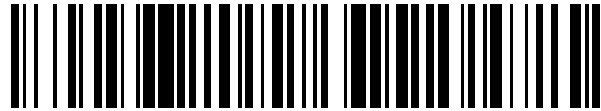


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 516 650**

51 Int. Cl.:

A61K 9/36

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2006 E 06770085 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 1888042**

54 Título: **Saporífero para chicles que contienen un fármaco**

30 Prioridad:

18.05.2005 US 131561

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

31.10.2014

73 Titular/es:

**MCNEIL-PPC, INC. (100.0%)
1 JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK NJ 08933, US**

72 Inventor/es:

**KOLL, GREGORY EDWIN y
MODY, SEEMA KIRTIKUMAR**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 516 650 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

Saporífero para chicles que contienen un fármaco

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a gomas que contienen nicotina mejoradas.

10 Antecedentes de la invención

La presente invención es útil para un principio farmacéutico activo (API), que puede administrarse con un chicle. El API es la nicotina. Los siguientes antecedentes se refieren principalmente a la nicotina como API.

15 La dependencia del tabaco y la reducción del mismo es un campo importante. En los últimos años, con el reconocimiento de los efectos nocivos del consumo de tabaco, los organismos gubernamentales y diversos grupos de salud y otras organizaciones interesadas han realizado numerosas campañas y programas para difundir información sobre los efectos adversos para la salud por el consumo de tabaco. Por otra parte, y como resultado de este reconocimiento de los efectos nocivos, ha habido muchos programas dirigidos a intentar reducir la incidencia de fumadores.

20 La nicotina es un compuesto orgánico y es el principal alcaloide del tabaco. La nicotina es el ingrediente adictivo principal del tabaco utilizado en cigarrillos, puros, tabaco sin humo y similares. Sin embargo, la nicotina también es una droga adictiva y los fumadores presentan característicamente una fuerte tendencia a la recaída después de haber dejado de fumar con éxito durante un tiempo. La nicotina es la segunda droga más consumida en el mundo, después de la cafeína del café y del té.

25 El principal problema con el consumo de tabaco son sus enormes implicaciones en la salud. Se estima que las enfermedades relacionadas con el tabaco causan unos 3-4 millones de muertes al año. Según los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades. Cigarette smoking among adults - Estados Unidos. 1995, MMWR 1997; 46:1217-1220, aproximadamente 500.000 personas en los EE.UU. mueren cada año como consecuencia del consumo de tabaco. De hecho, actualmente se reconoce que el consumo excesivo de tabaco es uno de los principales problemas de salud en todo el mundo. Esta desalentadora consecuencia del consumo de tabaco ha instado a muchas asociaciones médicas y a las autoridades sanitarias a adoptar fuertes medidas contra el uso del tabaco.

30 A pesar de que el consumo de tabaco está disminuyendo en muchos países desarrollados, hoy en día es difícil ver cómo podrían las sociedades deshacerse de la segunda droga más consumida en el mundo.

35 Lo más ventajoso que un gran fumador puede hacer es reducir o preferentemente incluso dejar de fumar por completo. Sin embargo, la experiencia demuestra que la mayoría de los fumadores lo encuentran extremadamente difícil, ya que, sobre todo, los resultados del consumo de tabaco producen ansia o un trastorno por dependencia. La OMS tiene en su Clasificación Internacional de Trastornos un diagnóstico llamado Dependencia del Tabaco. Otros, como la Asociación Americana de Psiquiatría, llaman a la adicción Dependencia de la Nicotina. Se acepta en general que estas dificultades para dejar de fumar derivan del hecho de que los fumadores empedernidos son dependientes de la nicotina. Sin embargo, los factores de riesgo más importantes son las sustancias que se forman durante la combustión del tabaco, tales como monóxido de carbono, productos del alquitrán, aldehídos y ácido cianhídrico.

40 Deben tenerse en cuenta los efectos de la nicotina. La administración de nicotina puede proporcionar satisfacción y el método habitual es fumándola, ya sea fumando por ejemplo un cigarrillo, un puro o una pipa. Sin embargo, fumar tiene riesgos para la salud y por lo tanto es deseable formular una manera alternativa de administrar nicotina de manera placentera que pueda utilizarse para facilitar el abandono del consumo de tabaco y/o utilizarse como un sustitutivo del consumo de tabaco.

45 Cuando se fuma un cigarrillo, la nicotina se absorbe rápidamente en la sangre del fumador y llega al cerebro en aproximadamente diez segundos después de la inhalación. La rápida absorción de la nicotina proporciona al consumidor una satisfacción o estimulación rápida. A continuación, la satisfacción se mantiene mientras se fuma el cigarrillo y durante un periodo de tiempo después. La naturaleza venenosa, tóxica, cancerígena y adictiva del consumo de tabaco ha proporcionado tentativas para encontrar métodos, composiciones y dispositivos que ayuden a romper con el hábito de fumar cigarrillos.

50 La nicotina es un alcaloide tóxico y adictivo $C_5H_4NC_4H_7NCH_3$, derivado de la planta del tabaco. La nicotina también se utiliza como insecticida. Aproximadamente 40 miligramos de nicotina pueden matar a un adulto (Merck Index).

55 Los productos de sustitución de la nicotina son importantes en la reducción del consumo de tabaco. Una

forma de reducir el consumo de tabaco es proporcionar nicotina en una forma o manera que no sea fumando y se han desarrollado algunos productos para satisfacer esta necesidad. Las formulaciones que contienen nicotina son actualmente los tratamientos dominantes para la dependencia del tabaco.

5 Los éxitos a la hora de conseguir reducir la incidencia del consumo de tabaco han sido relativamente escasos utilizando los productos conocidos en la actualidad. El estado actual de la técnica implica enfoques conductuales y enfoques farmacológicos. Más del 80% de los fumadores de tabaco que inicialmente dejaron de fumar después de utilizar algún enfoque conductual o farmacológico, que individualmente reducen la incidencia del consumo de tabaco, generalmente recaen y vuelven al hábito de fumar en su anterior tasa de consumo de tabaco en un período de tiempo de aproximadamente un año.

10 Como ayuda para aquellos que desean dejar de fumar, existen en el mercado varias maneras y formas de productos sustitutivos de la nicotina, tal como el chicle de nicotina. Se han descrito varios métodos y medios para disminuir el deseo de un sujeto de utilizar tabaco, que comprenden la etapa de administrar al sujeto nicotina o un derivado de la misma como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. número 5.810.018 (pulverizador oral de nicotina), la patente de EE.UU. número 5.939.100 (microesferas que contienen nicotina) y la patente de EE.UU. número 4.967.773 (grageas que contienen nicotina).

15 Se han descrito gotas nasales que contienen nicotina (Russell *et al.*, British Medical Journal, vol. 286, p. 683 (1983); Jarvis *et al.*, J. Brit. of Addiction, vol. 82, p. 983 (1987)). Sin embargo, las gotas para la nariz son difíciles de administrar y no son cómodas de usar en el trabajo o en otras situaciones públicas. Las formas de administración de nicotina por medio de la administración de la nicotina directamente a la cavidad nasal mediante pulverización se conoce a partir de la patente de EE.UU. número 4.579.858, el documento DE 32 41 437 y el documento WO 93/127 64. Sin embargo, puede haber irritación nasal local con el uso de las formulaciones de nicotina nasales. La dificultad en la administración también da como resultado la imprevisibilidad de la dosis de nicotina administrada.

20 Se ha descrito el uso de parches cutáneos para la administración transdérmica de nicotina (Rose, en Pharmacologic Treatment of Tobacco Dependence, (1986) págs. 158-166, Harvard Univ. Press). Los parches cutáneos que contienen nicotina de uso generalizado hoy en día pueden provocar irritación local y la absorción de la nicotina es lenta y se ve afectada por el flujo sanguíneo cutáneo.

25 Además, se conocen dispositivos de inhalación que se parecen a un cigarrillo para la captación de vapores de nicotina como se sugiere en la patente de EE.UU. número 5.167.242. Dichos medios y métodos abordan los problemas asociados con la adicción a la nicotina.

30 El chicle de nicotina es un enfoque importante. Uno de los enfoques más exitosos hasta la fecha en la reducción de la incidencia del consumo de tabaco se basa en el chicle que contiene nicotina diseñado para reducir los síntomas de la abstinencia de tabaco. La tasa de éxito notificada es aproximadamente el doble que la del placebo.

35 Se han analizado diversos enfoques para reducir y/o dejar el hábito de fumar. Un producto exitoso que se utiliza como sustituto del tabaco y/o como ayuda para dejar de fumar y que se basa en nicotina es el chicle Nicorette®. Este producto fue una de las primeras formas de sustitución de la nicotina aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y sigue siendo uno de los productos de sustitución de la nicotina más utilizados. El chicle Nicorette® lleva varios años en el mercado en muchos países. En este chicle la nicotina está presente en forma de complejo con un intercambiador de cationes insoluble (polacrilix) que se dispersa en una base de goma. La nicotina se libera lentamente de la goma debido al mascado y alcanza niveles plasmáticos similares a cuando se fuma un cigarrillo al cabo de aproximadamente 30 minutos dependiendo de la técnica de mascado, es decir, lento o activo. Las patentes relacionadas con este producto son, por ejemplo, las patentes de EE.UU. números 3.877.468, 3.901.248 y 3.845.217.

40 En el documento WO 98/23165 se describe un chicle en el que la nicotina puede estar en el recubrimiento. Este concepto puede proporcionar la liberación rápida de la nicotina del chicle recubierto, pero no una absorción bucal de la nicotina suficientemente rápida. La fracción de la nicotina liberada que no se absorbe inmediatamente se vaciará al tracto gastrointestinal (GI) mediante la saliva, provocando así posiblemente hipo y otros efectos secundarios GI. Una vez absorbida por vía G.I., esta nicotina deglutida será sometido a metabolismo de primer paso.

45 En el documento WO 00/13662 se describe un chicle para la administración oral sistémica de un agente activo mediante el cual dicho agente activo es administrado por la composición del chicle en dos fases. La administración en dos fases se consigue mediante la matriz de goma como tal, no de ningún recubrimiento.

50 En el documento WO 00/19977 se describe un chicle prácticamente libre de humedad y posiblemente recubierto para administrar un agente activo. El recubrimiento posible no se describe como tamponado.

55 En la patente de EE.UU. número 5.433.960, cedida a la William Wrigley Jr. Company, se describe un chicle con forma de barra recubierto con una película comestible, que comprende al menos un agente activo de chicle tal

5 como edulcorante, saporífero, suavizante, agente de deslizamiento, potenciador del sabor, antioxidante y/o colorante. El recubrimiento puede comprender una primera capa, en forma de película comestible y una segunda capa que comprende, por ejemplo, cera, grasa, aceite y/o un derivado de lípido. No se describe que el chicle en forma de barra con su recubrimiento pueda comprender cualquier otro fármaco distinto de dicho agente activo de chicle.

En el documento WO 02/102357, cedido a Pharmacia AB, se describe un producto de chicle que contiene nicotina que comprende al menos un recubrimiento, recubrimiento que está tamponado.

10 En la patente de EE.UU. número 5.135.761, cedida a la Wrigley Company, se describe un chicle recubierto que comprende un centro, un recubrimiento de emulsionante que cubre el centro y un recubrimiento por grageado duro que cubre el recubrimiento de emulsionante. El recubrimiento de emulsionante no contiene un polímero.

15 En el documento EP 302024A, cedido a Warner-Lambert, se describe un chicle que comprende una primera parte que contiene un edulcorante derivado de ácido L-aspártico, una segunda parte que contiene al menos un saporífero y una película de barrera protectora entre las partes primera y segunda.

20 En la patente de EE.UU. número 4.828.845, cedida a Warner-Lambert, se describe un proceso para producir un chicle recubierto, de manera que se aplican al menos tres soluciones de recubrimiento una después de la otra mediante pulverización sobre un núcleo de chicle.

25 En el documento ZA 8702849, cedido a Warner-Lambert, se describe un chicle con un núcleo y al menos dos soluciones de recubrimiento, comprendiendo ambas soluciones sorbitol y filmógenos, tal como hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC").

En la patente de EE.UU. número 4.933.190, cedida a Warner-Lambert, se describe un chicle capaz de liberar mayores cantidades de dulzor, que tiene un primer recubrimiento interior que comprende acetato de polivinilo y un segundo recubrimiento exterior que comprende un polímero hidrófilo.

30 Ninguna de las referencias anteriores describe ninguna solución a los problemas combinados de conseguir un efecto de larga duración del(de los) saporífero(s), la dominancia de los saporíferos en el(los) recubrimiento(s) sobre el(los) saporífero(s) en el núcleo, evitar los problemas de incompatibilidad química o farmacéutica entre un fármaco en el núcleo y el(los) saporífero(s) en el(los) recubrimiento(s) y/o aumentar el control de la liberación del fármaco.

35 En el documento WO 00/35298 se describen métodos para producir un chicle que se dice libera un agente activo de manera controlada, modificando físicamente las propiedades de liberación del agente activo mediante recubrimiento y secado. Se dice que el agente activo está recubierto mediante encapsulación, parcialmente recubierto mediante aglomeración, inmovilizado mediante absorción o tratado mediante múltiples etapas de encapsulación, aglomeración y absorción. Se dice a continuación que el agente activo recubierto se co-seca y las partículas se dimensionan para producir un agente activo de liberación modificado para su uso en el chicle. Se dice que opcionalmente el agente activo se utiliza en un recubrimiento sobre un producto de chicle, como parte de un compuesto de laminación aplicado al producto de chicle, o como parte del líquido en un producto de chicle con centro líquido.

40 En el documento WO2004056363 se describe un material particulado que contiene nicotina para la liberación de nicotina, se dice que el material comprende una combinación de nicotina o una sal, complejo o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable y celulosa microcristalina. Se dice que el material particulado es estable durante el almacenamiento y libera la nicotina con relativa rapidez. Se dice que el material particulado se utiliza en la fabricación de una composición farmacéutica que contiene nicotina, en el que se dice que la liberación de la nicotina es relativamente rápida.

45 En el documento US 5.135.761 se describe un producto de chicle recubierto que comprende una subcapa de emulsionante. Se dice que el centro del chicle está recubierto en primer lugar por un emulsionante, preferentemente lecitina hidratada, y a continuación por un recubrimiento duro, tal como un recubrimiento de azúcar aplicado mediante técnicas convencionales de grageado duro. Se dice que la goma comprende adicionalmente una capa de aglutinante, tal como goma arábica, entre la subcapa de emulsionante y el recubrimiento por grageado duro.

50 **Resumen de la invención**

60 La presente invención se refiere a chicles que contienen un fármaco, que comprenden un núcleo de goma sobre el cual se aplica al menos un recubrimiento de película polimérica interior en el que el polímero está seleccionado de entre hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y/o hidroxipropilcelulosa (HPC) y sobre el cual se aplica al menos un recubrimiento duro exterior sobre el recubrimiento de película polimérica interior. Los saporíferos se incorporan en el núcleo, en el al menos un recubrimiento de película polimérica interior y opcionalmente en al menos un recubrimiento duro exterior. El fármaco es la nicotina. Las ventajas de la invención incluyen un efecto de larga

duración del saporífero o saporíferos, la dominancia de los saporíferos en el(los) recubrimiento(s) sobre el(los) saporífero(s) en el núcleo, la evitación de problemas de incompatibilidad química o farmacéutica entre un fármaco en el núcleo y el(los) saporífero(s) en el(los) recubrimiento(s), y un mayor control de la liberación del fármaco y de los excipientes no activos.

5 La presente invención también proporciona, como formas de realización concretas, productos nuevos y mejorados como un chicle recubierto que contiene un principio farmacéutico activo (API) dentro del núcleo en el que el API comprende nicotina en cualquier forma y que proporciona conseguir un efecto de larga duración del saporífero o saporíferos, la dominancia de los saporíferos en el(los) recubrimiento(s) sobre el(los) saporífero(s) en el núcleo, evitar problemas de incompatibilidad química o farmacéutica entre un API en el núcleo y el(los) saporífero(s) en el(los) recubrimiento(s) y/o aumentar el control de la liberación del fármaco.

El API es la nicotina en cualquier forma.

15 **Descripción detallada de la invención**

Con referencia a la presente invención, el término "chicle" se refiere a todos los productos de goma masticable. El término "API" pretende referirse a un principio farmacéutico activo. El término "nicotina" pretende referirse a la nicotina en cualquier forma, ya sea la forma de base libre, una sal, un complejo o cualquier otra forma.

20 Para los chicles aromatizados que contienen el API, la invención proporciona una solución al problema combinado de conseguir un efecto de larga duración del saporífero o saporíferos, conseguir la dominancia de los saporíferos en el(los) recubrimiento(s) sobre el(los) saporífero(s) en el núcleo, evitar problemas de incompatibilidad química o farmacéutica entre un API en el núcleo y el(los) saporífero(s) en el(los) recubrimiento(s) y/o aumentar el control de la liberación del fármaco. Las técnicas conocidas para chicles aromatizados implican que los saporíferos se añaden a un núcleo de goma y, opcionalmente, a un recubrimiento duro sobre el núcleo. De todos modos, tal saporífero no resuelve el problema anterior.

30 Según la presente invención, dicho problema combinado se resuelve proporcionando un núcleo de chicle que comprende nicotina en cualquier forma con al menos un recubrimiento de película polimérica interior y al menos un recubrimiento duro exterior, de manera que el(los) saporífero(s) se añade(n) al núcleo y a al menos el recubrimiento de película polimérica interior, en el que el polímero está seleccionado de entre hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y/o hidroxipropilcelulosa (HPC). Puede haber API adicionales en el núcleo y/o en uno o más de los recubrimientos. Para un chicle que contiene nicotina, la nicotina está opcionalmente en al menos un recubrimiento de película polimérica interior para proporcionar la liberación rápida de la nicotina desde la película y la liberación lenta de la nicotina desde el núcleo.

35 Los API adicionales pueden ser cualquier API adecuado para su administración con un chicle. Los API adecuados están seleccionados preferentemente de entre los compuestos que se enumeran más adelante.

40 Pueden incluirse agentes activos de blanqueamiento dental en uno o ambos recubrimientos de la presente invención. Los agentes activos adecuados para el blanqueamiento están seleccionados del grupo que consiste en oxalatos, peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, y mezclas de los mismos. Los compuestos de peróxido adecuados incluyen peróxido de hidrógeno, peróxido de calcio, peróxido sódico, peróxido de carbamida, peróxido de urea, percarbonato sódico y mezclas de los mismos. Opcionalmente, el peróxido es peróxido de hidrógeno. Los cloritos metálicos adecuados incluyen clorito de calcio, clorito de bario, clorito de magnesio, clorito de litio, clorito sódico y clorito de potasio. Los agentes activos de blanqueamiento adicionales pueden ser hipoclorito y dióxido de cloro. Un clorito preferente es el clorito sódico. Opcionalmente, la eficacia de los agentes activos de blanqueamiento puede potenciarse por medio de un catalizador, es decir, un sistema de catalizador peróxido de dos componentes. Pueden encontrarse agentes catalíticos o catalizadores blanqueadores útiles en la patente de EE.UU. número 6.440.396 concedida a McLaughlin.

55 Cuando se incorporan agentes activos peróxido, las composiciones de recubrimiento de la presente invención pueden, opcionalmente, contener estabilizadores de principios activos peróxido. Los estabilizadores de principios activos peróxido adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicoles tales como PEG 40 o PEG 600; sales de zinc tales como citrato de zinc; polímeros de bloque de polioxialquileno (por ejemplo, Pluronic); ácidos aminocarboxílicos o sales de los mismos; glicerol; colorantes tales como Azul #1 o Verde #3; fosfatos tales como ácido fosfórico, fosfato sódico o pirofosfato ácido sódico; sales estannosas, tales como cloruro estannoso; estannato sódico; ácido cítrico; ácido etidróico; carbómeros o carboxipolimetilenos tales como los de la serie Carbopol®, hidroxitolueno butilado (BHT), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y mezclas de los mismos.

60 Los agentes antisarro útiles en el presente documento incluyen fosfatos. Los fosfatos incluyen pirofosfatos, polifosfonatos y mezclas de los mismos. Los pirofosfatos son algunos de los fosfatos más conocidos para su uso en productos de cuidado dental. Los iones pirofosfato administrados a los dientes provienen de sales pirofosfato. Las sales pirofosfato útiles en las presentes composiciones incluyen las sales pirofosfato de metales

dialcalinos, sales pirofosfato de metales tetraalcalinos, y mezclas de los mismos. Resultan preferentes el dihidrógeno pirofosfato disódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), el pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) y el pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$) en sus formas no hidratadas, así como hidratadas. Los fosfatos antisarro incluyen pirofosfatos de potasio y sodio; tripolifosfato sódico; difosfonatos, tales como etano-1-hidroxi-1,1-difosfonato; 1-azacicloheptano-1,1-difosfonato; y difosfonatos de alquilo lineal; ácidos carboxílicos lineales y citrato de zinc y de sodio.

Los agentes que pueden utilizarse en lugar de o en combinación con la sal pirofosfato anterior incluyen materiales tales como polímeros aniónicos sintéticos, incluidos poliacrílatos y copolímeros de anhídrido o ácido maleico y metil vinil éter, por ejemplo, Gantrez, como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. número 4.627.977, concedida a Gaffar *et al.*, así como por ejemplo, ácido poliamino propano sulfónico (AMPS), citrato de zinc trihidrato, polifosfatos, por ejemplo, tripolifosfato y hexametáfosfato, difosfonatos, por ejemplo, EHDP y AMP, polipéptidos, tales como los ácidos poliaspártico y poliglutamato, y mezclas de los mismos.

En las composiciones de recubrimiento de la presente invención también puede haber agentes antimicrobianos como agentes orales y/o agentes activos sistémicos. Tales agentes pueden incluir, pero no se limitan a, 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, comúnmente conocido como triclosan, clorhexidina, alexidina, hexetidina, sanguinarina, cloruro de benzalconio, salicilamida, bromuro de domifeno, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de tetradecil piridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4-etil piridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol, octapinol, y otros derivados de piperidino, preparaciones de niacina; agentes de ion zinc/estannoso; antibióticos tales como AUGMENTIN, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina y metronidazol; y análogos, derivados y sales de los agentes antimicrobianos anteriores y mezclas de los mismos.

En las composiciones de recubrimiento de la presente invención también puede haber antiinflamatorios como agentes orales y/o agentes activos sistémicos. Tales agentes pueden incluir, pero no se limitan a, antiinflamatorios no esteroideos o AINE, tales como derivados del ácido propiónico; derivados del ácido acético; derivados del ácido fenámico; derivados del ácido bifenilcarboxílico; y oxicams. Todos estos AINE se describen con todo detalle en la patente de EE.UU. número 4.985.459 concedida a Sunshine *et al.* Los ejemplos de AINE útiles incluyen ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, microprofeno, tióxapropeno, suprofenol, alminoprofeno, ácido tiaprofenico, fluprofeno, ácido buclóxico y mezclas de los mismos. También son útiles fármacos antiinflamatorios esteroideos tales como hidrocortisona, e inhibidores de COX-2 tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib o mezclas de los mismos. Pueden utilizarse mezclas de cualquiera de los antiinflamatorios anteriores.

Otros materiales que pueden utilizarse con la presente invención incluyen productos para la boca y la garganta comúnmente conocidos. Estos productos incluyen, pero no se limitan a, agentes para las vías respiratorias superiores tales como fenilefrina, difenhidramina, dextrometorfano, bromhexina y clorfeniramina, agentes gastrointestinales, tales como famotidina, loperamida y simeticona, antifúngicos tales como nitrato de miconazol, antibióticos y analgésicos tales como ketoprofeno y fluribuprofeno.

El recubrimiento duro exterior puede comprender un saborífero.

Uno o más de los recubrimientos pueden comprender edulcorantes y/o aditivos adicionales, como se describe más adelante.

Un aspecto comprende incorporar el saborífero en el recubrimiento polimérico para prolongar la sensación de sabor. A fin de reducir los costes de fabricación y con el fin de facilitar que las autoridades de salud aprueben los productos para chicles similares, suele ser deseable utilizar el mismo núcleo con recubrimientos de distintos sabores. De este modo, es necesario que el sabor del núcleo sea dominado por el sabor del recubrimiento o los recubrimientos. Este efecto se obtiene mediante la presente invención, en la que el sabor de el al menos un recubrimiento polimérico interior puede dominar sobre el sabor del núcleo. Un ejemplo de tal dominio es cuando un sabor a frutas en el al menos un recubrimiento polimérico interior domina sobre un sabor a menta del núcleo. El mecanismo detrás de este dominio de sabor es que el sabor en el recubrimiento polimérico tiene una liberación lenta desde el mismo. Además, tras el mascado, parte del recubrimiento polimérico queda incorporado en el núcleo, desde donde el sabor de la película polimérica se libera lentamente posteriormente. El recubrimiento polimérico también permite la adición de un gran porcentaje de sabor en comparación con un recubrimiento duro.

Un recubrimiento duro exterior cubre el recubrimiento de película polimérica, de manera que se evita un sabor desagradable de un API o de otro excipiente en la capa de película polimérica que afecta directamente a la mucosa oral.

Al mantener el saborífero en el recubrimiento polimérico, y opcionalmente también en el recubrimiento duro, el saborífero se mantiene aislado de un API en el núcleo, evitando así el posible problema de incompatibilidad química o farmacéutica entre el API y el saborífero. Un ejemplo de tal incompatibilidad es la nicotina en contacto directo con el sabor a canela, por el que los aldehídos de la canela en el sabor a canela degradan la nicotina.

Los polímeros adecuados para su uso en el al menos un recubrimiento polimérico interior están seleccionados preferentemente del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los mismos.

5 La cantidad de base de goma en el chicle recubierto según la invención es de aproximadamente un 15%-80% en peso del total del núcleo de goma, y preferentemente al menos aproximadamente un 40% en peso. La cantidad de base de goma empleada para la liberación lenta más deseable de la nicotina está normalmente en los intervalos más altos cuando se emplea la nicotina *per se* o cuando se utiliza una forma absorbida.

10 La base de goma puede ser de cualquier naturaleza convencional conocida en la técnica. Por ejemplo, puede comprender una base de goma natural o sintética de fácil adquisición de una fuente comercial. Las bases de goma naturales incluyen, por ejemplo, chicle, gomas de jelutong, de leche de caspi, de soh, de siak, de katiou, de sorwa, de balata, de pendare, de malaya y de melocotón, caucho natural y resinas naturales tales como dammar y mastix. Las bases de goma sintéticas son una mezcla de:

- 15
- elastómeros (polímeros, sustancias de masticación),
 - plastificante (resina, elastómeros, disolvente, resina hidrófoba),
 - carga (texturizador, adyuvante insoluble en agua), suavizante (grasa),
 - emulsionante,

20

 - cera,
 - antioxidante, y
 - agentes antiadherentes (polímero de vinilo, resina hidrófila).

25 Otros ejemplos de bases de goma son gomas que incluyen agar, alginato, goma arábica, goma de algarrobo, carragenina, goma ghatti, goma guar, goma karaya, pectina, goma tragacanto, goma garrofin, goma gelana y goma de xantano.

30 Los ejemplos de agentes gelificantes comprenden goma arábica, almidón, gelatina, agar y pectina. Cuando se incorpora nicotina en cualquier forma en la masa de chicle según la presente invención, es posible emplear una gran variedad de composiciones de chicle y cantidades de la base de chicle. Pueden hacerse diferentes productos de chicle dependiendo de la preferencia del consumidor y de la finalidad de uso, respecto al nivel de nicotina, la distribución de la nicotina y otros aditivos.

35 La nicotina en el chicle puede actuar como estimulante para, por ejemplo, conseguir una rápida reducción del deseo de fumar o consumir tabaco. Más concretamente, la nicotina debe estar en forma soluble en la saliva para facilitar la liberación del agente a la saliva en la cavidad oral y, además, la posterior absorción de la nicotina desde la saliva en la cavidad oral a la circulación sistémica del sujeto.

40 "Nicotina" pretende incluir nicotina, 3-(1-metil-2-pirrolidinil)piridina, con su forma de base, incluida la nicotina sintética, así como extractos de nicotina de plantas de tabaco, o partes de las mismas, tales como el género *Nicotiana* en solitario o en combinación o sales farmacéuticamente aceptables. Las formas de realización preferentes incorporan nicotina en forma de

- 45
- (a) base libre;
 - (b) sal farmacéuticamente aceptable soluble en agua, ya sea *per se* o adsorbida sobre un adsorbente;
 - (c) complejo con un intercambiador de cationes;
 - (d) mezclas de cualquiera de (a)-(c);
 - (e) complejo de inclusión, tal como un complejo de ciclodextrina, por ejemplo, [beta]-ciclodextrina, o nicotina en cualquier unión no covalente;

50

 - (f) nicotina unida a zeolitas;
 - (g) nicotina unida a microesferas de almidón o celulosa; y
 - (h) mezclas de cualquiera de los anteriores.

55 Además, puede emplearse también cualquier otra forma farmacéuticamente aceptable adecuada.

Como se ha indicado anteriormente, se conocen y pueden utilizarse numerosas sales de nicotina. Los ejemplos concretos de sales adecuadas incluyen las presentadas en la Tabla 1, tal como preferentemente el tartrato, tartrato de hidrógeno, citrato, malato y/o clorhidrato.

Tabla 1: Posibles ácidos utilizados para la formación de sales de nicotina

	Ácido	Relación molar* de ácido:nicotina
5	Fórmico	2:1
	Acético	3:1
	Propiónico	3:1
	Butírico	3:1
	2-metilbutírico	3:1
10	3-metilbutírico	3:1
	Valérico	3:1
	Láurico	3:1
	Palmítico	3:1
	Tartárico	2:1
15	Cítrico	2:1
	Málico	2:1
	Oxálico	2:1
	Benzoico	1:1
	Gentísico	1:1
20	Gálico	1:1
	Fenilacético	3:1
	Salicílico	1:1
	Ftálico	1:1
	Pícrico	2:1
25	Sulfosalicílico	1:1
	Tánico	1:5
	Péctico	1:3
	Algínico	1:2
	Clorhídrico	1:1
30	Cloroplatínico	1:1
	Silicotúngstico	2:1
	Pirúvico	1:1
	Glutámico	1:1
35	*recomendada tras la producción	

Como se ha indicado anteriormente la nicotina puede estar presente en el chicle en complejo con un intercambiador de cationes. Los intercambiadores de cationes adecuados se enumeran a continuación en la Tabla 2 y se describen adicionalmente en la patente de EE.UU. número 3.845.217. Resultan preferentes los intercambiadores de cationes de nicotina de poliacrilatos, tales como los productos AMBERLITE de Rohm & Haas en la Tabla 2.

Tabla 2: Intercambiadores de cationes representativos

	Nombre	Fabricante
45	Amberlite IRC 50	Rohm & Haas
	Amberlite IRP 64	Rohm & Haas
	Amberlite IRP 64M	Rohm & Haas
	BIO-REX 70	BIO-RAD Lab.
50	Amberlite IR 118	Rohm & Haas
	Amberlite IRP 69	Rohm & Haas

55

60

65

5	Amberlite IRP 69M	Rohm & Haas
	BIO-REX 40	BIO-RAD Lab.
	Amberlite IR 120	Rohm & Haas
	Dowex 50	Dow Chemical
	Dowex 50W	Dow Chemical
	Duolite C 25	Chemical Process Co
	Lewatit S 100	Farbenfabriken Bayer
10	Ionac C 240	Ionac Chem.
	Wofatit KP S 200	I.G. Farben Wolfen
	Amberlyst 15	Rohm & Haas
	Duolite C-3	Chemical Process
	Duolite C-10	Chemical Process
15	Lewatit KS	Farbenfabriken Bayer.
	Zerolit 215	The Permutit Co.
	Duolite ES-62	Chemical Process
	BIO-REX 63	BIO-RAD Lab.
	Duolite ES-63	Chemical Process
20	Duolite ES-65	Chemical Process
	Ohelex 100	BIO-RAD Lab.
	Dow Chelating Resin A-1	Dow Chemical Company
	Purolite C115HMR	Purolite International Ltd.
	CM Sephadex C-25	Pharmacia Fine Chemicals
25	SE Sephadex C-25	Pharmacia Fine Chemicals

Un chicle recubierto según la presente invención puede comprender uno o más principios activos adicionales o excipientes no activos adicionales, preferentemente seleccionados de entre los compuestos enumerados en el presente documento.

Pueden incorporarse una o más fuentes de iones fluoruro en las composiciones de recubrimiento como agentes anticaries. Pueden incluirse iones fluoruro con este fin. Pueden encontrarse ejemplos detallados de tales fuentes de iones fluoruro en la patente de EE.UU. número 6.121.315 concedida a Nair *et al.*

También son útiles en el presente documento los desensibilizantes dentales. Los desensibilizantes dentales que pueden utilizarse en la presente invención incluyen nitrato de potasio, ácido cítrico, sales de ácido cítrico, cloruro de estroncio, así como otros desensibilizantes conocidos en la técnica. Una forma de realización concreta incluye un desensibilizante en combinación con un blanqueador dental. La cantidad de desensibilizante incluida dentro de las composiciones blanqueadoras dentales de la presente invención puede variar según la concentración de los nitratos de potasio, la potencia deseada y los tiempos de tratamiento pretendidos. Por consiguiente, de ser incluidos, los demás desensibilizantes se incluirán preferentemente en una cantidad en un intervalo entre aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% en peso de la composición desensibilizante dental, más preferentemente en un intervalo entre aproximadamente un 1% a aproximadamente un 7% en peso de la composición de película húmeda.

También puede incluirse en la composición de chicle de la presente invención una enzima individual o una combinación de varias enzimas compatibles.

Los antioxidantes son generalmente reconocidos como útiles en composiciones tales como las de la presente invención. Los antioxidantes que pueden incluirse en las composiciones de recubrimiento de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, vitamina E, ácido ascórbico, ácido úrico, carotenoides, vitamina A, flavonoides y polifenoles, antioxidantes de hierbas, melatonina, aminoindoles, ácidos lipoicos y mezclas de los mismos.

Puede ser deseable añadir al núcleo y/o a cualquiera de los recubrimientos agentes de ajuste del pH, o tampones, tales como bicarbonato sódico, fosfato sódico, hidróxido sódico, hidróxido de amonio, estannato sódico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, citrato sódico, y combinaciones de los mismos. Los agentes de ajuste del pH se añaden en cantidades suficientes para ajustar el pH de la cavidad oral a un valor adecuado, por ejemplo, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 11, preferentemente de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 8,5.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustrativos de la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. En los Ejemplos y en otras partes de la descripción de la invención, los símbolos químicos y la terminología tienen sus significados acostumbrados y habituales. El término "conjunto" es un término inclusivo utilizado para referirse a un solo ingrediente o a más de un ingrediente del tipo descrito. En los Ejemplos, al igual que en otras partes en la presente solicitud, las proporciones de los componentes están en porcentajes en peso según el estándar descrito, o si no se describe ningún estándar, del peso total de la composición.

Los ejemplos pueden modificarse según métodos de fabricación adecuados y convencionales conocidos en la técnica. Los métodos de los Ejemplos pueden modificarse, por ejemplo, según los métodos descritos en el documento WO 02/102357.

5 **Ejemplo 1. Chicles que contienen nicotina**

Los chicles según la presente invención, conteniendo preferentemente cada uno 2 mg ó 4 mg de nicotina calculada como la base libre, se fabrican según el siguiente proceso. El número de gomas fabricadas por lote dependerá del equipo utilizado.

Se llevan a cabo las siguientes etapas:

1. Se carga la base de chicle en un mezclador precalentado y se agita en el mismo.
2. Se añade un primer conjunto de saborífero(s), edulcorante(s), agentes reguladores del pH y complejo de resina de nicotina y se mezclan en el mismo hasta que se obtiene una distribución homogénea de los ingredientes.
3. Se extruye la masa de chicle, se acondiciona y se lamina y ranura para formar las láminas de chicle.
4. Las láminas de chicle se acondicionan y a continuación se rompen en núcleos de chicle individuales.
5. Se prepara una solución de recubrimiento que contiene el polímero, por ejemplo, que comprende HPMC. Se añade a la solución un segundo conjunto de edulcorante(s) y saborífero(s).
6. Los núcleos de chicle se cargan en las pailas de recubrimiento donde se pulverizan con la solución de recubrimiento de la Etapa 5.
7. Se prepara una solución de recubrimiento duro que comprende un tercer conjunto de edulcorante(s) y, opcionalmente, un tercer conjunto de saborífero(s).
8. Los núcleos de goma recubiertos se cargan de nuevo en las pailas de recubrimiento. Se pulveriza en ciclos, sobre los núcleos de goma recubiertos, la solución de recubrimiento de la Etapa 7.
9. Opcionalmente, se pulveriza cera sobre los núcleos de goma recubiertos con el fin de proporcionar un acabado brillante.

En el etapa 6, la solución de recubrimiento se aplica utilizando un aplicador por pulverización. Por ejemplo, los núcleos de goma se recubren con una película en una atmósfera controlada dentro de un tambor giratorio perforado. El tambor está equipado con deflectores inclinados y el flujo de aire en el interior del tambor proporciona los medios de mezclado del lecho de núcleos de goma. Como resultado, los núcleos de goma se elevan y dan la vuelta desde los lados al centro del tambor, exponiendo cada superficie de núcleo de goma a una cantidad uniforme de agente filmógeno depositado/rociado para producir un recubrimiento. A continuación, el recubrimiento por pulverización de líquido se seca sobre el núcleo de goma mediante el aire aspirado a través del lecho de comprimidos desde un ventilador de entrada. El flujo de aire se regula para la temperatura y el volumen para proporcionar velocidades de extracción y secado controladas, y, al mismo tiempo, mantener la presión del tambor ligeramente negativa con respecto a la sala con el fin de proporcionar una atmósfera de proceso completamente aislada para el operario.

El equipo de recubrimiento adecuado puede incluir pistolas pulverizadoras, paila de recubrimiento, bombos de pulido, tanques de solución, licuadoras y mezcladoras, homogeneizadores, molinos, bombas peristálticas, ventiladores, camisas de vapor, tubos de salida de gases y de calefacción, balanzas y filtros. En concreto, puede utilizarse cualquier aplicador por pulverización comercial para aplicar el recubrimiento. Los ejemplos de aplicadores útiles son los Vector High Coater fabricados por Vector Corporation y Accela-Coat fabricado por Thomas Engineering. Las variables del equipo que un experto en la materia puede manipular para proporcionar un recubrimiento en base a HPMC o HPC, incluyen la temperatura de entrada, la temperatura de salida, el flujo de aire, la velocidad de rotación de la paila de recubrimiento y la velocidad a la que la formulación de recubrimiento se bombea al aplicador. Es importante poder controlar las temperaturas de entrada y de salida de manera que sean lo suficientemente elevadas para secar de manera eficaz el recubrimiento para evitar que la acción de volteo de los comprimidos ya recubiertos dañe el recubrimiento recién aplicado antes que se aplique más recubrimiento a los mismos comprimidos.

Un chicle que comprende 2 mg de nicotina fabricado según el proceso anterior puede tener la siguiente composición:

el núcleo de goma: 314 mg de xilitol, 20 mg de carbonato sódico anhidro, 10 mg de hidrogenocarbonato sódico, 1 mg de óxido de magnesio ligero, 2 mg de acesulfamo de potasio, 11 mg de complejo de resina de nicotina al 20%, 560 mg de base de chicle, 2 mg de levomentol y 30 mg de aceite de menta;

el recubrimiento polimérico: 11,5 mg de Methocel K3 Prem LV (HPMC 2208, 3 mpa.s), 5 mg de sucralosa calidad NF, 0,5 mg de Polisorbato 80 calidad NF/EP, 10 mg de aroma de canela y 3 mg de aroma "Indian fire";

el recubrimiento duro: 270 mg de xilitol, 6 mg de acacia secada por pulverización, 5 mg de dióxido de titanio, 6,15 mg de aroma de canela, 1,85 mg de aroma "Indian fire" y 1 mg de cera de carnauba.

Ejemplo 2. Chicles alternativos que contienen nicotina

Son posibles varias modificaciones al proceso descrito en el Ejemplo 1 y al producto resultante del mismo. Por ejemplo:

- 5
- (a) En lugar de HPMC, puede utilizarse hidroxipropilcelulosa (HPC), tal como Klucel EF de Aqualon.
- (b) Puede mezclarse en la película polimérica un plastificante con el fin de mejorar la flexibilidad de la película. Los ejemplos de plastificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ésteres alquílicos del ácido cítrico, ésteres de glicerol tales como monooleato de glicerol y monoestearato de glicerol, ésteres alquílicos del ácido ftálico, ésteres alquílicos del ácido sebáico, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitán, monoglicéridos acetilados, gliceroles, ésteres de ácidos grasos, glicoles, propilenglicol y polietilenglicoles 200 a 12.000 y mezclas de los mismos. Los plastificantes específicos incluyen, pero no se limitan a, ácido láurico, sacarosa, sorbitol, citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, triacetina (triacetato de glicerilo), poloxámeros, fosfatos de alquilarilo, ftalato de dietilo, mono y diglicéridos de grasas o aceites comestibles suministrado por Lonza Inc., citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, polisorbato, la serie de polietilenglicoles Carbowax® (Union Carbide Corporation) y mezclas de los mismos. Los plastificantes preferentes incluyen polietilenglicol 400 (PEG 400) en cantidades que van de aproximadamente un 0% a aproximadamente un 10% en peso, preferentemente de aproximadamente un 0% a aproximadamente un 3% en peso.
- (c) Las formas de realización concretas incluyen aquellas en las que el nivel de recubrimiento polimérico aplicado a los núcleos de goma se encuentra preferentemente entre aproximadamente un 0,5% y aproximadamente un 20% en peso de los núcleos de goma sin recubrir, más preferentemente entre aproximadamente un 2% y aproximadamente un 3,5% en peso de la núcleos de goma sin recubrir. Este nivel de recubrimiento proporciona un recubrimiento elegante y duradero. Aplicar un recubrimiento más pesado a los núcleos de goma no sería económico, y podría influir negativamente en la liberación activa u otras propiedades. Un recubrimiento demasiado ligero no proporcionaría las propiedades óptimas que normalmente se esperan de un recubrimiento.
- (d) En general, se utiliza una cantidad eficaz de edulcorante auxiliar para proporcionar el nivel de dulzor deseado para una composición concreta, y esta cantidad variará en función del edulcorante seleccionado. Esta cantidad será normalmente de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 30% en peso del recubrimiento de película polimérica cuando se utiliza sucralosa y, los más preferentemente, en una cantidad de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 20% en peso. Estas cantidades pueden utilizarse para conseguir un nivel de dulzor deseado independientemente del nivel de sabor conseguido a partir de cualquier aceite de sabor opcional utilizado.
- (e) El polímero utilizado en el recubrimiento polimérico es preferentemente soluble en agua y está presente en el mismo en una cantidad de hasta aproximadamente un 99% en peso, preferentemente hasta aproximadamente un 80% en peso, más preferentemente hasta aproximadamente un 50% en peso, y lo más preferentemente hasta aproximadamente un 40% en peso del recubrimiento polimérico.
- (f) En el etapa 7 pueden añadirse emulsionantes no iónicos tales como mono y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de etilenglicol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, monoestearato de glicerol y ésteres de polioxietilensorbitol. Los ejemplos específicos son Atmos 300 y Polisorbato 80. Dichos emulsionantes pueden añadirse en cantidades que van desde aproximadamente un 0,5% hasta aproximadamente un 15% en peso, preferentemente desde aproximadamente un 1% hasta aproximadamente un 5% en peso del recubrimiento de película polimérica
- (g) La cantidad de saporífero empleado es normalmente una cuestión de preferencia sujeta a factores tales como el tipo de sabor, el sabor individual y la potencia deseada. Por lo tanto, puede modificarse la cantidad con el fin de conseguir en el producto final el resultado deseado. Tales variaciones se encuentran dentro de las capacidades de los expertos en la materia sin necesidad de excesiva experimentación. En general, en la película polimérica interior pueden utilizarse cantidades de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 60% en peso, resultando preferentes cantidades de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 50% en peso y resultando más preferentes cantidades de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 50% en peso.
- (h) Pueden incorporarse en los chicles aditivos adicionales como se ha indicado anteriormente. Un recubrimiento de película polimérica interior típico comprende la hidroxipropilmetilcelulosa Methocel K3, el tensioactivo Polisorbato 80, el edulcorante sucralosa y sabor. El recubrimiento de película polimérica interior puede comprender adicionalmente la hidroxipropilcelulosa Klucel EF. Un recubrimiento duro exterior típico comprende el edulcorante xilitol, el filmógeno goma arábica, el colorante dióxido de titanio, sabores y cera de carnauba.

Ejemplo comparativo 3: Chicles que comprenden otros API distintos de la nicotina

Pueden fabricarse, según el Ejemplo 1 o el Ejemplo 2, chicles según la presente invención que comprenden API distintos de la nicotina.

Ejemplo comparativo 3A: Chicles que comprenden dextrometorfano

Un chiclo que contiene dextrometorfano, por ejemplo, que tiene un núcleo de goma que comprende 10 mg

del AIP dextrometorfano, puede tener una película polimérica interior que comprende la hidroxipropilmetilcelulosa Methocel K3, el tensioactivo Polisorbato 80, el edulcorante sucralosa, el AIP dextrometorfano y sabor a menta. El recubrimiento duro exterior puede comprender el edulcorante xilitol, el filmógeno goma arábica, el colorante dióxido de titanio, sabor a menta y cera de carnauba.

5

Ejemplo comparativo 3B: Chicles para el cuidado bucal

Un chicle para el cuidado bucal puede tener una película polimérica interior que comprende la hidroxipropilmetilcelulosa Methocel K3; el tensioactivo Polisorbato 80; el edulcorante sucralosa; los AIP mentol, timol, eucaliptol y salicilato de metilo; y un saporífero tal como sabor a menta. El recubrimiento duro exterior puede comprender el edulcorante xilitol, el filmógeno goma arábica, el colorante dióxido de titanio, sabor a menta y cera de carnauba.

10

REIVINDICACIONES

1. Chicle que comprende:

- 5 (a) un núcleo;
 (b) al menos un principio farmacéutico activo (API) dentro del núcleo en el que el API comprende nicotina en cualquier forma;
 (c) al menos un recubrimiento de película polimérica interior aplicado sobre el núcleo, en el que el polímero está seleccionado de entre hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y/o hidroxipropilcelulosa (HPC); y
 10 (d) al menos un recubrimiento duro exterior aplicado sobre el recubrimiento de película polimérica interior más externo,

en el que el núcleo comprende al menos un primer saporífero y el al menos un recubrimiento polimérico interior comprende al menos un segundo saporífero, por lo que el sabor percibido al mascar el chicle es predominantemente el sabor proporcionado por el al menos un segundo saporífero.

2. Chicle según la reivindicación 1, en el que el al menos un recubrimiento de película polimérica interior comprende adicionalmente al menos un facilitador de la disgregación seleccionado del grupo que consiste en materiales particulados insolubles en agua, plastificantes y mezclas de los mismos.

3. Chicle según la reivindicación 2, en el que el plastificante está seleccionado del grupo que consiste en ésteres alquílicos del ácido cítrico, ésteres de glicerol, ésteres alquílicos del ácido ftálico, ésteres alquílicos del ácido sebácico, ésteres de sacarosa, ésteres de sorbitán, monoglicéridos acetilados, gliceroles, ésteres de ácidos grasos, glicoles, propilenglicol, ácido láurico, sacarosa, sorbitol, citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, triacetato de glicerilo, poloxámeros, fosfatos de alquilarilo, ftalato de dietilo, mono y diglicéridos de aceites o grasas comestibles, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, polisorbato, polietilenglicoles 200 a 12.000, polietilenglicoles Carbowax, y mezclas de los mismos.

4. Chicle según la reivindicación 3, en el que el plastificante está seleccionado del grupo que consiste en monooleato de glicerol y monoestearato de glicerol.

5. Chicle según la reivindicación 2, en el que el al menos un recubrimiento duro exterior comprende al menos un edulcorante seleccionado de entre edulcorantes naturales y artificiales seleccionados del grupo que consiste en:

- 35 a) edulcorantes solubles en agua;
 b) edulcorantes artificiales solubles en agua;
 c) edulcorantes basados en dipéptidos;
 d) derivados de edulcorantes naturales solubles en agua;
 e) edulcorantes basados en proteínas; y
 40 f) combinaciones de dos cualesquiera o más de a) -e).

6. Chicle según la reivindicación 5, en el que el al menos un recubrimiento duro exterior comprende al menos un edulcorante seleccionado de entre edulcorantes naturales y artificiales seleccionados del grupo que consiste en: monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, alcoholes de azúcar, sales de sacarina solubles, aspartamo, neotamo, derivados clorados de sacarosa, derivados clorados de sucralosa, *Thaumatococcus daniellii*, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

7. Chicle según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5, en el que el al menos un recubrimiento de película polimérica interior y el al menos un recubrimiento duro exterior están desprovistos de cualquier API.

8. Chicle según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5, en el que el al menos un recubrimiento de película polimérica interior comprende un API.

9. Chicle según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5, en el que el al menos un recubrimiento duro exterior comprende un API.

10. Chicle según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5, en el que el al menos un recubrimiento de película polimérica interior comprende uno o más saporíferos seleccionados del grupo que consiste en saporíferos oleosolubles.

11. Chicle según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5, en el que el al menos un recubrimiento duro exterior comprende uno o más saporíferos.

12. Chicle según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5, en el que el al menos un recubrimiento de película polimérica interior comprende adicionalmente uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en: fuentes de iones fluoruro, desensibilizantes dentales, enzimas, antioxidantes, agentes de ajuste del pH, y mezclas de

los anteriores.

- 5 13. Chicle según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5, en el que al menos uno de los ingredientes de el al menos un recubrimiento de película polimérica interior es farmacéutica o químicamente incompatible con al menos un ingrediente que comprende el núcleo.
- 10 14. Chicle según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5, en el que el al menos un recubrimiento de película polimérica interior comprende cinamaldehídos de sabor a canela, y el sabor a canela es incompatible con la nicotina en el núcleo.
- 15 15. Chicle según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 5, en el que el al menos un primer saporífero es la menta y el al menos un segundo saporífero está seleccionado del grupo que consiste en cítrico, canela, baya o multifrutas.
- 20 16. Chicle según la reivindicación 1, en el que:
(a) el núcleo comprende adicionalmente una base de chicle, un primer edulcorante y al menos un agente regulador del pH;
(b) el recubrimiento polimérico interior sobre el núcleo comprende adicionalmente un segundo edulcorante y al menos un tensioactivo; y
(c) el recubrimiento duro exterior sobre el recubrimiento polimérico interior comprende adicionalmente un tercer saporífero y un tercer edulcorante.
- 25 17. Chicle según la reivindicación 16 en el que el recubrimiento polimérico interior comprende hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato y sucralosa.
- 30 18. Proceso para fabricar un chicle que contiene nicotina que comprende las siguientes etapas:
(a) cargar una base de chicle en un mezclador precalentado con agitación;
(b) añadir al menos un saporífero, al menos un edulcorante, un agente regulador del pH y un complejo de resina de nicotina;
(c) formar una mezcla con agitación hasta conseguir una distribución homogénea de los ingredientes en forma de masa de goma;
(d) extruir la masa de goma;
(e) acondicionar la masa de goma extruida;
35 (f) laminar la masa de goma extruida;
(g) ranurar la masa de goma laminada para formar una o más láminas;
(h) separar cada lámina ranurada para formar núcleos de chicle individuales;
(i) preparar una solución de recubrimiento que contiene polímero que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), un segundo edulcorante y un segundo saporífero;
40 (j) cargar los núcleos de chicle en las pailas de recubrimiento;
(k) pulverizar los núcleos de chicle con la solución de (i) para formar núcleos de goma recubiertos;
(l) preparar una solución de recubrimiento duro que comprende un tercer edulcorante y, opcionalmente, un tercer saporífero y, opcionalmente, un emulsionante no iónico;
45 (m) cargar los núcleos de goma recubiertos en las pailas de recubrimiento;
(n) pulverizar los núcleos de goma recubiertos en ciclos con la solución de recubrimiento duro de (l) para formar gomas con recubrimiento duro; y
(o) opcionalmente pulverizar una cera sobre las gomas con recubrimiento duro con el fin de proporcionar un acabado brillante.