstånd, d.v.s. en 20% förening (komplex)

Adsorptionsmedlets fukthalt bestämmes genom torkning i en ugn vid 105°C till konstant vikt.

100,0 g hydratiserad kiselsyra (Aerosil T.M.) beräknad på torr-
vikten sättes till en bägare innehållande 25,0 g nikotin, räknat som
100% och utspädes till en total volym av 500 ml genom tillsats av des-
tillerat vatten. Blandningen homogeniseras fullständigt genom omröring
5 och torkas efteråt till en vikt av 125 g vid ca 40°C i ett med fläkt
försett torkskåp.

Det sålunda erhållna nikotin-adsorptionskomplexet analyseras sedan
med avseende på nikotinhalten efter noggrann blandning och siktning
genom en 300 mesh sikt.

10 Beredning av andra varierande alkaloid-adsorptionskomplex omnämnda
nedan i enlighet med föreliggande uppfinning står i överensstämmelse med
föregående ex. eller är med endast smärre variationer välkända för fack-
mannen på området betr. hantering och adsorptionsmedel.

15 Tabell II nedan ger en sammanställning av försöksresultaten, vilka
visar mängden nikotin frigjord som funktion av tiden.

Tabell II

Frigivet nikotin i viktprocent som funktion av tiden

Komposition	E1	E2
Tid. min.		
2	18%	44%
5	47%	59%
10	71%	69%
20	94%	95%

25 E1 - Tuggummi innehållande 40 mg hydratiserad kiselsyra (Aerosil T.M.)
komplexbunden med nikotinkas (10 viktprocent nikotin) och 1 g
tuggummimassa med hög gummibaskoncentration berett i enlighet med
beredning 1. Frigöring åstadkommen genom tuggning. Jämn, pro-
longerad frigöring och moderat känsla av rökning kunde observeras.
30 E2 - Tuggummi innehållande 40 mg hydratiserad kiselsyra (Aerosil T.M.)
komplexbunden med nikotinkas (10 viktprocent nikotin) och 3 g
tuggummimassa med låg gummibaskoncentration berett i enlighet med
beredning 4. Frigöring åstadkommen genom tuggning. Den observe-
rade ursprungliga nikotinfrigöringshastigheten är alltför hög för
35 att denna komposition skall vara lämplig som rök ersättningsmedel.
Många regenerativa adsorptionsmedel, såsom amorf kiselsyra, hydra-
tiserad kiselsyra, leror och liknande är lämpliga för användning
vid beredning av rök ersättningsmedlen. Ett detaljerat ex. på be-
40 redningen av ett av rök ersättningsmedlen presenteras nedan.

Exempel 25

Ett nikotin-hydratiserat kiselsyrakomplex med Aerosil T.M. bereddes genom det under beredning 5 beskrivna förfarandet, varvid erhållet komplex innehöll 10% nikotin.

- 5 434 g naturlig gummibas överföres i en värmemantlad blandare försedd med omrörare. Blandaren upphettas med ånga av ca 1,05 kp/cm². Omrörarna köres med intervall för omblandning av basen. Ett lågt ångtryck utväljes för att förhindra överhettning av basen. Efter det att basen fullständigt smält avstänges ångan i blandaren och kallt vatten
10 ledes genom manteln för minskning av innehållets temperatur till ca 85°C. 840 g pulvriserat socker (300 mesh sikt) och 276 g majssirup 45° Baumé sättes sedan till den smälta basen i blandaren och massan omblandas under ca 15 min. Blandningen har nu en temperatur av mellan 60-75°C.

- Ytterligare 420 g pulvriserat socker och 30 g nikotin-hydratiserad
15 kiselsyrakomplex, båda 300 mesh sikt, blandas samman och sättes sedan som en pulverblandning till den smälta blandningen i kärlet. Smältan omblandas under ytterligare 5 min., så att den totala blandningstiden är ca 20 min.

- Temperaturen i kärlet kommer vid slutet av denna tidsperiod att ha
20 sjunkit till mellan 40-60°C. Det är önskvärt att blandningen är så kall som möjligt innan omblandningen avbrytes, men viskositeten stiger alltefter som temperaturen sjunker och blandningen måste avbrytas innan blandningen blir alltför styv för blandningsmaskinen. I praktiken avgör operatören när blandningen skall avbrytas ej så mycket på basis av den
25 aktuella termometeravläsningen som på basis av blandningens konsistens.

- Efter blandning skäres gummisatsen i stycken av den storlek som är lämplig för matning av den typ av sprutmaskin som är tillgänglig. Sprutmaskinens mantel upphettas vanligen medelst varmt vatten vid 45-50°C. Härigenom erhålles en jämnare extrusion än när sprutmaskinen upphettas
30 genom ånga och möjliggöres bättre temperaturkontroll. Det extruderade bandet av gummi bör vara väl pudrat med stärkelse eller en blandning av isningssocker och stärkelse för att förhindra att det klibbar mot valsar och skärorgan. Valsarna har till funktion att nedvalsa remsan till önskad storlek. Skärorganen hålls företrädesvis vid ca 25°C.

- 35 Det exakta sättet för gummits formning i sprutmaskinen och efteråt är emellertid tämligen konventionellt och väljes alltefter önskad form och storlek hos erhållna stycken. Varje stycke väger vanligen mellan 1 och 3 g. I föreliggande ex. bereddes 1000 stycken vardera vägande ca 2 g genom den konventionella sprutnings- och skärningsproceduren.
40 Styckena packas och lagras likaså under tämligen konventionella betingelser. Sålunda hålls ex.vis förpackningsutrymmet företrädesvis vid 20°C

och vid en relativ fuktighet av 45-50%, och styckena lagras företrädesvis vid en temperatur av 18-20°C och en relativ fuktighet av 45-50%.

Det är uppenbart att andra kombinationer av alkaloid och gummi än de som redovisas i ovanstående ex. kan användas, och att kombination
5 med andra smaksättningsmedel, sötningsmedel, bindemedel och dylika tillsatser även kan användas.

Ovanstående framställning och ex. är avsedda som illustrativa och ej som begränsande. Andra variationer är tänkbara inom ramen för föreliggande uppfinning och är uppenbara för fackmannen på området.

PATENTKRAV.

1. Tuggummi innehållande tobaksalkaloid, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att det innefattar en gummibas närvarande i en
mängd av minst ca 40 viktprocent av tuggummit och en tobaksalkaloid
dispergerad i nämnda gummibas i en mängd tillräcklig för åstadkommande
av rökningstillfredsställelse, varvid tobaksalkaloiden består av
nikotin, nornikotin, lobelin eller ett farmakologiskt acceptabelt
salt eller alkaloid-regenerativt adsorptionskomplex därav.

2. Tuggummi enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t
därav, att gummibasen är närvarande i en mängd av från ca 40 till ca
80 viktprocent och att tobaksalkaloiden är närvarande i en mängd av
från ca 0,05 till ca 2 viktprocent räknat på vikten av gummibasen och
beräknat som den fria basen.

3. Tuggummi enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t
därav, att gummibasen är närvarande i en mängd av från ca 50 till ca
80 viktprocent och att tobaksalkaloiden är närvarande i en mängd av
från ca 0,05 till ca 2 viktprocent räknat på vikten av gummibasen och
beräknat som den fria basen.

4. Tuggummi enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t
därav, att gummibasen är närvarande i en mängd av från ca 60 till ca
75 viktprocent och att tobaksalkaloiden är närvarande i en mängd av
från ca 0,05 till ca 2 viktprocent räknat på vikten av gummibasen och
beräknat som den fria basen.

5. Tuggummi enligt något av kraven 1-4, k ä n n e-
t e c k n a t därav, att det ytterligare innehåller ett farmakologiskt
acceptabelt surgöringsmedel i en mängd tillräcklig för att upprätthålla
ett pH vid ett tuggningsställe vid ett värde understigande ca 7 vid
tuggning.

6. Tuggummi enligt krav 5, k ä n n e t e c k n a t
därav, att surgöringsmedlet är närvarande i en mängd tillräcklig för
att upprätthålla pH vid ett värde inom intervallet ca 5 till ca 4.

7. Tuggummi enligt krav 5, k ä n n e t e c k n a t
därav, att surgöringsmedlet är en farmakologiskt acceptabel syra, som
är närvarande i en mängd av ca 1,5 till ca 10 ekvivalenter syra per
mol alkaloid räknad som fri bas.

8. Tuggummi enligt krav 5, k ä n n e t e c k n a t
därav, att surgöringsmedlet är en katjonbytare i vätejonform och är
närvarande i en mängd av från ca 1,5 till ca 10 ekvivalenter syra per
mol alkaloid räknat som fri bas.

9. Tuggummi enligt krav 5, k ä n n e t e c k n a t

därav, att surgöringsmedlet är en farmakologiskt acceptabel syra närvarande i en mängd av från ca 1,5 till ca 6 ekvivalenter syra per mol alkaloid räknad som fri bas.

10. Tuggummi enligt krav 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att surgöringsmedlet är en katjonbytare i vätejonform och är närvarande i en mängd av från ca 1,5 till ca 6 ekvivalenter syra per mol alkaloid räknad som fri bas.

11. Tuggummi enligt krav 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att surgöringsmedlet är en farmakologiskt acceptabel syra närvarande i en mängd av från ca 2 till ca 4 ekvivalenter syra per mol alkaloid räknad som fri bas.

12. Tuggummi enligt krav 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att surgöringsmedlet är en katjonbytare i vätejonform och är närvarande i en mängd av från ca 2 till ca 4 ekvivalenter syra per mol alkaloid räknad som fri bas.

13. Tuggummi enligt något av krav 1-12, k ä n n e t e c k n a t därav, att en frigöringsbar eller desorberbar farmakologiskt acceptabel syra även är närvarande i det alkaloid-regenerativa adsorptionskomplexet.

14. Tuggummi enligt krav 13, k ä n n e t e c k n a t därav, att det regenerativa adsorptionsmedlet är hydratiserad kisel-syra.

ANFÖRDA PUBLIKATIONER:

Storbritannien 711 187, 924 052
US 904 521 (131-17)