

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 060**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

A61K 9/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **94923977 .6**

96 Fecha de presentación: **20.07.1994**

97 Número de publicación de la solicitud: **0707478**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.04.1996**

54 Título: **PASTILLA DE NICOTINA MEJORADA.**

30 Prioridad:
26.07.1993 US 97962

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.11.2011

73 Titular/es:
**MCNEIL AB
NORRBROPLATSEN 2
254 42 HELSINGBORG, SE**

72 Inventor/es:
SANTUS, Gian Carlo

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 060 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Pastilla de nicotina mejorada

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones para reducir el deseo de nicotina y para dejar de fumar. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones mejoradas de pastillas de nicotina para proporcionar dosis periódicas de nicotina a personas que están intentando dejar de fumar.

10 La terapia de sustitución de nicotina como ayuda para dejar de fumar se ha hecho cada vez más popular. Los chicles de nicotina (nicotina Polacrilex) y la nicotina transdérmica son dos de las formas más populares de sustitución de nicotina disponibles en el mercado. Ha quedado claro, sin embargo, que la mera sustitución de los cigarrillos por otra fuente de nicotina puede no ser suficiente para asegurar el éxito en la terapia para dejar de fumar. Específicamente, la terapia de sustitución de nicotina convencional no aborda adecuadamente los síntomas asociados con dejar de fumar.

15 De los muchos síntomas de abstinencia de fumar, el deseo de cigarrillos es uno de los más difíciles de aliviar. Como se describe por Steuer, J.D. y Wewers, M.E. en Oncology Nursing Forum 1989, 16, 193-198, el deseo de un cigarrillo es uno de los síntomas de abstinencia más consistentes, graves y tempranos experimentados por aquellos que intentan dejar de fumar. Algunos informes sugieren que el deseo alcanza un máximo en las primeras 24 a 72 horas de abstinencia y después disminuye, aunque se ha informado de la presencia del deseo después de cinco años de abstinencia.

20 La investigación se está centrando en los factores que precipitan el deseo, en un intento por entender y tratar mejor el problema de recaída. Algunos investigadores creen que ciertos fumadores experimenten síntomas de deseo más probablemente que otros, especialmente cuando tratan de dejar de fumar. Basándose en informes bibliográficos y en sus propias investigaciones Harrington (en Br. J. soc. Clin. Psychol. 1978, 17, 363-371) informó que los fumadores pueden separarse en un estado de deseo frente a un estado inapetente, y que estas poblaciones distintas tienen diferentes respuestas a la terapia para dejar de fumar. (En su estudio, el tratamiento consistía en diversas estrategias conductuales, y no se usó sustitución de nicotina). En particular, la abstinencia durante el tratamiento y el éxito al final del tratamiento estaban relacionados significativamente con ser un inapetente.

25 La mayoría de productos disponibles en el mercado para sustitución de nicotina en la terapia para dejar de fumar no han abordado específicamente el asunto de satisfacer el deseo de nicotina. En lugar de ello, como se ha mencionado anteriormente, generalmente se han dirigido a proporcionar un nivel inicial estable de nicotina en sangre. Algunas evidencias indican que niveles en sangre consistentes y bajos de nicotina (como se proporciona mediante nicotina transdérmica y, en una menor extensión, por chicle de nicotina) alivian algunos de los síntomas de la abstinencia de nicotina, pero los síntomas de deseo no pueden estar entre ellos (véase Russell, M.A.H. en Nicotine Replacement: a critical Evaluation; Pomerleau, O.F. y Pomerleau, C.S., Eds.; Alan R. Liss, Inc.: Nueva York, 1988; pág. 63-94). Esto puede deberse a que el fumar cigarrillos proporciona una subida aguda inicial en el nivel sanguíneo, que se pierde en estas terapias de sustitución de nicotina. El nivel pico en sangre producido por los cigarrillos es tanto mayor (entre 30-40 ng/ml) como más agudo (este pico se alcanza en 10 minutos) que los niveles estacionarios obtenidos a partir del chicle o un sistema transdérmico. Russell establece que el nivel en sangre en estado estacionario óptimo para la sustitución de nicotina es entre 10-15 ng/ml, pero que probablemente son necesarios efectos de subida más rápida para un alivio más completo del deseo en las primeras fases de la abstinencia de cigarrillos. Sus investigaciones han indicado que se requiere una subida en el nivel de nicotina en sangre de al menos 10 ng/ml en 10 minutos para obtener efectos post-sinápticos en los receptores colinérgicos nicotínicos en el sistema nervioso central en ganglios autónomos. Estos efectos post-sinápticos pueden ser responsables del "gran" sentimiento similar a las drogas, tal como mareo o vértigo, experimentado por los fumadores de cigarrillos.

30 Como se ha mencionado anteriormente, el chicle de nicotina (nicotina Polacrilex) es una de las fuentes disponibles en el mercado de nicotina para la terapia de sustitución. El chicle de nicotina es realmente una resina de intercambio de iones que libera nicotina lentamente cuando el paciente mastica, y la nicotina presente en la boca se suministra directamente a la circulación sistémica por absorción bucal. Sin embargo, gran parte de la nicotina queda retenida en el chicle por un masticado incompleto o se malgasta en gran medida por tragado, de manera que la biodisponibilidad sistémica de la nicotina del chicle es baja y el promedio es solo del 30-40%. Además, en comparación con fumar cigarrillos, el chicle de nicotina es una fuente lenta e ineficaz de nicotina.

35 La sustitución de nicotina por sistemas de nicotina transdérmicos es otra terapia que ha llegado al mercado. Estos parches de nicotina proporcionan al usuario un nivel de nicotina en sangre bajo y consistente, y evitan los efectos del primer paso por el estómago y el hígado. Los sistemas de nicotina transdérmicos pueden diseñarse para proporcionar mayores niveles de nicotina en sangre en estado estacionario, pero son incapaces de proporcionar picos de nivel en sangre o proporcionar un rápido aumento en el nivel en sangre. De esta manera, tanto el chicle de nicotina como la nicotina transdérmica compiten entre sí como productos que proporcionan niveles de nicotina en sangre en estado estacionario, pero no satisfacen los síntomas de deseo de cigarrillos en algunos fumadores.

Otros productos de sustitución de nicotina que están en el mercado, o se han propuesto en la bibliografía, no han tenido un gran interés en la terapia para dejar de fumar, debido a problemas relacionados con su uso, y también por su capacidad limitada de satisfacer el deseo de cigarrillos. El vapor de nicotina se ha suministrado a pacientes en forma de aerosol, similar a la tecnología de inhalación usada para suministrar medicaciones para asma bronquial y en un "cigarrillo sin humo", tal como el comercializado por Advanced Tobacco Products, con el nombre comercial Favor®. Algunos datos indican, sin embargo, que estos modos de suministro de nicotina no dan como resultado niveles de nicotina en sangre significativos en pacientes después de su uso. Además, la inhalación de estos productos de nicotina puede ser demasiado irritante para la mucosa para ser tolerada por los pacientes.

Otra versión de nicotina sin humo, suministrada a la mucosa bucal, se proporciona mediante tabaco de mascar, rapé o bolsitas de tabaco. Las bolsitas de tabaco, que son especialmente populares en Escandinavia y Estados Unidos, contienen tabaco molido en paquetes que se chupan o se mantienen en la boca. Sin embargo, como se muestra en la Figura 1 (niveles de cigarrillo, chicle de nicotina y bolsitas de tabaco de Russell, M.A.H., Jarvis, M.J., y col. Lancet 1985, 2 1370), el uso de bolsitas de tabaco da como resultado niveles de nicotina en sangre que son más comparables con aquellos resultantes del uso de un chicle de nicotina que aquellos resultantes del fumar cigarrillos; es decir, requieren aproximadamente 30 minutos de uso para alcanzar un nivel máximo de aproximadamente 12 ng/ml, que es menor que la mitad del valor de pico al fumar un cigarrillo. Una posible razón de que la nicotina de las bolsitas de tabaco se absorba tan lentamente es que la nicotina se libera lentamente en la boca, igual que con el chicle de nicotina; otra puede ser que una proporción significativa de la nicotina se traga y, por lo tanto, se somete al efecto del primer paso por el estómago y el hígado. En cualquier caso estas formas de administración oral pueden ser útiles para producir niveles de nicotina en sangre bajos, en estado estacionario, aunque no proporcionan los picos de nivel necesarios para satisfacer el deseo.

La bibliografía describe otras cápsulas, comprimidos y pastillas para administración oral de nicotina. Por ejemplo, el documento WO 8803803 desvela una cápsula masticable, cargada con un líquido, que contiene 0,1 - 10,0 mg de nicotina, junto con aditivos para mejorar el aroma y la dispersión. Las cápsulas se proporcionan en una diversidad de valores de pH, para permitir al paciente una elección de la velocidad de absorción de nicotina, y están destinadas especialmente como ayuda para dejar de fumar.

Otra formulación de cápsula de nicotina se desvela por M.E. Jarvik y col. (en Clin. Pharm. Ther. 1970, 11, 574-576) para ingestión como una ayuda para dejar de fumar. Estas cápsulas, sin embargo, aparentemente eran tragadas enteras por los sujetos, de acuerdo con la teoría de que la absorción intestinal de nicotina podía producir niveles en sangre significativos. El estudio demostró una disminución pequeña, pero significativa, en el número de cigarrillos fumados por los sujetos, pero no se obtuvieron mediciones cuantitativas de los niveles de nicotina en sangre.

La bibliografía describe también diferentes diseños de comprimidos para administrar nicotina a la boca y al sistema digestivo. El documento BE 899037 desvela un comprimido que contiene de 0,1 a 5 mg de nicotina como una base o una sal de ácido soluble en agua, como una ayuda para dejar de fumar.

Wesnes y Warburton (en Psychopharmacology 1984, 82, 147-150; y Psychopharmacology 1986, 89, 55-59) analizan el uso de comprimidos de nicotina en experimentos que examinan los efectos de la nicotina sobre el aprendizaje y el procesamiento de información. En el primer experimento, la nicotina se añadió a comprimidos de dextrosa, a los que se había añadido una gota de salsa de tabasco para ocultar el sabor de la nicotina. En el segundo experimento, la nicotina se añadió a comprimidos de hidróxido de magnesio, con la teoría de que un entorno alcalino en la boca potenciaría la absorción bucal. De nuevo, se añadió salsa de tabasco a los comprimidos para enmascarar el sabor de la nicotina, tanto en los comprimidos activos como en los de placebo. Se instruyó a los sujetos para mantener los comprimidos en su boca durante 5 minutos antes de tragarlos, para maximizar el contacto con la mucosa bucal.

Shaw (por ejemplo en los documentos GB 2142822 y Patente de Estados Unidos Nº 4.806.356) describe una pastilla de nicotina preparada a partir de una mezcla de material de carga inerte, un aglutinante y nicotina pura o una sustancia que contiene nicotina por compresión en frío. Las pastillas deben mantenerse en la boca mientras se disuelven lentamente y liberan nicotina gradualmente en la cavidad bucal.

La patente WO 9109599 describe un producto de nicotina para administración oral en forma de un complejo de inclusión de nicotina y un compuesto de ciclodextrina. La patente analiza también el uso de diversos excipientes y compresión directa para fabricación del producto.

En los últimos años, se han comercializado diversas pastillas de nicotina, y están disponibles como productos sin receta médica, tales como las pastillas U.K. Resolution®, fabricadas por Phoenix Pharmaceuticals y distribuidas por Ernest Jackson, que contienen 0,5 mg de nicotina, junto con las vitaminas antioxidantes A, C y E. Las pastillas Stoppers®, distribuidas por Charwell Pharmaceuticals Ltd., contienen 0,5 mg de nicotina y están disponibles con sabor a chocolate, naranja y menta.

Puesto que la nicotina tiene un sabor acre y abrasador, estas pastillas de nicotina típicamente se formulan con azúcares como componente principal. Sin embargo, la ganancia de peso después de dejar de fumar se ha identificado como un factor significativo que contribuye a la recaída y vuelta a fumar. De acuerdo con una encuesta reciente, a pidió a fumadores actuales que han intentado dejarlo que juzgaran la importancia de diversas posibles

razones para su vuelta a fumar. El veintisiete por ciento dijo que "la ganancia de peso real" era una razón "muy importante" o "bastante importante" por la que volvían a fumar: el veintidós por ciento dijo que "la posibilidad de ganar peso" era una razón importante para su recaída. Véase The Health Benefits of Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General, Executive Summary (1990). De esta manera, las formulaciones de pastillas de nicotina basadas en azúcar pueden ser inaceptables para un programa para dejar de fumar para aquellos sujetos preocupados por su ganancia de peso.

La Patente de Estados Unidos N° 5.135.753 desvela un procedimiento y sistema terapéutico para dejar de fumar utilizando una administración de nicotina transdérmica acoplada con administración bucal de nicotina para satisfacer el deseo transitorio. La administración bucal de nicotina puede ser mediante una pastilla. Una pastilla ejemplar comprende una base libre de nicotina, celulosa microcristalina, manitol, glicirricinato de amonio y otros diversos componentes.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una pastilla de nicotina que comprende nicotina o una sal de adición de ácidos, mono- o bis-farmacéuticamente aceptable, o una sal metálica de nicotina, un excipiente absorbente y una combinación de un primer y segundo edulcorantes, siendo el primer edulcorante aspartamo y seleccionándose el segundo edulcorante entre glicirricinato de amonio, neohesperidina dihidrochalcona y esteviósido para llevar la nicotina al interior de la cavidad bucal. En una realización preferida, la nicotina se libera rápidamente, con niveles máximos de nicotina en sangre que aparecen de 2 a 30 minutos después de la administración de la pastilla.

Las pastillas contienen dosis bastante bajas, preferentemente menores de 5 mg y, más preferentemente, de 0,5 a 20 mg de nicotina. En realizaciones particularmente preferidas, la nicotina está dispersada en manitol o β -ciclodextrina y la pastilla es una formulación tamponada, preferentemente a un pH de 6-11, más preferentemente a un pH de 7-9.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** es un gráfico de los niveles medios de nicotina en plasma (nanogramos (ng)/mililitro (ml)), resultantes del uso de cigarrillos, bolsitas de tabaco o chicle de nicotina, en función del tiempo (minutos).

La **Figura 2** es un gráfico de los perfiles de disgregación/disolución (% en peso disuelto) de tres formulaciones de pastilla diferentes, cada una de las cuales contiene 1 mg de nicotina, en función del tiempo (minutos).

Descripción de la realización preferida

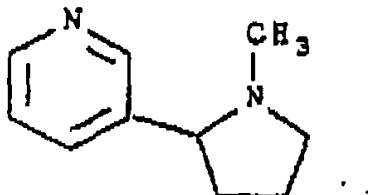
I. Terminología

A menos que se indique de otra manera, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los significados dados a continuación:

"administración bucal" se refiere a cualquier sistema o dispositivo para administración oral de un fármaco a un paciente, que se mantiene en la boca, y se usa para suministrar un fármaco a través de la mucosa bucal y al cuerpo del paciente. Este término incluye, aunque sin limitación, pastillas, cápsulas y comprimidos.

"Aceite esencial" se refiere a un aceite natural, con una esencia distintiva, secretada por las glándulas de ciertas plantas aromáticas, que tiene terpenos como componente principal. Los ejemplos de aceites esenciales incluyen, aunque sin limitación, aceites cítricos, aceites de flores (rosa y jazmín) y aceite de clavos.

"nicotina" se refiere a la base libre de nicotina, es decir, un compuesto que tiene la fórmula:



"Sal de nicotina" se refiere a cualquier sal de adición de ácidos, mono- o bis-farmacéuticamente aceptable, o sal metálica de nicotina.

"Pastilla de nicotina" se refiere a cualquier pastilla, cápsula o comprimido para suministro bucal de nicotina.

"Edulcorante no nutritivo" se refiere a una sustancia sintética o natural, cuyo dulzor es mayor que o comparable al de la sacarosa, y que puede tener propiedades tales como cariogenicidad reducida, beneficio para la salud para

diabéticos o valor calórico reducido en comparación con azúcares.

“Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, y que no son biológicamente o de otra manera indeseables, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Para una descripción de las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables véase Eundgaard, H., ed., (1985) Design of Prodrugs, Elsevier Science Publishers, Amsterdam.

“Sal metálica farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres, y que no son biológicamente o de otra manera indeseables, formadas con iones de metales alcalinos, tales como sodio o potasio; iones de metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio; y otros iones metálicos, tales como cinc.

II. La pastilla

La presente invención proporciona pastillas usadas para administrar nicotina a un paciente, para reducir su deseo de nicotina y para terapia para dejar de fumar.

A. Nicotina

La nicotina es un compuesto heterocíclico que existe tanto como base libre como en forma de sal. La base libre es extremadamente volátil y se absorbe fácilmente a través de las membranas de la mucosa y la piel intacta. Los problemas principales presentados para productos basados en una base libre de nicotina se originan en la volatilidad de la nicotina, su sabor acre, abrasador, la sensación irritante de las membranas de la mucosa y la descomposición de la nicotina en presencia de oxígeno. Anteriormente, esos problemas se habían aliviado en parte mediante el uso de una forma de sal de nicotina, es decir, una sal de adición de ácidos o sal metálica.

Sorprendentemente, las pastillas descritas en el presente documento pueden producirse a partir de cualquiera de la base libre o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de la misma, o cualquier combinación de las mismas. En la realización ejemplar, se usa nicotina, es decir, la forma de base libre de la nicotina.

Independientemente de la formulación usada, la pastilla contiene dosis bastante bajas de nicotina, preferentemente entre 0,5 y 5 mg y, más preferentemente, de 0,5 a 2,0 mg para evitar la sobredosis accidental por tragado de la pastilla intacta. No se requieren altas dosis porque el fin de la pastilla de nicotina es proporcionar un pico transitorio del nivel de nicotina en sangre.

B. El excipiente absorbente

De acuerdo con las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento, la nicotina está dispersada en un excipiente absorbente. Los excipientes absorbentes son sustancias farmacéuticamente aceptables que son capaces de 1) reducir la volatilidad de la nicotina, por ejemplo, por absorción o por incorporación de nicotina, tal como en un complejo de inclusión y 2) comprimirse en una pastilla o comprimido. Los excipientes absorbentes adecuados incluyen, aunque sin limitación, manitol; ciclodextrinas, incluyendo α -, β - y γ -ciclodextrina, así como derivados de ciclodextrinas, tales como trimetil- β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina e hidroxipropil- β -ciclodextrina; preparaciones de sílice, tales como la formulación de sílice sintética comercializada con el nombre comercial de Syloid™, de W.R. Grace Limited of North Dale House, North Circular Road, Londres; materiales celulósicos, tales como microcelulosa Avicel, fabricada por FMC Corporation; y otros aglutinantes y cargas convencionales usados en la industria alimentaria, tales como polvo de goma arábiga, gelatina, goma arábiga y sorbitol.

De acuerdo con algunas realizaciones, el excipiente absorbente servirá para más de un papel en la formulación de pastilla. Por ejemplo, el manitol puede funcionar como edulcorante no nutritivo y como excipiente absorbente. Análogamente, el excipiente absorbente puede servir como un aromatizante, un agente tamponante, lubricante u otro componente de la pastilla.

El excipiente absorbente típicamente está presente en una cantidad entre aproximadamente el 5 y el 25% en peso (%p), preferentemente en una cantidad entre aproximadamente el 5 y el 20% en peso y, más preferentemente, en una cantidad entre aproximadamente el 5 y 15% en peso.

En una realización preferida, el excipiente absorbente comprende manitol o β -ciclodextrina.

C. El edulcorante no nutritivo

Puesto que la nicotina tiene un sabor acre, abrasador, la elección de un edulcorante para una pastilla de nicotina

puede ser crítica, puesto que muchos pacientes no encuentran gustoso el sabor de la nicotina en forma de pastilla. Se utiliza una combinación de edulcorantes no nutritivos en las pastillas descritas en el presente documento, en concreto un primer edulcorante que es aspartamo y un segundo edulcorante que es glicirricinato de amonio, neohesperidina dihidrochalcona o esteviósido de amonio.

- 5 Un edulcorante no nutritivo es un sustituto de azúcar sintético o natural, cuyo dulzor es mayor que o comparable al de la sacarosa. La Tabla I enumera ejemplos de edulcorantes no nutritivos y sus valores edulcorantes relativos.

Tabla I

Edulcorantes No Nutritivos			
Edulcorante	Dulzor¹	Edulcorante	dulzor¹
Sacarina	400-500	Azúcar invertido	1,1-1,2
Ciclamato	30-40	Palantinoso	0,4-0,5
Aspartamo	100-200	Xilitol	1,0
Acesulfamo	200	Sorbitol	0,5-0,6
Monelina	2500	Manitol	0,4-0,6
Neohesperidina	1000	Maltitol	0,7-0,9
Palatinit	0,4-0,5	-	-
¹ sacarosa = 1,0			

- 10 La bibliografía sugiere que los edulcorantes no nutritivos pueden ser útiles como un sustituto de azúcar para el control de peso (véase la Patente de Estados Unidos N° 3.717.711), que es claramente una preocupación principal para personas que están dejando de fumar.

- 15 El aspartamo es un edulcorante con propiedades sensoriales temporales similares a las de la sacarosa (es decir, un tiempo de aparición de aproximadamente 4 segundos y un tiempo de extinción de 13 segundos) y, de acuerdo con la invención, se combina con un edulcorante cuyo dulzor se desarrolla más lentamente o persiste más tiempo. El glicirricinato de amonio, un edulcorante no nutritivo con un ligero sabor a regaliz, tiene un inicio de sabor, o tiempo de aparición, de aproximadamente 10 segundos y una persistencia de sabor, o tiempo de extinción, de 69 segundos. Dubois and Lee (1983) Chem, Sens. 7:237-248.

La neohesperidina dihidrochalcona tiene un tiempo de aparición de 9 segundos y un tiempo de extinción de 40 segundos. El esteviósido tiene un tiempo de aparición de 4 segundos y un tiempo de extinción de 22 segundos.

- 20 El edulcorante no nutritivo típicamente está presente en una cantidad entre aproximadamente el 50 y el 90% en peso, preferentemente en una cantidad entre aproximadamente el 70 y el 90% en peso y, más preferentemente, en una cantidad entre aproximadamente 80 y el 90% en peso.

D. Otros ingredientes

- 25 La pastilla, preferentemente, es una formulación tamponada para ayudar en la absorción bucal de la nicotina. Una formulación preferida es a un pH de aproximadamente 6-11 y, preferentemente, a un pH de aproximadamente 7-9. Las formulaciones tamponadas preferidas incluirán carbonato sódico, bicarbonato sódico, fosfato sódico, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido potásico, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio y otras sustancias conocidas por los expertos en la materia, así como combinaciones de las sustancias mencionadas anteriormente. En una formulación más preferida, la pastilla contendrá carbonato y bicarbonato sódico como agentes tamponantes.

El agente o agentes tamponantes deberían estar presentes en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la pastilla a entre 6 y 11, típicamente entre aproximadamente el 0,1 y el 25% en peso (% p), preferentemente en una cantidad entre aproximadamente el 0,1 y el 10% en peso y, más preferentemente, en una cantidad entre aproximadamente el 0,1 y el 5% en peso.

- 35 Además, la pastilla puede contener un aromatizante, por ejemplo un sabor dulce, tal como chocolate, naranja o vainilla y similares; aceites esenciales, tales como menta, hierbabuena y similares; u otro sabor, tal como anís, eucalipto, 1-mentol, carvona, anetol y similares, para enmascarar el sabor de la nicotina. Véase Hall y col. Food

Technol. 14:488 (1960) ; 15: 20 (1961); 19:151 (1965); 24:25 (1970); 26:35 (1972); 27:64 (1973); 27:56 (1973); 28:76 (1974); 29:70 (1974) 31:65 (1977) ; 32:60 (1978); y 33:65 (1979), cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia. Puede contener también aroma de tabaco, para reproducir parte de la sensación de fumar para el usuario. Típicamente, se añade una pequeña cantidad de sílice coloidal (menor de aproximadamente el 1% en peso) a los comprimidos que contienen aroma de tabaco, para ayudar en su fabricación.

Puede añadirse también estearato de magnesio y/o aceite vegetal hidrogenado a la formulación como lubricantes. Típicamente, el lubricante estará presente a una cantidad entre aproximadamente el 0,1 y el 25% en peso, preferentemente en una cantidad entre aproximadamente el 0,1 y el 10% en peso y, más preferentemente, en una cantidad entre aproximadamente el 0,1 y el 5% en peso.

Las pastillas descritas en el presente documento pueden contener también una diversidad de otros aditivos. Por ejemplo, pueden añadirse ingredientes farmacológicamente activos, tales como monofluorofosfato sódico, fluoruro sódico, dextranasa, mutanaza, hinoquitol, alantoína, ácido aminocaproico, ácido tranexámico, azuleno, derivados de vitamina E, cloruro sódico y similares, según sea necesario. Más específicamente, puesto que los efectos de xilitol y fluoruro sobre la higiene dental son aditivos, el primero puede potenciar significativamente la eficacia de los tratamientos con fluoruro tradicionales. De esta manera, de acuerdo con una realización, el fluoruro, y más particularmente, monofluorofosfato sódico o fluoruro sódico, se incorporará en una formulación de pastilla que tiene xilitol como edulcorante no nutritivo.

Además, la pastilla puede estar coloreada con agentes colorantes alimentarios convencionales farmacéuticamente aceptables. Otros aditivos que pueden incorporarse dentro de las pastillas descritas en el presente documento incluyen, aunque sin limitación, conservantes, agentes antimicrobianos y antioxidantes.

E. El procedimiento de fabricación

El procedimiento de fabricación de estas pastillas puede ser cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo, aunque sin limitación, la adición de un compuesto de nicotina a comprimidos prefabricados; compresión en frío de una carga inerte, un aglutinante e incluso nicotina pura, o una sustancia que contiene nicotina (como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 4.806.356); y encapsulación de nicotina o un compuesto de nicotina. Véase la Patente de Estados Unidos Nº 5.133.753, para ejemplos de procedimientos de fabricación de diversas pastillas de nicotina, pastillas sublinguales y cápsulas de gelatina. En una realización preferida, las pastillas se forman usando compresión directa. Véase el Ejemplo de Referencia 4 para un análisis del procedimiento de fabricación en el que la nicotina está dispersada en manitol.

De acuerdo con otra realización, se crea un complejo de inclusión *in situ* con nicotina y β -ciclodextrina usando una técnica de amasado. Específicamente, una pequeña cantidad de una solución acuosa de nicotina se añade a ciclodextrina y se amasa o mezcla. Véase Szeztli en Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes, Akademiai Kiado: Budapest, 1992; pág. 109; que se incorpora en el presente documento por referencia. Se prefiere este procedimiento de formación del complejo de inclusión de nicotina-ciclodextrina puesto que minimiza el uso de disolventes o diluyentes y, de esta manera, elimina una etapa de purificación en el procedimiento de fabricación. Véase también el Ejemplo de Referencia 5 para un análisis del uso de la técnica de amasado con nicotina y β -ciclodextrina.

Una realización adicional de la presente invención proporciona la producción de complejos de inclusión, tanto de nicotina como del aromatizante. Esta realización se emplea, por ejemplo, cuando se usa un aceite esencial, u otro aromatizante volátil, tal como carvona o mentol, en la formulación de pastilla. Como en el caso de los complejos de inclusión de nicotina descritos en el presente documento, la incorporación del aromatizante en la ciclodextrina disminuye la volatilidad del aromatizante y aumenta la estabilidad de la formulación. Además, puesto que el aromatizante se libera lentamente del complejo durante la administración de las pastillas, el aromatizante "durará" más y, de esta manera, compensará el sabor acre de la nicotina durante periodos de tiempo más largos.

De acuerdo con esta realización, una mezcla de la nicotina y el aromatizante y, opcionalmente agua, se añade a la ciclodextrina y se amasa. Como alternativa, el complejo de inclusión de nicotina y el complejo de inclusión de aromatizante pueden prepararse por separado y mezclarse antes de la formulación de la pastilla.

De acuerdo con otra realización, se utiliza una porción del edulcorante no nutritivo para el revestimiento duro de la pastilla de nicotina. Pueden emplearse técnicas tradicionales de revestimiento en recipiente. Típicamente, pueden conseguirse aumentos de peso de aproximadamente el 35% en menos de tres horas. Véase, por ejemplo, Olinger *supra*.

La pastilla puede envasarse de tal manera que se ayuda a mantener la estabilidad de la nicotina. Los procedimientos de envasado preferidos incluyen laminado en tiras en un material de tipo lámina metálica, tal como Barex®, o envasado en blísteres usando material de tipo Teflón, tal como Aclar®. Véase también Hunt y col. (1991), Patente de Estados Unidos Nº 5.077.104.

Como se ha indicado anteriormente, la nicotina es una sustancia volátil. Otros han informado de una semi-vida corta para las pastillas de nicotina, debido a la evaporación de la nicotina, particularmente cuando la temperatura

ambiente está por encima de 15°C. Véase Belcher y col. (1989) Brit. J. Med. 298:570. Las pastillas descritas en el presente documento, sin embargo, son estables durante periodos de tiempo prolongados a temperaturas elevadas, como se muestra a continuación en la Tabla 2. Véase el Ejemplo de Referencia 6 para un análisis del procedimiento de ensayo usado para determinar la estabilidad.

5

Tabla 2

Datos de Estabilidad de Pastillas de Nicotina						
Temperatura (°C)	Tiempo (meses)	Aspecto	Nicotina mg/pastilla	Productos de degradación	Ensayo de Disolución 5 minutos	Ensayo de disolución 10 minutos.
---	Inicial	Blanco	1,001	<0,1%	89,7%	99,8%
35	1	Sin cambios	0,996	<0,1%	90,3%	100,0%
35	2	Sin cambios	0,998	<0,1%	88,7%	100,0%
35	3	Sin cambios	1,000	<0,1%	92,2%	99,6%
T. A.	1	Sin cambios	1,000	<0,1%	93,1%	99,8%
T. A.	2	Sin cambios	0,986	<0,1%	95,3%	99,9%
T. A.	3	Sin cambios	1,000	<0,1%	94,5%	100,1%

Las pastillas descritas en el presente documento típicamente tendrán un peso entre aproximadamente 70 y 1000 mg, y contendrán dosis de nicotina bastante bajas, preferentemente menores de 5 mg y, más preferentemente, de 0,5 a 2,0 mg.

10 III. Procedimiento de Uso

Típicamente, las pastillas descritas en el presente documento serán usadas a voluntad por el paciente, para aliviar deseos de nicotina, según surjan. De esa manera, este uso proporciona un medio para que el paciente auto-valore sus necesidades de administración.

15 Más específicamente, los deseos de nicotina dependen, en parte, de los patrones de estrés diario, hábitos de sueño y alimentación y peso corporal, niveles de fumado previos y similares. De esta manera, el deseo y necesidad de pastillas (comparable con el deseo de fumar cigarrillos) típicamente variará durante un día dado y de un día a otro, así como de un paciente a otro. El paciente puede consumir las pastillas en las cantidades y en los momentos cuando sienta el mayor deseo de nicotina. Como algunos consideran el deseo de nicotina el factor más consistente y más grave para evitar que una persona deje de fumar, esta capacidad de auto-valoración y, por lo tanto, esta
20 manera evitar el deseo de nicotina aumentará la eficacia de un programa para dejar de fumar.

Puede utilizarse una diversidad de procedimientos para evaluar el deseo de nicotina, incluyendo, aunque sin limitación, el ensayo de deseo de nicotina especificado por Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Tercera Edición Revisada (DSM-III-R) (véase (1991) J-Am. Med. Assoc. 266:3133); the Shiffman-Jarvik Craving Subscale (véase O'Connell and Martin (1987) J. Consult. Clin. Psychol, 55:367-371 y steur and Wewers (1989) ONF
25 16:193-198, que describe también un ensayo analógico paralelo : visual); West y col. (1984) Br. J. Addiction 79:215-219; y Hughes y col. (1984) Psychopharmacology 83:82-87, cada uno de los cuales se incorpora expresamente en el presente documento por referencia.

Una escala preferida de deseo de nicotina comprende la especificada en DSM-III R. *Supra*. De acuerdo con esta
30 escala, se pregunta a un sujeto que puntúe la gravedad de su deseo de nicotina en una escala entre 0 y 4, en la que 0 es nada; 1 es ligero, 2 es suave, 3 es moderado y 4 es grave. Usando las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento, el sujeto debería alcanzar, al menos, un punto y, preferentemente, al menos dos puntos de disminución en su deseo de nicotina, según se mide por el protocolo expuesto en DSM-III R, de 2 a 30 minutos después de la administración de la pastilla de nicotina. Más preferentemente, la reducción máxima en el deseo de nicotina ocurrirá entre aproximadamente 2 a 10 minutos después de la administración de la pastilla de
35 nicotina.

La escala de deseo de Shiffman-Jarvik es una herramienta de auto-informe de elección forzada, de seis elementos, que mide el deseo de cigarrillos. Cada elemento tiene siete posibles respuestas, que corresponden a puntuaciones que varían de 1 (sin deseo) a 7 (gran deseo). Se obtiene una puntuación media para determinar el nivel de respuesta del deseo. Una puntuación típica de deseo medida 48 horas después del inicio del programa para dejar de

fumar es entre aproximadamente 4 y 5; mientras que una escala de deseo de seguimiento de dos semanas, típicamente, será entre 3 y 4. Usando las composiciones descritas en el presente documento, el sujeto podrá conseguir al menos un punto y, preferentemente, al menos dos puntos de reducción en su deseo de nicotina, como se mide por el protocolo expuesto en la escala de deseo de Shiffman-Jarvik, de 2 a 30 minutos después de la administración de la pastilla de nicotina. Más preferentemente, la reducción máxima en el deseo de nicotina ocurrirá aproximadamente de 2 a 10 minutos después de la administración de la pastilla de nicotina.

La escala de deseo del "cuestionario de deseo" emplea un cuestionario de cinco puntos, que pregunta a los sujetos que puntúen cuánto han echado de menos sus cigarrillos, cómo de difícil ha sido pasar sin los cigarrillos, cómo de conscientes han sido de no fumar, cómo de preocupados estaban por pensar en los cigarrillos y cuánto han anhelado sus cigarrillos. El sujeto responde a cada pregunta con un número entre 1 y 3, donde 1 es bajo y 3 es alto. Las puntuaciones se combinan para dar una sola puntuación de deseo. De acuerdo con esta escala de deseo, es típica una puntuación combinada de entre aproximadamente 9 y 12. Usando las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento, el sujeto debería alcanzar, al menos, tres puntos y, preferentemente, al menos cuatro puntos de reducción en su deseo de nicotina, como se mide por el protocolo expuesto para su uso con este cuestionario de deseo, de 2 a 30 minutos después de la administración de la pastilla de nicotina. Más preferentemente, la reducción máxima en el deseo de nicotina ocurrirá aproximadamente de 2 a 10 minutos después de la administración de la pastilla de nicotina.

Por supuesto, las pastillas pueden usarse también de acuerdo con el patrón de dosificación prescrito por un médico. El patrón de dosificación variará con la indicación. Por ejemplo, además de su uso en terapia para dejar o reducir el fumar, las pastillas de nicotina descritas en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, colitis ulcerosa y afecciones relacionadas, y enfermedades asociadas con la función colinérgica central reducida, pérdida de neuronas colinérgicas, reducción significativa en la unión al receptor de nicotina, demencia neurodegenerativa y deterioro cognitivo y de memoria. Véase Masterson (1991), Patente de Estados Unidos Nº 5.069.904; Wesnes y Warburton (1984) *Psychopharmacology* 82:147-150; y Warburton y col. (1986) *Psychopharmacology* 89:55-59.

La pastilla debería administrarse sin que hubiera ninguna otra sustancia, tal como comida o bebida, en la boca. Es particularmente importante que no se consuman inmediata o simultáneamente con la pastilla de nicotina sustancias ácidas o bebidas, tales como frutas, café, té o zumos de frutas, para asegurar que se mantiene un entorno básico dentro de la boca.

La pastilla se mantiene, preferentemente, de 2-10 minutos en la boca mientras se disuelve completamente y libera la nicotina en la boca, y la solución de nicotina disuelta se mantiene en la boca tanto tiempo como sea posible para que la nicotina se absorba a través de la mucosa bucal.

El ejemplo 7 describe un protocolo para medir los niveles de nicotina en sangre en los pacientes usando la pastilla de nicotina de la presente invención. El uso de la pastilla dará como resultado un pico transitorio del nivel en sangre de nicotina, de 2 a 30 minutos y, más preferentemente, de 2 a 10 minutos después de que las pastillas se pongan en la boca.

La Figura 2 presenta los perfiles de disgregación/disolución de las tres formulaciones descritas en los Ejemplos de Referencia 1-3 (La Formulación 1 contiene nicotina, manitol, xilitol, aroma de menta y otro excipiente; la Formulación 2 contiene nicotina, manitol, xilitol, aroma de tabaco y otros excipientes; y la Formulación 3 contiene nicotina, ciclodextrina, xilitol y aroma de menta).

Para que la invención descrita en el presente documento pueda entenderse mejor, se exponen los siguientes Ejemplos de Referencia.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

FORMULACIÓN DE PASTILLA DE NICOTINA CON XILITOL, MANITOL Y AROMA DE MENTA

Ingredientes	mg/comprimido
Nicotina	1,0
Manitol	200,0
Xilitol	1309,0
Aroma de menta	20,0
Glicirricinato de amonio	15,0
Carbonato sódico	5,0
Bicarbonato sódico	15,0
Aceite vegetal hidrogenado	25,0
Estearato de magnesio	10,0

Procedimiento de fabricación

La nicotina se dispersó en manitol.

Los polvos se mezclaron.

5 La mezcla se comprimió con una prensa para comprimidos alternativa adecuada, usando una matriz cuadrada de 16 mm que dosificaba 1600 mg/comprimido.

Envasado

Los comprimidos se envasaron en tiras de aluminio/Barex.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

FORMULACIÓN DE PASTILLA DE NICOTINA CON XILITOL, MANITOL Y AROMA DE TABACO

Ingredientes	mg/comprimido
Nicotina	1,0
Manitol	200,0
Xilitol	1316,5
Aroma de tabaco	6,0
Sílice coloidal	1,5
Glicirricinato de amonio	15,0
Carbonato sódico	5,0
Bicarbonato sódico	15,0
Aceite vegetal hidrogenado	30,0
Estearato de magnesio	10,0

10

Procedimiento de fabricación

La nicotina se dispersó en manitol. Los polvos se mezclaron.

La mezcla se comprimió con una prensa para comprimidos alternativa adecuada, usando una matriz cuadrada de 16 mm que dosificaba 1600 mg/comprimido.

15 Envasado

Los comprimidos se envasaron en tiras de aluminio/barex.

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

FORMULACIÓN DE PASTILLA DE NICOTINA CON XILITOL, β -CICLODEXTRINA Y AROMA DE MENTA

Ingredientes	mg/comprimido
Nicotina	1,0
β -ciclodextrina	109,0
Agua	10,0
Xilitol	1400,0
Aroma de menta	20,0
Glicirricinato de amonio	15,0
Carbonato sódico	5,0
Bicarbonato sódico	15,0
Aceite vegetal hidrogenado	25,0
Estearato de magnesio	10,0

20 Procedimiento de fabricación

La nicotina se dispersó en β -ciclodextrina.

Los polvos se mezclaron.

La mezcla se comprimió con una prensa para comprimidos alternativa adecuada, usando una matriz cuadrada de 16 mm que dosificaba 1600 mg/comprimido.

Envasado

Los comprimidos se envasaron en una tira de aluminio/barex.

5 EJEMPLO DE REFERENCIA 4

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN PARA FORMULACIÓN DE PASTILLA DE NICOTINA CON XILITOL, MANITOL Y AROMA DE MENTA

1) Preparación de la mezcla nicotina-manitol

10 Se tamizó un kg de manitol a través de un tamiz de malla 50, y se puso en una mezcladora Tonazzi. A continuación, se añadieron 10 g de nicotina, lentamente, con mezcla durante 10 minutos.

La mezcla se transfirió a una botella de vidrio de color ámbar de 2 litros, y se mezcló durante 15 minutos en una mezcladora Turbula.

2) Preparación del granulado

15 Una cantidad de 50,5 g de la mezcla de (1) anterior y 654,5 g de xilitab 200 (xilitol) se tamizaron con un tamiz de malla 20, y después se mezclaron con 50 g de manitol, 5 g de estearato de magnesio, 12,5 mg de Lubritab (aceite vegetal hidrogenado), 10 g de aroma de menta, 7,5 g de glicirricinato de amonio, 7,5 g de bicarbonato sódico y 2,5 g de carbonato sódico, y se tamizaron a través de un tamiz de malla 50. La mezcla se transfirió a una botella de vidrio de color ámbar de 2 litros, y se mezcló durante 15 minutos en una mezcladora Turbula.

3) Formación del comprimido

20 La mezcla se formó en comprimidos en una prensa alternativa Belloni, usando una matriz de 16 mm². El peso del comprimido era 1600 mg/comprimido.

4) Envasado

Los comprimidos se envasaron en tiras de papel/aluminio/Barex.

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

25 PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN PARA FORMULACIÓN DE PASTILLA DE NICOTINA CON XILITOL, β-CICLODEXTRINA Y AROMA DE MENTA.

1 Preparación del complejo nicotina - β-ciclodextrina

30 Se puso una cantidad inicial de 56,76 g de β-ciclodextrina en 4 vasos de precipitados de 400 ml y se añadieron 5,68 g de H₂O (equivalente al 10% del total) con agitación. El agua se añadió en cantidades de 1,9 g de una vez, con agitación, durante 10 minutos en cada etapa. El polvo, antes de la adición de la nicotina, era similar a un granulado húmedo.

A continuación, se añadieron 6,37 g de nicotina muy lentamente con agitación, y al final del procedimiento el granulado se agitó durante 10 minutos. El granulado obtenido se secó en un horno a 35°C durante 2 horas.

Después se analizó una muestra para el contenido de nicotina.

35 2) Preparación del granulado seco

Una cantidad de 5,25 g de complejo de nicotina β-ciclodextrina, 50 g de β-ciclodextrina, 5 g de estearato de magnesio, 12,5 g de Lubritab® (aceite vegetal hidrogenado), 10 g de aroma de menta, 7,5 g de glicirricinato de amonio, 7,5 g de bicarbonato sódico y 2,5 g de carbonato sódico se tamizaron a través de un tamiz de malla 80.

A continuación, se tamizaron 700 g de Xilitab® 100 (xilitol) a través de un tamiz de malla 50.

40 La mezcla se mezcló en una mezcladora Turbula durante 20 minutos.

3) Formación de comprimidos

La mezcla de (2) anterior se dividió en comprimidos con una prensa de comprimidos Belloni, equipada con matrices cuadradas. El peso del comprimido era 1600 mg/comprimido.

4) Envasado

Los comprimidos se pusieron en tiras de papel/aluminio/Barex que tenían la siguiente composición: papel 50 g/m², aluminio 12 µ de espesor, 32 g/m², Barex 35 g/m².

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

ENSAYO DE ESTABILIDAD DE LAS PASTILLAS DE NICOTINA

- 5 Una pastilla de nicotina se aplastó y se puso en un matraz volumétrico de 50 ml. Al matraz se le añadió después tetrahidrofurano (25 ml) y el matraz se transfirió a un baño de sonicación donde se permitió que reposara durante 20 minutos. Se añadió suficiente acetato de etilo para llevar la solución a 50 ml. Una porción de esta solución (1 ml) se retiró y se puso en un matraz volumétrico de 25 ml. A este matraz se le añadieron después unos pocos mililitros de agua y 0,25 ml de una solución patrón interna, que consistía en 50 mg de acetanilida, diluida a 100 ml con agua. Los
10 disolventes orgánicos se retiraron usando un flujo suave de gas nitrógeno, que dio como resultado una solución turbia. Después se añadió suficiente agua a la solución turbia para llevar el volumen de la solución a 25 ml. La solución se filtró entonces a través de una membrana de 0,22 µm.

- La cantidad de nicotina en la muestra se determinó usando cromatografía líquida de alto rendimiento (temperatura de columna 30 ± 1 °C; fase móvil, agua:metanol:tampón acetato (0,1 M, pH 4,0):acetonitrilo 60:31:7:2, ajustada a pH
15 6,82 con trietilamina, se filtró y se desaireó; caudal de fase móvil 1,0 ml/min; fase sólida, Supelcosil LC1808 (5 µm) 25 centímetros (cm) x 4,6 milímetros (mm), disponible en supelco Inc; y longitud de onda analítica 254 ± 1 nanómetros (nm)). En estas condiciones, la nicotina y acetanilida tenían tiempos de retención de aproximadamente 7,7 y 9,3 minutos, respectivamente. La proporción de componentes en la fase móvil podía variarse para proporcionar tiempos de elución adecuados para la nicotina y el patrón interno.

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

MEDICIÓN *IN VIVO* DE LIBERACIÓN DE NICOTINA DESDE UNA PASTILLA

- Un ensayo clínico de la pastilla descrita en el Ejemplo 1 implica seis pacientes, a cada uno de los cuales se les da una pastilla el día de estudio, a las 8:00 a.m. Se toma una muestra de sangre previa a la dosis, antes de cada administración. Se pide a los pacientes que chupen la pastilla. Las muestras de sangre se toman a los 2,5, 5, 7,5,
25 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 y 240 minutos. Además, inmediatamente después de que la pastilla se haya disuelto, el paciente lo notifica al personal médico, de manera que puede registrarse el tiempo de disolución.

- Se recogen muestras de sangre de 5 ml en tubos de heparinato de litio. Inmediatamente después de la recogida, las muestras se enfrían y centrifugan a 4°C a 1500 rpm durante 15 minutos. El plasma se transfiere entonces a tubos de polipropileno, se almacena a -30°C hasta su análisis para nicotina y cotinina. Se usa un procedimiento
30 cromatográfico capilar de gas para el análisis de nicotina y cotinina. El límite de detección es de 0,8 ng/ml para nicotina y 5,0 ng/ml para cotinina. El límite de determinación cuantitativo es 1,0 ng/ml para nicotina y 10 ng/ml para cotinina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una pastilla de nicotina que comprende nicotina o una sal de adición de ácidos mono- o bis-farmacéuticamente aceptable o sal metálica de nicotina, un excipiente absorbente y una combinación de un primer y segundo edulcorantes, siendo el primer edulcorante aspartamo y seleccionándose el segundo edulcorante entre glicirricinato de amonio, neohesperidina dihidrochalcona y esteviósido.
2. La pastilla de nicotina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha pastilla de nicotina tiene un pH entre 6 y 11.
3. La pastilla de nicotina de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un total del 50 al 90 por ciento en peso de dichos edulcorantes.

10

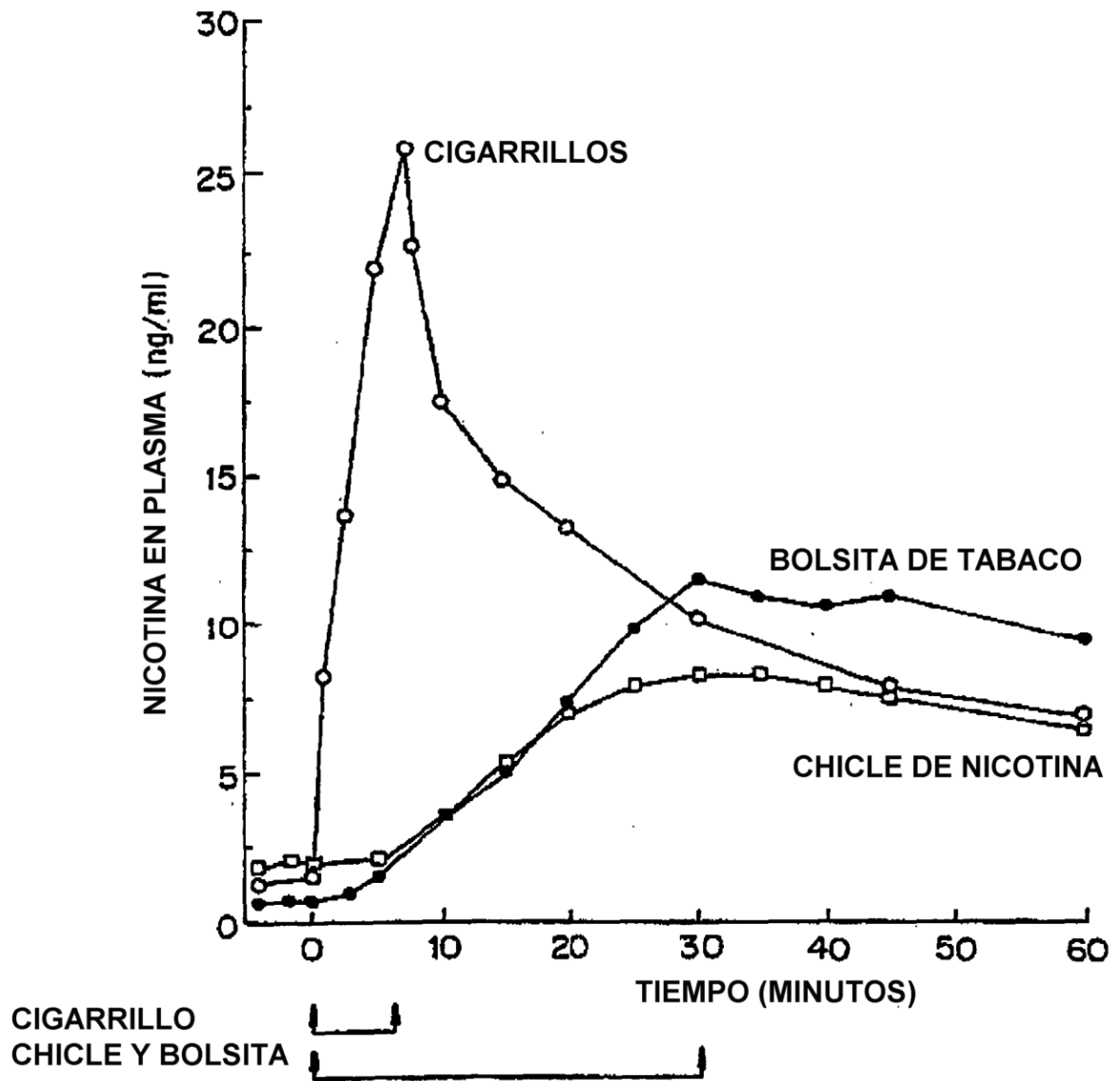


FIG. 1.

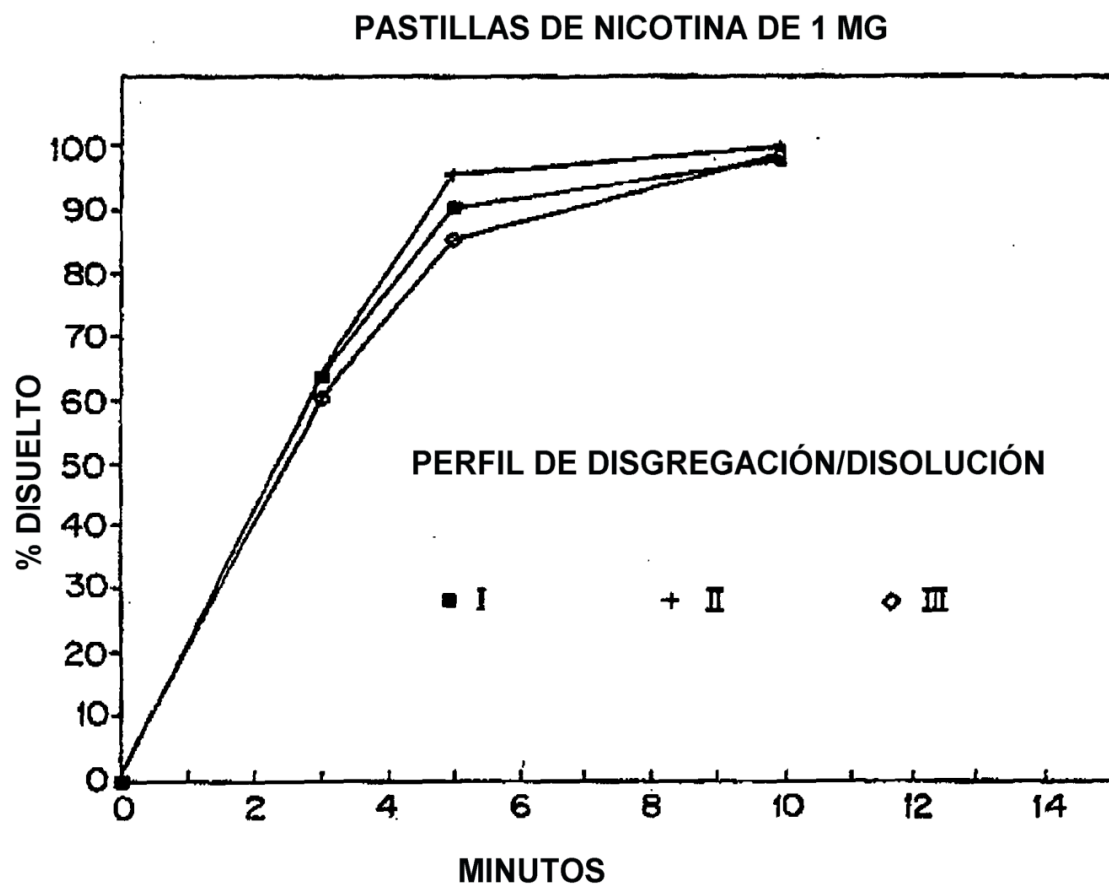


FIG. 2.