

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 297**

51 Int. Cl.:

A61K 9/68 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2009 E 09749811 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2293786**

54 Título: **Chicles prensables que comprenden nicotina y un agente tamponador**

30 Prioridad:

21.05.2008 EP 08156636

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

18.02.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**RUDOLPH, MARKUS;
MARZANO, GIOVANNA y
RAULT, ISABELLE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 529 297 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

Chicles prensables que comprenden nicotina y un agente tamponador

5 La presente invención se refiere a ciertos chicles que comprenden nicotina. Las formas de dosificación que comprenden nicotina se han usado ampliamente en la terapia para dejar de fumar, con el objetivo de reducir la abstinencia de tabaco mediante una terapia sustitutiva con nicotina.

Entre las formas de dosificación bucales conocidas que comprenden nicotina, los chicles se han mencionado como las más populares. Productos comerciales como Nicorette® están disponibles desde hace mucho años. Típicamente, se pretende en la presente que la nicotina se absorba a través de la mucosa yugal.

10 Está bien aceptado que los que dejan de fumar, cuando usan formas de dosificación bucales de nicotina, es decir, chicles, pero también, p. ej. pastillas para chupar, generalmente están subdosificados. Las dosis diarias actualmente en uso no cubren sus necesidades de nicotina reales. Esto se observaba tanto con los chicles como con las pastillas para chupar, p. ej. mediante experimentos de autovaloración.

15 La presente invención se basa en el hallazgo de que los chicles de nicotina que son capaces de proporcionar altas concentraciones en plasma inicialmente, especialmente a lo largo de los 10 primeros minutos después de la administración – estando esto habitualmente conectado con un máximo de absorción ($t_{\text{máx}}$) temprano – imitan mejor el fumado de un cigarrillo, no presentan problemas de toxicidad insuperables y así a menudo son preferibles en la terapia para dejar de fumar, es decir, para reducir la abstinencia de tabaco.

20 Sin embargo, los chicles de nicotina típicos conocidos hasta ahora han resultado ser formas de dosificación que liberaban nicotina bastante lentamente y así no eran ideales para promover una absorción transmucosa rápida. Por otra parte, aunque se proporcionaran chicles de nicotina con una liberación rápida de nicotina, se encontró que la liberación rápida de nicotina no se traducía en una absorción yugal rápida de nicotina.

25 En la técnica de la farmacocinética, la velocidad de absorción se describe habitualmente mediante el uso de los parámetros farmacocinéticos "tiempo hasta la concentración en plasma máxima" ($t_{\text{máx}}$) y "concentración en plasma máxima" ($C_{\text{máx}}$). Otros parámetros que son aún más indicativos del comienzo clínico de la acción son (1) las concentraciones en plasma alcanzadas 5 o 10 min. después de la administración [C (5 min.), C (10 min.)] y, en particular, (2) el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) farmacocinética desde $t = 0$ (toma del chicle) hasta diversos momentos [p. ej. AUC (0-5 min), AUC (0-10 min) o AUC (0-20 min)]. En las curvas farmacocinéticas correspondientes, la concentración de nicotina encontrada en plasma (en ng/ml) se representa frente al tiempo (en h), véase el Ejemplo de Prueba 4 (Tabla 3) posterior.

30 Un intento satisfactorio de proporcionar una forma de dosificación de nicotina con un máximo de absorción ($t_{\text{máx}}$) temprano está representado por aerosoles nasales que comprenden nicotina, que están disponibles comercialmente. Sin embargo, para muchos fumadores no es cómodo administrar la nicotina a través de la mucosa nasal varias veces al día. Por otra parte, la irritación de la nariz es un efecto secundario no deseado.

35 Las últimas tendencias para tratar de obtener chicles con una liberación de nicotina más rápida se pueden observar en WO 2005/023227 A2 y WO2007/104574 A2.

40 En WO 2005/023227 A2, la atención se centra en "formulaciones farmacéuticas de nicotina en las que la nicotina se estabiliza frente a la degradación" y que tienen "un alto contenido de nicotina estable en una forma biodisponible". Bajo "Técnica anterior y problemas de la misma" se dice que la necesidad de dichas formulaciones farmacéuticas "no se consigue totalmente a través de las formulaciones de nicotina conocidas en la técnica". Como "especies de nicotina sólida tradicionales" para el uso "en formas de dosificación tales como chicles y comprimidos" se mencionan "complejo de nicotina-resina, complejo de nicotina- β -ciclodextrina y sales como, p. ej., dihidrato de bitartrato de nicotina". La solución ofrecida por WO 2005/023227 A2 es para usar como una especie de nicotina, "un vehículo celulósico para la administración de nicotina", en otras palabras, una "matriz de nicotina-celulosa", más precisamente una matriz de nicotina-celulosa que usa "celulosa de origen de organismos no sembrados" (p. ej. obtenida a partir de algas).

45 En WO2007/104574 A2, se hacen esfuerzos por conseguir chicles que "proporcionen una liberación rápida de nicotina" y alcanzar "un comienzo rápido del efecto de la nicotina". La solución ofrecida de nuevo es usar como especie de nicotina "una combinación de nicotina-celulosa", también denominada "aducto de nicotina-celulosa" o "complejo portador de nicotina-celulosa".

50 Ambos documentos WO 2005/023227 A2 y WO2007/104574 A2 apuntan a la presencia de agentes tamponadores en dichas formulaciones bucales de nicotina como una medida opcional para elevar el pH en la cavidad bucal y así mejorar la absorción de nicotina. También mencionan ambos la compresión directa como un método para fabricar

chicles de nicotina.

5 En claro contraste con WO 2005/023227 A2 y WO2007/104574 A2, un objetivo de la presente invención es proporcionar un chicle de nicotina que proporcione un alto grado de absorción yugal (= mucosa bucal) de nicotina y altas concentraciones en plasma tempranamente (especialmente a lo largo de los 10 primeros minutos después de la administración) – habitualmente acoplados con un máximo de nicotina en plasma temprano (= $t_{m\acute{a}x}$ corto) – pero alcanzar dicho objetivo con el uso de "especies de nicotina sólidas tradicionales" y evitar el uso tanto de nuevos complejos de nicotina sofisticados, especialmente con celulosas, como de base de nicotina libre líquida.

10 Por lo tanto, los principios activos de nicotina que se consideran según la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables de nicotina y complejos y resinas de nicotina farmacéuticamente aceptables, p. ej. nicotina polacrilex, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de nicotina.

Salas de nicotina farmacéuticamente aceptables son, p. ej., bitartrato de nicotina, hidrocloreuro de nicotina, dihidrocloreuro de nicotina o sulfato de nicotina, en particular bitartrato de nicotina.

15 En resumen, un objetivo de la presente invención es proporcionar un chicle de nicotina que proporcione un alto grado de absorción yugal (= mucosa bucal) de nicotina y un pico en plasma de nicotina temprano (= $t_{m\acute{a}x}$ corto) y que comprenda principios activos de nicotina químicamente estables sólidos tradicionales, tales como sales farmacéuticamente aceptables de nicotina o resinas de nicotina, solamente.

20 Un objetivo adicional muy relacionado pero clínicamente aún más importante de la presente invención es proporcionar un chicle de nicotina que proporcione altas concentraciones en plasma de nicotina a lo largo de los 10 primeros minutos después de la administración, sin efectos tóxicos inaceptables, y que comprenda solamente principios activos de nicotina químicamente estables sólidos tradicionales, tales como sales farmacéuticamente aceptables de nicotina o resinas de nicotina.

25 La presente invención proporciona un chicle de nicotina con liberación rápida de nicotina en la cavidad bucal. Dicha liberación rápida de nicotina también se traduce en una absorción yugal rápida – pero farmacéuticamente aceptable atóxica - de nicotina, como se puede observar a partir de los valores de $t_{m\acute{a}x}$ más cortos y $C_{m\acute{a}x}$ superiores y, en particular, concentraciones de nicotina en plasma superiores a lo largo de los primeros, p. ej., 10 minutos después de la administración observados, lo que se puede explicar entre otras cosas por el hecho de que se incorpora un agente tamponador, preferiblemente en una mezcla homogénea.

30 Sorprendentemente, la presencia de principio activo de nicotina y tampón, incluso en una mezcla homogénea, no conduce a una inestabilidad de las composiciones sino que los chicles de la presente invención son químicamente y físicamente estables y tienen una semivida de al menos 12, preferiblemente al menos 24, meses cuando se almacenan a 25°C y a una humedad relativa de 60%. Sin querer limitarse por una teoría, se cree principalmente debido a las siguientes razones: (a) La fabricación de los chicles mediante prensado y (b), preferiblemente, constantemente a temperatura ambiente. En contraste con la fabricación habitual de chicles típicamente fundiendo la mezcla a 70-80°C, donde se obtiene una mezcla homogénea de todos los componentes a nivel molecular, se procesa una mezcla menos dispersada, preferiblemente homogénea, durante el prensado a temperatura ambiente. Esto significa que el contacto entre el principio activo de nicotina y el tampón, que potencialmente está poniendo en peligro la estabilidad, sea menos íntimo aquí. (c) Preferiblemente, los chicles de la presente invención están revestidos, lo que significa que se impide el acceso de agua y oxígeno – las dos sustancias que en general ponen más en peligro la estabilidad – al núcleo del chicle no revestido. Así, una realización particular de la invención se caracteriza por chicles como los divulgados en la presente anteriormente y posteriormente, que están revestidos (de un modo en el que se impida el acceso de agua y oxígeno al chicle no revestido). La composición de dicho revestimiento se describe en la presente más adelante.

45 Típicamente, se alcanzan valores de $C_{m\acute{a}x}$ en el plasma de un paciente de 5 a 20 ng/ml, preferiblemente de 5 a 15 ng/ml y más preferiblemente de 7 a 13 ng/ml, o de 5 a 7 ng/ml. El incremento de los valores de $C_{m\acute{a}x}$ podría estar limitado por asuntos de seguridad relativos a las dosis únicas de nicotina. Sin embargo, generalmente son deseables altos valores de $C_{m\acute{a}x}$ para los chicles de nicotina debido a que un valor de $C_{m\acute{a}x}$ "demasiado alto" se podría mitigar disminuyendo la dosis de nicotina en el chicle. Así, otro objetivo de la presente invención son chicles de nicotina, como los divulgados en este documento, con valores de $C_{m\acute{a}x}$ de 5 a 15 ng/ml, preferiblemente de 7 a 13 ng/ml y en particular de 8 a 11 ng/ml, pero incluyendo solamente una dosis inferior de principio activo de nicotina, p. ej. una cantidad equivalente a de 0,2 a 2 mg, especialmente de 0,5 a 1 mg, de base libre de nicotina.

50 Como ya se ha indicado anteriormente, un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar chicles de nicotina que se puedan fabricar mediante técnicas de prensado, no requiriendo así el equipo específico (p. ej. extrusión en estado fundido) necesario para la fabricación de chicles convencionales.

La presente invención se refiere así a un chicle para el uso en una terapia sustitutiva con nicotina, que proporciona

- 5 una liberación rápida de nicotina en la cavidad bucal y una absorción yugal rápida – pero farmacéuticamente aceptable atóxica - de nicotina, y que se caracteriza por comprender una base de chicle comprimible que permite que el chicle se fabrique mediante prensado, al menos un principio activo de nicotina seleccionado del grupo que consiste en sales farmacéuticamente aceptables de nicotina y complejos y resinas de nicotina farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente tamponador, según la reivindicación 1.
- 10 Preferiblemente, todos los componentes del chicle, incluyendo la base de chicle comprimible que permite que el chicle se fabrique mediante prensado, el al menos un principio activo de nicotina y el al menos un agente tamponador están en una mezcla homogénea. Para evitar cualquier posible malentendido, el término "en una mezcla homogénea" también incluye, p. ej., la incorporación de un agente tamponador como, por ejemplo, Effer-Soda™ 12 (SPI Pharma, Reino Unido) – véanse más explicaciones posteriormente – en la mezcla para chicle que se va a pensar.
- 15 El término "prensado", por una parte, incluye, preferiblemente, técnicas de prensado convencionales, pero, por otra parte, cualesquiera sofisticadas. Tienen en común la aplicación de fuerza, es decir la compresión de la mezcla de todos los componentes del chicle.
- 20 Químicamente y físicamente estable significa que la formulación tiene una caducidad farmacéutica aceptable de al menos 12, preferiblemente al menos 24, meses cuando se almacena a 25°C y a una humedad relativa de 60% en un envase farmacéutico convencional. Así, en una realización de la invención, los chicles son químicamente y físicamente estables y tienen una caducidad de al menos 12, preferiblemente al menos 24, meses cuando se almacenan a 25°C y a una humedad relativa de 60%.
- 25 Liberación rápida de nicotina significa liberar nicotina en un método de prueba in vitro (40 ml de tampón, pH 7,4, distancia de las mandíbula de masticación 1,6 mm – rotación 20°, 50 movimientos de masticación por minuto) al menos 60% en 5 minutos (250 masticaciones), al menos 70% en 10 minutos (500 masticaciones) y más de 80% en 30 minutos (1.500 masticaciones) del valor de ensayo de nicotina. El aparato que se va a usar para estas medidas se describe en Kvist y cols., Int J Pharm 189 (1999) 57-65. Es un dispositivo muy conocido para ser usado en el estudio de la liberación de fármaco de chicles medicinales.
- 30 Preferiblemente, la liberación rápida de nicotina se caracteriza por una liberación in vitro de al menos 60% en 5 minutos (250 masticaciones), de al menos 75% (más preferiblemente al menos 85%) en 10 minutos (500 masticaciones) y más de 90% en 30 minutos (1.500 masticaciones) del valor de ensayo de nicotina.
- 35 La absorción yugal rápida - pero farmacéuticamente aceptable atóxica - de nicotina típicamente se caracteriza además por altas dosis totales verdaderamente aportadas in vivo de nicotina en la boca de un paciente a lo largo de un período de tiempo de 30 minutos, p. ej. mediante un aporte de al menos 80% - preferiblemente al menos 90% y más preferiblemente al menos 95% - de la cantidad original de nicotina en el chicle a lo largo de 30 min.
- 40 La absorción yugal rápida - pero farmacéuticamente aceptable atóxica - de nicotina típicamente se caracteriza además por alcanzar concentraciones en plasma C medias (5 min.) de 1 a 6 ng/ml, preferiblemente de 1 a 5 ng/ml y especialmente de 1 a 3 ng/ml.
- 45 La absorción yugal rápida - pero farmacéuticamente aceptable atóxica - de nicotina típicamente se caracteriza además por alcanzar concentraciones en plasma C medias (10 min.) de 3 a 14 ng/ml, preferiblemente de 3 a 12 ng/ml y especialmente de 3 a 8 ng/ml.
- 50 La absorción yugal rápida - pero farmacéuticamente aceptable atóxica - de nicotina típicamente se caracteriza además por alcanzar AUC medias (0-10 min.) de 0,2 a 0,9 ng x h/ml, preferiblemente de 0,2 a 0,8 ng x h/ml y especialmente de 0,2 a 0,5 ng x h/ml.
- La absorción yugal rápida - pero farmacéuticamente aceptable atóxica - de nicotina típicamente se caracteriza además por alcanzar AUC medias (0-20 min.) de 0,8 a 3,2 ng x h/ml, preferiblemente de 0,8 a 2,7 ng x h/ml y especialmente de 0,8 a 1,8 ng x h/ml.
- La absorción yugal rápida - pero farmacéuticamente aceptable atóxica - de nicotina significa alcanzar un valor de $t_{m\acute{a}x}$ medio en el plasma sanguíneo de un paciente de 45 minutos o menos, preferiblemente de 35 minutos o menos, más preferiblemente de 4 a 30 minutos, especialmente de 10 a 30 minutos, más especialmente de 15 a 30 minutos, y en particular de 15 a 25 minutos; o de 20 a 30 minutos, o de 25 a 30 minutos. Por ejemplo, para el chicle de nicotina de 2 mg del Ejemplo 14, se midieron valores de $t_{m\acute{a}x}$ medios de 25 min. (masticación natural) y 30 min. (masticación forzada).
- La absorción yugal rápida - pero farmacéuticamente aceptable atóxica - de nicotina típicamente se caracteriza además por alcanzar un valor de $C_{m\acute{a}x}$ medio en el plasma sanguíneo de un paciente de 5 a 20 ng/ml,

preferiblemente de 5 a 15 ng/ml, y más preferiblemente de 7 a 13 ng/ml, o de 5 a 7 ng/ml. Por ejemplo, para el chicle de nicotina de 2 mg del Ejemplo 14, se midieron valores de $C_{m\acute{a}x}$ de 6,131 ng/ml (masticación natural) y 6,525 ng/ml (masticación forzada), en comparación directa con el valor de $C_{m\acute{a}x}$ medio de 4,779 ng/ml (masticación y reposo) obtenido para un chicle Nicorette® de 2 mg bajo las mismas condiciones experimentales.

- 5 Típicamente, los chicles de nicotina de la presente invención comprenden el principio activo de nicotina en una cantidad equivalente a de 0,2 a 8 mg - preferiblemente de 0,5 a 8 mg, especialmente de 1 a 4 mg y en particular de 2 a 4 mg - de base libre de nicotina.

El agente tamponador se caracteriza por usar dos agentes tamponadores diferentes en la composición del chicle, que es una mezcla de bicarbonato sódico y carbonato sódico.

- 10 Se pretende que los porcentajes dados en este documento sean siempre % en peso, a menos que se indique otra cosa.

- 15 El agente tamponador se caracteriza por usar dos agentes tamponadores diferentes, en donde uno de los agentes tamponadores está cubriendo (revistiendo) al otro. Como un ejemplo de los mismos, se menciona Effer-Soda™ 12 (SPI Pharma, UK), que está constituido por una mezcla de Na_2CO_3 y $NaHCO_3$, en donde un núcleo de $NaHCO_3$ (alrededor de 85-95%) está revestido por Na_2CO_3 (alrededor de 5-15%).

Una base de chicle comprimible que permite que el chicle se fabrique mediante prensado se caracteriza típicamente por comprender de 20 a 40% de base de chicle y de 40-80%, preferiblemente 50-80%, de al menos un alcohol sacárico.

- 20 "Base de chicle" significa bases de chicle convencionales que se usan mucho para la fabricación de chicles convencionales mediante procedimientos de extrusión en estado fundido. Se sabe bien que dichas bases de chicle convencionales son inadecuadas para el uso en procedimientos de prensado, es decir para obtener "comprimidos" aplicando una fuerza de compresión.

Dichas bases de chicle comprenden típicamente

- 25 a) elastómeros, p. ej. caucho butílico, caucho natural, poliisobutileno (PIB), poli(acetato de vinilo) (PVAC) o caucho de estireno-butadieno (SBR),
- b) plastificantes, p. ej. ésteres metílicos o ésteres glicerólicos de colofonia, o politerpenos,
- c) agentes de textura, p. ej. carbonato cálcico o talco,
- d) ceras, p. ej. cera de parafina o cera microcristalina,
- 30 e) lípidos, p. ej. aceites comestibles puros o hidrogenados tales como aceite de semillas de algodón, aceite de palma o soja y
- f) emulsionantes, p. ej. lecitina o monoestearato de glicerol.

Por otra parte, opcionalmente pueden incluir excipientes adicionales, p. ej. aromas, colorantes o antioxidantes.

Un alcohol sacárico es , p. ej., maltitol, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, lactitol o isomalt.

Preferiblemente, una base de chicle comprimible está en forma de polvo.

- 35 Opcionalmente, una base de chicle comprimible comprende excipientes adicionales, p. ej.

- plastificantes (p. ej. de 0,1 a 5%), por ejemplo un aceite mineral, un aceite vegetal o un triglicérido;
- agentes antiapelmazantes (p. ej. de 0,1 a 3%), por ejemplo dióxido de silicio coloidal (p. ej. Aerosil®) o talco;
- cargas, p. ej. carbonato cálcico,
- aromas, p. ej. en forma líquida, secados por pulverización o en forma encapsulada,
- 40 - edulcorantes intensos, p. ej. acesulfamo K, sucralosa, sacarina sódica o aspartamo.

Varias bases de chicle "listas para usar" – en polvo – están disponibles comercialmente, por ejemplo PHARMAGUM™S y PHARMAGUM™C (SPI Pharma), PG NEW NUTRA TA y MONDO T POWDERED GUM (Gum Base Co. S.p.A.), o All in gum SF y All in gum SF Cool (Cafosa Gum SA).

- 5 Aparte de usar una de las bases de chicle comprimibles "listas para usar" disponibles, por supuesto también es posible incorporar los componentes individuales de una base de chicle comprimible, como la esbozada anteriormente, a la composición de los chicles de la presente invención. Así, el término "base de chicle comprimible que permite que el chicle se fabrique mediante prensado" también está destinado a cubrir cualquier mezcla que comprenda de 20 a 40% de base de chicle y de 40-80%, preferiblemente 50-80%, de al menos un alcohol sacárico – como se define posteriormente con más detalle.
- 10 Los chicles según la presente invención, aparte de sus tres constituyentes principales - base de chicle comprimible, principio activo de nicotina y agente tamponador -, incluyen opcionalmente excipientes adicionales. En particular, estos pueden ser, por ejemplo, lubricantes (p. ej. estearato magnésico), alcoholes sacáricos (como los definidos anteriormente, especialmente manitol), agentes antiapelmazantes (como los definidos anteriormente, especialmente dióxido de silicio coloidal y/o talco, preferiblemente ambos), edulcorantes intensos (como los definidos anteriormente, especialmente acesulfamo K), aromas [como los definidos anteriormente, especialmente una mezcla de aroma de menta piperita (en polvo), levomentol (sólido) y aceite de menta piperita - líquido]. Excipientes opcionales adicionales que se tienen en cuenta son, por ejemplo, agentes de flujo, p. ej. dióxido de silicio coloidal, antioxidantes, p. ej. BHT, agentes abrasivos para blanquear los dientes, p. ej. sales minerales tales como carbonato cálcico, o tintes, p. ej. óxido de hierro u óxido de titanio
- 15
- 20 Una realización especial de la invención se caracteriza por chicles en los que la base de chicle comprimible que permite que el chicle se fabrique mediante prensado comprende además 0,01-1%, preferiblemente 0,04-0,2%, de aceite de menta piperita. Aparte de sus propiedades aromatizantes conocidas, el aceite de menta piperita, sorprendentemente, ha resultado ser muy beneficioso para la textura de los chicles de la presente invención contribuyendo a una sensación en boca de suavidad atractiva para los consumidores. Como el aceite de menta piperita es un líquido, se tuvo que desarrollar un procedimiento de fabricación especial para incorporarlo satisfactoriamente en una combinación adecuada para el prensado, que típicamente debe ser en seco. Dicho procedimiento especial comprende (A) reducir el tamaño de partícula de la base de chicle comprimible moliendo, mezclando con dióxido de silicio coloidal y, mientras se continúa la mezcladura, pulverizando aceite de menta piperita sobre la mezcla; y (B) sólo entonces añadiendo todo el resto de los componentes a la mezcla.
- 25
- 30 Opcionalmente, los chicles de la presente invención, después de la fabricación mediante prensado, todavía se pueden revestir. El revestimiento de chicles, generalmente, se conoce en la técnica. Aunque no sea indispensable, se prefiere proveer a los chicles de la presente invención de un revestimiento, entre otras cosas por las siguientes razones: Usando un revestimiento, la textura del chicle final se puede mejorar adicionalmente, en particular el chicle se puede proveer de un carácter más crujiente, especialmente usando maltitol en la mezcla de revestimiento. Por otra parte, la presencia de un revestimiento puede incrementar la estabilidad del chicle impidiendo el acceso de agua y oxígeno al núcleo del chicle no revestido. Típicamente, se tienen en cuenta revestimientos de azúcar o revestimientos de polímero, de los cuales se prefieren los revestimientos de azúcar. Así, en una realización, los chicles de la invención se revisten con un revestimiento que comprende al menos un alcohol sacárico, preferiblemente y sorprendentemente maltitol. Típicamente, la cantidad de revestimiento es aproximadamente 10-50%, preferiblemente 20-35%, del chicle no revestido. Típicamente, una mezcla de revestimiento sacárica comprende un alcohol sacárico (p. ej. maltitol, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, lactitol o isomalt, en particular maltitol); un aglutinante, que es, p. ej., (a) una goma (p. ej. goma arábiga, goma de tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma de xantano, ácido algínico, sales de ácido algínico, p. ej. alginato sódico, goma de gelano, goma de glucomanano, goma de carragenina, goma karaya, goma de algarrobo o goma de tara, en particular goma arábiga) o (b) un aglutinante de tipo proteínico tal como gelatina; y opcionalmente aromas, tintes y trazas de cualesquiera agentes pulidores usados (especialmente talco y/o cera de carnauba).
- 35
- 40
- 45 Si se aplica un revestimiento a los chicles de la presente invención, típicamente no incluye principio activo de nicotina.
- 50 Una realización especial de la invención se caracteriza por chicles que están revestidos con un revestimiento que comprende maltitol (p. ej. 80-95%, especialmente 85-93% de la masa de revestimiento total) y aceite de menta piperita (p. ej. 0,5-3%, especialmente 0,5-2% de la masa de revestimiento total). Dicho revestimiento provee a los chicles de una excelente textura que combina una cierta cantidad de suavidad pero no demasiada suavidad (debido al aceite de menta piperita) con suficiente carácter crujiente (debido al maltitol), como se certifica por los probadores.
- 55 En particular, se prefiere dicha presencia de un revestimiento que comprende maltitol (p. ej. 80-95%, especialmente 85-93% de la masa de revestimiento total) y aceite de menta piperita (p. ej. 0,5-3%, especialmente 0,5-2% de la masa de revestimiento total) en combinación con la presencia de aceite de menta piperita en la base de chicle comprimible que permite que el chicle se fabrique mediante prensado (p. ej. 0,01-1%, preferiblemente 0,04-0,2% de base de chicle comprimible), según se esbozó anteriormente.

5 En una realización muy preferida de la invención, los chicles de la presente invención están revestidos con un revestimiento que comprende un alcohol sacárico como el definido anteriormente, en particular maltitol, y una goma como la definida anteriormente, en particular goma arábica. Típicamente, el alcohol sacárico está presente en una cantidad de 80-95%, especialmente 85-93%, de la masa de revestimiento total. Típicamente, la goma está presente en una cantidad de 1-10%, especialmente 3-8%, de la masa de revestimiento total.

10 En una realización aún más preferida, los chicles de la presente invención están revestidos con un revestimiento que comprende además una sustancia de revestimiento-plastificante seleccionada del grupo que consiste en glicerol, polietilenglicol, propilenglicol, povidona (polivinilpirrolidona), copovidona (= copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, diacetina, triacetina, citrato de trietilo, citrato de dibutilo, citrato de acetil-tributilo, citrato de acetil-trietilo y 2-pirrolidona - típicamente en una cantidad de 0,5-10%, especialmente 0,5-5%, de la masa de revestimiento total. Se prefiere el glicerol como sustancia de revestimiento-plastificante.

15 Otra realización de la invención se caracteriza por un chicle – para el uso en la terapia reconstitutiva con nicotina – que comprende una base de chicle comprimible que permite que el chicle se fabrique mediante prensado, al menos un principio activo de nicotina seleccionado del grupo que consiste en sales farmacéuticamente aceptables de nicotina y complejos y resinas de nicotina farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente tamponador; y en donde el al menos un principio activo de nicotina y el al menos un agente tamponador están presentes en una mezcla homogénea.

20 Todas las definiciones y realizaciones específicas que se pueden encontrar anteriormente en la presente así como en las reivindicaciones dependientes (que empiezan en la reivindicación 3) son válidas para dicha realización de la invención según se esboza también en el párrafo precedente.

25 La invención se refiere además al uso de un chicle, que comprende una base de chicle comprimible que permite que el chicle se fabrique mediante prensado, al menos un principio activo de nicotina seleccionado del grupo que consiste en sales farmacéuticamente aceptables de nicotina y complejos y resinas de nicotina farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente tamponador; y en donde el al menos un principio activo de nicotina y el al menos un agente tamponador están presentes en una mezcla homogénea; para proporcionar una liberación rápida de nicotina en la cavidad bucal y una absorción yugal rápida - pero farmacéuticamente aceptable atóxica - de nicotina en la terapia sustitutiva con nicotina; o – dicho de otra manera – para proporcionar alivio de la abstinencia de nicotina.

30 Todas las definiciones y realizaciones específicas que se pueden encontrar anteriormente en la presente así como en las reivindicaciones dependientes (que empiezan en la reivindicación 3) son válidas para dicha realización de la invención según se esboza también en el párrafo precedente.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención.

35 **Ejemplo 1: Chicle de nicotina revestido que comprende 6,40 mg de dihidrato de bitartrato de nicotina (correspondientes a 2 mg de base libre de nicotina)**

Chicle no revestido (= núcleo del "comprimido")

Dihidrato de bitartrato de nicotina	6,40 mg
Base de chicle comprimible "All in gum SF Cool" (Cafosa, España)	1.190,00 mg
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	5,00 mg
Aceite de menta piperita	1,00 mg
Acesulfamo K	1,50 mg
Aroma de menta piperita, en polvo	50,00 mg
Levomentol	8,00 mg

ES 2 529 297 T3

(continuación)

Chicle no revestido (= núcleo del "comprimido")

Effer-Soda™ 12 (SPI Pharma, UK) [= mezcla de 6,00 mg de Na ₂ CO ₃ y 44,00 mg de NaHCO ₃]	50,00 mg
Manitol SD-200	10,00 mg
Talco	10,00 mg
Estearato magnésico	15,00 mg
Masa total de chicle no revestido:	1346,90 mg
Revestimiento del chicle	
Maltitol (suministrado como una solución acuosa al 70%)	460,00 mg
Goma arábica	25,00 mg
Dióxido de titanio	5,00 mg
Aceite de menta piperita	6,50 mg
Levomentol	4,30 mg
Masa de chicle revestido:	1847,70 mg

Procedimiento para fabricar chicles no revestidos ("núcleos de comprimidos")

5 Alternativa de procedimiento 1: Introdúzcanse en un mezclador de alto cizallamiento la base de chicle comprimible molida con un molino de martillos equipado con una rejilla de malla 1,02 mm (= 40 pulgadas) y el dióxido de silicio coloidal. Mézclese la mezcla. El aceite de menta piperita se pulveriza sobre la mezcla mientras que se hacen funcionar la cortadora y el mezclador. Se añaden el principio activo de nicotina, acesulfamo, levomentol, aroma, carbonato sódico, bicarbonato sódico, manitol y talco. La mezcla se mezcla de nuevo. Se añade estearato magnésico y la mezcla se mezcla de nuevo. Comprímase la mezcla en chicles ("comprimidos") usando una máquina de prensado giratoria convencional.

15 Alternativa de procedimiento 2: Introdúzcanse en un recipiente la base de chicle comprimible molida a través de un molino de martillos equipado una rejilla de malla 1,02 mm (= 40 pulgadas) y el dióxido de silicio. La mezcla se combina usando una batidora de bolas libres. Se añaden el principio activo de nicotina, acesulfamo, levomentol, sabor, carbonato sódico, bicarbonato sódico, manitol y talco. La mezcla se mezcla de nuevo. Tamícese la mezcla a través de una rejilla de 1,0 mm. Se añade estearato magnésico y la mezcla se mezcla de nuevo. Comprímase la mezcla en chicles ("comprimidos") usando una máquina de prensado giratoria convencional.

La alternativa de procedimiento 1 se usa preferiblemente para los ejemplos 1-11, 21-23 y 26, es decir para composiciones que incluyen un líquido, a saber aceite de menta piperita.

La alternativa de procedimiento 2 se usa preferiblemente para los ejemplos 12-20, 24-25 y 27-28.

20 Procedimiento para revestir chicles no revestidos: Disuélvase maltitol en agua mientras se agita y se calienta a 70-80°C. Añádanse la goma arábica y dióxido de titanio. Manténgase el jarabe formado a 7°C durante el procedimiento. La suspensión de jarabe se aplica a los chicles no revestidos que giran ("núcleos de comprimidos") y se dispersa sobre su superficie. El agua se evapora con aire entrante caliente (20-40°C). El procedimiento se repite hasta que se alcanza el peso total del revestimiento (aproximadamente 20-35% de la masa de los chicles no revestidos). El aroma se añade durante el procedimiento de revestimiento. Al final del procedimiento los chicles revestidos se pulen con talco y cera de carnauba. Se requiere un tiempo de aproximadamente 240-300 minutos para aplicar 30% de la capa de revestimiento sobre los chicles no revestidos.

Ejemplos 2-4: Chicles de nicotina revestidos que comprenden el equivalente de 2 mg de base de nicotina

ES 2 529 297 T3

	<u>Ejemplo 2</u>	<u>Ejemplo 3</u>	<u>Ejemplo 4</u>
Composición de chicle no revestido			
(Equivalente de base de nicotina incluido)	(2,0)	(2,0)	(2,0)
Base de chicle comprimible (All in Gum SF Cool, Cafosa)	890,0	890,0	1190,0
Aerosil®	5,0	5,0	5,0
Acesulfamo K	1,5	1,5	1,5
Aroma de menta	30,0	30,0	50,0
Aceite de menta piperita	2,0	1,0	1,0
Levomentol	8,0	8,0	8,0
Bicarbonato sódico revestido (Effersoda 12)	50,0	50,0	50,0
Carbonato sódico	-	-	-
Bicarbonato sódico	-	-	-
Manitol	10,0	10,0	10,0
Talco	10,0	10,0	10,0
Dihidrato de bitartrato de nicotina	6,2	-	6,4
Nicotina Polacrilex 15%	-	13,0	-
Nicotina Polacrilex 20%	-	-	-
Nicotina Polacrilex 25%	-	-	-
Estearato magnésico	15,0	15,0	15,0
Masa de chicle no revestido	1022,7	1053,5	1346,9
Maltitol (suministrado como una solución acuosa al 70%)	424,8	424,8	491,5
Goma arábiga	35,0	35,0	35,0
Dióxido de titanio	7,0	7,0	7,0
Aceite de menta piperita	6,7	6,7	6,7
Levomentol	2,9	2,9	2,9
Talco	c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)
Cera de carnauba	c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)
Masa de chicle revestido	1.499,1	1.529,9	1.890,0

Ejemplos 5-7: Chicles de nicotina revestidos y no revestidos que comprenden el equivalente de 2 mg de base de nicotina

ES 2 529 297 T3

	<u>Ejemplo de Referencia 5</u>	<u>Ejemplo de Referencia 6</u>	<u>Ejemplo de Referencia 7</u>
Composición de chicle no revestido			
(Equivalente de base de nicotina incluido)	(2,0)	(2,0)	(2,0)
Base de chicle comprimible (All in Gum SF Cool, Cafosa)	1490,0	1490,0	1190,0
Aerosil®	5,0	5,0	5,0
Acesulfamo K	1,5	1,5	1,5
Aroma de menta	50,0	50,0	50,0
Aceite de menta piperita	1,0	1,0	1,0
Levomentol	8,0	8,0	8,0
Bicarbonato sódico revestido (Effeersoda 12)	-	-	-
Carbonato sódico	10,0	10,0	10,0
Bicarbonato sódico	20,0	20,0	20,0
Manitol	10,0	10,0	10,0
Talco	10,0	10,0	10,0
Dihidrato de bitartrato de nicotina	6,4		-
Nicotina Polacrilex 15%	-	13,4	-
Nicotina Polacrilex 20%	-	-	-
Nicotina Polacrilex 25%	-	-	8,2
Estearato magnésico	15,0	15,0	15,0
Masa de chicle no revestido	1626,9	1633,9	1328,7
Composición del revestimiento del chicle	<u>Ejemplo 5</u>	<u>Ejemplo 6</u> (no revestido)	<u>Ejemplo 7</u> (no revestido)
Maltitol (suministrado como una solución acuosa al 70%)	673,5		
Goma arábiga	35,0		
Dióxido de titanio	7,0		
Aceite de menta piperita	6,7		
Levomentol	2,9		

ES 2 529 297 T3

(continuación)

Composición del revestimiento del chicle	<u>Ejemplo 5</u>	<u>Ejemplo 6</u> (no revestido)	<u>Ejemplo 7</u> (no revestido)
Talco	c. s. (<0,1)		
Cera de carnauba	c. s. (<0,1)		
Masa del chicle revestido	2.352,0		

5 **Ejemplos 8-10: Chicles de nicotina no revestidos y revestidos que comprenden el equivalente de 2 o 1 mg de base de nicotina, respectivamente**

	<u>Ejemplo de Referencia 8</u>	<u>Ej. 9</u>	<u>Ejemplo 10</u>
Composición del chicle no revestido			
(Equivalente de base de nicotina incluido)	(2,0)	(1,0)	(2,0)
Base de chicle comprimible (All in Gum SF Cool, Cafosa)	1.190,0	1.190,0	1.190,0
Aerosil®	5,0	5,0	5,0
Acesulfamo K	1,5	1,5	1,5
Aroma de menta	50,0	50,0	50,0
Aceite de menta piperita	1,0	1,0	1,0
Levomentol	8,0	8,0	8,0
Bicarbonato sódico revestido (Effersoda 12)	-	50,0	50,0
Carbonato sódico	10,0	-	-
Bicarbonato sódico	20,0	-	-
Manitol	10,0	10,0	10,0
Talco	10,0	10,0	10,0
Dihidrato de bitartrato de nicotina	-	3,2	-
Nicotina Polacrilex 15%	-	-	-
Nicotina Polacrilex 20%	9,9	-	9,5
Nicotina Polacrilex 25%	-	-	-
Estearato magnésico	15,0	15,0	15,0
Masa de chicle no revestido	1330,4	1343,7	1350,0

ES 2 529 297 T3

(continuación)

Composición del revestimiento del chicle	<u>Ejemplo 8</u> (no revestido)	<u>Ej. 9</u>	<u>Ejemplo 10</u>
Maltitol (suministrado como una solución acuosa al 70%)		394,8	394,8
Goma arábica		21,0	21,0
Dióxido de titanio		4,2	4,2
Aceite de menta piperita		6,5	6,5
Levomentol		4,3	4,3
Talco		cs (<0,1)	c. s. (<0,1)
Cera de carnauba		cs (<0,1)	c. s. (<0,1)
Masa del chicle revestido		1774,5	1780,8

5 **Ejemplos 11-13: Chicles de nicotina revestidos y no revestidos que comprenden el equivalente de 2 o 4 mg de base de nicotina, respectivamente**

	<u>Ejemplo 11</u>	<u>Ej. 12</u>	<u>Ejemplo 13</u>
Composición del chicle no revestido			
(Equivalente de base de nicotina incluido)	(2,0)	(2,0)	(4,0)
Base de chicle comprimible (All in Gum SF Cool, Cafosa)	1190,0	1190,0	890,0
Aerosil®	5,0	5,0	5,0
Acesulfamo K	1,5	1,5	1,5
Aroma de menta	50,0	50,0	30,0
Aceite de menta piperita	1,0	-	-
Levomentol	8,0	10,0	10,0
Bicarbonato sódico revestido (Effersoda 12)	50,0	50,0	30,0
Carbonato sódico	-	-	
Bicarbonato sódico	-	-	
Manitol	10,0	10,0	10,0
Talco	10,0	10,0	10,0
Dihidrato de bitartrato de nicotina	6,4	6,4	12,2
Nicotina Polacrilex 15%	-	-	
Nicotina Polacrilex 20%	-	-	

ES 2 529 297 T3

(continuación)

	<u>Ejemplo 11</u>	<u>Ej. 12</u>	<u>Ejemplo 13</u>
Composición del chicle no revestido			
Nicotina Polacrilex 25%	-	-	
Estearato magnésico	15,0	15,0	15,0
Masa de chicle no revestido	1346,9	1347,9	1013,7
	<u>Ejemplo 11</u>	<u>Ej. 12</u>	<u>Ejemplo 13</u> (no revestido)
Composición del revestimiento del chicle			
Maltitol (suministrado como una solución acuosa al 70%)	460,6	460,6	
Goma arábiga	24,5	24,5	
Dióxido de titanio	4,9	4,9	
Aceite de menta piperita	6,5	7,5	
Levomentol	4,3	4,3	
Talco	c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)	
Cera de carnauba	c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)	
Masa del chicle revestido	1847,7	1849,7	

5 **Ejemplos 14-16: Chicles de nicotina revestidos que comprenden el equivalente de 2 mg de base de nicotina cada uno**

	<u>Ejemplo 14</u>	<u>Ej. 15</u>	<u>Ejemplo 16</u>
Composición del chicle no revestido			
(Equivalente de base de nicotina incluido)	(2,0)	(2,0)	(2,0)
Base de chicle comprimible (All in Gum SF Cool, Cafosa)	1190,0	1190,0	1190,0
Aerosil®	5,0	5,0	5,0
Acesulfamo K	1,5	1,5	1,5
Aroma de menta	50,0	50,0	50,0
Aroma enmascarante del sabor	-	14,0	14,0
Levomentol	8,0	8,0	8,0
Bicarbonato sódico revestido (Effersoda 12)	50,0	50,0	50,0
Manitol	10,5	10,5	10,5
Talco	10,0	10,0	10,0

ES 2 529 297 T3

(continuación)

Composición del chicle no revestido	Ejemplo 14	Ej. 15	Ejemplo 16
Dihidrato de bitartrato de nicotina	6,14	6,14	6,14
Estearato magnésico	15,0	15,0	15,0
Masa de chicle no revestido	1346,14	1360,14	1360,14
<hr/>			
	<u>Ejemplo 14</u>	<u>Ej. 15</u>	<u>Ejemplo 16</u>
Composición del revestimiento del chicle			
Maltitol (suministrado como una solución acuosa al 70%)	461,0	451,2	456,1
Polvo de maltitol	66,7	66,7	66,7
Goma arábica	24,5	24,5	24,5
Glicerol	-	9,8	-
Povidona K-30	-	-	4,9
Dióxido de titanio	4,9	4,9	4,9
Aceite de menta piperita	7,5	7,5	-
Aroma de fruta	-	-	25,0
Levomentol	4,3	4,3	4,3
Talco	c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)
Cera de carnauba	c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)
Masa del chicle revestido	1915,0	1929,0	1946,5

5 **Ejemplos 17-19: Chicles revestidos y no revestidos que comprenden cada uno el equivalente de 2 mg de nicotina**

Composición del chicle no revestido	<u>Ejemplo 17</u>	<u>Ej. 18</u>	<u>Ejemplo 19</u>
(Equivalente de base de nicotina incluido)	(2,0)	(2,0)	(2,0)
Base de chicle comprimible (All in Gum SF Cool, Cafosa)	1190,0	1190,0	1190,0
Aerosil®	5,0	5,0	5,0
Acesulfamo K	1,5	1,5	1,5
Aroma de menta	50,0	50,0	50,0
Aroma enmascarante del sabor	14,0	14,0	14,0
Levomentol	8,0	8,0	8,0

ES 2 529 297 T3

(continuación)

Composición del chicle no revestido	Ejemplo 17	Ej. 18	Ejemplo 19
Bicarbonato sódico revestido (Effersoda 12)	50,0	50,0	50,0
Manitol	10,5	10,5	10,5
Talco	10,0	10,0	10,0
Dihidrato de bitartrato de nicotina	6,14	6,14	6,14
Estearato magnésico	15,0	15,0	15,0
Masa de chicle no revestido	1360,14	1360,14	1360,14
Composición del revestimiento del chicle	Ejemplo 17	Ej. 18	Ejemplo 19
Maltitol (suministrado como una solución acuosa al 70%)	446,3	446,3	451,2
Polvo de maltitol	66,7	66,7	66,7
Goma arábiga	24,5	24,5	34,3
Povidona K-30	14,7	-	-
Copovidona VA 64	-	14,7	-
Dióxido de titanio	4,9	4,9	4,9
Aceite de menta piperita	7,5	7,5	7,5
Levomentol	4,3	4,3	4,3
Talco	c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)
Cera de carnauba	c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)
Masa del chicle revestido	1929,0	1929,0	1929,0

5 **Ejemplos 20-22: Chiclos revestidos y no revestidos que comprenden cada uno el equivalente de 4 mg de nicotina**

	Ejemplo 20	Referencia Ej. 21	Ejemplo de Referencia 22
Composición del chicle no revestido			
(Equivalente de base de nicotina incluido)	(4,0)	(4,0)	(4,0)
Base de chicle comprimible (All in Gum SF Cool, Cafosa)	890,0	890,0	890,0
Aerosil®	5,0	5,0	5,0

ES 2 529 297 T3

(continuación)

	Ejemplo 20	Ej. Referencia 21	Ejemplo de Referencia 22
Composición del chicle no revestido			
Acesulfamo K	1,5	1,5	1,5
Aroma de menta	30,0	30,0	30,0
Aceite de menta piperita			
Levomentol	10,0	10,0	10,0
Bicarbonato sódico revestido (Effersoda 12)	50,0		
Carbonato sódico		20,0	10,0
Bicarbonato sódico			20,0
Manitol	10,0	10,0	10,0
Talco	10,0	10,0	10,0
Dihidrato de bitartrato de nicotina	12,2	12,2	12,2
Nicotina Polacrilex 15%			
Nicotina Polacrilex 20%			
Nicotina Polacrilex 25%			
Estearato magnésico	15,0	15,0	15,0
Masa de chicle no revestido	1033,7	1003,7	1013,7

5 **Ejemplos 23-25: Chicles de nicotina no revestidos que comprenden el equivalente de 4 mg de base de nicotina cada uno**

	Ejemplo 23	Ej. 24	Ejemplo de Referencia 25
Composición del chicle no revestido			
(Equivalente de base de nicotina incluido)	(4,0)	(4,0)	(4,0)
Base de chicle comprimible (All in Gum SF Cool, Cafosa)	890,0	890,0	890,0
Aerosil®	5,0	5,0	5,0
Acesulfamo K	1,5	1,5	1,5
Aroma de menta	30,0	30,0	30,0
Aceite de menta piperita			
Levomentol	10,0	10,0	10,0

ES 2 529 297 T3

(continuación)

	<u>Ejemplo 23</u>	<u>Ej. 24</u>	<u>Ejemplo de Referencia 25</u>
Composición del chicle no revestido			
Bicarbonato sódico revestido (Effersoda 12)	30,0	50,0	
Carbonato sódico			20,0
Bicarbonato sódico			
Manitol	10,0	10,0	10,0
Talco	10,0	10,0	10,0
Dihidrato de bitartrato de nicotina			
Nicotina Polacrilex 15%	15,3	15,3	15,3
Nicotina Polacrilex 20%			
Nicotina Polacrilex 25%			
Estearato magnésico	15,0	15,0	15,0
Masa de chicle no revestido	1.016,8	1.036,8	1.006,8

5 **Ejemplos 26-28: Chicles de nicotina no revestidos que comprenden el equivalente de 4 mg de base de nicotina cada uno**

	<u>Ejemplo de Referencia 26</u>	<u>Ej. 27</u>	<u>Ejemplo 28</u>
Composición del chicle no revestido			
(Equivalente de base de nicotina incluido)	(4,0)	(4,0)	(4,0)
Base de chicle comprimible (All in Gum SF Cool, Cafosa)	890,0	890,0	890,0
Aerosil®	5,0	5,0	5,0
Acesulfamo K	1,5	1,5	1,5
Aroma de menta	30,0	30,0	30,0
Aceite de menta piperita		1,0	2,0
Levomentol	10,0	10,0	10,0
Bicarbonato sódico revestido (Effersoda 12)	50,0	50,0	
Carbonato sódico	10,0		
Bicarbonato sódico	20,0		
Manitol	10,0	10,0	10,0

ES 2 529 297 T3

(continuación)

	<u>Ejemplo de Referencia 26</u>	<u>Ej. 27</u>	<u>Ejemplo 28</u>
Composición del chicle no revestido			
Talco	10,0	10,0	10,0
Dihidrato de bitartrato de nicotina		12,2	12,2
Nicotina Polacrilex 15%	15,3		
Nicotina Polacrilex 20%			
Nicotina Polacrilex 25%			
Estearato magnésico	15,0	15,0	15,0
Masa de chicle no revestido	1016,8	1034,7	1035,7

5 **Ejemplos 29-31: Chicles de nicotina no revestidos y revestidos que comprenden el equivalente de 4 o 2 mg de base de nicotina**

	<u>Ejemplo 29</u>	<u>Ej. 30</u>	<u>Ejemplo 31</u>
Composición del chicle no revestido			
(Equivalente de base de nicotina incluido)	(4,0)	(2,0)	(2,0)
Base de chicle comprimible (All in Gum SF Cool, Cafosa)	890,0	1190,0	1190,0
Aerosil®	5,0	5,0	5,0
Acesulfamo K	1,5	1,5	1,5
Aroma de menta	30,0	50,0	50,0
Aceite de menta piperita	7,0	-	-
Levomentol	10,0	10,0	10,0
Bicarbonato sódico revestido (Effersoda 12)	50,0	50,0	50,0
Carbonato sódico		-	-
Bicarbonato sódico		-	-
Manitol	10,0	10,0	10,0
Talco	10,0	10,0	10,0
Dihidrato de bitartrato de nicotina	12,2	6,4	6,4
Nicotina Polacrilex 15%		-	-
Nicotina Polacrilex 20%		-	-

ES 2 529 297 T3

(continuación)

	Ejemplo 29	Ej. 30	Ejemplo 31
Composición del chicle no revestido			
Nicotina Polacrilex 25%		-	-
Estearato magnésico	15,0	15,0	15,0
Masa de chicle no revestido	1037,7	1347,9	1347,9
(a) manitol; (b) xilitol; (c) sorbitol (suministrado como una solución acuosa al 70%)		(a) 69,0 (b) 391,0	(a) 69,0 (c) 391,0
Goma arábica		24,5	24,5
Dióxido de titanio		4,9	4,9
Aceite de menta piperita		7,5	7,5
Levomentol		4,3	4,3
Talco		c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)
Cera de carnauba		c. s. (<0,1)	c. s. (<0,1)
Masa del chicle revestido		1849,1	1849,1

5 **Ejemplos 32-34: Chicles de nicotina no revestidos que comprenden el equivalente de 2 mg de base de nicotina cada uno**

	Ejemplo 32	Ejemplo 33	Ejemplo de Referencia 34
Composición del chicle no revestido			
(Equivalente de base de nicotina incluido)	(2,0)	(2,0)	(2,0)
Base de chicle comprimible (PG New Nutra TA, GumBase)	1190,0	-	-
Base de chicle comprimible (Pharmagum, SPI)	-	890,0	-
Base de chicle comprimible (All in Gum SF, Cafosa)	-	-	890,0
Aerosil®	5,0	5,0	5,0
Acesulfamo K	1,5	1,5	1,5
Aroma de naranja	50,0	50,0	50,0
Aceite de menta piperita	1,0	-	-
Levomentol	8,0	10,0	10,0

ES 2 529 297 T3

(continuación)

	<u>Ejemplo 32</u>	<u>Ejemplo 33</u>	<u>Ejemplo de Referencia 34</u>
Composición del chicle no revestido			
Bicarbonato sódico revestido (Effersoda 12)	50,0	50,0	-
Carbonato sódico	-	-	10,0
Bicarbonato sódico	-	-	20,0
Manitol	10,0	10,0	10,0
Talco	10,0	10,0	10,0
Dihidrato de bitartrato de nicotina	6,4	6,4	6,4
Nicotina Polacrilex 15%	-	-	-
Nicotina Polacrilex 20%	-	-	-
Nicotina Polacrilex 25%	-	-	-
Estearato magnésico	15,0	15,0	15,0
Masa de chicle no revestido	1346,9	1047,9	1027,9

Ejemplo 35: Chicle de nicotina revestido que comprenden el equivalente de 4 mg de base de nicotina

Composición del chicle no revestido	<u>Ejemplo 35</u>
(Equivalente de base de nicotina incluido)	(4,0)
Base de chicle comprimible (All in Gum SF Cool, Cafosa)	1190,0
Aerosil®	5,0
Acesulfamo K	1,5
Aroma de menta	50,0
Aroma enmascarante del sabor	20,0
Levomentol	10,0
Bicarbonato sódico revestido (Effersoda 12)	50,0
Manitol	10,5
Talco	10,0
Dihidrato de bitartrato de nicotina	12,28
Estearato magnésico	15,0
Masa de chicle no revestido	1496,3

(continuación)

Composición del revestimiento del chicle	<u>Ejemplo 35</u>
Maltitol (suministrado como una solución acuosa al 70%)	451,2
Polvo de maltitol	66,7
Goma arábica	24,5
Glicerol	9,8
Povidona K-30	-
Copovidona VA 64	-
Dióxido de titanio	4,9
Aceite de menta piperita	7,5
Levomentol	4,3
Talco	c. s. (<0,1)
Cera de carnauba	c. s. (<0,1)
Masa del chicle revestido	2.065,2

- 5 **Ejemplo de prueba 1:** La estabilidad del chicle de nicotina revestido del Ejemplo 14 se probó a través de un ensayo de nicotina. Al hacer esto, la formulación se almacenó bajo diversas condiciones (temperatura/humedad relativa) y durante diversos tiempos de almacenamiento, y al final se determinó la cantidad de nicotina que todavía estaba presente (en %). El envase usado era un blíster termoconformado formado por una película de tres componentes de PVC/PE/PVDC (= poli(cloruro de vinilo)/polietileno/poli(cloruro de vinilideno) sellada con papel de aluminio. Los resultados medios obtenidos eran como sigue:

Tiempo de almacenamiento/Condición	25°C/60% h. r.	ambiente	30°C/75% h. r.
inicio	100,8%		
1 mes	98,5%	n. p.	n. p.
2 meses	99,9%	n. p.	n. p.
6 meses	96,1%	n. p.	98,0%
12 meses	97,9%	100,5%	98,0%
(n. p. = no probado)			

10

Se demostraba que la sustancia activa era estable incluso bajo condiciones de almacenamiento rigurosas durante largos períodos de tiempo.

- 15 **Ejemplo de prueba 2:** La liberación de nicotina in vitro desde los chicles de la presente invención se midió con el aparato divulgado en Kvist y cols., Int J Pharm 189 (1999) 57-65. Como máquina de masticación, se usó un dispositivo Erweka DRT 6 (de AB FIA, Lund, Suecia). 40 ml de un tampón (pH 7,4) servían como medio de

disolución. La distancia entre las superficies de masticación superior e inferior era 1,6 mm, la frecuencia de los golpes 50/min y el ángulo de torsión 20°. Para el chicle del Ejemplo 14, se observó la siguiente liberación de nicotina in vitro media (en % del contenido de nicotina original):

Duración de la masticación	5 min.	10 mi.	30 min.
	70,4%	84,4%	93,2%

5 **Ejemplo de prueba 3:** Se midieron las dosis totales verdaderamente aportadas in vitro medias aportadas desde los chicles probados (que contenían todos el equivalente de 2 mg de base libre de nicotina) en la boca de un paciente a lo largo de un período de tiempo de 30 minutos (resultados, véase la Tabla 1). Técnicamente, esto se realizaba determinando la cantidad residual de nicotina en los chicles masticados después de 30 min. de masticación.

Tabla 1: Dosis de nicotina verdaderamente aportadas (mg) – Datos comparativos

	Chicle Nicorette® de 2 mg				Chicle de nicotina de 2 mg del Ejemplo 14	
	Masticación forzada		Masticación y reposo		Masticación forzada	Masticación natural
Media	1,39	1,26	1,23	1,07	1,92	1,91
Mediana	1,42	1,25	1,28	1,04	1,92	1,91
Mín.-Máx.	1,13-1,59	0,69-1,69	0,52-1,53	0,54-1,60	1,83-1,98	1,81-1,98

10 Se encontró que el chicle de nicotina de la invención aportaba alrededor de 95% de su cantidad nominal mientras que Nicorette® sólo aportaba 50-60% de la misma. Por otra parte, la variabilidad entre sujetos de la dosis aportada era significativamente inferior en los chicles de nicotina de la presente invención. Esto es beneficioso debido a que los niveles en plasma de nicotina superiores deseados en los sujetos que quieren dejar de fumar se alcanzarán más rápidamente y más fiablemente. Esto permite un alivio más rápido de la abstinencia y por lo tanto una velocidad de deshabituación superior.

15 **Ejemplo de prueba 4:** Concentraciones de nicotina en plasma en diversos momentos y AUC correspondientes – Datos comparativos

20 Se midieron las concentraciones en plasma de nicotina alcanzadas después de masticar los chicles de nicotina de prueba de un modo definido (véase la Tabla 2) y las AUC en diversos momentos derivadas de las correspondientes curvas farmacocinéticas (véase la Tabla 3).

Tabla 2: Relaciones de concentraciones en plasma medias de nicotina, C, observadas con un chicle de la invención (Ejemplo 14) frente a Nicorette® en diversos momentos

	Chicle de nicotina de 2 mg del Ejemplo 14		Chicle de nicotina Nicorette® de 2 mg
	Masticación forzada	Masticación natural	Masticación y reposo
C (5 min)	3,26 (<0,00014)	3,48 (<0,00009)	1
C (10 min)	2,90 (<0,0001)	2,68 (<0,0001)	1
C (20 min)	1,76 (<0,0001)	1,60 (<0,0001)	1

25 Los resultados de la Tabla 2 muestran que se obtenían concentraciones en plasma de nicotina significativamente

superiores con los 10 primeros minutos de masticación de un chicle de la invención, cualquiera que fuera el ritmo de masticación, frente a un chicle de nicotina estándar (Nicorette®).

Los valores medios absolutos observados para el ejemplo 14 frente a Nicorette® 2 mg eran como sigue.

C (5 min): 1,439 frente a 0,130 ng/ml

5 C (10 min): 3,957 frente a 1,317 ng/ml

C (20 min): 5,483 frente a 3,696 mg/ml.

Tabla 3: Relaciones de AUC medias observadas con un chicle de la invención (Ejemplo 14) frente a Nicorette® en diversos momentos

	Chicle de nicotina de 2 mg del Ejemplo 14		Chicle de nicotina Nicorette® de 2 mg
	Masticación forzada	Masticación natural	Masticación y reposo
0-5 min	2,89 (0,0195)	3,23 (0,0108)	1
0-10 min	4,21 (<0,0001)	4,25 (<0,0001)	1
0-20 min	2,62 (<0,0001)	2,49 (<0,0001)	1

10 Los resultados de la Tabla 3 muestran que se obtenían AUC de nicotina significativamente superiores (hasta más de 4 veces) con los 10 primeros minutos de masticación con un chicle de la invención, cualquiera que fuera el ritmo de masticación, frente a Nicorette®.

Los valores medios absolutos observados para el ejemplo 14 frente a Nicorette® 2 mg eran como sigue.

AUC (0-5 min): 0,036 frente a 0,004 ng x h/ml

15 AUC (0-10 min): 0,264 frente a 0,064 ng x h/ml

AUC (0-20 min): 1,060 frente a 0,484 ng x h/ml.

20 Por lo tanto, los resultados de las Tablas 2 y 3 muestran que los chicles de la invención aportan nicotina significativamente más rápidamente que Nicorette® a lo largo de los 10 primeros minutos de masticación y por lo tanto proporcionan un alivio de la abstinencia más rápido en los 10 primeros minutos de abstinencia con una velocidad de deshabitación consecuentemente superior.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un chicle que comprende una base de chicle comprimible que permite que el chicle se fabrique mediante prensado, al menos un principio activo de nicotina seleccionado del grupo que consiste en sales farmacéuticamente aceptables de nicotina y complejos y resinas de nicotina farmacéuticamente aceptables, para el uso en una terapia sustitutiva con nicotina, chicle que proporciona una liberación rápida de nicotina en la cavidad bucal y una absorción yugal rápida - pero farmacéuticamente aceptable atóxica - de nicotina, caracterizado porque comprende dos agentes tamponadores diferentes, carbonato sódico y bicarbonato sódico, en forma de partículas revestidas, partículas revestidas que comprenden un núcleo de bicarbonato sódico y una capa externa de carbonato sódico.
- 10 2. Un chicle según la reivindicación 1, en el que el al menos un principio activo de nicotina y el agente tamponador en forma de partículas revestidas están presentes en una mezcla homogénea.
3. Un chicle según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el al menos un principio activo de nicotina se selecciona del grupo que consiste en sales farmacéuticamente aceptables de nicotina.
4. Un chicle según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que se caracteriza por comprender el al menos un principio activo de nicotina en una cantidad correspondiente a de 0,2 a 8 mg de base libre de nicotina.
- 15 5. Un chicle según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que está revestido.
6. Un chicle según la reivindicación 5, que está revestido con un revestimiento que comprende maltitol.
7. Un chicle según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, que está revestido con un revestimiento que comprende maltitol en una cantidad de 80-95% de la masa de revestimiento total y aceite de menta piperita en una cantidad de 0,5-3% de la masa de revestimiento total.
- 20 8. Un chicle según una cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en el que el revestimiento comprende un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en goma arábiga, goma de tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma de xantano, ácido algínico, sales de ácido algínico, alginato sódico, goma de gelano, goma de glucomanano, goma de carragenina, goma karaya, goma de algarrobo, goma de tara, gelatina y sus mezclas.
- 25 9. Un chicle según una cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en el que el revestimiento comprende una sustancia de revestimiento-plastificante seleccionada del grupo que consiste en glicerol, polietilenglicol, propilenglicol, povidona (polivinilpirrolidona), copovidona (= copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, diacetina, triacetina, citrato de trietilo, citrato de dibutilo, citrato de acetil-tributilo, citrato de acetil-trietilo, 2-pirrolidona y cualquiera de sus mezclas.
- 30 10. Un chicle para el uso en una terapia sustitutiva con nicotina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para el uso para proporcionar alivio de la abstinencia de nicotina.