

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 974**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

A24B 15/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2007 E 07723323 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 1998748**

54 Título: **Composición mejorada de rapé**

30 Prioridad:

16.03.2006 DK 200600376

16.03.2006 US 782977 P

16.03.2006 DK 200600375

16.03.2006 US 782903 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2015

73 Titular/es:

NICONOVUM AB (100.0%)

Järnvägsgatan 13

252 24 Helsingborg, SE

72 Inventor/es:

AXELSSON, ANDERS;

KRISTENSEN, ARNE y

HANSSON, HENRI

ES 2 531 974 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

Composición mejorada de rapé

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de una combinación de nicotina-celulosa para la preparación de una composición de rapé para lograr un rápido comienzo de acción de la nicotina tras la aplicación de la composición de rapé en la cavidad oral de un sujeto, en el que la composición tiene una alta velocidad de liberación de manera que cuando se somete una prueba de disolución *in vitro* aproximadamente el 45% o más del contenido total de nicotina se libera en un plazo de 30 minutos. Además, la invención se refiere a una composición mejorada de rapé para aplicación en la cavidad oral.

15 Antecedentes de la invención

El rapé húmedo es una variante del consumo de tabaco vista principalmente en los Estados Unidos y Escandinavia y particularmente en Suecia, usándose esta variante diariamente por aproximadamente el 20% de hombres.

Aunque el rapé húmedo no está implicado en la morbimortalidad de enfermedades cardiovasculares y pulmonares provocadas por fumar; el contenido de nitrosaminas plantea un posible riesgo de algunas enfermedades cancerosas. Por tanto, resulta interesante poner a disposición de los consumidores un producto similar al rapé al tiempo que se minimice este posible riesgo.

El área vascular de la vía de administración y el hecho que el rapé se fija durante un largo periodo de tiempo da una oportunidad para una captación tanto rápida como exhaustiva de nicotina sobre la mucosa. El objetivo de este proyecto era desarrollar una nueva bolsa de rapé medicinal, similar al rapé, con efectos de nicotina similares pero sin los riesgos cancerígenos derivados del tabaco. Para llegar a otros países en Europa y en todo el mundo, un enfoque sería tener un producto que sea más limpio y con un aspecto más aceptable desde el punto de vista social. Esto podría lograrse usando el complejo de celulosa blanca. Una alternativa más aceptable desde el punto de vista social también podría aumentar potencialmente el uso, especialmente entre mujeres.

Debido a la humectación retardada, y por tanto la liberación, la migración y la absorción de nicotina, la liberación de nicotina de las bolsas de rapé es incompleta *in vivo*. Una variante de rapé actual en el mercado es "General White" (Swedish Match AB), tiene una cantidad cargada de 8,0 mg de nicotina por bolsa de rapé y una liberación *in vitro* aproximada de 1,4 mg durante un periodo de 30 minutos. La liberación *in vivo* es por consiguiente de menos del 20%. Esto se debe principalmente a la baja cantidad de saliva disponible para disolver la nicotina y al hecho que la bolsa de rapé se mantiene en su sitio durante el tiempo de administración. Por consiguiente, para cargar tan poca nicotina como sea posible, existe la necesidad de composiciones de bolsas de rapé que tengan una liberación total de nicotina más alta. Esto también implicará que se use menos nicotina en el método para la preparación de tales composiciones de rapé, lo cual también es beneficioso desde un punto de vista económico y medioambiental.

Lo anterior da una idea bastante general de las características y ventajas técnicas de la presente invención a fin de que la siguiente descripción detallada de la invención pueda entenderse mejor. A continuación en el presente documento se describirán características y ventajas adicionales de la invención, que forman parte del objeto de las reivindicaciones de la invención. Sin embargo, ha de entenderse expresamente que cada una de las figuras se proporciona sólo para el fin de ilustración y descripción y no se pretende como una definición de los límites de la presente invención.

50 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al uso de una combinación de nicotina-celulosa para la preparación de una composición de rapé para lograr un rápido comienzo de acción de la nicotina tras la aplicación de la composición de rapé en la cavidad oral de un sujeto, en el que

i) la combinación de nicotina-celulosa es un material sólido compuesto por celulosa microcristalina, que ha sorbido dicha nicotina en huecos o poros dentro de la celulosa microcristalina,

ii) la concentración de la combinación de nicotina-celulosa en la composición es de desde el 80% hasta el 98% p/p,

60 iii) la concentración de nicotina en la composición es de desde el 0,1 hasta el 10% p/p, y

iv) cuando se somete la composición a una prueba de disolución *in vitro*, realizándose la prueba de disolución *in vitro* según el método descrito en el presente documento en el título "Prueba de disolución *in vitro*", subtítulo "Rapé", el 30% o más del contenido total de nicotina se libera en un plazo de 30 minutos.

65 La invención también se refiere a una composición de rapé que comprende una combinación de nicotina-celulosa y

uno o más excipientes aceptables, en la que

i) la combinación de nicotina-celulosa es un material sólido compuesto por celulosa microcristalina, que ha sorbido dicha nicotina en huecos o poros dentro de la celulosa microcristalina,

ii) la concentración de la combinación de nicotina-celulosa en la composición es de desde el 80% hasta el 98% p/p,

iii) la concentración de nicotina en la composición es de desde el 0,1 hasta el 10% p/p, y

iv) cuando se somete la composición a una prueba de disolución *in vitro*, realizándose la prueba de disolución *in vitro* según el método descrito en el presente documento en el título "Prueba de disolución *in vitro*", subtítulo "Rapé", el 30% o más del contenido total de nicotina se libera en un plazo de 30 minutos.

Preferiblemente, la composición tiene una alta velocidad de liberación de manera que cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* aproximadamente el 45% o más del contenido total de nicotina se libera en un plazo de 30 minutos.

En general la aparición del efecto de nicotina se produce en un plazo de 5 minutos tal como, por ejemplo, un plazo de 4 minutos, un plazo de 3 minutos, un plazo de 2 minutos o un plazo de 1,5 minutos tras la aplicación de la composición entre el labio y los dientes de un sujeto.

En el presente contexto se pretende que el término "combinación de nicotina-celulosa" indique un material sólido compuesto por una celulosa que ha sorbido (adsorbido y/o absorbido) una cantidad bien definida de nicotina (o bien como base libre o bien como sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable) por ejemplo en huecos o poros dentro de la celulosa. Se pretende que los términos "aducto de nicotina-celulosa" y "complejo portador de nicotina-celulosa", tal como se usan en el presente documento, tengan el mismo significado que el término "combinación de nicotina-celulosa". Tal como se usa en el presente documento la celulosa es un ejemplo de un portador.

En el documento WO 2004/056363 (del mismo solicitante) se describe tal combinación de nicotina-celulosa para la liberación de nicotina. Sin embargo, no hay ninguna divulgación del uso de tal material para la preparación de una composición de rapé para su uso en la cavidad oral.

Además, los presentes inventores han encontrado que el uso de tal combinación de nicotina-celulosa es especialmente adecuado para su uso en una composición de rapé ya que tal composición de rapé, por un lado libera nicotina de manera relativamente rápida y por tanto permite una rápida aparición del efecto de nicotina, y por otro lado permite que el contenido de nicotina en la composición de rapé se libere completamente o casi completamente tras la aplicación en la cavidad oral. La liberación completa o casi completa también se observa tras el encapsulado de la composición de rapé en una bolsa, saco o membrana adecuada. La bolsa o el saco puede ser de cualquier material adecuado por ejemplo tejido tejido o no tejido (por ejemplo algodón, tejido felpa, etc.), celulosa no tejida termosellable u otros materiales poliméricos tales como un material polimérico natural, sintético o semisintético tal como se describe en el presente documento. Un material adecuado para su uso debe proporcionar una capa de membrana semipermeable para impedir que el polvo o la composición abandonen la bolsa o el saco durante el uso. Materiales adecuados también son aquellos que no tienen un impacto significativo sobre la liberación de nicotina de la composición. Según el conocimiento del inventor, los productos de rapé de nicotina/tabaco disponibles actualmente en el mercado sólo liberan una parte de la nicotina contenida en el producto de rapé (véanse los ejemplos en el presente documento).

El rapé está normalmente en la forma de una bolsa o un saco adecuado para la administración bucal (por ejemplo para insertarse entre el labio y los dientes) y la bolsa o el saco comprende la nicotina en la forma de una combinación de nicotina-celulosa. En una realización particular interesante, la celulosa es celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 180 μm . Un ejemplo de una calidad adecuada es, por ejemplo, Avicel PH-200.

La composición de rapé según la presente invención también puede comprender uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la administración bucal. Tales agentes incluyen, pero no se limitan a, rellenos, aglutinantes, agentes humectantes, agentes estabilizadores, agentes colorantes, agentes tensioactivos, agentes de ajuste del pH, potenciadores de absorción, agentes enmascaradores del sabor, agentes aromatizantes, agentes de mejora de textura, etc.

Tal como se indicó anteriormente, en una realización específica de la presente invención, la combinación de nicotina-celulosa (normalmente junto con uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables) está encerrada en un material de membrana. La membrana puede ser una membrana natural, sintética, semisintética hidrófila o hidrófoba. Puede prepararse a partir de uno o más materiales poliméricos fisiológicamente aceptables y biocompatibles. Ejemplos de materiales de membrana adecuados son acetato de celulosa y derivados del mismo, carboximetilcelulosa, poli(éster de celulosa), otros derivados de celulosa incluyendo etilcelulosa, propilcelulosa, polietileno, polipropileno, poliestireno, poli(cloruro de vinilo), poli(acetato de vinilo), polímeros de metacrilatos y

acrilatos, caucho natural, policarbonato, poli(tereftalato de etileno), poliéster, poliamida y nailon. Otros materiales adecuados se mencionaron anteriormente en el presente documento.

Según el convenio duradero de la ley de patentes, cuando se usan las palabras “un” y “una” en la presente memoria descriptiva junto con la palabra comprender, incluyendo las reivindicaciones, indican “uno o más”. Tal como se usa en el presente documento “otro” puede significar al menos un segundo o más. Algunas realizaciones de la invención pueden consistir en, o consistir esencialmente en, uno o más elementos, etapas de método y/o métodos de la invención. Se contempla que cualquier método o composición descrito en el presente documento puede implementarse con respecto a cualquier otro método o composición descrito en el presente documento.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición de rapé para la administración bucal en el carrillo entre la mejilla y la mandíbula o bajo el labio. La composición puede incluir tabaco.

El uso de tabaco está profundamente arraigado en una gran parte de la población mundial. En los países escandinavos y en particular Suecia el uso de rapé húmedo (snus) es muy común como una alternativa a fumar. Rapé es tabaco molido/triturado y fermentado con contenido en agua relativamente grande (el 40-60% p/p), para usarse normalmente bajo el labio superior frontal de un ser humano.

El tabaco en sí varía algo en cuanto al contenido de nicotina debido a su origen natural. Para ajustar la liberación de nicotina en rapé húmedo, pueden añadirse diversos sistemas de tampones, por ejemplo carbonatos. El rapé húmedo se envasa de manera suelta, a granel en una caja o como dosis única en pequeñas bolsas de tejido no tejido. Luego se envasan varias de las bolsas llenadas y selladas en una caja.

El rapé húmedo como dosis única se ha vuelto popular debido a la facilidad de uso en comparación con el producto a granel. La popularidad del rapé húmedo se debe lo más probablemente a su perfil de absorción de nicotina farmacológico. La dosis de nicotina y la velocidad de absorción son aproximadamente 10 ng por ml a lo largo de 10 minutos aunque esto puede variar entre marcas. Mediciones de concentraciones en plasma de nicotina tras un único día de consumo de rapé húmedo también produjeron niveles similares al del uso de cigarrillos. La cinética es ligeramente más lenta en comparación con la cinética cuando se fuma tabaco, tal como por ejemplo cigarrillos y puros; sin embargo, la cantidad global de nicotina absorbida es más alta cuando se emplea rapé.

Una composición de rapé según la invención comprende nicotina o una sal, solvato, complejo, aducto o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que, y, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* tal como se describe en el presente documento durante 30 minutos se libera aproximadamente el 30% o más del contenido total de nicotina. Este requerimiento con respecto a la liberación *in vitro* garantiza que una cantidad de nicotina suficiente está disponible rápidamente para la absorción a través de la mucosa oral. En realizaciones particulares, se libera aproximadamente el 35% o más tal como, por ejemplo, aproximadamente el 40% o más, aproximadamente el 42% o más, aproximadamente el 45% o más, aproximadamente el 50% o más del contenido total de nicotina. En realizaciones de interés particular, la liberación de nicotina es de aproximadamente el 45% o más del contenido total de nicotina en un plazo de 30 minutos (en una prueba *in vitro*). En particular, la liberación en el plazo de este periodo de tiempo es de aproximadamente el 50% o más tal como, por ejemplo; aproximadamente el 60% o más, aproximadamente el 70% o más o aproximadamente el 75% o más del contenido total de nicotina en la composición de rapé. Lo mismo se aplica a composiciones de rapé encapsuladas en una membrana polimérica tal como se describe en el presente documento.

Una característica importante de la presente invención es que la composición de rapé conduce a una rápida aparición de nicotina en el plasma. Por consiguiente, en general la captación *in vivo* de nicotina 30 minutos tras la administración bucal corresponde a al menos aproximadamente el 30% del contenido total de nicotina en el rapé. Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento la composición de rapé puede formularse de manera que la liberación *in vivo* de nicotina 30 minutos tras la administración bucal es más alta, es decir corresponde a al menos aproximadamente el 35% tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 42%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 55%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 65%, al menos aproximadamente el 70% o al menos aproximadamente el 75% del contenido total de nicotina en el rapé.

La composición de rapé según la invención comprende un portador que comprende huecos internos. Tales huecos pueden comprender al menos parcialmente dicha nicotina. El portador es normalmente insoluble en agua o tiene una baja solubilidad en agua. Por tanto, normalmente tiene una solubilidad en agua a temperatura ambiente de menos del 1% p/p.

El portador para su uso en una composición de rapé de la invención es celulosa microcristalina (“mcc”). La celulosa puede ser celulosas sintéticas o semisintéticas o puede derivarse de celulosas naturales. Es microcristalina. Determinadas realizaciones específicas también pueden usar otras formas de portadores, además de mcc, tales como, pero sin limitarse a, material fibroso o hidratos de carbono incluyendo celulosa (incluyendo hemicelulosa, celulosas con cristalinidades y estructuras diferentes (por ejemplo, estructuras variables que incluyen fibras sólidas, y añadiendo o incluyendo fibras o similares en diversas estructuras tales como estructuras similares a velo y/u otras

estructuras), incluyendo celulosas que se producen de manera natural incluyendo celulosa de algas *Cladophora sp.* o similares), dextrano, agarosa, agar, pectina, alginato, xantano, quitosano, almidón (incluyendo almidón de patata, almidón de arrurruz) etc. o mezclas de los mismos. Aunque no se desea limitarse a ninguna teoría, en el momento de esta solicitud de patente se cree que la nicotina puede interaccionar con el portador (por ejemplo, mcc u otro portador adecuado incluyendo otros portadores de celulosa) absorbiéndose dentro y/o adsorbiéndose sobre el portador. Tal interacción es completamente o casi completamente reversible.

La celulosa microcristalina puede seleccionarse del grupo que consiste en AVICEL[®] calidades PH-100, PH-102, PH-103, PH-105, PH-112, PH-113, PH-200, PH-300, PH-302, VIVACEL[®] calidades 10, 102, 12, 20 y EMOCEL[®] calidades 50 M y 90 M, y similares y mezclas de los mismos.

También pueden ser portadores adecuados los dados a conocer en el documento WO2004/064811.

Más específicamente, se contempla que un área superficial relativamente alta puede ser de importancia para un portador que es adecuado para su uso. Por consiguiente, el área superficial específica de portadores adecuados es normalmente de al menos 0,7 m²/g tal como, por ejemplo 1 m²/g. En determinados usos el área superficial específica puede oscilar entre aproximadamente 0,7 m²/g y al menos aproximadamente 100 m²/g y/o puede ser cualquier valor dentro de este intervalo y/o puede ser cualquier mezcla de tamaños dentro de este intervalo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el área superficial puede ser aproximadamente 0,7 m²/g; aproximadamente 1 m²/g, aproximadamente 1,5 m²/g, aproximadamente 2,0 m²/g, aproximadamente 3,0 m²/g, aproximadamente 5 m²/g, aproximadamente 7 m²/g, aproximadamente 10 m²/g, aproximadamente 15 m²/g, aproximadamente 20 m²/g, aproximadamente 25 m²/g, aproximadamente 35 m²/g, aproximadamente 45 m²/g, aproximadamente 50 m²/g, aproximadamente 75 m²/g, aproximadamente 100 m²/g y mayor que aproximadamente 100 m²/g o combinaciones de los mismos. Tales portadores que tienen tales áreas superficiales adecuadas pueden incluir, pero no se limitan a, mcc, material fibroso o hidratos de carbono incluyendo celulosa (incluyendo hemicelulosa, celulosas con cristalinidades y estructuras diferentes (por ejemplo, estructuras variables que incluyen fibras sólidas, y añadiendo o incluyendo fibras o similares en diversas estructuras tales como estructuras similares a velo y/u otras estructuras), incluyendo celulosas que se producen de manera natural incluyendo celulosa de algas *Cladophora sp.* o similares), dextrano, agarosa, agar, pectina, alginato, xantano, quitosano, almidón (incluyendo almidón de patata, almidón de arrurruz) etc. y/o mezclas de los mismos.

La nicotina se sorbe sobre celulosa microcristalina.

En general, el tamaño de partícula medio del portador tal como celulosa microcristalina es uno que no es ni demasiado bajo ni demasiado alto tal como, por ejemplo, como mucho aproximadamente 500 μm, como mucho aproximadamente 450 μm, como mucho aproximadamente 300 μm, o como mucho aproximadamente 200 μm, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 500 μm, desde 10 hasta aproximadamente 500 μm, desde 15 hasta aproximadamente 500 μm, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 500 μm, desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 500 μm, desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 500 μm, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 400 μm, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 400 μm, desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 400 μm, desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 400 μm, desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 300 μm, desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 300 μm, desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 250 μm, desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 200 μm o desde aproximadamente 75 hasta aproximadamente 200 μm. En realizaciones específicas, el tamaño de partícula usado fue de aproximadamente 100 μm. En un aspecto preferido, el tamaño de partícula medio está en un intervalo de desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 250 μm, tal como desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 200 μm. En los ejemplos en el presente documento una calidad de celulosa microcristalina que tiene un tamaño de partícula medio de 180 μm ha demostrado ser adecuada para el presente fin.

Una composición de rapé según la invención contiene nicotina como un complejo portador de nicotina-celulosa microcristalina en el que dicha nicotina está al menos parcialmente absorbida dentro del portador. Tal interacción es completamente o casi completamente reversible.

Por tanto, la nicotina se sorbe sobre la celulosa microcristalina, se absorbe dentro de la mcc y/o combinaciones de las mismas.

En realizaciones de la presente invención, el portador es al menos parcialmente poroso. Esta porosidad puede deberse por ejemplo, pero sin limitarse a, la estructura del portador, por ejemplo, las estructuras ramificadas, fibrosas o similares a velos pueden tener poros. Los intervalos de tamaños de poro incluyen, pero no se limitan a, volúmenes de poro de aproximadamente 0,01 cm³/g e incluyen, pero no se limitan necesariamente a, intervalos de volúmenes de poro de desde aproximadamente 0,003 cm³/g o menos hasta aproximadamente 0,025 cm³/g, hasta aproximadamente o mayor que 0,60 cm³/g.

En general, el complejo portador de nicotina o aducto portador de nicotina está presente en una composición de

rapé de la invención en una concentración de al menos aproximadamente el 2% p/p tal como en un intervalo de desde aproximadamente el 2% p/p hasta aproximadamente el 98% p/p, desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 96% p/p, desde aproximadamente el 2% p/p hasta aproximadamente el 95% p/p, desde aproximadamente el 3% p/p hasta aproximadamente el 90% p/p, desde aproximadamente el 4% p/p hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 5% p/p hasta aproximadamente el 80% p/p, desde aproximadamente el 5% p/p hasta aproximadamente el 75% p/p, desde aproximadamente el 5% p/p hasta aproximadamente el 70% p/p o desde aproximadamente el 7,5% p/p hasta aproximadamente el 6% p/p.

En determinadas realizaciones, la cantidad de nicotina sorbida, por ejemplo absorbida en y/o adsorbida sobre el portador puede ser de hasta el 50% o más del peso total de la composición. Los intervalos de la cantidad de nicotina sorbida sobre del portador en la presente invención oscilan entre menos de aproximadamente el 1% del peso total de la composición y más que aproximadamente el 50% de la composición, incluyendo todas las cantidades dentro de este intervalo. Aunque los solicitantes no desean limitar la invención a la teoría, en el momento de preparar esta solicitud se cree que la máxima cantidad de nicotina que puede sorberse sobre y/o dentro del portador, afectando de ese modo a la cantidad, por ejemplo el porcentaje de nicotina en peso de la composición total (por ejemplo, el porcentaje máximo) se ve afectado por propiedades del portador, incluyendo, pero sin limitarse a, la estructura del portador, la porosidad del portador y el área superficial del portador.

En determinadas realizaciones, la concentración del complejo portador de nicotina o aducto portador de nicotina en una composición de la invención está presente en una concentración tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 80% p/p hasta aproximadamente el 98% p/p, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 85% p/p hasta aproximadamente el 98% p/p, desde aproximadamente el 90% p/p hasta aproximadamente el 98% p/p, desde aproximadamente el 92% p/p hasta aproximadamente el 98% p/p, desde aproximadamente el 93% p/p hasta aproximadamente el 97% p/p o desde aproximadamente el 94% p/p hasta aproximadamente el 96% p/p.

Concentraciones y cantidades de nicotina

Tal como se mencionó anteriormente, la nicotina puede estar presente en cualquier forma adecuada. Normalmente, la nicotina se selecciona del grupo que consiste en base de nicotina, clorhidrato de nicotina, diclorhidrato de nicotina, monotartrato de nicotina, bitartrato de nicotina, sulfato de nicotina, cloruro de nicotina y zinc tal como cloruro de nicotina y zinc monohidratado y salicilato de nicotina. En un aspecto preferido, la nicotina está en su forma de base libre, que puede sorberse fácilmente sobre una celulosa para formar un complejo portador o aducto portador de celulosa microcristalina-nicotina.

Una composición de rapé según la invención contiene nicotina en una concentración de desde el 0,1% p/p hasta el 10% p/p, tal como, por ejemplo, desde el 0,1% p/p hasta el 8% p/p, desde 0,1% p/p hasta 6% p/p, desde el 0,1% p/p hasta el 4% p/p, desde el 0,1% p/p hasta el 2% p/p, desde el 0,1% p/p hasta el 1,5% p/p, desde el 0,2% p/p hasta el 1,0% p/p o desde el 0,2% p/p hasta el 0,8% p/p, calculada como base libre.

En una composición de rapé de la invención la nicotina está presente normalmente en una concentración de desde aproximadamente el 0,1% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 4% p/p, desde aproximadamente el 0,1% p/p hasta aproximadamente el 3% p/p, desde aproximadamente el 0,1% p/p hasta aproximadamente el 2% p/p, desde aproximadamente el 0,1% p/p hasta aproximadamente el 1% p/p, desde aproximadamente el 0,1% p/p hasta aproximadamente el 0,75% p/p, desde aproximadamente el 0,2% p/p hasta aproximadamente el 0,5% p/p o desde aproximadamente el 0,2% p/p hasta aproximadamente el 0,4% p/p, calculada como base libre.

Tal como se mencionó anteriormente, la nicotina está presente en forma de una combinación de nicotina-celulosa. La elección de una concentración adecuada depende de la carga de nicotina en la combinación de nicotina-celulosa y de la dosificación de nicotina en un único saco o bolsa. Si la carga es relativamente alta, entonces la concentración de la combinación puede ser menor que si la carga es relativamente baja. La concentración de la combinación es de desde el 80% p/p hasta el 98% p/p, tal como, por ejemplo, desde el 85% p/p hasta el 98% p/p, desde el 90% p/p hasta el 98% p/p, desde el 92% p/p hasta el 98% p/p, desde el 93% p/p hasta el 97% p/p o desde el 94% p/p hasta 96% p/p.

La concentración de nicotina (o la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma) en la combinación es de como mucho el 70% p/p tal como, por ejemplo, como mucho el 60% p/p, como mucho el 50% p/p, como mucho el 45% p/p. El contenido de nicotina no debe ser tan alto que la combinación (que está en forma de polvo) "sude", de manera que la nicotina se desorba, se evapore o desaparezca de otro modo de la combinación. Por consiguiente, la carga de nicotina en la combinación depende de la celulosa particular empleada. Si el área superficial del material de celulosa es relativamente alta, entonces puede contenerse una cantidad de nicotina mayor en el mismo de manera estable durante un periodo de tiempo adecuado, mientras que una celulosa que tiene un área superficial más pequeña es normalmente indicativa de una menor capacidad para cargar nicotina de manera adecuada con respecto a la estabilidad.

Para la mayoría de las calidades de celulosa, la concentración de nicotina en la combinación de nicotina-celulosa es

de como mucho aproximadamente el 45% p/p, tal como, por ejemplo, como mucho aproximadamente el 40% p/p, como mucho aproximadamente el 35% p/p, como mucho aproximadamente el 30% p/p, como mucho aproximadamente el 25% p/p, como mucho aproximadamente el 20% p/p, como mucho aproximadamente el 15% p/p, como mucho aproximadamente el 12,5% p/p, como mucho aproximadamente el 10% p/p, como mucho aproximadamente el 9,5% p/p, como mucho aproximadamente el 9% p/p, como mucho aproximadamente el 8,5% p/p o como mucho aproximadamente el 8% p/p, y calculándose la concentración como base de nicotina.

En una realización específica, un material particulado según la presente invención tiene una concentración de nicotina o de la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en el material particulado que es de como mucho aproximadamente el 7,5% p/p tal como, por ejemplo, como mucho aproximadamente el 7% p/p, como mucho aproximadamente el 6,5% p/p, como mucho aproximadamente el 6% p/p, como mucho aproximadamente el 5,5% /w, como mucho aproximadamente el 5% p/p, como mucho aproximadamente el 4,5% p/p, como mucho aproximadamente el 4% p/p, como mucho aproximadamente el 3% p/p, como mucho aproximadamente el 2% p/p o como mucho aproximadamente el 1% p/p, y calculándose la concentración como base de nicotina.

La cantidad del compuesto por nicotina (calculada como base libre) en una composición de las invenciones es generalmente de desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 10 mg tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 8 mg, desde aproximadamente 1,5 mg hasta aproximadamente 7,5 mg, desde aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 5 mg, desde aproximadamente 2,5 mg hasta aproximadamente 5 mg, desde aproximadamente 3 hasta 10 mg, desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 7,5 mg o desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 5 mg tal como, por ejemplo, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg o aproximadamente 6 mg, tal como se calcula como base libre de nicotina. En particular una dosificación de 2 mg, 3 mg, 4 mg y 6 mg es de interés comercial.

Agentes de tamponamiento

Una composición según la invención también puede contener uno o más agentes de tamponamiento. Se sabe en general que una reacción ligeramente alcalina (entre 7 y 8) en la cavidad oral potencia la absorción de nicotina. Por consiguiente, puede ser una ventaja incorporar una sustancia tampón en la composición de tal manera que se proporcione una reacción ligeramente alcalina. Especialmente, las composiciones para la liberación de nicotina en la cavidad oral pueden contener ventajosamente una sustancia tampón, es decir composiciones similares a las composiciones de rapé.

Agentes de tamponamiento adecuados son normalmente aquellos seleccionados del grupo que consiste en acetatos, glicinatos, fosfatos, glicerofosfatos, citratos tales como citratos de metales alcalinos, carbonatos e hidrogenocarbonatos, y boratos o mezclas de los mismos. Especialmente, un carbonato, un hidrogenocarbonato o un fosfato incluyendo un trifosfato es adecuado como agente de tamponamiento.

Si están presentes, el uno o más agentes de tamponamiento están presentes en una concentración de desde aproximadamente el 0,5% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,75% p/p hasta aproximadamente el 4% p/p, desde aproximadamente el 0,75% p/p hasta aproximadamente el 3% p/p o desde aproximadamente el 1% p/p hasta aproximadamente el 2% p/p.

En una realización específica, la concentración del uno o más agentes de tamponamiento es de desde aproximadamente el 0,1% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,2% p/p hasta aproximadamente el 4% p/p, desde aproximadamente el 0,3% p/p hasta aproximadamente el 4% p/p, desde aproximadamente el 0,4% p/p hasta aproximadamente el 3% p/p, desde aproximadamente el 0,5% p/p hasta aproximadamente el 2% p/p, desde aproximadamente el 0,6% p/p hasta aproximadamente el 1% p/p o desde aproximadamente el 0,7% p/p hasta aproximadamente el 0,9% p/p tal como aproximadamente el 0,8% p/p.

Edulcorantes - agentes aromatizantes

Para mejorar las propiedades sensitivas de la composición según la invención pueden añadirse uno o más edulcorantes o mejoradores de textura, tales como alcoholes de azúcar incluyendo xilitol, sorbitol, maltitol y/o isomaltitol, o edulcorantes artificiales tales como por ejemplo aspartamo, acesulfamo o sacarina.

La concentración del uno o más edulcorantes, si están presentes, es normalmente de al menos aproximadamente el 0,05% tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,075% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p o desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 35% p/p, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 10% p/p hasta aproximadamente el 35% p/p, desde aproximadamente el 15% p/p hasta aproximadamente el 35% p/p o desde aproximadamente el 20% p/p hasta aproximadamente el 30% p/p. En una realización interesante el uno o más edulcorantes están presentes en una concentración de desde aproximadamente el 0,01% p/p hasta aproximadamente el 0,2% p/p, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,01% p/p hasta aproximadamente

5 el 0,15% p/p, desde aproximadamente el 0,02% p/p hasta aproximadamente el 0,12% p/p, desde aproximadamente el 0,03% p/p hasta aproximadamente el 0,11% p/p, desde aproximadamente el 0,04% p/p hasta aproximadamente el 0,1% p/p, desde aproximadamente el 0,05% p/p hasta aproximadamente el 0,1% p/p, desde aproximadamente el 0,06% p/p hasta aproximadamente el 0,1% p/p o desde aproximadamente el 0,07% p/p hasta aproximadamente el 0,09% p/p tal como aproximadamente el 0,08% p/p. Tal como se demuestra en los ejemplos en el presente documento una concentración del uno o más edulcorantes artificiales de aproximadamente el 0,08% da buena aceptación sensorial.

10 Para mejorar las propiedades organolépticas de una composición según la invención, la composición puede incluir uno o más agentes aromatizantes, tales como, por ejemplo, aroma a mentol, eucalipto, aroma a menta y/o L-mentol, presentes normalmente (concentración total de agentes aromatizantes) en una concentración de desde aproximadamente el 0,5% p/p hasta aproximadamente el 12% p/p, desde aproximadamente el 1% p/p hasta aproximadamente el 10% p/p, desde aproximadamente el 1,5% p/p hasta aproximadamente el 9% p/p o desde aproximadamente el 2% p/p hasta aproximadamente el 8% p/p.

15 En una realización particular el aroma es aroma a menta y la concentración del uno o más agentes aromatizantes es de desde aproximadamente el 1% p/p hasta aproximadamente el 15% p/p, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 1% p/p hasta aproximadamente el 10% p/p, desde aproximadamente el 1,5% p/p hasta aproximadamente el 8% p/p, desde aproximadamente el 2% p/p hasta aproximadamente el 6% p/p o desde aproximadamente 3% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p tal como aproximadamente el 4% p/p. En una realización específica, la concentración del uno o más agentes aromatizantes es de aproximadamente el 4% p/p.

20 Se conoce bien que la nicotina es propensa a oxidación y, por consiguiente, puede ser ventajoso incorporar uno o más antioxidantes, tales como, por ejemplo, palmitato de ascorbilo y/o ascorbato de sodio, en una composición según la invención.

25 El uno o más antioxidantes pueden estar presentes en una concentración de desde aproximadamente el 0,4% p/p hasta aproximadamente el 2,4% p/p, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,5% p/p hasta aproximadamente el 2,2% p/p, desde aproximadamente el 0,6% p/p hasta aproximadamente el 2% p/p, desde aproximadamente el 0,7% p/p hasta aproximadamente el 1,8% p/p o desde aproximadamente el 0,8% p/p hasta aproximadamente el 1,6% p/p.

También se dan a conocer:

35 Una composición de rapé que comprende

i) un portador,

40 ii) nicotina, o una sal, solvato, complejo o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma,

en la que al menos aproximadamente el 30% p/p del contenido total de nicotina se libera en un plazo de 30 minutos cuando se somete dicha composición a una prueba de disolución *in vitro*.

45 Una composición de rapé que comprende

i) una combinación de nicotina-celulosa

ii) uno más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables

50 estando la composición encapsulada en una bolsa, saco o material de membrana.

Una composición de rapé que comprende

55 i) una combinación de nicotina-celulosa que contiene desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 mg de nicotina

ii) un agente aromatizante

60 iii) un edulcorante

estando la composición encapsulada en una bolsa, saco o material de membrana.

Una composición de rapé que comprende

65 i) una combinación de nicotina-celulosa que contiene desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 mg de nicotina

ii) un agente aromatizante

iii) un edulcorante

5

iv) un antioxidante

estando la composición encapsulada en una bolsa, saco o material de membrana.

10 Un método de administración de una composición de rapé con una alta velocidad de liberación que comprende la etapa de de:

15 suministrar una composición de rapé que comprende un portador combinado con nicotina, o una sal, solvato, complejo o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que al menos aproximadamente el 30% p/p del contenido total de nicotina se libera en un plazo de 30 minutos cuando se somete dicha composición a una prueba de disolución *in vitro*.

20 Un método de preparación de una composición de rapé con una alta velocidad de liberación, que comprende la etapa de:

combinar nicotina, o una sal, solvato, complejo o derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, con un portador, en el que al menos aproximadamente el 30% p/p del contenido total de nicotina se libera en un plazo de 30 minutos cuando se somete dicha composición a una prueba de disolución *in vitro*.

25 La invención se ilustra adicionalmente en las siguientes figuras y ejemplos no limitativos.

Leyendas de las figuras

30 La figura 1 muestra una unión entre la membrana de diálisis y la manguera de silicona, la unión es una parte del aparato de la prueba de disolución para someter a prueba las composiciones de rapé.

La figura 2 muestra una visión general de las rutas de los tubos flexibles en la prueba de disolución de las composiciones de rapé.

35 La figura 3 muestra un tubo de muestra para la prueba de disolución de composiciones de rapé.

Las figuras 4 y 5 muestran el perfil de liberación *in vitro* para las composiciones de rapé descritas en el ejemplo 2.

40 Las figuras 6 y 7 muestran la captación de nicotina *in vivo* a partir de las composiciones de rapé descritas en el ejemplo 3.

La figura 8 muestra la concentración en plasma frente al tiempo para el experimento descrito en el ejemplo 5 que compara la goma de mascar Nicorette® (4 mg) con una composición de rapé de la invención que contiene 5 mg de nicotina.

45

Métodos

Prueba de disolución *in vitro*

50 Las composiciones de rapé según la invención se someten normalmente a prueba para cumplir con requerimientos específicos con respecto a la liberación de nicotina *in vitro*. Una prueba *in vitro* adecuada depende de la composición específica en cuestión. En general, un experto en la técnica encontrará orientación en cuanto a cómo escoger una prueba de disolución relevante para una composición específica en las monografías oficiales tales como, por ejemplo, la Farmacopea Europea. A continuación se describen pruebas de disolución adecuadas en el caso de

55 composiciones de rapé.

Rapé

60 Se usó el siguiente método de disolución para someter a prueba la liberación de nicotina a partir de composiciones de rapé.

El método describe la liberación *in vitro* de nicotina a partir de rapé usando detección UV. La nicotina liberada se difunde a través de una membrana de diálisis a una corriente de tampón fosfato templada.

65 Equipo

ES 2 531 974 T3

Espectrofotómetro UV	HP 8453 o equivalente
Sorbedor	Bomba peristáltica HP o equivalente
Bomba secundaria	Flexicon PF5 o equivalente
Agitador magnético	Labasco o equivalente
Baño de agua	Gant W14 o equivalente

Configuraciones de instrumento

Espectrofotómetro UV	Longitudes de onda	244, 259 y 274 nm.
Baño de agua	Celda de flujo	1,000 cm
Bomba secundaria	Temperatura	37°C
Agitador magnético	Flujo de la bomba	30 rpm
	Rotación	Agitación suave

5 Materiales

Membrana de diálisis, Spectra/Por[®], MWCO 500,
Tubos flexibles de silicona, d.i. 6 mm
Tubo de muestra

10 Vaso de precipitados de 250 ml

Reactivos

Productos químicos y disolventes:

15

Agua purificada, H₂O
Hidróxido de sodio, min 98%, NaOH
Dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, min 98%, NaH₂PO₄·H₂O

20 Material de referencia:

Bitartrato de nicotina dihidratado, patrón

Disoluciones:

25

Hidróxido de sodio 5 M
Tampón fosfato, pH 6,8

Procedimiento

30

Unión de aparatos

35 Cortar dos trozos de mangueras de silicona, de 150 y 35 cm de longitud. Insertar una manguera de plástico duro de 3 cm de longitud (d.e. 7 mm) en un extremo de los dos "vasos sanguíneos" para soporte. Cortar un trozo de membrana de diálisis y someterla a tratamiento previo según el fabricante. Introducir la membrana a través de dos trozos de manguera de silicona de 2,5 cm de longitud (d.i. 6 mm). Los extremos soportados de los vasos sanguíneos deben insertarse aproximadamente 3 cm dentro de la membrana y sujetarse con los dos anillos de silicona pequeños (véase la figura 1).

40 Añadir 250 ml de tampón fosfato [6] al vaso de precipitados de 250 ml y añadir una barra magnética. Colocarlo en el baño de agua e iniciar el calentamiento y la rotación. Conectar la manguera de silicona a la bomba secundaria y situar la parte más larga hacia el vaso de precipitados. Colocar una punta de pipeta (1 ml) dentro del extremo más corto para que funcione como un restrictor de presión. El agujero en la punta puede expandirse para ajustar la contrapresión. Ceban los tubos flexibles con tampón.

45 Colocar los dos tubos flexibles de la celda de flujo en el vaso de precipitados (véase la figura 2) y obtener una medición de blanco.

50 Detener el flujo y doblar la membrana por la mitad. Usar un trozo de papel para deslizar la membrana al interior del tubo de muestra lo más abajo posible. Iniciar la bomba e insertar con cuidado la bolsa de rapé hasta la mitad del tubo de muestra entre las membranas (véase la figura 3). Añadir suficiente tampón fosfato [2] al tubo para cubrir la muestra. Colocar el tubo de muestra en el baño de agua e iniciar el análisis.

Toma de muestras

55

Blanco: Medir el blanco antes de colocar la membrana en el tubo de muestra.

Toma de muestras: Retirar las muestras en línea cada cinco minutos durante 30 minutos usando el sorbedor. Medir la absorbancia a 244, 259 y 274 nm.

- 5 Patrones: Bombear S1-S3 al interior de la celda de flujo tras la secuencia de toma de muestras. Medir la absorbancia a 244, 259 y 274 nm.

Evaluación

- 10 Se calculan las concentraciones de nicotina en las muestras.

Como método alternativo, puede usarse el método del canastillo de la USP (disolución de comprimidos *in vitro*) empleando 500 ml de agua como medio de disolución.

- 15 Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Debe apreciarse por los expertos en la técnica que las técnicas dadas a conocer en los siguientes ejemplos representan técnicas que el inventor descubrió que funcionan bien en la práctica de la invención, y por tanto puede considerarse que constituyen modos preferidos para su práctica.

20 **Ejemplos**

Ejemplo 1

Composiciones de bolsa de rapé E, F, G, H, I y J

- 25 Se sorbió nicotina sobre celulosa microcristalina (MCC) tal como se describe en el documento WO2004/056363. Por consiguiente, en el presente ejemplo se disolvieron 2,40 ml de nicotina en 25 ml de etanol (al 99,5%). Se cargaron 47,6 g de MCC de tipo PH-102 en una mezcladora de alta velocidad y se añadió lentamente la nicotina. Tras secado a vacío de la masa humedecida obtenida se obtuvo un polvo blanco, de granos finos, de complejo portador de nicotina-celulosa microcristalina.

- 30 Se sorbió nicotina sobre celulosa microcristalina (MCC) para obtener complejos portadores de nicotina-celulosa microcristalina esencialmente tal como se describió anteriormente. Se mezclaron los complejos portadores de nicotina-celulosa microcristalina obtenidos con los componentes restantes para obtener las composiciones E, F, G, H, I y J mencionadas en la siguiente tabla:

COMPOSICIÓN	Composición E	Composición F	Composición G	Composición H	Composición I	Composición J
Componente	Cantidad (mg/unidad)					
Nicotina	6,00	6,00	6,00	4,00	4,00	6,00
Celulosa microcristalina	138	137	137	139	139	135
Aroma a hierbabuena en polvo	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Acesulfamo de potasio	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Aspartamo en polvo	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Carbonato de sodio	---	---	---	---	---	1,20
Hidrogenocarbonato de sodio	---	1,20	---	1,20	---	1,20
Trifosfato de sodio	---	---	1,20	---	1,20	---
Peso objetivo	150	150	150	150	150	150
pH medido, 5 g en 100 ml de H ₂ O	9,47	9,02	10,4-10,8	8,95	10,3-10,5	9,95
Liberación <i>in vitro</i> , 30 min (mg)*	2,6	2,6	2,6-2,7	1,8	1,6-1,7	3,0
Ensayo medido	5,9	6,0	6,0-6,3	4,2	3,8-4,2	6,3

- 40 Se adquirió nicotina de Siegfried, Suiza, (lote n.º 03381006), se adquirió celulosa microcristalina de FMC, Bélgica (lote n.º M301C), se adquirió aroma a hierbabuena en polvo de Firmenich, Suiza (lote n.º JP05040527), se adquirió acesulfamo de potasio de L&P Food Ingredient, China (lote n.º ZD02035), se adquirió aspartamo en polvo de NutraSweet, Suiza (lote n.º C000220), se adquirió carbonato de sodio de Aldrich, Alemania (lote n.º A008729PI), se adquirió hidrogenocarbonato de sodio de Merck, Alemania (lote n.º K28409723047), se adquirió trifosfato de sodio de Sigma, Estados Unidos (suministrado por Swedish Match, Suecia).

Se llenaron 150 mg de las composiciones E-J, respectivamente, en bolsas de rapé preparadas a partir de un material para bolsa de rapé obtenido de Swedish Match, Suecia (lote n.º W-NR00217, RL-NR6). El tamaño de bolsa de rapé usado es similar al de las bolsas de rapé seco comercializadas actualmente; es decir como "Catch® dry".

5

Ejemplo 2

Liberación *in vitro* de las composiciones E, F, G, H, I y J a partir de las bolsas de rapé

10 Se realizó la medición de las velocidades de liberación *in vitro* de nicotina a partir de bolsas de rapé usando una prueba de disolución *in vitro* desarrollada en Swedish Match, Estocolmo, y usando una cámara de flujo de plástico en un tubo con disolución tampón combinada con detección UV en un espectrofotómetro a 260 nm. Los detalles se mencionaron anteriormente en el título "Prueba de disolución *in vitro*".

15 En la siguiente tabla se indica la liberación *in vitro* de nicotina de las composiciones E-J en porcentaje del contenido total de nicotina:

COMPOSICIÓN	Composición E	Composición F	Composición G	Composición H	Composición I	Composición J
Contenido de nicotina (mg)	6,00	6,00	6,00	4,00	4,00	6,00
Liberación <i>in vitro</i> , 30 min (mg)	2,6	2,6	2,6-2,7	1,8	1,6-1,7	3,0
Porcentaje de nicotina liberada	43%	43%	43-45%	45%	40-42%	50%

20 Además, se realizaron estudios de comparación de los perfiles de liberación *in vitro* de nicotina a partir de bolsas de rapé que contenían composiciones de rapé según la presente invención y bolsas de rapé ya comercializadas. En la figura 4 se compararon los perfiles de liberación *in vitro* de nicotina de las composiciones F y H con los perfiles de liberación *in vitro* de nicotina a partir de las bolsas de rapé seco comercializadas actualmente "Catch® dry" y "General White" usando el primero de los métodos de liberación *in vitro* mencionados anteriormente. La figura 4 ilustra la liberación *in vitro* de nicotina mejorada de composiciones de rapé según la presente invención en comparación tanto con "Catch® dry" como con "General White". La composición de rapé F que contiene 6 mg de nicotina libera significativamente más nicotina que los productos ya comercializados "Catch® dry" y "General White". Como los productos comercializados son productos naturales no se dispone de información del contenido exacto de nicotina, pero se da a conocer que el peso es de 1 gramo o menos, el contenido de nicotina es de 5-11 mg, el pH es de 7,3-8,5 y el contenido de tampón es del 1,5-3,5%.

30

En la figura 5 se compararon las velocidades de liberación *in vitro* de nicotina de las composiciones de rapé E, F y G que contenían 6 mg de nicotina y las composiciones de rapé H e I que contenían 4 mg de nicotina con las velocidades de liberación *in vitro* de nicotina de composiciones "General" 1, 2 y 3. De nuevo, las composiciones de rapé según la presente invención muestran una mejor liberación en relación con el contenido total de nicotina en la composición/producto.

35

Ejemplo 3

Captación *in vivo* de nicotina a partir de bolsas de rapé que contienen la composición

40

Se realizó un estudio de comparación de la captación *in vivo* de nicotina del producto de rapé "General", goma de mascar Nicorette® de 4 mg y una bolsa de rapé que comprendía la composición J. La composición J contenía el 0,8% de hidrogenocarbonato de sodio y el 0,8% de carbonato de sodio. Se tomaron muestras de sangre a los 0, 5, 10, 15, 20, 30 y 40 minutos tras la aplicación y se determinaron las concentraciones en plasma de nicotina por ABS laboratories, Londres, Inglaterra. Tras añadir hidróxido de sodio, se extrajeron las muestras de plasma con dicloroetano y se determinó cuantitativamente la nicotina mediante cromatografía de gases usando un detector de nitrógeno/fósforo. Se usó 5-metil-cotina para normalizar internamente el procedimiento. El límite de la cuantificación es de 5 ng/ml.

45

Se muestran los resultados en la figura 6. Por razones de comparación se normalizó la captación *in vivo* de nicotina del producto de rapé "General" a un contenido de nicotina de 6 mg. La figura 6 muestra que en un periodo de tiempo de 30 minutos, la bolsa de rapé que contiene la composición J proporciona un nivel en plasma de nicotina que supera tanto los de "General" como los de la goma de mascar Nicorette® de 4 mg de nicotina.

50

Además, un estudio farmacocinético piloto (n=4) en el que se compararon la captación *in vivo* de nicotina de las composiciones de rapé G, J y I con la captación *in vivo* de la goma de mascar Nicorette® de 4 mg. El resultado mostrado en la figura 7 ilustra que la captación *in vivo* de nicotina de cada una de estas composiciones de rapé es significativamente mejor que la de la goma de mascar Nicorette® de 4 mg.

55

Ejemplo 4

5 Cantidades residuales de nicotina en bolsas de rapé que comprenden las composiciones de rapé G, I y J - *in vitro* frente a *in vivo*

10 Se sometieron bolsas de rapé que comprendían cualquiera de las composiciones G, I o J o bien a la prueba de disolución *in vitro* mencionada anteriormente empleando el aparato de canastillo de la USP o bien al ensayo farmacocinético piloto mencionado anteriormente durante 30 minutos. Posteriormente, se investigó el contenido de nicotina residual en las bolsas de rapé usando un baño de disolución combinado con un detector UV en un espectrofotómetro a 260 nm. Se determinó la disolución según el método de disolución para comprimidos de la USP (canastillo) usando 500 ml de agua como medio de disolución y una temperatura de 37°C.

15 Se muestran los resultados en la siguiente tabla:

Composición de rapé	Composición I	Composición G	Composición J
Ensayo de nicotina medida (mg)	3,8	6,3	6,3
Cantidad de nicotina residual <i>in vitro</i> media tras 30 minutos (n=2) (mg)	1,9	3,6	3,3
Cantidad de nicotina residual <i>in vitro</i> media tras 30 minutos (n=2) (%)	50	57	52
Cantidad de nicotina residual <i>in vivo</i> media tras 30 minutos (n=4) (mg)	1,98	3,06	2,84
Cantidad de nicotina residual <i>in vivo</i> media tras 30 minutos (n=4) (%)	52	49	45
Desviación <i>in vitro</i> frente a <i>in vivo</i> (% frente a %)	-2	+8	+7

20 Se deduce de las cifras en la tabla anterior, que la cantidad de nicotina residual en las bolsas de rapé tras 30 minutos de prueba de disolución *in vitro* es de entre el 50% y el 57% del contenido de nicotina inicial, es decir se ha liberado entre el 43% y el 50% de la nicotina en la prueba de disolución *in vitro*. Se deduce además que la cantidad de nicotina residual en las bolsas de rapé tras 30 minutos del estudio farmacocinético *in vivo* es de entre el 45% y el 50% del contenido de nicotina inicial, es decir se ha absorbido entre el 45% y el 50% de la nicotina en el torrente sanguíneo.

Ejemplo 5

25 Comparación de la goma Nicorette de 4 mg con la composición de rapé que contiene MCC-nicotina con 5 mg de nicotina

30 Se estudió la farmacocinética una única dosis en cuatro sujetos en comparación con la goma Nicorette de 4 mg (figura 8). La figura 8 muestra los resultados de un estudio farmacocinético de una única dosis en cuatro sujetos comparando la goma de mascar Nicorette® de 4 mg con una composición de rapé que contiene MCC-nicotina que corresponde a 5 mg de nicotina tras la aplicación oral.

35 La biodisponibilidad de nicotina de la composición de rapé con nicotina aparece mayor que la observada para la composición Nicorette® aunque se tenga en cuenta la diferencia de dosificación.

Referencias

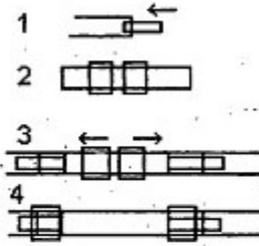
40 Todas las patentes y publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva son indicadoras de los niveles de los expertos en la técnica a la que pertenece la invención.

REVINDICACIONES

1. Uso de una combinación de nicotina-celulosa para la preparación de una composición de rapé para lograr un rápido comienzo de acción de la nicotina tras la aplicación de la composición de rapé en la cavidad oral de un sujeto, en el que
 - i) la combinación de nicotina-celulosa es un material sólido compuesto por celulosa microcristalina, que ha sorbido dicha nicotina en huecos o poros dentro de la celulosa microcristalina,
 - ii) la concentración de la combinación de nicotina-celulosa en la composición es de desde el 80% hasta el 98% p/p,
 - iii) la concentración de nicotina en la composición es de desde el 0,1 hasta el 10% p/p, y
 - iv) cuando se somete la composición a una prueba de disolución *in vitro*, realizándose la prueba de disolución *in vitro* según el método descrito en el presente documento en el título "Prueba de disolución *in vitro*", subtítulo "Rapé", el 30% o más del contenido total de nicotina se libera en un plazo de 30 minutos.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que la composición tiene una alta velocidad de liberación de manera que cuando se somete a dicha prueba de disolución *in vitro* el 45% o más del contenido total de nicotina se libera en un plazo de 30 minutos.
3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la combinación de nicotina-celulosa está encerrada en un material de membrana.
4. Uso según la reivindicación 3, en el que la membrana es una membrana natural, sintética, semi-sintética hidrófila o hidrófoba.
5. Uso según la reivindicación 3 ó 4, en el que la membrana se prepara a partir de uno o más materiales poliméricos biocompatibles y fisiológicamente aceptables.
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en el que el material de membrana se selecciona del grupo que consiste en acetato de celulosa, carboximetilcelulosa, poli(éster de celulosa), etilcelulosa, propilcelulosa, polietileno, polipropileno, poliestireno, poli(cloruro de vinilo), poli(acetato de vinilo), polímeros de metacrilatos y acrilatos, caucho natural, policarbonato, poli(tereftalato de etileno), poliéster, poliamida y nailon.
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la nicotina es nicotina (base libre) o una sal, solvato o complejo farmacéuticamente aceptable.
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el 50% o más tal como el 60% o más, el 70% o más o el 75% o más del contenido total de nicotina se libera en un plazo de 30 minutos cuando se somete la composición a dicha prueba de disolución *in vitro*.
9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, cuando se somete la composición a dicha prueba de disolución *in vitro*, libera el 45% o más tal como el 50% o más en un plazo de 20 minutos.
10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, cuando se somete la composición a dicha prueba de disolución *in vitro*, libera el 20% o más tal como el 25% o más en un plazo de 10 minutos.
11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la administración bucal.
12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la celulosa microcristalina de la combinación de nicotina-celulosa comprende huecos internos y/o poros.
13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la celulosa microcristalina es una celulosa derivada de una planta, un alga, una bacteria, un hongo o combinaciones de los mismos.
14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la celulosa microcristalina tiene un área superficial de al menos 0,7 m²/g.
15. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha celulosa microcristalina es celulosas sintéticas o semisintéticas o se deriva de celulosas naturales.
16. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tamaño de partícula medio del

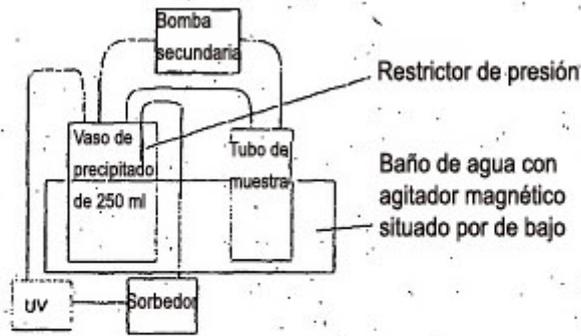
celulosa microcristalina está en un intervalo de desde 15 hasta 250 μm .

- 5
17. Uso según la reivindicación 15, en el que el tamaño de partícula medio de la celulosa microcristalina es de como mucho 500 μm .
- 10
18. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la nicotina está presente en la composición en una concentración de desde el 0,1% p/p hasta el 8% p/p, tal como desde el 0,1% p/p hasta el 6% p/p, desde el 0,1% p/p hasta el 4% p/p, desde el 0,1% p/p hasta el 2% p/p, desde el 0,1% p/p hasta el 1,5% p/p, desde el 0,2% p/p hasta el 1,0% p/p o desde el 0,2% p/p hasta el 0,8% p/p, calculada como base libre.
- 15
19. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la combinación de nicotina-celulosa está presente en una concentración de desde el 85% p/p hasta el 98% p/p, tal como desde el 90% p/p hasta el 98% p/p, desde el 92% p/p hasta el 98% p/p, desde el 93% p/p hasta el 97% p/p o desde el 94% p/p hasta el 96% p/p.
- 20
20. Composición de rapé que comprende una combinación de nicotina-celulosa y uno o más excipientes aceptables, en la que
- 25
- i) la combinación de nicotina-celulosa es un material sólido compuesto por celulosa microcristalina, que ha sorbido dicha nicotina en huecos o poros dentro de la celulosa microcristalina,
- ii) la concentración de la combinación de nicotina-celulosa en la composición es de desde el 80% hasta el 98% p/p,
- 30
- iii) la concentración de nicotina en la composición es de desde el 0,1 hasta el 10% p/p, y
- iv) cuando se somete la composición a una prueba de disolución *in vitro*, realizándose la prueba de disolución *in vitro* según el método descrito en el presente documento en el título "Prueba de disolución *in vitro*", subtítulo "Rapé", el 30% o más del contenido total de nicotina se libera en un plazo de 30 minutos.
- 35
21. Composición de rapé según la reivindicación, en la que la nicotina es nicotina (base libre) o una sal, solvato o complejo farmacéuticamente aceptable.
- 40
22. Composición de rapé según la reivindicación 20 ó 21, en la que el 50% o más del contenido total de nicotina se libera en un plazo de 30 minutos cuando se somete la composición a dicha prueba de disolución *in vitro*.
- 45
23. Composición de rapé según cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en la que, cuando se somete la composición a dicha prueba de disolución *in vitro*, libera el 20% o más en un plazo de 10 minutos.
- 50
24. Composición de rapé según cualquiera de las reivindicaciones 20-23, en la que la celulosa microcristalina es una celulosa derivada de una planta, un alga, una bacteria, un hongo o combinaciones de los mismos.
- 55
25. Composición de rapé según cualquiera de las reivindicaciones 20-24, en la que la celulosa microcristalina tiene un área superficial de al menos 0,7 m^2/g .
26. Composición de rapé según cualquiera de las reivindicaciones 20-25, en la que dicha celulosa microcristalina es celulosas sintéticas o semisintéticas, o se deriva de celulosas naturales.
- 60
27. Composición de rapé según cualquiera de las reivindicaciones 20-26, en la que el tamaño de partícula medio de la celulosa microcristalina es de como mucho de 500 μm .
28. Composición de rapé según cualquiera de las reivindicaciones 20-27, en la que la nicotina está presente en la composición en una concentración de desde el 0,1% p/p hasta el 8% p/p calculada como base libre.
29. Composición de rapé según cualquiera de las reivindicaciones 20-28, en la que la combinación de nicotina-celulosa está presente en una concentración de desde el 85% p/p hasta el 98% p/p.
30. Composición de rapé según cualquiera de las reivindicaciones 20-29 para su uso en la cavidad oral para lograr un rápido comienzo de acción de la nicotina tras la aplicación de la composición de rapé en la cavidad oral de un sujeto.



Unión de la membrana a la manguera de silicona

Fig. 1



Visión general de las rutas de las tuberías

Fig. 2

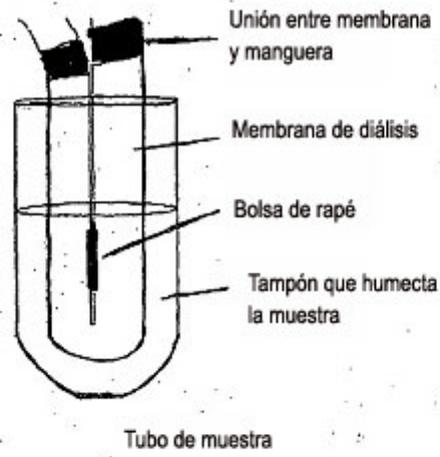


Fig. 3

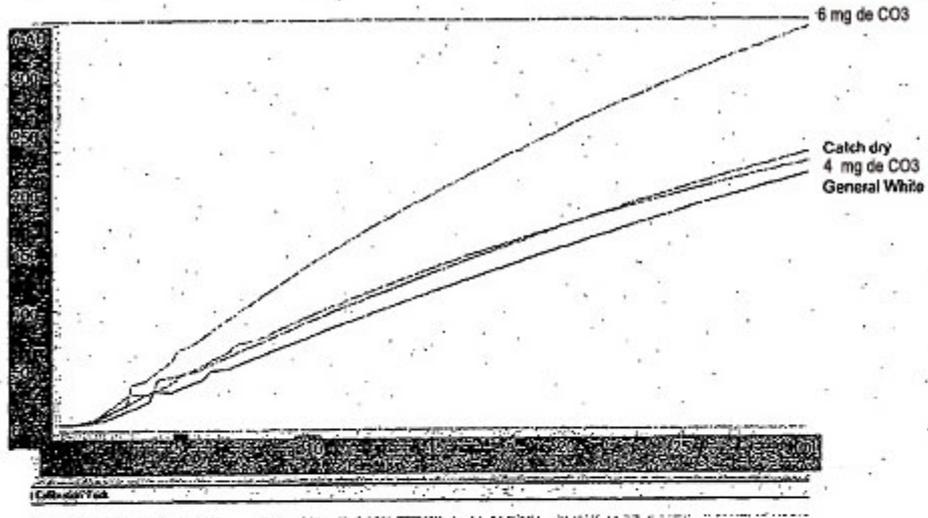


Fig. 4

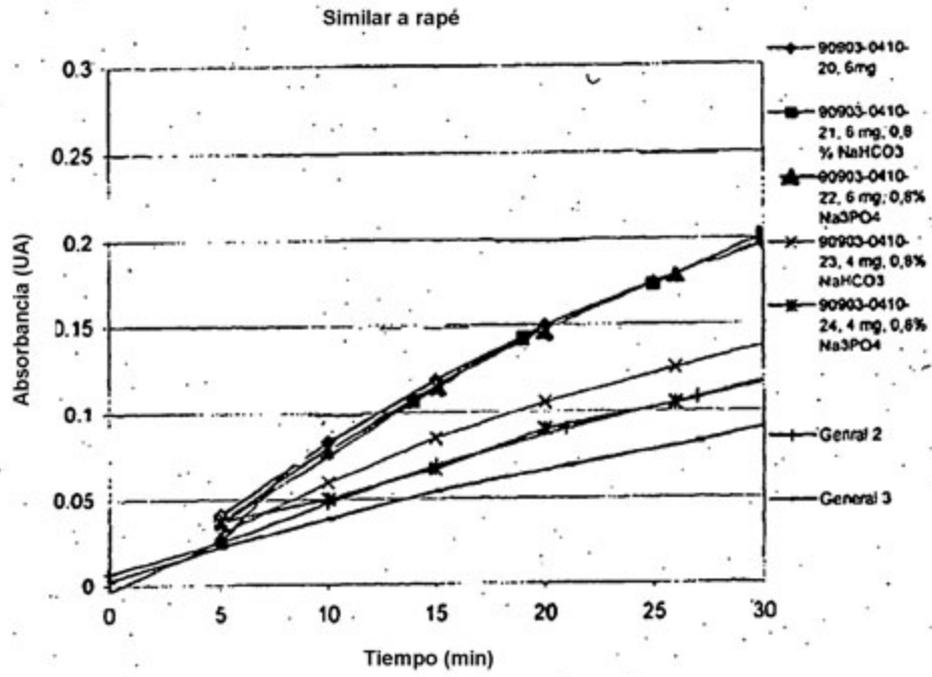


Fig. 5

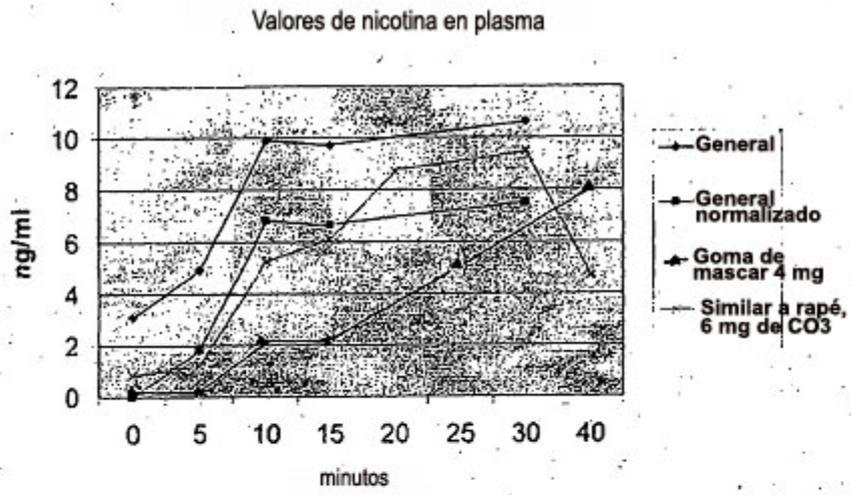


Fig. 6

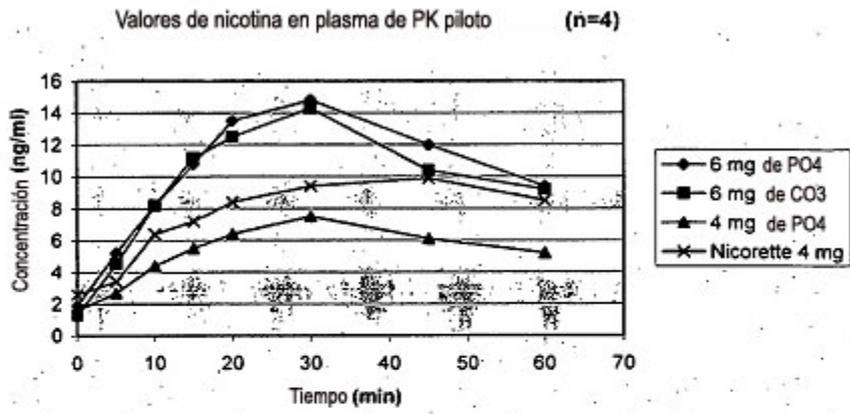


Fig. 7

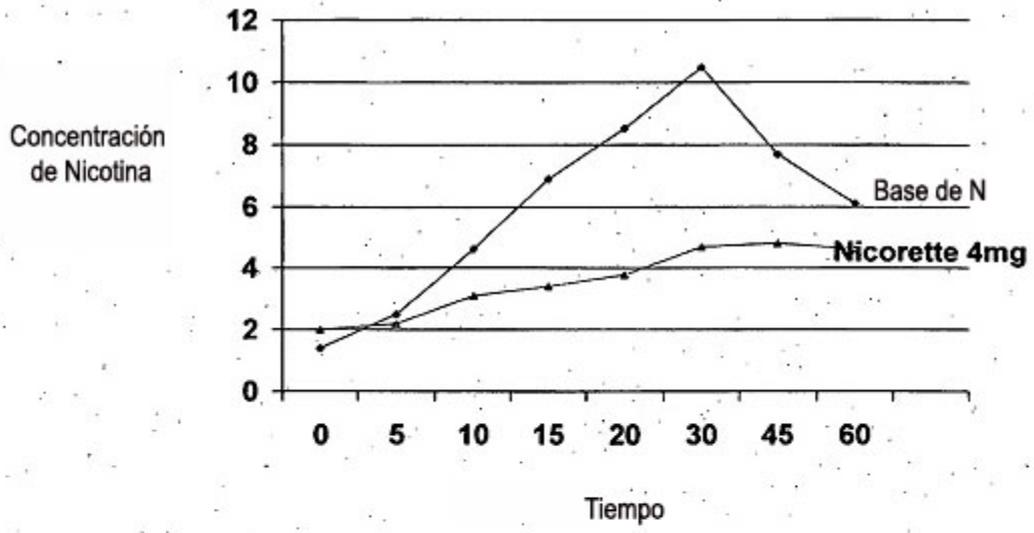


Fig. 8