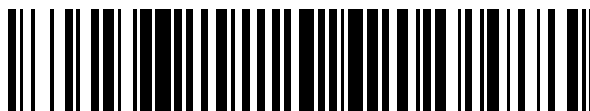


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 912**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2008** **E 08016336 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013** **EP 2177213**

54 Título: **Granulado que contiene nicotina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.04.2013

73 Titular/es:

SIEGFRIED LTD. (100.0%)
UNTERE BRÜHLSTRASSE 4
4800 ZOFINGEN, CH

72 Inventor/es:

RÖHRICH, TILLMANN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 401 912 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

Granulado que contiene nicotina

La presente invención refiere a un método para producir un granulado que contiene nicotina, y a su uso para la preparación de un producto farmacéutico que contiene nicotina.

5 La nicotina, o (S)-3-(1-metil-2-pirrolidinil)piridina, es un alcaloide encontrado en la familia de plantas solanáceas (*Solanaceae*), predominantemente en el tabaco y la coca, y en menores cantidades en el tomate, patata, berenjena y pimiento verde. Se ha descubierto que la nicotina constituye aproximadamente 0,6-3,0% del peso seco del tabaco, produciéndose la biosíntesis en las raíces, y se acumula en las hojas. Funciona como un producto químico antiherbívoro, y es una potente neurotoxina con particular especificidad para insectos; por lo tanto, la nicotina fue
10 muy usada como un insecticida en el pasado.

La nicotina es un líquido higroscópico, oleoso, incoloro o amarillo pálido, miscible con agua en su forma básica. Se caracteriza por tener 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 ácidos, que normalmente
15 son sólidas y solubles en agua.

La nicotina y los derivados de nicotina son fácilmente absorbidos del tracto gastrointestinal, la mucosa bucal, el tracto respiratorio, y la piel sana, y ampliamente distribuidos a través de los tejidos. La nicotina experimenta un extenso metabolismo de primer paso cuando se administra por vía oral, reduciendo así la biodisponibilidad. La biodisponibilidad oral de la nicotina es de aproximadamente 30%. Además, la nicotina penetra fácilmente la piel. La
20 nicotina, al entrar en el cuerpo, se distribuye rápidamente a través del flujo sanguíneo y puede cruzar la barrera hematoencefálica. La semivida de la nicotina en el cuerpo es de aproximadamente dos horas. Se metaboliza en el hígado por enzimas del citocromo P450, siendo la cotinina un metabolito fundamental.

En concentraciones bajas (un cigarrillo promedio produce aproximadamente 1 mg de nicotina absorbida), la sustancia actúa como un estimulante en los mamíferos y es uno de los principales factores responsables de las
25 propiedades que crean la dependencia al consumo de tabaco. La nicotina se une de forma estereoselectiva a receptores nicotínico-colinérgicos en los ganglios autónomos, la médula suprarrenal, uniones neuromusculares, y en el cerebro. Ejerce dos efectos, un efecto estimulante ejercido en el locus ceruleus y un efecto de recompensa en el sistema límbico: al unirse a los receptores de tipo nicotínicos del SNC, la nicotina aumenta los niveles de dopamina en los circuitos de recompensa del cerebro. De esta manera, activa el sistema nervioso simpático y genera sensaciones de placer. La unión de la nicotina a los receptores de tipo nicotínicos de los ganglios, por el
30 contrario, aumenta el flujo de adrenalina, una hormona estimulante. La liberación de adrenalina provoca un aumento de la frecuencia cardíaca, presión sanguínea y respiración, así como niveles más altos de glucosa en la sangre. La nicotina es una sustancia altamente adictiva. En dosis altas, la nicotina causará el bloqueo del receptor de acetilcolina nicotínico, que es la razón de su toxicidad y su eficacia como insecticida.

El principal uso terapéutico de la nicotina y derivados de nicotina es el tratamiento de la dependencia a la nicotina para dejar de fumar. Se proporcionan niveles controlados de nicotina o derivados de nicotina a los pacientes mediante chicles, parches dérmicos, cremas, pastillas para chupar, cigarrillos electrónicos/sustitutos o
35 pulverizadores nasales, en un esfuerzo por alejarlos de su dependencia. También se ha descubierto que la nicotina es terapéuticamente valiosa en el tratamiento de otras afecciones que implican la liberación de dopamina, como por ejemplo el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastorno de déficit de atención (ADD), síndrome de Tourette, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, colitis ulcerosa, ansiedad y depresión; en la angiogénesis y vasculogénesis terapéutica; en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante. Los inhaladores y parches de
40 nicotina se usan principalmente para tratar el síndrome de abstinencia del fumador.

45 La nicotina en su forma básica es fácilmente absorbida a través de la mucosa oral pero es altamente volátil y está sujeta a la degradación oxidativa. Por la acción del aire o 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 medio ambiente son una exigencia considerable para el equipo de producción, transporte y almacenamiento.

50 Para evitar estos problemas, se han desarrollado varias alternativas a la nicotina en su forma básica. Especialmente, las sales y complejos de nicotina (farmacéuticamente aceptables) ofrecen grandes ventajas: las sales de nicotina disponibles son compuestos más estables y no se absorben tan fácilmente como la base libre. Normalmente son sólidas, estables y poseen una presión de vapor baja.

El documento FR2792200 describe un granulado que comprende bitartrato de nicotina, en el que el granulado se
55 ha tamizado a través de un tamiz de 250 μm y se ha recuperado en un recipiente.

El documento WO 2008/012071 describe composiciones, en particular geles que comprenden sales de nicotina farmacéuticamente aceptables, para la administración transdérmica o transmucosa de nicotina.

De acuerdo con el documento WO 02/076605, la nicotina se puede encapsular como un material central en un polímero formador de películas, tal como vinilcaprolactona, vinilpirrolidona o acetato de vinilo, y las encapsulaciones así obtenidas pueden usarse para la liberación de nicotina.

Las patentes europeas EP-A-1803444 y EP-A-1578422 se refieren a un material en partículas formado por celulosa microcristalina. La sorción de nicotina o de una sal de nicotina disuelta sobre partículas de celulosa microcristalina da como resultado un material en partículas con una rápida liberación de nicotina in vitro.

El documento WO 90/14821 describe un producto granulado basado en fructosa adecuado para la fabricación de comprimidos, que puede usarse en los llamados comprimidos energéticos o comprimidos dulces, así como también en la industria farmacéutica.

El documento WO 01/19208 se refiere a un método para la producción de aglomerados y comprimidos que contienen isomaltulosa y/o isomaltulosa hidrogenada por secado por atomización. Los aglomerados pueden usarse para la preparación de comprimidos adecuados para la administración oral de sustancias farmacéuticamente activas, tales como la nicotina.

Sin embargo, estos derivados sólidos de nicotina tienen una gran tendencia a levantar polvo durante la producción y el procesamiento. Este polvo es altamente irritante para la mucosa, y muy agresivo. También es muy tóxico y altamente eficaz si se absorbe en altas cantidades a través del tracto gastrointestinal o respiratorio. Por lo tanto, el procesamiento de sales de nicotina pura requiere una protección del personal y del medio ambiente compleja y de elevado coste. Con el fin de reducir la formación de polvo durante la producción de las diferentes formas farmacéuticas, es necesario tomar medidas de precaución y protección especiales, en particular en lo que respecta al equipamiento de maquinaria. Típicamente, los derivados de nicotina son procesados en un contenedor cerrado. Pero una vez finalizada la producción, el contenedor debe ser limpiado a fondo, lo que implica un exigente esfuerzo de limpieza.

Por estas razones, hay una demanda de productos sólidos que contienen nicotina, que sean de "contenido reducido en polvo" o estén "exentos de polvo", que significa que la formación de polvo durante su producción y procesamiento se reduce significativamente o incluso se elimina, permitiendo así un manejo más fácil y un equipamiento menos complejo.

Por lo tanto, un problema de la presente invención es proporcionar un producto sólido que contenga nicotina, que sea de "contenido reducido en polvo" o, incluso mejor, esté "exento de polvo". También es un problema de la presente invención proporcionar un método sencillo y seguro para la producción de dicho material exento de polvo que contiene nicotina.

Los problemas se resuelven por el método según la reivindicación 1 y el uso del granulado de la presente invención según las reivindicaciones 10 a 12. Otras realizaciones preferidas están sujetas a reivindicaciones dependientes.

La presente invención proporciona un método para producir un granulado que contiene nicotina. A lo largo de esta solicitud, la expresión "derivado de nicotina" pretende incluir cualquier compuesto directamente derivado de la nicotina, incluyendo, en particular, todas las sales de nicotina. El tamaño de partículas del granulado se determina mediante análisis por tamizado.

Un granulado que contiene nicotina con un tamaño de partículas de al menos 150 μm es de "contenido reducido en polvo" o incluso, está "exento de polvo": la formación de polvo durante la producción y procesamiento se reduce al menos significativamente, preferiblemente incluso se elimina por completo. Gracias al excipiente, se garantiza la cohesión de las partículas del granulado y por consiguiente se evita eficazmente la rotura de partículas y la formación de polvo.

La producción, manejo y procesamiento del granulado que contiene nicotina de acuerdo con la presente invención es mucho más seguro y menos exigente que para los productos antes conocidos. Al evitar la formación de polvo, el riesgo del personal y del medio ambiente se reduce significativamente, ya que se impide la dispersión del material altamente tóxico. No hay material que contenga nicotina disperso y fluido que se expanda fácilmente a través del aire y se absorba a través de la piel o tractos gastrointestinal o respiratorio. Por consiguiente, las medidas de seguridad necesarias durante la producción y almacenamiento del producto que contiene nicotina de acuerdo con la presente invención, así como también durante su procesamiento adicional, se reducen significativamente.

Además, el granulado que contiene nicotina producido por el método de acuerdo con la presente invención posee propiedades de flujo muy favorables, convirtiendo al granulado en fácilmente transferible desde un contenedor a otro. El granulado producido por el método de acuerdo con la presente invención tiene típicamente una densidad aparente de al menos 0,5 g/ml, un ángulo de reposo de hasta 35° y una velocidad de flujo de al menos 3 g/s. Además, la dosificación del granulado es especialmente sencilla, haciendo muy ventajosa la preparación de

productos farmacéuticos, que necesitan tener un contenido exacto de nicotina, a partir del granulado que contiene nicotina de la presente invención.

Además, el granulado producido por el método de acuerdo con la presente invención comprende una mezcla homogénea de nicotina o derivado de nicotina con el excipiente. Esta homogeneidad se obtiene al mezclar todos los componentes antes de la formación del granulado. Los métodos anteriores conocidos, tales como el tratamiento de un granulado de material base con nicotina o un derivado de nicotina, no proporcionan un granulado en el que los componentes estén mezclados de manera homogénea: debido a que el granulado del material base debe empaparse en nicotina o una disolución de un derivado de nicotina, no es posible garantizar que el líquido esté distribuido uniformemente entre las partículas de material base, ni tampoco que las partículas individuales estén completa y uniformemente cargadas de líquido. El granulado producido por el método de acuerdo con la presente invención, por el contrario, preferiblemente comprende una mezcla homogénea de nicotina o el derivado de nicotina con el excipiente. Por esta razón, el contenido de nicotina exacto de una determinada cantidad de material granulado se determina fácilmente basándose en la relación original de peso, y no se debe tener en cuenta ninguna fluctuación debida a la distribución no uniforme de la nicotina o derivado de nicotina.

El material granulado se obtiene preferiblemente a partir de una mezcla homogénea de nicotina, o el derivado de nicotina farmacéuticamente aceptable, con el excipiente, comprendiendo también opcionalmente aditivos y/o disolventes, preferiblemente por medio de la compactación de la mezcla y el posterior tamizado. Si se añade un disolvente, el mismo es preferiblemente agua. De manera alternativa, se puede usar etanol u otros disolventes farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida, el granulado que contiene nicotina tiene un tamaño de partículas de al menos 500 μm . Las partículas del granulado de este tamaño son todavía menos propensas a levantar polvo, y por lo tanto hacen que el procesamiento del granulado sea todavía más seguro y menos complicado.

Dependiendo del procesamiento adicional del granulado que contiene nicotina, se puede preferir un granulado que tiene un tamaño de partículas menor de 2000 μm , más preferiblemente menor de 1000 μm .

Puede también ser ventajoso tener un granulado que contiene nicotina con una distribución igual de tamaño de partículas, teniendo así un intervalo limitado de tamaños de partículas. En otra realización preferida, el granulado que contiene nicotina tiene un tamaño de partículas de 150 μm a 2000 μm , más preferiblemente de 500 μm a 1000 μm .

De acuerdo con una realización preferida, el granulado que contiene nicotina comprende 10-30% en peso de nicotina o el derivado de nicotina farmacéuticamente aceptable y 70-90% en peso, por ejemplo 80% en peso, del excipiente.

El granulado que contiene nicotina producido por el método de acuerdo con la presente invención, comprende nicotina o un derivado de nicotina farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, el granulado se puede usar para la preparación de composiciones farmacéuticas. En una realización preferida, el derivado de nicotina farmacéuticamente aceptable es un derivado sólido de nicotina, en particular una sal de nicotina o un complejo que contiene nicotina. El derivado de nicotina farmacéuticamente aceptable se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en bitartrato de nicotina, nicotina polacrilina, nicotina betadex, nicotina polacrilix, y combinaciones de los mismos. Estos derivados de nicotina son muy conocidos. De manera alternativa, la sal de nicotina puede ser también la sal de un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido hexanoico, ácido pentanoico, ácido heptanoico, ácido levulínico, ácido láctico, ácido málico, ácido pirúvico, ácido tartrónico y ácido fumárico.

El excipiente comprendido en el granulado que contiene nicotina producido por el método de acuerdo con la presente invención, preferiblemente es un material farmacéuticamente aceptable, más preferiblemente uno que es apropiado para usar en un producto farmacéutico destinado a la administración oral o transdérmica. De acuerdo con una realización preferida, el excipiente se selecciona del grupo que consiste en monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos hidratados o no hidratados, alcoholes monosacáridos, alcoholes disacáridos, almidón, derivados de almidón, celulosa, derivados de celulosa, inulina, alcoholes de azúcar, carbonato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, maltodextrinas, polisacáridos y combinaciones de los mismos. Estos excipientes preferidos son particularmente apropiados para la administración oral. En una realización particularmente preferida, el excipiente así como el granulado que contiene derivado de nicotina están exentos de azúcar y por lo tanto son apropiados para el tratamiento de pacientes diabéticos. Además, el uso de tales excipientes exentos de azúcar disminuye significativamente el valor calórico del producto que contiene nicotina.

El excipiente para el material granulado que contiene nicotina se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, xilosa, almidón, sorbitol, manitol, xilitol, alcoholes de azúcar, celulosa, MicroceLac® (un material compuesto en atomizador que consiste en 75% de monohidrato de lactosa y 25% de

celulosa microcristalina, disponible en Meggle), cellactose®, ProSolv® (un material compuesto en atomizador que consiste en 98% de celulosa microcristalina y 2% de dióxido de silicio coloidal, disponible en Rettenmeier & Söhne GmbH + CO. KG), carbonato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, maltodextrina y combinaciones de los mismos.

5 En una realización adicional, el granulado que contiene nicotina comprende además aditivos tales como edulcorantes, agentes aglutinantes, agentes de separación, lubricantes, agentes colorantes, saborizantes, ácidos, agentes efervescentes, antioxidantes, deslizantes y/o conservantes. La integración de aditivos directamente al
10 granulado permite la simplificación del procesamiento adicional del producto, posiblemente para convertirlo en un producto farmacéutico. Los ejemplos de edulcorantes que pueden estar incluidos en el material granulado que contiene nicotina son: aspartamo, ciclamato, glicirrizina, taumatina o sacarina; como saborizantes pueden estar
15 incluidos, p. ej. aroma a limón o menta; los ácidos apropiados incluyen ácido ascórbico o ácido acético; como lubricantes pueden estar incluidos ácidos grasos o sales de ácidos grasos, tales como estearato de magnesio o estearilfumarato de sodio; son ejemplos de agentes efervescentes, por ejemplo, el bicarbonato o carbonato; se pueden usar como antioxidantes butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido ascórbico o vitamina E; son ejemplos de deslizantes el dióxido de silicio coloidal, silicato de calcio o estearato de magnesio, y como conservantes, pueden estar incluidos éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico, éster etílico del ácido p-hidroxibenzoico, ácido sórbico o ácido benzoico.

La presente invención proporciona un método para producir un granulado que contiene nicotina. Este método comprende las etapas de

- (a) mezclar nicotina o una sal o complejo de nicotina farmacéuticamente aceptable con un excipiente;
- 20 (b) compactar la mezcla obtenida en la etapa (a) en un compactador de rodillos para producir gránulos; y
- (c) tamizar los gránulos obtenidos en la etapa (b) para separar las partículas que son menores de 150 μm .

El método de acuerdo con la presente invención permite una producción simple y ventajosa económica y ecológicamente, de un granulado que contiene nicotina. La nicotina, o un derivado de nicotina farmacéuticamente aceptable, se mezcla directamente con el excipiente y opcionalmente también con aditivos y/o un disolvente, y
25 luego se compacta. Al separar las partículas que son menores de 150 μm , se obtiene un granulado que contiene nicotina, básicamente "exento de polvo". Si se incluyen aditivos tales como edulcorantes, agentes aglutinantes, agentes de separación, lubricantes, agentes colorantes, saborizantes, ácidos, agentes efervescentes, antioxidantes, deslizantes y/o conservantes, o disolventes, preferiblemente se mezclan con los otros componentes en la etapa (a).

30 Preferiblemente, las etapas (a) a (c) se pueden llevar a cabo de forma totalmente automática en un contenedor cerrado. Debido a que el producto final es un material granulado que no se dispersa en el aire, la limpieza de la maquinaria después de la producción es mucho más fácil y las medidas de seguridad que se deben tomar son mucho menos complejas que las de los productos anteriormente conocidos que contienen nicotina y que levantan polvo. Además, el material granulado que contiene nicotina de la presente invención se puede producir sin el uso
35 de disolventes, evitando así el secado del producto y la carga térmica. El producto se puede obtener en un procedimiento continuo, en un solo recipiente.

En una realización preferida, el método para producir un granulado que contiene nicotina comprende además la etapa de

- (d) reciclar las partículas pequeñas separadas en la etapa (c) y añadirlas a la mezcla de la etapa (a).
- 40 Al reciclar las pequeñas partículas, se reduce significativamente la cantidad de material residual producido, o incluso se evita completamente, disminuyendo así también los costes del material de partida y de la eliminación de los residuos. Esto es especialmente importante debido a la alta toxicidad de la nicotina y de los derivados de nicotina.

En otra realización preferida, el granulado que contiene nicotina se produce de forma continua. Al hacer que la producción sea continua, se optimizan los tiempos de producción y se minimiza el esfuerzo de limpieza necesario.

45 En un aspecto adicional, la presente invención también se refiere al uso del granulado que contiene nicotina obtenido por el método de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un producto farmacéutico que contiene nicotina, preferiblemente un producto farmacéutico que contiene nicotina destinado a la administración oral o transdérmica.

50 Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de un granulado para la producción de pastillas para chupar, sobres o comprimidos masticables

5 Se mezclaron 15,0% en peso de bitartrato de nicotina, 83,5% en peso de maltodextrina, 0,25% en peso de Acesulfam- K, 0,25% en peso de aspartamo y 1,00% en peso de estearato de magnesio, en un mezclador de caída libre para obtener una mezcla homogénea de los componentes. La mezcla se compactó en un compactador de rodillos (Powtec RC 100 x 20) para producir gránulos bajo una presión de 78 bar; el tornillo de alimentación rotaba a 25 rpm y los rodillos de compactación a 4 rpm.

10 Los gránulos compactados se molieron en una máquina de tamizado (1,0 mm) y se separaron en el intervalo de tamaño de partículas deseado (por ejemplo 250-1000 μm) usando un tamiz que oscilaba a 40 rpm. Las partículas pequeñas que se separaron en el tamizado se reciclaron y compactaron una vez más, hasta que todo el material se convirtió en el granulado del tamaño de partículas deseado. El granulado obtenido era homogéneamente compacto, duro y soluble.

El granulado se puede mezclar con componentes adicionales, tales como saborizantes o lubricantes, y usar, por ejemplo, para la producción de pastillas para chupar o comprimidos masticables que contienen nicotina.

Ejemplo 2: Preparación de un granulado para la producción de chicles

15 Se preparó un granulado que contenía 15% en peso de nicotina polacrilina, 84% en peso de xilitol, y 1,0 % en peso de estearato de magnesio, de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1. El granulado así obtenido es adecuado para la producción de chicles que contienen nicotina.

Ejemplo 3: Preparación de un granulado para la producción de comprimidos o comprimidos recubiertos.

20 Se preparó un granulado que contenía 25% en peso de nicotina betadex, 74% en peso de crospovidona y 1,0% en peso de estearato de magnesio, de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1. El granulado así obtenido es adecuado para la producción de comprimidos o comprimidos recubiertos que contienen nicotina.

Ejemplo 4: Propiedades del granulado que contiene nicotina

Los granulados obtenidos en los ejemplos 1 a 3 son productos blancos, sólidos, que son apropiados para su procesamiento adicional para convertirlos en productos farmacéuticos o nutricionales.

25 El granulado así obtenido presenta una densidad aparente de 0,55 g/ml, un ángulo de reposo de aproximadamente 35° y una velocidad de flujo de 5 g/s.

REIVINDICACIONES

- 1.- Método para producir un granulado que contiene nicotina, que comprende las etapas de
 - (a) mezclar nicotina o una sal o complejo de nicotina farmacéuticamente aceptable con un excipiente;
 - (b) compactar la mezcla obtenida en la etapa (a) en un compactador de rodillos para producir gránulos; y
 - (c) tamizar los gránulos obtenidos en la etapa (b) para separar las partículas que son menores de 150 μm .
- 2.- Método para producir un granulado que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la etapa de
 - (d) reciclar las partículas pequeñas separadas en la etapa (c) y añadirlas a la mezcla de la etapa (a).
- 3.- Método para producir un granulado que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el granulado que contiene nicotina se produce de forma continua.
- 4.- Método para producir un granulado que contiene nicotina que tiene un tamaño de partículas de al menos 150 μm de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en la etapa (a) se obtiene una mezcla homogénea de 1-50% en peso de nicotina o la sal o complejo de nicotina farmacéuticamente aceptable y 50-99% en peso del excipiente.
- 5.- Método para producir un granulado que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque en la etapa (a) se obtiene una mezcla homogénea de 10-30% en peso de nicotina o la sal o complejo de nicotina farmacéuticamente aceptable y 70-90% en peso del excipiente.
- 6.- Método para producir un granulado que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, caracterizado porque la sal o complejo de nicotina farmacéuticamente aceptable usado en la etapa (a) es una sal o complejo de nicotina sólido, en particular una sal o complejo de nicotina sólido seleccionado del grupo que consiste en bitartrato de nicotina, nicotina polacrilina, nicotina betadex, nicotina polacrilix y combinaciones de los mismos.
- 7.- Método para producir un granulado que contiene nicotina de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado porque el excipiente usado en la etapa (a) se selecciona del grupo que consiste en monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos hidratados o no hidratados, alcoholes monosacáridos, alcoholes disacáridos, almidón, derivados de almidón, celulosa, inulina, alcoholes de azúcar, carbonato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, maltodextrinas, polisacáridos y combinaciones de los mismos.
- 8.- Método para producir un granulado que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque el excipiente usado en la etapa (a) se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, xilosa, almidón, sorbitol, manitol, xilitol, alcoholes de azúcar, celulosa, carbonato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, maltodextrina y combinaciones de los mismos.
- 9.- Método para producir un granulado que contiene nicotina de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 8, caracterizado porque se mezclan edulcorantes, agentes aglutinantes, agentes de separación, lubricantes, agentes colorantes, saborizantes, ácidos, agentes efervescentes, antioxidantes, deslizantes y/o conservantes, con los otros componentes en la etapa (a).
- 10.- Uso del granulado que contiene nicotina obtenido por el método de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un producto farmacéutico que contiene nicotina.
- 11.- Uso del granulado que contiene nicotina obtenido por el método de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un producto farmacéutico que contiene nicotina destinado a la administración oral.
- 12.- Uso del granulado que contiene nicotina obtenido por el método de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un producto farmacéutico que contiene nicotina destinado a la administración transdérmica.