

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 334**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2002 E 09002569 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2186507**

54 Título: **Formulación farmacéutica líquida para suministrar nicotina en la cavidad oral del sujeto**

30 Prioridad:

27.12.2001 SE 0104388

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

05.06.2015

73 Titular/es:

**MCNEIL AB (100.0%)
P.O. BOX 941
25109 HELSINGBORG, SE**

72 Inventor/es:

**LINDELL, KATARINA;
BOSSON, BENGT;
BERGENGREN, GUNNAR y
SCHLÜTER, ANETTE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 537 334 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

Formulación farmacéutica líquida para suministrar nicotina en la cavidad oral del sujeto

5 Campo industrial

Esta invención se refiere a una formulación farmacéutica líquida para suministrar nicotina a un sujeto.

Antecedentes de la invención

10

Dependencia del tabaco y reducción de la misma

En años recientes, al conocerse los efectos dañinos del tabaco, han ido desplegándose numerosas campañas y programas desde agencias gubernamentales y diversos grupos que se ocupan de la salud y otras organizaciones interesadas en diseminar información acerca de los efectos adversos para la salud resultantes del consumo de tabaco. Además, y como resultado del reconocimiento de estos efectos perjudiciales, han sido muchos los programas enfocados hacia intentos de reducir la incidencia de fumar.

15

La nicotina es un compuesto orgánico y es el principal alcaloide del tabaco. La nicotina es el principio activo principal del tabaco utilizado en cigarrillos, en cigarros puros, tabaco de aspirar y similares. La nicotina es también una droga de adicción, sin embargo, y los fumadores presentan como característica una fuerte tendencia a recaer después de haber tenido éxito en dejar de fumar durante un tiempo. La nicotina es la segunda droga más utilizada en el mundo, después de la cafeína del café y del té.

20

El principal problema del consumo de tabaco es el de sus enormes implicaciones sobre la salud. Se estima que hoy día las enfermedades relacionadas con fumar causan 3-4 millones de muertes al año. En un informe de la US Surgeon General de 1988 sobre "Las consecuencias del consumo de tabaco para la salud" se estima que solamente en EEUU aproximadamente 300.000 muertes se deben cada año a enfermedades relacionadas con fumar cigarrillos. De hecho, fumar en exceso está reconocido ahora mundialmente como uno de los mayores problemas de salud. Esta terrible consecuencia del consumo de tabaco ha urgido a muchas asociaciones médicas y autoridades sanitarias a tomar fuertes medidas contra el uso del tabaco.

25

30

Incluso, aunque esté decreciendo el uso de tabaco en muchos países desarrollados, hoy día resulta difícil todavía ver cómo podrían librarse las sociedades de la droga más usada en el mundo.

35

Lo mejor sería que un gran fumador redujese o preferiblemente incluso dejase completamente de fumar. La experiencia muestra, sin embargo, que la mayoría de los fumadores encuentran esto extremadamente difícil, ya que en la mayor parte de los casos fumar tabaco es un trastorno de dependencia o deseo irreprímible. El WHO tiene en su Clasificación Internacional de Enfermedades un diagnóstico llamado Dependencia del Tabaco. Otros, como la Asociación Americana de Psiquiatría llaman a esta adicción Dependencia de Nicotina. Está aceptado en general que estas dificultades para dejar de fumar son consecuencia del hecho de que los muy fumadores son dependientes de la nicotina. Los más importantes factores de riesgo son, sin embargo, sustancias que se forman en la combustión del tabaco tales como productos alquitranados carcinógenos, monóxido de carbono, aldehídos y ácido cianhídrico.

40

45 Efectos de la nicotina

La administración de nicotina puede dar satisfacción y el método usual es fumando, ya sea, por ejemplo, un cigarrillo, un cigarro puro o en pipa, o aspirando o mascando tabaco. Sin embargo, fumar pone en riesgo la salud y es deseable por tanto formular una manera alternativa de administración de la nicotina de manera placentera que pueda utilizarse para facilitar el abandono del tabaco y/o utilizarse como reemplazamiento de acción de fumar.

50

Al fumar un cigarrillo, la nicotina es absorbida rápidamente por la sangre del fumador y alcanza el cerebro al cabo de aproximadamente diez segundos después de la inhalación. La absorción rápida de nicotina da al consumidor una satisfacción rápida, o choque de placer. La satisfacción se prolonga entonces durante el tiempo que dura fumar el cigarrillo y durante un tiempo después. La naturaleza venenosa, tóxica, carcinogénica y adictiva de fumar ha llevado a esfuerzos para encontrar métodos, composiciones y dispositivos, que ayuden a romper con el hábito de fumar.

55

La nicotina es un alcaloide venenoso adictivo, $C_5H_4NC_4H_7NCH_3$, derivado de la planta de tabaco. La nicotina se utiliza también como insecticida. Aproximadamente 40 miligramos de nicotina pueden matar un adulto (Índice de Merck).

60

Productos de nicotina de reemplazamiento

Un camino para reducir la acción de fumar es proporcionar nicotina en una forma o manera distinta a fumar, y se han desarrollado algunos productos para llenar esta necesidad. Las formulaciones que contienen nicotina son hoy día los tratamientos dominantes para la dependencia del tabaco.

65

5 El éxito en conseguir la reducción en la incidencia de fumar ha sido relativamente pobre utilizando los productos actualmente conocidos. El estado actual de la técnica incluye tanto métodos de conducta como métodos farmacológicos. Más del 80 % de los fumadores de tabaco que abandonan el tabaco inicialmente después de utilizar algún método de conducta o farmacológico para reducir individualmente la incidencia de la acción de fumar, por lo general recaen y vuelven al hábito de fumar al ritmo que solían, al cabo de aproximadamente un período de tiempo de un año.

10 Como ayuda para aquellos que tienen la voluntad de dejar de fumar, existen varios caminos y formas de productos de nicotina de reemplazamiento disponibles en el mercado, tales como chicles de nicotina según la Patente estadounidense 3,845.217. Hay descritos diversos métodos y medios para disminuir el deseo de usar tabaco por parte de un sujeto, que comprenden la etapa de administrar, al sujeto, nicotina o bien un derivado de la misma, como se describe, por ejemplo en la Patente estadounidense 5.939.100 (micro-esferas que contienen nicotina) y Patente estadounidense 4.967.773 (pastillas que contienen nicotina).

15 Los efectos del pH sobre la absorción de nicotina están discutidos, por ejemplo en *Eur J. Clin. Pharmacol.* Vol. 56, 2001, páginas 813-818, L. Molander y col. "Investigación farmacocinética de una tableta sublingual de nicotina". No se discuten, sin embargo, los efectos del pH en una formulación de nicotina líquida para administración a la cavidad oral.

20 La utilización de apósitos sobre la piel para administración transdérmica de nicotina está publicada (Rose, en *Pharmacological Treatment of Tobacco Dependence* (1986) páginas 158-166, Harvard University Press). Los parches para piel que contienen nicotina, los cuales tienen un amplio uso hoy día, pueden causar irritación local y la absorción de la nicotina es lenta y está afectada por el flujo de sangre cutáneo.

25 Se ha informado también sobre gotas nasales que contienen nicotina (Russell y col., *British Medical Journal*, vol. 286, p. 683 (1983); Jarvis y col., *British Journal of Addiction*, vol. 82, página 983 (1987)). Las gotas nasales, sin embargo, son difíciles de administrar y no es conveniente administrarlas en el trabajo u otras situaciones públicas. Las vías de suministro de nicotina por administración directa a la cavidad nasal por pulverización está descrita en la Patente estadounidense número 4.579.858, Patente DE 3241437 y WO/9312764. Se puede producir, sin embargo, irritación nasal local con el uso de formulaciones de nicotina nasales. La dificultad de administración es consecuencia también de la impredecibilidad de la dosis de nicotina administrada.

35 También son conocidos dispositivos de inhalación que parecen cigarrillos para absorción de vapores de nicotina como se sugiere en la Patente estadounidense 5.167.242. En la Patente DE 32 41 437 se describe un aerosol para depositar nicotina en los pulmones.

40 Las pulverizaciones para la boca que comprenden nicotina son conocidas en la técnica, por ejemplo por la Patente estadounidense 6.024.097 donde está descrito un método de ayuda a fumadores para superar el hábito de fumar utilizando una pluralidad de dispensadores de aerosol que comprenden cantidades progresivamente menores de nicotina. El aerosol está destinado a administrarse en la boca. El líquido de los dispensadores consiste esencialmente en nicotina y alcohol.

Un pulverizador para la boca similar es el descrito en la Patente estadounidense número 5.810.018, donde además el aerosol comprende concentraciones progresivamente mayores de al menos un estimulante seleccionado.

45 La Patente WO 98/24420 describe un dispositivo de aerosol con un producto activo y un propulsor. El dispositivo se puede utilizar, por ejemplo, para administración sublingual. Se menciona la nicotina como producto activo en una larga lista de fármacos. No hay ejemplos, sin embargo sobre formulaciones de nicotina.

50 La Patente estadounidense 5.721.257 describe un método para tratar un estado que responde a terapia de nicotina que comprende un primer tratamiento con nicotina administrada transdérmicamente y un segundo tratamiento con nicotina administrada transmucosalmente. Se establece que la administración transmucosal se puede llevar a cabo por vía aerosol a las membranas nasales. No se describe la administración a la cavidad oral.

55 La Patente WO 97/38663 describe una pulverización en aerosol bucal utilizando un disolvente no polar. La nicotina se menciona como un compuesto activo útil en esta pulverización.

La Patente estadounidense 5.955.098 describe asimismo una pulverización bucal no polar donde la nicotina puede ser un principio activo.

60 Ninguna de las pulverizaciones bucales conocidas comprende un agente tampón.

Técnicas anteriores y sus problemas

65 Los medios y métodos de los epígrafes anteriores no satisfacen el deseo irreprimible de tabaco que experimentan algunos usuarios. Especialmente estos medios y métodos no proporcionan generalmente una absorción suficientemente rápida de nicotina sin efectos adversos.

Esto significa que ninguno de los medios y métodos conocidos hasta ahora llena satisfactoriamente las siguientes directrices NRT de Russell y col.

- 5 I: Un suministro rápido o "choque" de nicotina suficientemente rápido para dar efectos de nicotina subjetivos positivos en contraste con los actuales chicles o apósitos de nicotina conducirán a un alivio más rápido del deseo irreprimible
 II: el alivio más rápido del deseo dará un mejor control de este deseo, y
 III: un mejor control del deseo dará por resultado proporciones globales más altas de abandono del tabaco.

10 Para lo anterior véase Russell, M.A.H., Stapleton, J.A. y Feyerabend C. El choque de nicotina por cigarrillo como factor de control de regulación de la ingesta por fumadores; En: Clark y col. (Editores) "Efectos de nicotina en los sistemas biológicos" II, *Advances in Pharmacological Sciences*, Birkhauser Verlag, Basilea (1995) 233-238.

15 A la luz de los problemas antes mencionados queda claro que existe una fuerte necesidad e interés en desarrollar medios y métodos para la administración de nicotina para proporcionar una satisfacción rápida a una persona que tiene deseo irreprimible de nicotina o para proporcionar la sensación de la satisfacción de fumar sin fumar, con lo que se pueden evitar al mismo tiempo los problemas asociados con los medios y métodos de la técnica anterior. La presente invención está dirigida a esta necesidad e interés.

20 **Compendio de la invención**

En vista de las desventajas anteriores conocidas en la técnica cuando se prueba a administrar nicotina a un sujeto de manera que se obtenga una rápida absorción transmucosal de nicotina en la cavidad oral del sujeto, la presente invención proporciona un producto nuevo y mejorado, sistemas y métodos para obtener una rápida absorción transmucosal de nicotina en la cavidad oral del sujeto.

30 Los objetivos de la presente invención son el de proporcionar un producto eficaz y efectivo, así como métodos y sistemas para una rápida absorción de nicotina en un sujeto para evitar las desventajas de los productos y métodos previamente conocidos. La presente invención llena satisfactoriamente también las anteriores directrices de Russell y col.

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica para su uso en el tratamiento de adicción al tabaco o nicotina según se define en las reivindicaciones adjuntas.

35 Por tanto, la invención divulgada proporciona un método para liberar nicotina en un sujeto que comprende administrar a un sujeto, una formulación farmacéutica líquida de la invención en la cavidad oral del sujeto y dejar que la nicotina se absorba en la circulación sistémica del sujeto, esencialmente mediante una absorción bucal rápida de nicotina, así como un método para fabricar dicha formulación farmacéutica líquida.

40 La presente divulgación también proporciona un método para obtener una reducción en la urgencia de fumar o usar un material que contiene tabaco y/o para proporcionar una sensación rápida de satisfacción de fumar sin fumar, que comprende las etapas de reemplazar, al menos parcialmente, que material que contiene tabaco por dicha formulación farmacéutica líquida de la invención, administrando a un sujeto la formulación farmacéutica líquida en la cavidad oral del sujeto y dejando que la nicotina se absorba sistémicamente por el sujeto, esencialmente por absorción bucal de nicotina.

45 Además, la presente divulgación proporciona un sistema para el suministro de nicotina a un sujeto, que comprende la citada formulación farmacéutica líquida y al menos otro medio para obtener la reducción de la urgencia de fumar o uso del tabaco así como un sistema para obtener la reducción de la urgencia de fumar u otra forma del uso de tabaco y/o para proporcionar una sensación de satisfacción de fumar sin fumar, que comprende una formulación farmacéutica líquida como se ha señalado antes y al menos otro método para obtener la reducción de la urgencia de fumar u otra forma de uso del tabaco. El citado sistema puede ser un sistema donde al menos se selecciona otro método del grupo que consiste en la administración a través de chicles, pulverizaciones nasales, parches transdérmicos, dispositivos de inhalación, pastillas, tabletas y métodos parenterales, métodos subcutáneos, métodos intravenosos, métodos rectales, métodos vaginales y métodos transdérmicos, u otro uso del tabaco.

50 La presente invención proporciona un uso conveniente, discreto y flexible, en comparación con otros medios para suministro transmucosal de nicotina, por ejemplo chicle, pastillas y tabletas. No es necesario mascar o succionar. Además, y en contraste con otras formas de dosificación transmucosales, la formulación farmacéutica líquida de la presente invención proporciona nicotina en una forma que es directamente absorbible bucalmente por el sujeto. Las formulaciones conocidas para administración nasal de nicotina son inconvenientes - efectos secundarios que incluyen destilación por la nariz, irritación nasal e irritación de los ojos. La nicotina en forma de chicle, pastillas o tabletas necesitan pasar por una fase de transformación que supone, por ejemplo, masticación, disgregación, fundido y/o disolución, antes de quedar en forma directamente absorbible. Un parche de nicotina proporciona una administración discreta pero no proporciona una absorción rápida de la nicotina.

Un producto de acuerdo con la presente invención se alcaliza tamponando de tal manera que después de la administración de la formulación farmacéutica líquida, el pH del líquido de la cavidad oral se aumente unas 0,3 - 4 unidades de pH, o preferiblemente se aumentó en 0,5 - 2,5 unidades de pH.

- 5 El uso del citado producto según la presente invención suministra nicotina a un sujeto de manera rápida y proporciona también la obtención de una rápida y/o sostenida y/o completa reducción de la urgencia de fumar o usar tabaco y/o proporciona una sensación de satisfacción de fumar sin fumar parecida a la sensación de satisfacción de fumar obtenida después de fumar o de usar el tabaco regularmente.

10 Leyendas de las figuras

La Figura 1 es un diagrama que muestra varias concentraciones de nivel de nicotina en plasma de sangre venosa después de la administración de nicotina por dos vías diferentes. Por cada una de estas dos vías se administró una dosis unidad a tiempo cero. No se administraron más dosis. En el ensayo tomaron parte 50 personas todos usuarios de nicotina. La "pulverización" representa 200 µl de una formulación farmacéutica líquida según el siguiente Ejemplo 4 que se pulverizó bajo la lengua. Esta dosis unidad comprendía 3,5 mg de nicotina medida como base libre. "Microtab" representa una tableta de Microtab Nicorette® que comprende 4 mg de nicotina medida como base libre. Microtab Nicorette® es farmacológicamente equivalente a Nicorette® Gum. La "Pulverización" comprende un agente tampón. La "Microtab" no comprende agente tampón. Con la "Pulverización", la formulación farmacéutica líquida se mantiene en la boca durante un minuto antes de ingerirla. Con la "Microtab" la tableta se mantiene bajo la lengua hasta disolverse. Cada símbolo sobre el respectivo gráfico representa una medida de nicotina en plasma de sangre venosa.

La Figura 2 muestra concentraciones medias en plasma después de administración sublingual de tres formulaciones farmacéuticas líquidas con pH 6, 7 y 8,5 respectivamente. Para cada formulación se pulverizaron 200 µl bajo la lengua a tiempo cero. Para cada una de las tres formulaciones citadas, la concentración de nicotina fue de 10 mg/ml, es decir, cada dosis de pulverización de 200 µl pulverizada bajo la lengua como antes contenía 2 mg de nicotina calculada como base libre. La formulación con pH 8,5 era una formulación según el siguiente Ejemplo 1. La formulación con pH 7 y pH 6 eran formulaciones según el siguiente Ejemplo 2 y el Ejemplo 3, respectivamente.

La Figura 3 compara los diversos perfiles de nicotina en plasma de sangre venosa, en función del tiempo, de una dosis sola de la Nicorette® Gum actual, concentración extra (4 mg) con el correspondiente perfil en plasma cuando se fuma un cigarrillo "light" (bajo en nicotina). Un objetivo de la presente invención es obtener una formulación de nicotina bucal que proporcione un perfil de pK más cercano al perfil de pK para un cigarrillo que la proporcionada utilizando formulaciones de nicotina bucal actualmente conocidas.

La Figura 4 muestra los valores de calificación medios de 52 voluntarios fumadores en un estudio al azar abierto de la "urgencia de fumar" (deseo irreprimible) estimada y registrada en una escala análoga visual (VAS) como función del tiempo cuando se utilizan las mismas formulaciones que en la Figura 1. Las puntuaciones del deseo irreprimible se registraron directamente después de fumar un cigarrillo y durante la abstinencia de 7 horas antes de la administración de productos de nicotina. Las puntuaciones se registraron luego con más frecuencia durante 1 hora tras la administración. En este estudio se hizo también el seguimiento del ritmo cardiaco. Esta Figura muestra claramente que la presente invención proporciona una reducción mucho más rápida de la calificación de la urgencia de fumar que las formulaciones bucales de nicotina actuales. Por ejemplo, aproximadamente 2 minutos después de la administración de una formulación según la presente invención la calificación del deseo irreprimible se reduce en un 50 %. Con Microtab Nicorette® se obtiene un descenso del 50 % de la calificación del deseo solamente más de 10 minutos después de la administración.

Descripción detallada de la invención

50 Definiciones

La significación del término "tabaco", "material que contiene tabaco" y similar se entiende aquí como aquel material para cualquier tipo de uso del tabaco que incluye fumar, inspirar o mascar, para lo que se utiliza, entre otros, un cigarrillo, un cigarro puro, tabaco de pipa, tabaco para aspirar o chicle.

La expresión "reducción rápida de la urgencia de fumar o usar tabaco" se entiende aquí como una preparación inicial del sujeto para conseguir una reducción de la urgencia de fumar o usar tabaco.

El término "transitorio" se entiende que pertenece a un cambio no permanente de un estado biológico y/o fisiológico de manera que después de un cierto período de tiempo el citado estado volverá a su valor o su comportamiento anterior al citado cambio.

Los términos "bucal" o "bucalmente" se entienden aquí como pertenecientes a todo o parte del tejido blando que forra la cavidad oral.

El término "líquido de la cavidad oral" se entiende aquí como la saliva o la saliva mezclada con una cantidad de

formulación farmacéutica líquida.

- 5 El término "incidencia de administración" se entiende aquí como la administración de una o más dosis singulares de la formulación farmacéutica líquida dentro del mismo marco de tiempo, dependiendo dicho marco de tiempo de las necesidades del sujeto que recibe la administración, extendiéndose el citado marco de tiempo desde unos cuantos segundos a alrededor de diez minutos.

Agente de tamponado

- 10 La absorción de nicotina desde la cavidad oral a la circulación sistémica depende del pH de la saliva y del pKa de nicotina, que es de aproximadamente 7,8. Suponiendo un pH de la saliva de 6,8 solamente aproximadamente 10 % de la nicotina de la saliva estará en la forma de base libre. Según esto, para promover la absorción de nicotina en una forma de base libre, que es la forma predominantemente absorbida a través de la mucosa, debe incrementarse el pH de la saliva. A un pH de 8,8 aproximadamente el 90 % de la nicotina en la saliva estará entonces en forma de base libre.

La formulación farmacéutica líquida para su uso de acuerdo con la invención es una formulación líquida alcalina tamponada. Esto puede conseguirse incluyendo sustancias tamponantes fisiológicamente aceptables.

- 20 Por tamponado, con lo que se incrementa el pH de la saliva, se cambia la absorción de la nicotina, por ejemplo se incrementa en comparación con la absorción de nicotina cuando la formulación no está tamponada. Además, dado que la absorción transmucosal de nicotina en la cavidad oral, según la invención, es más rápida que la nicotina que no está tamponada, menos nicotina se ingerirá y alcanzará el tracto gastrointestinal. (GI). La nicotina que alcanza el tracto gastro-intestinal quedará sometida a metabolismo de primer paso, lo que reduce la cantidad total de nicotina intacta absorbida adicionalmente reduciéndose la proporción de absorción de nicotina. Esto significa que la cinética de absorción de nicotina que no es co-administrada con un agente tampón según la invención será generalmente más lenta y la biodisponibilidad será generalmente más baja que cuando se administra con un agente tampón.

- 30 Para el tamponado se pueden emplear uno o más agentes tampón seleccionados del grupo que consiste en carbonatos que incluyen bicarbonatos y sesquicarbonatos, glicinato, fosfato, glicerofosfato o citrato de metal alcalino, tal como potasio o sodio, o amonio, y mezclas de los mismos.

Otros modos de realización pueden utilizar citrato trisódico o tripotásico, y mezclas de ellos.

- 35 Aún otros modos de realización pueden comprender diferentes sistemas fosfato, tales como fosfato trisódico, hidrogenofosfato disódico, y fosfato tripotásico, hidrogenofosfato dipotásico e hidróxido de calcio, glicinato de sodio y mezclas de ellos.

Los agentes tampón preferidos son los carbonatos, glicinatos y fosfatos de metal alcalino.

- 40 La cantidad de agente o agentes tampón en la formulación farmacéutica líquida es preferiblemente suficiente en los modos de realización específicos para elevar el pH de la saliva a aproximadamente 7, y para mantener el pH de la saliva de la cavidad oral por encima de 7, por ejemplo 7-11. Expresado de otra forma, al administrarla a un sujeto el pH del líquido de la cavidad oral del sujeto aumente transitoriamente en aproximadamente 0,3-4 unidades del pH, preferiblemente en aproximadamente 0,5-2,5 unidades del pH. La cantidad de agente(s) tampón requerida para alcanzar tal incremento del pH se calcula fácilmente por una persona experta en la técnica.

El principio activo

- 50 Según la invención, el producto de la formulación farmacéutica líquida comprende nicotina en forma de la base libre para proporcionar una absorción transmucosal rápida de la nicotina en la cavidad oral de un sujeto de manera que se obtenga una reducción de la urgencia de fumar y/o usar tabaco, y/o un "rápido choque" de nicotina y/o una "afluencia de nicotina". Con ello puede alcanzarse también un nivel de mantenimiento sistémico de nicotina.

- 55 La forma de nicotina facilita la subsiguiente absorción de la nicotina desde la saliva de la cavidad oral a la circulación sistémica del sujeto.

- 60 Según la invención, la absorción de nicotina a través de cualquier tejido o mucosa en la cavidad oral mejora en relación con la absorción obtenida por una formulación farmacéutica líquida que contiene nicotina debido a los agentes tampón alcalinizantes.

La nicotina puede actuar como un estimulante, por ejemplo para obtener una rápida reducción de la urgencia de fumar o utilizar tabaco.

65

Cantidad de nicotina en la formulación farmacéutica líquida

La nicotina en las formulaciones líquidas farmacéuticas alcalinas según la invención está formulada para proporcionar al sujeto una dosis para conseguir un efecto. El efecto puede ser el de proporcionar una sensación de satisfacción de fumar sin fumar. Otro efecto de la nicotina administrada puede ser una reducción de la urgencia de fumar o uso de tabaco.

El efecto puede ser también una combinación de reducción de dicha urgencia y proporcionar una sensación de satisfacción de fumar sin fumar. La cantidad de nicotina será la suficiente para proporcionar tal efecto en un sujeto. La cantidad, por supuesto, puede variar de persona a persona.

Según la invención, modos de realización de la formulación farmacéutica líquida comprenden nicotina en concentraciones tales que la cantidad de nicotina suministrada a cada incidencia de administración es de aproximadamente 0,05-10 mg calculada como forma de base libre nicotina, preferiblemente aproximadamente 0,25-6 mg y lo más preferiblemente aproximadamente 0,5-4 mg.

Liberación y absorción de nicotina

Las formas farmacéuticas de administración que existen actualmente para la administración oral de nicotina proporcionan normalmente una lenta liberación y lenta absorción de nicotina comparadas con la acción de fumar. La lenta absorción de nicotina proporciona un t_{max} , es decir el punto de tiempo en el que la nicotina tiene el nivel máximo medido en el plasma de sangre venosa después de una dosis única, a aproximadamente 30-45 minutos después de la administración.

El punto de tiempo para alcanzar la sensación de satisfacción o reducción de la urgencia de fumar o uso del tabaco después de la administración es individual pero en las formas farmacéuticas existentes para la administración de nicotina, se alcanza al cabo de aproximadamente 30 minutos cuando se contempla como coincidente con t_{max} . Según la presente invención, tal sensación de satisfacción se puede alcanzar después de un período de tiempo más corto debido a una rápida absorción transmucosal en la cavidad oral debido al tamponado y debido a la ausencia de etapas que limitan la velocidad, tales como la fusión de las tabletas o pastillas, disgregación y disolución de tabletas o pastillas y masticación de chicle, seguido de disolución del fármaco.

La fase líquida

La fase líquida de la presente formulación farmacéutica líquida puede comprender agua. La fase líquida puede comprender también un alcohol tal como etanol, glicerina, propilenglicol y polietilenglicol, o mezclas de ellos. Puede comprender también uno o más lípidos. Además puede comprender mezclas de los ingredientes anteriores.

Otros aditivos para la formulación farmacéutica líquida

Se pueden añadir otros aditivos opcionales a la formulación farmacéutica líquida.

Los aditivos opcionales comprenden uno o más aditivos estabilizantes, tales como los seleccionados del grupo consistente en antioxidantes que incluyen vitamina E, es decir, tocoferoles, vitamina C, es decir, ácido ascórbico y sus sales, piro-sulfito de sodio, butilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado, y conservantes que incluyen parabenos, cloruro de benzalconio, clorbutanol, alcohol bencílico, alcohol beta-feniletílico, cloruro de cetilpiridinio y agentes quelantes tales como EDTA, y galatos tales como galato de propilo.

Otros aditivos opcionales comprenden uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en:

- potenciadores tales como ozono;
- vitaminas, tales como vitamina C y E;
- minerales, tales como fluoruro, especialmente fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, y fluoruro estannoso,
- desodorantes tales como zinc y ciclodextrinas;
- propulsores, tales como 1,1,2,2-tetrafluoroetano (HFC-134a), que está opcionalmente licuado, y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFC-227), que está opcionalmente licuado;
- edulcorantes que incluyen uno o más agentes edulcorantes sintéticos y/o azúcares naturales tales como los seleccionados de los grupos consistentes en edulcorantes artificiales, por ejemplo sacarina y sus sales sódica y cálcica, aspartamo, acesulfamo y su sal de potasio, taumatina y glicirrizina,
- alcoholes polihidroxílicos tales como sorbita, xilita, manita y glicerina;
- monosacáridos que incluyen glucosa, (llamada también dextrosa), fructosa (llamada también levulosa) y galactosa;
- disacáridos que incluyen sacarosa (llamada también sucrosa), lactosa (llamada también azúcar de leche) y maltosa (llamada también azúcar de malta), mezclas de azúcares que incluyen jarabe de glucosa líquido, por ejemplo hidrolizados de almidón que contienen una mezcla de principalmente dextrosa, maltosa, dextrinas y

agua, jarabe de azúcar invertido por ejemplo sacarosa invertida por invertasa que contiene mezcla de dextrosa, levulosa y agua, jarabes de alto contenido en azúcar, tales como triaca, miel y extracto de malta, y mezclas de ellos;

- 5 - agentes saborizantes y/o aromatizantes tales como los seleccionados del grupo que consiste en aceites esenciales, obtenidos por destilación, extracción con disolvente o exprimiendo en frío flores frescas o desecadas, capullos, hojas, tallos, frutos, semillas, piel, corteza, o raíz, por ejemplo, aceite de menta piperita, menta, eucaliptus, pirola, niaulí,
- clavo, cardamomo, canela, almendra amarga, coriandro, alcaravea, jengibre, enebro, naranja, naranja amarga, limón, toronja, mandarina, bergamota, tomillo, hinojo y romero;
- 10 - sabores y agentes aromáticos naturales que incluyen o bien soluciones diluidas de aceites esenciales o concentrados de componentes de sabor de origen natural de, por ejemplo, frutas, bayas, nueces, especias, menta, tabaco,, cacao, café, té, vainilla, regaliz, caramelo, tofe, miel, vino, licores, y cervezas.
- sabores y agentes aromáticos sintéticos que consisten en mezclas de productos químicos que comprenden hidrocarburos, alcoholes, aldehídos, ésteres, cetonas, éteres y óxidos mezclados para equipararlos a los
- 15 - sabores naturales de por ejemplo frutas, bayas, nueces, especias, menta, tabaco, cacao, café, té, vainilla, regaliz, caramelo, tofe, miel, vino, licores, o cervezas
- y mezclas de ellos.

Agentes tensioactivos

- 20 Uno o más de los compuestos de la formulación farmacéutica líquida puede disolverse en uno o más agentes tensioactivos y/o emulsionantes, tales como agentes tensioactivos no iónicos, catiónicos, aniónicos o zwitteriónicos que incluyen polímeros anfífilos, copolímeros de bloques o mezclas de ellos.
- 25 Específicamente, se puede disolver uno o más de los compuestos de la formulación farmacéutica líquida en uno o más agentes tensioactivos seleccionados entre agentes tensioactivos no-iónicos que incluyen poloxámeros, por ejemplo
 - copolímeros de bloques de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno), éteres polioxietilén alquílicos, derivados polioxietilénicos de aceite de ricino, ésteres de ácido graso y polioxietilén sorbitán, mono- y diglicéridos y
 - 30 ésteres de los mismos, estearatos de polioxietileno, ésteres de poliglicerina de ácidos grasos (incluyendo ácido poliglicerol-poliricinoleico (PGPR) y ésteres de ácido graso y sorbitán.
 - agentes; tensioactivos catiónicos que incluyen compuestos de amonio, secundario, cuaternario y terciario y fosfolípidos catiónicos,
 - agentes tensioactivos aniónicos que incluyen sales de ácido graso, lactilatos, especialmente es- tearoil lactilato de sodio y/o de calcio, sulfatos de alquilo, sulfonatos de alquilo, latanol y fosfolípidos aniónicos, tales como
 - 35 fosfatidilserina;
 - agentes tensioactivos zwitteriónicos que incluyen fosfolípidos zwitteriónicos, tales como fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina,
 - o mezclas de ellos,
 - 40 - preferiblemente, los agentes tensioactivos o sus mezclas son no iónicos.

Método para suministro de nicotina en cualquier forma a un sujeto

- 45 Según la divulgación, el método para suministrar nicotina a un sujeto comprende las etapas de
 - a) administrar a un sujeto un producto de formulación farmacéutica líquida que contiene nicotina según la invención a la cavidad oral del sujeto, y
 - b) dejar que la nicotina de la formulación farmacéutica líquida se mezcle con la saliva de la cavidad oral y se absorba en el plasma de la sangre del sujeto esencialmente por absorción bucal.

- 50 Un modo de realización da por resultado un t_{max} de nicotina en la sangre venosa del sujeto al cabo de 3-30 minutos.
- Otro modo de realización da por resultado un t_{max} de nicotina en sangre venosa del sujeto al cabo de aproximadamente 3-20 minutos.
- 55 Aún en otro modo de realización, la citada nicotina es absorbida resultando un t_{max} de nicotina en la sangre venosa del sujeto al cabo de 3-15 minutos.

Método para obtener una reducción de la urgencia de fumar o uso del tabaco

- 60 Un método para obtener la reducción de la urgencia de fumar o uso de material que contiene tabaco y/o para proporcionar una sensación de satisfacción de fumar sin fumar según la divulgación comprende las etapas de
 - a) reemplazar, al menos parcialmente, el material que contiene tabaco con una formulación farmacéutica líquida según se reivindica,
 - 65 b) administrar a un sujeto una formulación farmacéutica líquida que contiene nicotina según se reivindica, a la

cavidad oral del sujeto; y
 c) dejar que la nicotina de la formulación farmacéutica líquida sea absorbida por el sujeto esencialmente por absorción bucal.

5 La administración a la cavidad oral tiene lugar por pulverización, empleo de cuentagotas o pipeta, preferiblemente por pulverización, bajo la lengua. La administración va dirigida a la cavidad oral y no, por ejemplo a los pulmones o al tracto respiratorio.

10 En un modo de realización de la invención la nicotina tiene un W de nicotina en sangre venosa del sujeto al cabo de 3-30 minutos.

En otro modo de realización, la citada nicotina da un W de nicotina en sangre venosa del sujeto al cabo de aproximadamente 3-20 minutos.

15 Aún en otro modo de realización la citada nicotina da un W de nicotina en sangre venosa del sujeto al cabo de aproximadamente 3-15 minutos.

20 En aún otro más de los modos de realización del método para suministro de nicotina a un sujeto puede comprender las etapas de combinar al menos otro método para obtener la reducción de la urgencia de fumar o uso del tabaco.

La formulación farmacéutica líquida puede utilizarse para obtener una reducción rápida y/o sostenida y/o completa de la urgencia de fumar o usar tabaco y/o proporcionar la sensación de satisfacción de fumar sin fumar como se discute más después.

25 El alivio rápido proporciona al sujeto una sensación de rápida satisfacción de fumar sin fumar.

Un modo de realización reduce la urgencia de fumar o el uso de tabaco por alcance de un W de nicotina en sangre venosa del sujeto al cabo de 3-30 minutos utilizando una formulación farmacéutica líquida según la invención.

30 Un modo de realización adicional reduce la urgencia de fumar o usar tabaco, alcanzando un t_{max} de nicotina en sangre venosa del sujeto después de aproximadamente 3 - 20 minutos, mediante el uso de una formulación farmacéutica líquida de acuerdo con la invención.

35 Otro modo de realización adicional más reduce la urgencia de fumar o usar tabaco, alcanzando un t_{max} de nicotina en sangre venosa del sujeto después de aproximadamente 3 - 15 minutos, mediante el uso de una formulación farmacéutica líquida de acuerdo con la invención.

Cese de la urgencia de fumar o usar tabaco

40 Para algunos de los usuarios puede ser una meta terminar por completo con el uso de nicotina, debido a diversas razones, por ejemplo, la salud, razones económicas, sociales o de comportamiento. Esa meta se puede alcanzar por ir reduciendo de forma gradual la cantidad suministrada de nicotina en cualquier forma a lo largo del tiempo. En modos de realización de la invención específicos, el método descrito anteriormente para obtener alivio del deseo irreprimito puede comprender además las etapas de reducir gradualmente la cantidad de nicotina en la formulación farmacéutica líquida a lo largo del tiempo, y/o las etapas de reducción de las etapas de incidencia de la administración de la formulación farmacéutica líquida gradualmente a lo largo del tiempo, y/o las etapas de reducción del tamaño de la dosis de la formulación farmacéutica líquida gradualmente a lo largo del tiempo, de manera que se alcance un alivio del deseo de tabaco y/o conseguir la sensación de la satisfacción de fumar. Este método da por resultado un proceso de desistimiento gradual en el tiempo.

50 Diferentes tipos de fumadores alcanzan la sensación de un deseo reducido a diferentes niveles de nicotina en plasma. Esto puede afectar, naturalmente, a tipos de individuos de programas para administrar una formulación farmacéutica líquida según la invención. Diferentes tipos de fumadores incluyen, por ejemplo, los que buscan un máximo, o fumadores que desean un nivel en plasma de nicotina constantemente por encima del nivel por debajo del cual tienen lugar síntomas de abandono.

55 Una estrategia puede ser rebajar la frecuencia de administración de la formulación farmacéutica líquida. Otro modo de realización incluye la variación de la dosis de nicotina en la citada formulación farmacéutica líquida así como la combinación de estos dos modos de realización.

Sistemas de suministro de nicotina y obtención del alivio del deseo irreprimito

60 Según la invención, hay un sistema de suministrar nicotina a un sujeto. Tal sistema comprende una formulación farmacéutica líquida según la invención y al menos otros medios para obtener la reducción de la urgencia de fumar.

65 Otro sistema según la invención puede ser un sistema para obtener la reducción de la urgencia de fumar o uso del

5 tabaco y/o para proporcionar una sensación de satisfacción de fumar sin fumar. Este sistema comprende una formulación farmacéutica líquida según la invención y al menos otro método para obtener la reducción de la urgencia de fumar o uso del tabaco. Otros métodos pueden consistir en un método concomitante o concurrente seleccionado del grupo que consiste en la administración, a través de chicle, pulverizaciones nasales, parches transdérmicos, dispositivos de inhalación, pastillas, tabletas, y métodos parenterales, métodos subcutáneos, métodos intravenosos, métodos rectales, métodos vaginales y métodos transmucosales; o uso de tabaco.

En un modo de realización específico el al menos otro método comprende la administración de nicotina.

10 Utilización de la formulación farmacéutica líquida

La utilización de la formulación farmacéutica líquida según la invención es para obtener una reducción rápida y/o completa de la urgencia de fumar y usar tabaco o para proporcionar una sensación de fumar sin fumar, como se ha descrito antes.

15 La dosis de nicotina se elige para dar al sujeto una percepción sensorial individual y satisfacción con un efecto de nicotina. El uso de esta formulación farmacéutica líquida puede ser también un uso solo según la invención o una combinación con otros medios o métodos conocidos en el campo de las drogas. Específicamente, la presente invención se puede utilizar en combinación con otros medios como los descritos antes en los párrafos anteriores.

20 La utilización puede dar una rápida reducción de la urgencia de fumar o usar tabaco al alcanzar un W de nicotina en la sangre venosa al cabo de 3-20 minutos.

25 En un modo de realización específico, la utilización de una formulación farmacéutica líquida según la invención reducirá la urgencia de fumar o usar tabaco por alcanzar un t_{max} de nicotina en sangre venosa del sujeto al cabo de aproximadamente 3-15 minutos.

30 De acuerdo con la invención, una utilización de la formulación farmacéutica líquida según la invención es la de suministrar nicotina a un sujeto.

En un modo de realización, el suministro de nicotina da por resultado un t_{max} de nicotina en sangre venosa del sujeto al cabo de 3-30 minutos.

35 En otro modo de realización, el suministro de nicotina da por resultado un t_{max} de nicotina en sangre venosa del sujeto al cabo de 3-20 minutos.

En aún otro modo de realización el suministro de nicotina da por resultado un t_{max} de nicotina en sangre venosa del sujeto al cabo de 3-15 minutos.

40 Como se deduce fácilmente de las figuras, por ejemplo, Figura 4, cuanto más corto es el t_{max} más rápido es el alivio del deseo, es decir, la urgencia de fumar.

Ejemplos de modos de realización y manufactura de formulaciones farmacéuticas líquidas

45 Los ejemplos que se dan a continuación no son limitativos y son solo ilustrativos de la presente invención. Se pueden llevar a cabo alternativas y variaciones de los ejemplos dados a continuación dentro del marco de la presente invención, definida en las reivindicaciones adjuntas, por cualquier especialista en la técnica. Los ingredientes de los ejemplos que se dan a continuación se pueden intercambiar por ingredientes equivalentes, preferiblemente por los anteriores. Las formulaciones según los Ejemplos 2 y 3 se han hecho con propósitos comparativos como se ve en la Figura 2.

Ejemplo 1

55 Obtención de una formulación de 1000 ml con 10 mg de nicotina por ml y un pH de alrededor de 8,5

Mezcla 1

60 A un vaso de precipitados que contenía 800 ml de agua a 90 °C, se añadieron 0,7 g de para-hidroxibenzoato de metilo, como conservante, y 0,3 g de para-hidroxibenzoato, como conservante. Los aditivos se disolvieron durante la agitación de aproximadamente 10 minutos. Se añadió entonces 10,45 g de dihidrogenofosfato de sodio, que actúa como agente tampón y 0,5 g de EDTA, como agente quelante, a la solución, que se agitó durante aproximadamente 5 minutos. Se enfrió entonces la solución a 30 °C durante la agitación.

Mezcla 2

A un vaso de precipitados que contenía 15,9 g de etanol a temperatura ambiente, como disolvente, se añadió 0,045 g de aceite de menta piperita, como agente saborizante. El líquido se mezcló durante 2 minutos.

5

Mezcla final

Se añadió la Mezcla 2, agitando al mismo tiempo, a un vaso de precipitados que contenía 150 ml de agua. Se añadieron con cuidado 10 g de nicotina (base) al vaso de precipitados. Se añadió entonces la Mezcla 1 al vaso de precipitados y se agitó durante 5 minutos. Se comprobó el pH de la mezcla final y se ajustó a aproximadamente 8,5 con hidróxido de sodio (20 %) y se ajustó el volumen con agua.

10

Ejemplo comparativo 2

15 Obtención de 1000 ml de formulación con 10 mg de nicotina/ml y un pH de aproximadamente 7,0.

Este Ejemplo 2 difiere del Ejemplo 1 solamente por el pH. La formulación del Ejemplo 2 contiene un agente tampón no alcalinizante. Esta formulación era para utilizarla como comparación en la Figura 2.

20 Mezcla 1

A un vaso de precipitados que contenía 800 ml de agua a 90 °C se añadieron 0,7 g de para-hidroxibenzoato de metilo, como conservante, y 0,3 g de para-hidroxibenzoato de propilo como conservante. Los aditivos se disolvieron con agitación de aproximadamente 10 minutos. Se añadieron entonces 10,45 g de dihidrogenofosfato de sodio, como agente tampón, y 0,5 g de EDTA, como agente quelante, a la solución, que se agitó durante aproximadamente 5 minutos. Se enfrió entonces la solución a 30 °C al mismo tiempo que se agitaba.

25

Mezcla 2

30 A un vaso de precipitados que contenía 15,9 g de etanol a temperatura ambiente, actuando como disolvente, se añadieron 0,045 g de aceite de menta piperita, actuando como agente saborizante. El líquido se mezcló durante 2 minutos.

30

Mezcla final

35 La Mezcla 2 se añadió con agitación a un vaso de precipitados que contenía 150 ml de agua. Se añadieron cuidadosamente 10 g de nicotina (base) al vaso de precipitados. T11 en la Mezcla 1 se añadió al vaso de precipitados y se agitó durante 5 minutos. El pH de la mezcla Final se comprobó y se ajustó a aproximadamente pH 7,0 con ácido clorhídrico y en volumen con agua.

35

40

Ejemplo comparativo 3

Obtención de una formulación de 1000 ml con 10 mg de nicotina/ml y aproximadamente pH 6.0.

45 Este Ejemplo 3 se diferencia del Ejemplo 1 únicamente por el pH. La formulación de acuerdo con el Ejemplo 3 contiene un agente tamponante no alcalinizante. Esta formulación fue para uso como comparación en la Figura 2.

Mezcla 1

50 A un vaso de precipitados que contenía 800 ml de agua a 90 °C se le añadieron 0,7 g de para-hidroxibenzoato de metilo, actuando como conservante, y 0,3 g de para-hidroxibenzoato de propilo, actuando como conservante. Los aditivos se disolvieron durante la agitación durante aproximadamente 10 minutos. Después, se añadieron 10,45 g de dihidrogenofosfato sódico, actuando como agente tamponante, y 0,5 g de EDTA, actuando como agente quelante, a la solución, que se agitó durante aproximadamente 5 minutos. Después, la solución se enfrió a 30 °C durante la agitación.

50

55

Mezcla 2

60 A un vaso de precipitados que contenía 15,9 g de etanol a temperatura ambiente, como disolvente, se añadió 0,045 g de aceite de menta piperita, como agente saborizante. El líquido se mezcló durante 2 minutos.

60

Mezcla final

65 Se añadió, mientras se agitaba, la Mezcla 2 a un vaso de precipitados que contenía 150 ml de agua. Se añadieron cuidadosamente 10 g de nicotina (base) al vaso de precipitados. La Mezcla 1 se añadió al vaso de precipitados y se agitó durante 5 minutos. Se comprobó el pH de la mezcla final y se ajustó a aproximadamente pH 6,0 con ácido

65

clorhídrico y se ajustó el volumen con agua.

Ejemplo 4

5 Obtención de 1000 ml de formulación con 17,5 mg de nicotina/ml y un pH de aproximadamente 9,0

Mezcla 1

10 A un vaso de precipitados que contenía 600 ml de agua a temperatura ambiente se añadieron 12,0 g de Synperonic® PE/F27, que es un poloxámero que actúa como agente tensioactivo no-iónico. El aditivo se disolvió con agitación durante aproximadamente 20 minutos. Se añadieron entonces 0,5 g de EDTA, como agente quelante, y 0,4 g de sacarina sódica, como edulcorante, al líquido, que se agitó hasta que se disolvieron todos los ingredientes. Se añadieron entonces 16,8 g de hidrogenocarbonato de sodio, que actúa como agente tampón y la solución se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente.

15

Mezcla 2

20 A un vaso de precipitados que contenía 250,0 g de etanol a temperatura ambiente, como disolvente, se añadieron 0,7 g de para-hidroxibenzoato de metilo, como agente conservante y 0,3 g de para-hidrogenobenzoato de propilo como conservante. El líquido se mezcló hasta que se disolvieron los ingredientes. Se añadieron entonces 5,0 g de aceite de menta piperita, como agente saborizante, y 1,5 g de agente aromatizante. El líquido se mezcló hasta obtenerse una solución transparente.

25

Mezcla final

Se añadió cuidadosamente la Mezcla 2 a la Mezcla 1 agitando al mismo tiempo durante aproximadamente 1 minuto. Se añadieron cuidadosamente 17,5 g de nicotina (base) y el líquido se agitó durante aproximadamente 2 minutos. Se comprobó el pH de la Mezcla final y se ajustó a aproximadamente pH 9,0 con ácido clorhídrico. La mezcla final se pasó a un matraz volumétrico de 1000 ml y se ajustó a 1000 ml de volumen con agua. Finalmente, se comprobó el pH de la solución para que quedase a aproximadamente alrededor de pH 9,0.

30

Ejemplo 5

35 Obtención de 1000 ml de formulación con 14,3 mg de nicotina/ml y un pH de aproximadamente 9,0

Mezcla 1

40 A un vaso de precipitados que con 600 ml de agua a temperatura ambiente se añadieron 20,0 g de Synperonic® PE/F27 que es un poloxámero, como agente tensioactivo no iónico. El aditivo se disolvió mientras se agitaba durante aproximadamente 20 minutos. Se añadieron entonces 2,0 g de Acesulfamo K, como edulcorante, al líquido, que se agitó hasta que se disolvieron todos los ingredientes. Se añadieron entonces 20,0 g de hidrógeno carbonato de sodio, como agente tampón, y el líquido se agitó hasta obtenerse una solución transparente.

45

Mezcla 2

A un vaso de precipitados que contenía 95,0 g de etanol a temperatura ambiente, como disolvente, se añadieron 3,5 g de aceite de menta piperita, como agente saborizante, y 1,0 g de agente aromatizante. El líquido se mezcló hasta obtenerse una solución transparente.

50

Mezcla final

La Mezcla 2 se añadió cuidadosamente a la Mezcla 1 con agitación durante aproximadamente 1 minuto. Después, se añadieron 14,3 g de nicotina (base) y el líquido se agitó durante aproximadamente 2 minutos. El pH de la mezcla Final se comprobó y se ajustó a aproximadamente pH 9.0 con ácido clorhídrico. La mezcla Final se transfirió a un matraz volumétrico de 1000 ml y se ajustó a 1000 ml de volumen con agua. Finalmente, se comprobó que el pH de la solución permanecía a aproximadamente pH 9.0.

55

La formulación de acuerdo con el Ejemplo 5 es una composición preferida.

Ejemplo 6

60 Obtención de una formulación de 1000 ml con 14,3 mg de nicotina/ml y aproximadamente pH 9,0.

Mezcla 1

65

En un vaso de precipitados que contenía 600 ml de agua a temperatura ambiente, se añadieron 20,0 g de

Synperonic® PE/F27, que es un poloxámero, actuando como agente tensioactivo no iónico. 15 El aditivo se disolvió durante la agitación durante aproximadamente 20 minutos. Después, se añadieron 0,2 g de cloruro de benzalconio, actuando como conservante, y 2,0 g de Acesulfamo K, actuando como edulcorante, al líquido, que se agitó hasta que se disolvieron todos los ingredientes. Después, se añadieron 20,0 g de hidrogenocarbonato sódico, actuando como agente tamponante, y el líquido se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente.

Mezcla 2

A un vaso de precipitados que contenía 95,0 g de etanol a temperatura ambiente, actuando como disolvente, se añadieron 3,5 g de aceite de menta piperina, actuando como agente saborizante, y 1,0 g de agente aromático. El líquido se mezcló hasta que se obtuvo una solución transparente.

Mezcla final

15 La Mezcla 2 se añadió, cuidadosamente, a la Mezcla 1 mientras se agitaba durante aproximadamente 1 minuto. Se añadieron entonces 14,3 gramos de nicotina (base) y el líquido se agitó durante aproximadamente 2 minutos. Se comprobó el pH de la Mezcla Final y se ajustó a alrededor de pH 9,0 con ácido clorhídrico. Se pasó la mezcla final a un matraz volumétrico de 1000 ml y se ajustó el volumen a 1000 ml con agua. Por último se comprobó el pH de la solución para que quedara a aproximadamente 9,0.

20 La formulación según el Ejemplo 6 es otra composición preferida.

Ejemplo comparativo 7

25 Obtención de 1000 ml de formulación con 14,3 mg de nicotina/ml y un pH de aproximadamente 9,0

Mezcla 1

A un vaso de precipitados que contiene 600 ml de agua a temperatura ambiente se añadieron 20,0 g de Synperonic® PE/F27 que es un poloxámero, que actúa como agente tensioactivo no iónico. El aditivo se disolvió mientras se agitaba durante aproximadamente 20 minutos. Se añadieron entonces 0,5 g de EDTA, como agente quelante, y 2,0 g de Acelsulfamo K como edulcorante, al líquido, que se agitó hasta que se disolvieron todos los ingredientes. Se añadieron entonces 20,0 g de hidrógeno carbonato de sodio, como agente tampón, y el líquido se agitó hasta obtenerse una solución transparente.

Mezcla 2

A un vaso de precipitados que contenía 95,0 g de etanol a temperatura ambiente, como disolvente, se añadieron 0,7 g de parahidroxibenzoato de metilo, como conservante, y 0,3 g de para-hidroxibenzoato de propilo, como conservante. El líquido se mezcló hasta que se disolvieron los ingredientes. Después se añadieron 3,5 g de aceite de menta piperita, como agente saborizante, y 1,0 g de agente aromatizante. El líquido se mezcló hasta obtenerse una solución transparente.

Mezcla final

45 La Mezcla 2 se añadió, cuidadosamente, a la Mezcla 1 mientras se agitaba durante aproximadamente 1 minuto. Se añadieron entonces aproximadamente 2 ml de hidróxido sódico (50 %) y 4 gramos de bitartrato de nicotina. El pH de la mezcla Final no se dejó que disminuyera por debajo de pH 8 durante la adición del bitartrato de nicotina. El procedimiento anterior con adición de hidróxido sódico y bitartrato de nicotina se repitió hasta que se añadieron en total 40,7 g de bitartrato de nicotina 25. El pH de la mezcla Final se ajustó a aproximadamente pH 9,0. Se pasó la mezcla final a un matraz volumétrico de 1000 ml y se ajustó el volumen a 1000 ml con la adición de agua. Por último se comprobó el pH de la solución para que quedara en aproximadamente pH 9,0.

Ejemplo comparativo 8

55 Obtención de 1000 ml de formulación y 17,5 con 17,5 mg de nicotina/ml y pH 10,94

A un vaso de precipitados que contenía 950 ml de agua a temperatura ambiente se añadieron 17,5 g de nicotina (base) mientras se agitaba durante aproximadamente 5 minutos. Se ajustó el volumen a 1000 ml por adición de agua. Por último se comprobó el pH.

Ejemplo 9

65 Obtención de 1000 ml de formulación con 17,5 mg de nicotina y pH 11,55

A un vaso de precipitados que contenía 950 ml de agua a temperatura ambiente se añadieron 35 g de carbonato de

sodio anhidro mientras se agitaba hasta disolución completa. Se añadieron entonces 17,5 g de nicotina (base) mientras se agitaba durante aproximadamente 5 minutos. El volumen se ajustó a 1000 ml por adición de agua. Por último se comprobó el pH.

5 **Ejemplo 10**

Obtención de 1000 ml de formulación con 15,65 mg de nicotina/ml y pH 11,79

10 A un vaso de precipitados que contiene 950 ml de agua a temperatura ambiente se añadieron 158 g de sal sódica de glicina mientras se agitaba hasta disolución completa. Se añadieron entonces 15,55 g de nicotina (base) mientras se agitaba durante aproximadamente 5 minutos. El volumen se ajustó a 1000 ml por adición de agua. Por último se comprobó el pH.

15 **Ejemplo 11**

Determinaciones de capacidad tampón

20 **Método.** Se valoraron 10,0 ml de las respectivas soluciones dadas a continuación con HCl 0,1 M a pH 7,0. Se determinó la cantidad de HCl 0,1 M necesaria para reducir el pH de 9,0 a 8,0.

25 **Definiciones:**

- (1) Hidrogenocarbonato de sodio (NaHCO₃) Pm: 84,0
- (2) Dodecahidrato de fosfato de sodio (Na₂HPO₄, 12H₂O) Pm: 358.1

Ingrediente/partida	DKN0293	DKN0294	DKN0295	DKN0296	DKN0290	DKN0291
Nicotina (mg/ml)			10,0		10,0	10,0
NHCO ₃ (mg/ml)	16,8		16,8	8,4		
Na ₂ HPO ₄ .12H ₂ O (mg/ml)		71,6		35,8	71,6	
Agua purificada añadida	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml
Capacidad tampón pH = 9,0- 9,0 (miliequiv/l)	26,5	9,5	50	15,8	40	29

Todas las soluciones se ajustaron a un pH de 9,0 cuando fue necesario. Un pH más alto puede causar irritación y corrosión, que puede ser dañina para los tejidos de la cavidad oral

- 16,8 mg/ml de NaHCO₃ corresponde a 0,2 M
- 71,6 mg/ml de Na₂HPO₃, 12H₂O corresponde a 0,2 M
- 8,4 mg/ml de NaHCO₃ corresponde a 0,1 M
- 35,8 mg/ml de Na₂HPO₃, 12H₂O corresponde a 0,1 M

30 La base nicotina tiene un efecto alcalinizante pero tiene una capacidad tampón demasiado débil en sí misma. La capacidad tampón de la formulación se incrementa significativa y suficientemente cuando se añade un agente tampón.

35 Los datos anteriores muestran claramente que las presentes formulaciones tienen una buena capacidad tampón que proporciona la deseada absorción rápida, transmucosal, de nicotina.

Una formulación farmacéutica líquida según la presente invención se puede administrar utilizando dispositivos adecuados que están disponibles en el mercado, por ejemplo dispositivos de pulverización.

40 **Análisis de nicotina**

El análisis de la absorción de nicotina y del efecto de la invención se puede hacer siguiendo los procedimientos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo utilizando un bioanálisis para la determinación de nicotina en el plasma de un sujeto.

45 **Efectos de la invención**

Se realizaron ensayos comparativos como se han descrito antes bajo el epígrafe Leyenda de las Figuras.

50 La Figura 1 muestra que con una formulación farmacéutica líquida según la presente invención, los diversos niveles de nicotina en plasma de sangre venosa ascienden significativamente más rápidamente que con Mivrotab[®] Nicorette. La Microtab[®] Nicorette tiene el mismo perfil farmacocinético, es decir es farmacológicamente equivalente, a, por ejemplo, el Chicle[®] Nicorette y a los demás chicles de nicotina que se encuentran hoy en el mercado. Los chicles de nicotina representan actualmente la mitad de las ventas mundiales de productos medicinales que contienen nicotina para dejar

de fumar e indicaciones similares.

La Figura 2 muestra que cuanto más alto es el pH de una formulación farmacéutica líquida según la presente invención, más rápida es la cinética de la absorción y más alta la concentración en plasma de nicotina.

5 La Figura 3 y la 4 muestran además que una formulación según la presente invención proporciona un alivio más rápido del deseo irrefrenable manifestado a través de una reducción más rápida de la urgencia de fumar comparando con las formulaciones de nicotina orales conocidas.

10 Utilización en terapia, tratamiento y manufactura

El producto de formulación farmacéutica líquida de acuerdo con la invención puede usarse en terapia. Dicha terapia puede ser el tratamiento de una de una enfermedad o indicación médica seleccionada entre el grupo que consiste en reducción en el uso del tabaco, dejar el tabaco, otro uso del tabaco, abstinencia temporal del uso del tabaco.

15 La nicotina se puede utilizar para la manufactura de una formulación farmacéutica líquida según la presente invención para el tratamiento de una enfermedad o indicación médica seleccionada del grupo que consiste en reducción en el uso del tabaco, dejar el tabaco, otro uso del tabaco, abstinencia temporal del uso del tabaco.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica para su uso en el tratamiento de la adicción al tabaco o la nicotina que comprende nicotina y está **caracterizada por que:**
- 5
- (i) la nicotina está presente en forma de una base de nicotina libre;
 - (ii) la formulación farmacéutica es una formulación líquida alcalina tamponada para administración en la cavidad oral de un sujeto por pulverizador, cuentagotas o pipeta; y por que
 - (iii) la nicotina se co-administra con un agente tamponante.
- 10
2. Una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la formulación es para administración a la cavidad oral de un sujeto mediante pulverización.
3. Una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada por que** uno o más agentes tamponantes están seleccionados entre el grupo que consiste en un carbonato, tales como mono-carbonato, bicarbonato o sesquicarbonato; glicinato, fosfato, glicerofosfato, acetato, gluconato o citrato de un metal alcalino, tal como potasio o sodio, o de amonio, y mezclas de los mismos.
- 15
4. Una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde la formulación tiene una fase líquida que comprende agua.
- 20
5. Una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en la que la fase líquida comprende un alcohol, tal como etanol, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol, o mezclas de los mismos.
- 25
6. Una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en la que la fase líquida comprende uno o más lípidos.
- 30
7. Una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en la que la fase líquida comprende agua y/o un alcohol, tal como etanol, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol, y/o uno o más lípidos o mezclas de los mismos.
- 35
8. Una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, **caracterizada por que** comprende adicionalmente uno o más agentes saborizantes y/o aromatizantes, tales como los seleccionados entre el grupo que consiste en aceites esenciales obtenidos mediante destilaciones, extracciones de disolvente o expresiones en frío de flores frescas o secas, capullos, hojas, tallos, frutos, semillas, piel, corteza o raíz, por ejemplo aceite de menta piperita, hierbabuena, eucalipto, gaulteria, niaoulí, clavo, cardamomo, canela, almendra amarga, cilantro, comino, jengibre, enebro, naranja, naranja amarga, limón, pomelo, mandarina, bergamota, tomillo, hinojo y romero;
- 40
- sabores y agentes naturales aromáticos que incluyen tanto soluciones diluidas de aceites esenciales como concentrados de componentes saborizantes con origen natural de, por ejemplo frutos, bayas, nueces, especias, mentas, tabaco, cacao, café, té, vainilla, regaliz, caramelo, tofe, miel, vino, licores y cervezas;
- 45
- sabores y agentes aromáticos sintéticos que consisten en mezclas de productos químicos que comprenden hidrocarburos, alcoholes, aldehídos, ésteres, cetonas, éteres y óxidos mezclados para equipararlos al sabor natural de, por ejemplo, frutos, bayas, nueces, especias, mentas, tabaco, cacao, café, té, vainilla, regaliz, caramelo, tofe, miel, vino, licores o cervezas; y sus mezclas.
- 50
9. Una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, **caracterizada por que** comprende además uno o más aditivos estabilizantes, tales como aquellos seleccionados entre el grupo que consiste en antioxidantes, incluyendo vitamina E, es decir, tocoferoles, vitamina C, es decir, ácido ascórbico y sus sales, piroulfito sódico, butilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado; y conservantes, incluyendo parabenos, cloruro de benzalconio, clorbutanol, alcohol bencílico, alcohol beta-feniletílico, cloruro de cetilpiridinio; y agentes quelantes, tales como EDTA; y galatos, tales como galato de propilo.
- 55
10. Una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, **caracterizada por que** comprende además uno o más aditivos seleccionados entre el grupo que consiste en:
- 60
- agentes espesantes, potenciadores, vitaminas, minerales, desodorantes, propulsores, edulcorantes, incluyendo uno o más agentes edulcorantes sintéticos y/o azúcares naturales, tales como aquellos seleccionados entre los grupos que consisten en edulcorantes artificiales, alcoholes polihídricos, disacáridos y mezclas de los mismos.
- 65
11. Una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, **caracterizada por que** uno o más de los compuestos de la formulación farmacéutica está/están disueltos en uno o más agentes tensioactivos y/o emulsionantes, tales como tensioactivos no iónicos, catiónicos, aniónicos o zwitteriónicos, incluyendo copolímeros de bloque anfífilicos, o mezclas de los mismos.
12. Una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, **caracterizada**

por que comprende base libre de nicotina, hidrogenocarbonato sódico actuando como agente tamponante, agua actuando como disolvente, etanol actuando como codisolvente, un poloxámero actuando como agente tensioactivo, EDTA actuando como agente quelante, Acesulfamo K actuando como edulcorante, opcionalmente uno o más conservantes, y opcionalmente uno o más gents saborizantes o aromatizantes.

- 5
13. Una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 -12, mediante la cual el tratamiento proporciona una reducción rápida y/o completa de la urgencia de fumar o uso de tabaco y/o para proporcionar una sensación de satisfacción de fumar sin fumar.
- 10
14. Una formulación farmacéutica líquida para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en donde la formulación comprende nicotina, a una concentración tal que la cantidad de nicotina liberada en cada incidencia de administración es 0,05 - 10 mg.
- 15
15. Una formulación farmacéutica líquida para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en la que la cantidad de nicotina liberada en cada incidencia de administración es 0,25 - 6 mg.
16. Una formulación farmacéutica líquida para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en la que la cantidad de nicotina liberada en cada incidencia de administración es 0,5 - 4 mg.







