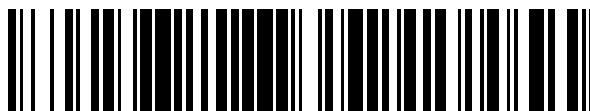


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 673**

51 Int. Cl.:
A61K 31/465 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08022123 .7**
96 Fecha de presentación: **19.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2198865**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2010**

54 Título: **Producto que contiene nicotina**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2012

73 Titular/es:
**SIEGFRIED LTD.
UNTERE BRÜHLSTRASSE 4
4800 ZOFINGEN, CH**

72 Inventor/es:
Franz, Alexander

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 377 673 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).

DESCRIPCION

Producto que contiene nicotina

El presente invento se refiere a un producto que contiene nicotina, un método para la producción del mismo, y su uso para la preparación de un producto farmacéutico que contiene nicotina.

5 La nicotina, o la (S)-3-(1-Metil-2-pirrolidinil) piridina, es un alcaloide que se encuentra en la familia de las plantas solanáceas (Solanaceae), de manera predominante en el tabaco y la coca, y en menores cantidades en el tomate, la patata, la berenjena y el pimiento verde. Se ha encontrado que la nicotina constituye aproximadamente el 0,6-3,0 % del peso seco de tabaco, produciéndose su biosíntesis en las raíces y acumulándose en las hojas. La nicotina funciona como un compuesto químico antihervíboros, siendo una potente neurotoxina con especificidad concreta para insectos; por este motivo, la nicotina se usó mucho en el pasado como insecticida.

10 La nicotina es un líquido higroscópico, oleoso, incoloro o de color amarillo pálido, que es miscible con el agua en su forma básica. Se caracteriza por un olor a piridina, un peso molecular de aproximadamente 162 g/mol, un coeficiente de reparto octanol:agua (logP) de aproximadamente 1,2, constantes de disociación pK_1 de 6,16 y pK_2 de 10,96, y un punto de fusión de aproximadamente -79°C . Como base nitrogenada, la nicotina forma sales con los ácidos, las cuales suelen ser sólidas y solubles en agua.

15 La nicotina y los derivados de la nicotina se absorben fácilmente desde el tracto gastro-intestinal, la mucosa bucal, el tracto respiratorio y desde la piel intacta, y se distribuyen ampliamente por todos los tejidos. La nicotina experimenta un extenso metabolismo de primer paso cuando se administra por vía oral, reduciendo de ese modo su biodisponibilidad. La biodisponibilidad oral de la nicotina es de aproximadamente el 30%. Además, la nicotina penetra fácilmente en la piel. Según va entrando la nicotina en el cuerpo, ésta se distribuye rápidamente a través del torrente sanguíneo y puede atravesar la barrera hematoencefálica. La vida media de la nicotina en el cuerpo es de aproximadamente dos horas. Es metabolizada en el hígado por las enzimas P450 citocrómicas, siendo la cotinina un metabolito principal.

20 En concentraciones bajas (un cigarrillo medio proporciona aproximadamente 1 mg de nicotina absorbida), la sustancia actúa en los mamíferos como un estimulante y es uno de los principales factores responsables de las propiedades de creación de dependencia del tabaco. La nicotina se une de forma estereoselectiva a los receptores nicotínicos-colinérgicos de los ganglios autonómicos, de la médula suprarrenal, de las uniones neuromusculares, y del cerebro. Ejerce dos efectos, un efecto estimulante ejercido en el *locus coeruleus* y un efecto recompensa en el sistema límbico: al unirse a los receptores CNS de tipo nicotínico, la nicotina aumenta los niveles de dopamina en los circuitos de recompensa del cerebro. De esta manera, activa el sistema nervioso simpático y genera sentimientos de placer. Por otro lado, la unión de la nicotina a los receptores nicotínicos de tipo ganglio aumenta el flujo de adrenalina, una hormona estimulante. La liberación de adrenalina provoca un aumento del ritmo cardíaco, de la presión sanguínea y del ritmo respiratorio, así como mayores niveles de glucosa en sangre. La nicotina es una sustancia muy adictiva. En dosis altas, la nicotina provocará el bloqueo del receptor nicotínico acetilcolina, lo cual es la razón de su toxicidad y de su efectividad como insecticida.

25 El uso terapéutico primario de la nicotina y de los derivados de la nicotina es en el tratamiento de la dependencia de la nicotina para dejar de fumar. A los pacientes se les administran niveles controlados de nicotina o de un derivado de la nicotina a través de chicles, parches dérmicos, cremas, pastillas para chupar, cigarrillos eléctricos/sustitutivos o sprays nasales en un esfuerzo por conseguir que dejen su dependencia. También se ha observado que la nicotina tiene valor terapéutico en el tratamiento de otras condiciones que implican la liberación de dopamina, tales como el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), el trastorno de déficit de atención (ADD), el síndrome de Tourette, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la colitis ulcerosa, la ansiedad y la depresión; en la angiogénesis y la vasculogénesis terapéuticas; en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y de la epilepsia autosómica dominante nocturna del lóbulo frontal. Los inhaladores y los parches de nicotina se usan principalmente para tratar el síndrome de abstinencia del tabaco.

30 La nicotina en su forma básica se absorbe rápidamente a través de la mucosa bucal pero es muy volátil y se ve sometida a degradación oxidativa. Por la acción del aire o de la luz, la nicotina se oxida y se vuelve marrón. Debido a su alta toxicidad, su baja estabilidad y su fuerte olor, el manejo de la nicotina pura es muy difícil. Además, la protección del personal y del entorno es bastante difícil con respecto a los equipos de producción, de transporte y de almacenamiento.

35 Con el fin de sortear estos problemas se han desarrollado varias alternativas a la nicotina en su forma básica. Especialmente las sales y los complejos de nicotina (aceptables desde el punto de vista farmacéutico) ofrecen grandes ventajas: las sales de nicotina disponibles son compuestos más estables y no son absorbidas tan rápidamente como la base libre. Suelen ser sólidas, estables y tienen una baja presión de vapor.

40 Se conocen varias composiciones que contienen nicotina o derivados de la nicotina como ingredientes activos para composiciones farmacéuticas:

El documento GB 2 385 288 explica un método para cargar una resina con una sustancia activa, tal como la nicotina. Este método comprende mezclar la nicotina con una resina y un disolvente para obtener un complejo de nicotina-resina.

- 5 El documento US 3.901.248 explica una composición sustitutiva del tabaco basada en un chicle. Como ingrediente activo, se dispersa un complejo de resina de intercambio de cationes de nicotina en la base de chicle. El complejo de nicotina-resina constituye hasta aproximadamente el 10% de la composición del chicle y cuando se mastica proporciona una liberación de nicotina aproximadamente igual a la disponible cuando se fuma un cigarrillo convencional.
- 10 El documento US 5.935.604 se refiere a una composición para suministro de fármaco nasal que comprende nicotina o una sal o derivado de la misma aceptable desde el punto de vista farmacológico. La composición está adaptada para el suministro de un pulso de nicotina para su absorción rápida y una liberación controlada de nicotina y posterior absorción continua. La fase de liberación controlada se logra proporcionando un material de intercambio de cationes que forma un complejo con la nicotina.
- 15 Para que fuera un sustituto ideal del tabaco, la liberación de nicotina se debería producir de forma bastante uniforme durante un periodo de tiempo no demasiado corto. Además, la nicotina debería estar distribuida de forma substancialmente uniforme dentro de la composición farmacéutica. Con el fin de evitar efectos secundarios no deseados basados en la dependencia de la nicotina cuando se deja de fumar, es importante que el nivel de nicotina en el torrente sanguíneo alcance una cierta concentración mínima tan rápido como sea posible. Con este fin, la United States Pharmacopeia (USP) pide una velocidad de liberación de nicotina de al menos 70% en diez minutos. Hasta la fecha, con el fin de alcanzar una velocidad de liberación tan alta, ha sido necesario utilizar productos que contienen nicotina en una muy alta concentración. Sin embargo, los altos contenidos de nicotina pueden provocar efectos secundarios adversos, tales como sabor amargo o irritación de la zona tratada.
- 20 Con el fin de superar estos problemas, es conocido el usar complejos de nicotina resina, que también comprenden polioles:
- 25 El documento WO 03/101982 explica una composición que contiene nicotina que tiene una velocidad controlada de liberación de nicotina y un método para la preparación de la misma. La composición que contiene nicotina está basada en una resina de intercambio de cationes y tiene una velocidad de liberación de nicotina de al menos el 70% en un periodo de diez minutos. Para conseguir una velocidad de liberación tan alta, el producto se prepara tratando la resina de intercambio de cationes con un poliol orgánico, seguido por la aplicación de nicotina para formar una mezcla de resina de intercambio de cationes recubierta de nicotina.
- 30 El documento US 2003/0224048 explica un producto de nicotina que tiene una velocidad de liberación de nicotina de no menos del 70% en un periodo de diez minutos, así como un proceso para fabricar dicho producto. De nuevo, una resina de intercambio de cationes se trata con un poliol orgánico y con nicotina.
- 35 El documento WO 2005/053691 se refiere a un producto para suministro de nicotina y a un método para la producción del mismo. Los productos para suministro de nicotina comprenden el producto de reacción de un complejo de resina de intercambio de cationes de nicotina y un poliol orgánico. Este producto es particularmente apropiado para su uso en dispositivos de sustitución del tabaco que suministran nicotina, tales como chicles, parches, pastillas para chupar, comprimidos solubles y comprimidos para masticar.
- 40 Gracias a los aditivos polioles, las composiciones anteriores logran las velocidades de liberación controlada deseadas para la nicotina. Sin embargo, todavía no se han estudiado en detalle los posibles efectos secundarios de estos aditivos polioles, y no se conoce si existe algún problema de toxicidad u otros efectos secundarios adversos. Por esta razón, sería deseable proporcionar un producto farmacéutico que contenga nicotina, que permita una velocidad de liberación controlada de nicotina, sin que se necesiten aditivos polioles o altos contenidos en nicotina.
- 45 El problema es solucionado por el producto que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 9 y el método para producir dicho producto que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 1. Además, el presente invento también se refiere al uso del producto que contiene nicotina para la preparación de un producto farmacéutico que contiene nicotina. En las reivindicaciones dependientes se describen realizaciones preferentes.
- 50 El producto que contiene nicotina del presente invento comprende
- (a) un sustrato polimérico aceptable desde el punto de vista farmacéutico que es capaz de captar cationes,
 - (b) la nicotina o una sal de nicotina aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y
 - (c) cationes inorgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
- 55 El producto que contiene nicotina del presente invento está basado en un sustrato polimérico. Este sustrato "es capaz de captar cationes", es decir, en el sustrato se pueden almacenar cationes orgánicos e inorgánicos. Los cationes se pueden enlazar al sustrato polimérico mediante enlaces covalentes o iónicos o por fuerzas de van der Waals, o pueden ser absorbidos en cavidades en el interior de la estructura polimérica del sustrato.
- El producto que contiene nicotina del presente invento permite una liberación controlada de nicotina: no sólo se consigue la deseada velocidad de liberación del 70% en diez minutos, sino que tampoco hay liberaciones pico extremas, que podrían provocar efectos secundarios tales como un sabor amargo o irritación de la zona de tratamiento. Los cationes inorgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico son muy conocidos y no tienen efectos secundarios no deseados. Por lo tanto ya no es necesario utilizar los aditivos polioles potencialmente

daños. Además, el contenido en nicotina necesario para conseguir la velocidad de liberación deseada se ha reducido considerablemente, conduciendo de esta forma a menores costes materiales y procedimientos de producción con riesgos reducidos.

5 En una realización preferente, el substrato polimérico aceptable desde el punto de vista farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en resinas de intercambio de cationes y polisacáridos. Preferiblemente, el substrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico es una resina de intercambio catiónico poco ácida seleccionada del grupo que consiste en Amberlite® IR-20, Amberlite® IRP-69, Amberlite® IPR-64, Amberlite® IRP-58, Amberlite® IRC-50, y Amberlite® IRP-69, más preferiblemente Amberlite® IPR-64, que también recibe el nombre de Polacrilix. De forma alternativa, se pueden usar polisacáridos, tales como betadex, como substrato polimérico aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Estos substratos se pueden unir con nicotina o con una sal de nicotina aceptable desde el punto de vista farmacéutico, así como con cationes inorgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Además, estos substratos son bien conocidos para su uso en productos farmacéuticos, para administración por vía oral así como para administración por vía transdérmica.

15 En una realización preferente, el producto que contiene nicotina del presente invento comprende menos del 20% de nicotina o de la sal de nicotina aceptable desde el punto de vista farmacéutico, preferiblemente 8-18% en peso, más preferiblemente 10-15% en peso. Gracias a estos contenidos de nicotina relativamente bajos, se pueden evitar efectos secundarios no deseados tales como un sabor amargo o irritación de la zona de tratamiento.

Preferiblemente, el producto que contiene nicotina comprende la propia nicotina. La reabsorción de nicotina en forma de base libre es más rápida que en forma de derivado, tal como una sal.

20 El catión inorgánico aceptable desde el punto de vista farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en K^+ , Na^+ , Ca^{2+} y mezclas de ellos. De estos cationes, los Ca^{2+} son especialmente ventajosos. Preferiblemente, el producto que contiene nicotina comprende 1-10% en peso del catión inorgánico aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Este contenido de cationes garantiza que el contenido de nicotina es suficiente bajo para evitar efectos secundarios adversos pero suficientemente alto para conseguir la liberación de nicotina deseada.

25 En un aspecto adicional, el presente invento se refiere a un método para producir un producto que contiene nicotina. El método comprende los pasos de

- (a) pre-tratar el substrato con una sal orgánica o inorgánica aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tiene un catión inorgánico en presencia de un disolvente a una temperatura de 10-30°C durante un periodo de 5-60 minutos;
- 30 (b) tratar el substrato pretratado del paso (a) con nicotina o con una sal de nicotina aceptable desde el punto de vista farmacéutico a una temperatura de 10-30°C durante 5-60 minutos; y
- (c) eliminar el disolvente,

caracterizado porque la sal orgánica o inorgánica aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tiene un catión inorgánico se selecciona del grupo que consiste en NaCl, KOH, NaOH, $Ca(OH)_2$, y mezclas de los mismos.

35 Tratar previamente el substrato polimérico con una sal orgánica o inorgánica aceptable desde el punto de vista farmacéutico en presencia de un disolvente conduce a la incorporación de cationes inorgánicos en el substrato. Mediante la aplicación posterior de nicotina o de una sal de nicotina, se alcanza el contenido de nicotina deseado. El método del presente invento permite una preparación muy fácil y sencilla de un producto que contiene nicotina, el cual se puede usar para la producción de un producto farmacéutico.

40 En una realización preferente, la sal orgánica o inorgánica aceptable desde el punto de vista farmacéutico es $Ca(OH)_2$. Esta sal es soluble en agua y se sabe que es aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

45 En una realización preferente, el disolvente usado en el método para producir el producto que contiene nicotina se elige del grupo que consiste en agua, etanol, metanol, 2-propanol, y mezclas de ellos; preferiblemente agua y/o etanol. Se sabe que estos disolventes son inofensivos desde el punto de vista farmacéutico y que, además, tienen muy buenas propiedades de disolución en comparación con sales inorgánicas y con nicotina y sales de nicotina. Por otro lado, los substratos poliméricos descritos no son solubles en estos disolventes, de manera que el producto que contiene nicotina se puede separar fácilmente del disolvente, por ejemplo mediante filtración.

50 En un aspecto adicional, el presente invento también hace referencia al uso del producto que contiene nicotina para la preparación de un producto farmacéutico que contiene nicotina. Dicho producto farmacéutico que contiene nicotina se suele obtener por adición del producto que contiene nicotina del presente invento a un material base, tal como una goma de mascar o un gel. Además, se pueden añadir aditivos tales como endulzantes, agentes aglomerantes, agentes separadores, lubricantes, agentes colorantes, aditivos aromatizantes, ácidos, agentes efervescentes, antioxidantes, deslizantes y/o conservantes. El producto que contiene nicotina se usa preferiblemente para la preparación de un producto farmacéutico que contiene nicotina diseñado para administración oral o transdérmica.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustrarán en detalle realizaciones representativas del invento.

Ejemplo 1: Preparación de Polacrilex-Nicotina (10%) – Calcio

En un matraz de fondo redondo de 2 litros, se suspendieron 100 g de Amberlite IRP-64 (Polacrilex) en 250 g de agua desionizada.

- 5 La suspensión se removió a 25°C durante 10 minutos. Se añadió una suspensión de 5,20 g de Ca(OH)_2 en 50 g de agua desionizada. La mezcla resultante se removió durante 30 minutos, intervalo de tiempo durante el cual se controló que la temperatura interna estuviera a 20-30°C. Se añadieron 11,6 g de nicotina puriss. y el matraz de adición se lavó con 10 g de agua desionizada. La espesa suspensión resultante se removió a 25°C durante al menos 30 minutos. El disolvente se eliminó a baja presión utilizando un evaporador giratorio a 70-80°C. El polvo blanco resultante se secó al vacío durante 2 horas a 70-80°C para proporcionar 88,0 g de complejo Nicotina-Polacrilex (10%)-Calcio.
- 10

Ejemplo 2: Preparación de Nicotina-Polacrilex (15%)-Calcio

En un matraz de fondo redondo de 2 litros, se suspendieron 100 g de Amberlite IRP-64 en 250 g de agua desionizada. La suspensión se removió a 25°C durante 10 minutos. Se añadió una suspensión de 5,20 g de Ca(OH)_2 en 50 g de agua desionizada. La mezcla resultante se removió durante 30 minutos, tiempo durante el cual se controló que la temperatura interna estuviera en 20-30°C. Se añadieron 17,4 g de nicotina puriss. y se lavó el matraz de adición con 10 g de agua desionizada. La espesa suspensión resultante se removió a 25°C durante al menos 30 minutos. El disolvente se eliminó a baja presión utilizando un evaporador giratorio a 70-80°C. El polvo blanco resultante se secó al vacío durante 2 horas a 70-80°C para proporcionar 88,0 g de complejo Nicotina-Polacrilex (15%)-Calcio.

15

Ejemplo 3: Preparación de complejos de Nicotina-Polacrilex que comprenden otros cationes inorgánicos

En analogía con los ejemplos 1 y 2, se han preparado varios complejos de Nicotina-Polacrilex con otros cationes inorgánicos, utilizando NaCl , NaOH , Na_3PO_4 , KOH , Mg(OH)_2 , Ca(OH)_2 , $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, $\text{CaSO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca(CO}_2)_2 \times \text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca(OAc)}_2 \times \text{H}_2\text{O}$, y CaHPO_4 .

20

Ejemplo 4: Liberación de Nicotina de los complejos de Nicotina-Polacrilex

- 25 Para la determinación de las velocidades de liberación de nicotina, los complejos de Nicotina-Polacrilex se suspendieron en una solución acuosa de NaCl 1 M de acuerdo con Ph. Eur. 5.0 (2005). La suspensión se removió durante 10 minutos a 37°C y después de filtró. Se midió el contenido en nicotina del filtrado y basándose en él se determinó la velocidad de liberación de nicotina. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1				
	Contenido de nicotina (% en peso)	Sal	Contenido en cationes	Liberación de nicotina en 10 minutos (%)
1 ¹	10,3	--	--	65,13
2 ¹	11,0	--	--	62,73
3 ¹	12,0	--	--	62,34
4 ^{1,2}	15,5	--	--	65,92
5	10,5	NaCl	3,3	70,80
6	10,5	NaOH	3,3	71,60
7 ³	10,3	Na ₃ PO ₄	3,3	68,10
8	10,8	KOH	5,5	70,10
9 ³	10,9	Mg(OH) ₂	1,7	68,00
10 ³	9,3	Ca(OAc) ₂	2,8	67,00
11 ³	10,2	Ca(CO ₂) ₂	2,8	68,88
12 ³	9,4	CaHPO ₄	2,8	69,31
13 ³	9,8	CaSO ₄	2,8	63,19
14 ³	8,7	CaCl ₂	2,8	65,21
15	10,6	Ca(OH) ₂	2,8	71,33
16	10,4	Ca(OH) ₂	2,8	72,72
17	10,6	Ca(OH) ₂	2,8	73,60
18	10,5	Ca(OH) ₂	2,8	79,90
19	10,4	Ca(OH) ₂	2,8	80,80
20	14,7	Ca(OH) ₂	2,8	82,30
¹ Ejemplos comparativos; ² tomado de US 2003/0224048				
³ Ejemplos de referencia				

REIVINDICACIONES

1. Método para producir un producto que contiene nicotina, que comprende los pasos de
 - 5 (a) pre-tratamiento de un sustrato polimérico con una sal orgánica o inorgánica aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tiene un catión inorgánico en presencia de un disolvente a una temperatura de 10-30°C durante un periodo de 5-60 minutos;
 - (b) tratar el sustrato pre-tratado del paso (a) con nicotina o con una sal de nicotina aceptable desde el punto de vista farmacéutico a una temperatura de 10-30°C durante 5-60 minutos; y
 - 10 (c) eliminar el disolvente,
 caracterizado porque la sal orgánica o inorgánica aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tiene un catión inorgánico se selecciona del grupo que consiste en NaCl, KOH, NaOH, Ca(OH)₂, y mezclas de los mismos.
- 15 2. Método para producir un producto que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sal orgánica o inorgánica aceptable desde el punto de vista farmacéutico que tiene un catión inorgánico es Ca(OH)₂.
3. Método para producir un producto que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el disolvente se selecciona del grupo que consiste en agua, etanol, metanol, 2-propanol, y mezclas de los mismos.
- 20 4. Método para producir un producto que contiene nicotina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el sustrato polimérico aceptable desde el punto de vista farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en resinas de intercambio de cationes y polisacáridos.
5. Método para producir un producto que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque el sustrato polimérico aceptable es una resina de intercambio de cationes seleccionado del grupo que consiste en Amberlite® IR-20, Amberlite® IRP-69, Amberlite® IPR-64, Amberlite® IRP-58, Amberlite® IRC-50, y Amberlite® IRP-69.
- 25 6. Método para producir un producto que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el sustrato polimérico aceptable desde el punto de vista farmacéutico es Amberlite® IPR-64.
7. Método para producir un producto que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque el sustrato polimérico aceptable desde el punto de vista farmacéutico es betadex.
- 30 8. Método para producir un producto que contiene nicotina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el sustrato pre-tratado del paso (a) es tratado con nicotina en el paso (b).
9. Producto que contiene nicotina obtenible por el método de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8.
10. Producto que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque comprende menos del 20% en peso de nicotina o del derivado de la nicotina aceptable desde el punto de vista farmacéutico, preferiblemente el 8-18% en peso, más preferiblemente el 10-15% en peso.
- 35 11. Producto que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, caracterizado porque comprende 1-10% en peso del catión inorgánico.
12. Uso del producto que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 9 a 11 para la preparación de un producto farmacéutico que contiene nicotina.
- 40 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque el producto farmacéutico que contiene nicotina está pensado para administración por vía oral.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque el producto farmacéutico que contiene nicotina está pensado para administración por vía transdérmica.