

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 606 546**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/465** (2006.01)

**A61K 36/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2010 PCT/CZ2010/000011**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.08.2010 WO10091649**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2010 E 10721627 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2395974**

---

(54) Título: **Compuesto destinado a la absorción bucal de nicotina con el objetivo de dejar de fumar**

(30) Prioridad:

**11.02.2009 CZ 20090080  
09.12.2009 CZ 20090829**

(73) Titular/es:

**HEGLUND, A.S. (100.0%)  
Revolucni 1/655  
110 00 Praha 1 , CZ**

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

**24.03.2017**

(72) Inventor/es:

**KOSÍK, DOBROMIL y  
DITTRICH, MILAN**

(74) Agente/Representante:

**ÁLVAREZ LÓPEZ, Sonia**

**ES 2 606 546 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

Compuesto destinado a la absorción bucal de nicotina con el objetivo de dejar de fumar.

**Esfera de la técnica**

La invención tiene que ver con el compuesto, destinado a la absorción bucal de nicotina al sistema circulatorio y a la distribución al sistema nervioso central con el fin de dejar de fumar o de su sustitución en el caso, de ser las condiciones para fumar desfavorables.

**Estado actual de la técnica:**

En cuanto a los efectos nocivos del consumo de tabaco existen muchos estudios valorados estadísticamente, realizados con la asistencia de grandes grupos de fumadores y de no fumadores, apoyados y permanentemente

completados con conocimientos nuevos, adquiridos como resultado de los experimentos, realizados en los 10 modelos de sistemas biológicos. El humo del cigarrillo contiene más de 4700 sustancias químicas. En las fases de gas y alquitrán se hallan muchos radicales libres como por ejemplo alquilos, alcoxilos, peroxilos, epóxidos, peróxidos, semiquinonas, etc. (Wang M., Nicotine, Univ. Iowa, Iowa City 2001), los cuales como componentes reactivos oxígenicos originan mutaciones del ADN que conducen a las enfermedades oncológicas. (Stane K.,

15 Bermúdez E., Pryor W.A., Environ. Health Persp. 102, Suppl. 10 (1994) 173-178). De cada cigarrillo en los pulmones, además de la nicotina y del agua, se depositan 12 mg de material en forma de micropartículas (Anon., Chemical and biological studies on new cigarette prototypes that heat instead of burn tobacco. Winston-Salem, NC:RJ Reynolds Tobacco Comp., 1988). Con cada inhalación de humo de tabaco el sistema circulatorio del fumador recibe una dosis equivalente al 0,1mg de nicotina administrada por vía intravenosa. (Hoffman D et al., Am.

20 J. Health 73 (1983) 1050-1053). La dosis sistémica total de nicotina de un cigarrillo fumado se encuentra en el rango de 0,2mg a 2,9 mg de los 15 mg que contiene un cigarrillo. Al fumarse 1 cajetilla de cigarrillos al día, el fumador administra a su sistema circulatorio una dosis de 20 mg a 30 mg de nicotina (Benowitz NL et al., Clin. Pharmacol. Ther. 44 (1988) 23-28). La nicotina se absorbe muy rápido, antes de transcurrir diez segundos después de haber sido inhalado el humo, la nicotina llega al cerebro.

25 Hay muchos fundamentos para poder afirmar que la nicotina desarrolla tolerancias y hábitos después de su acción sobre los receptores dopaminérgicos (Hoffman D et al., Am. J. Health 73 (1983) 1050-1053). Queda claramente demostrado que durante el proceso de deshabituación al tabaco se trata de la deshabituación a la dependencia de nicotina es decir, se trata del tratamiento de nicotinismo. Este proceso por lo general es muy largo y complejo y relativamente, muy poco efectivo (Cummings KM, Hyland A, Ann. Rev. Pub. Health 26 (2005) 583-599).

30 Para perder el hábito de fumar se aplican productos que contienen nicotina de diversos tipos a aplicar por diferentes vías. Para que sea fácil la aplicación y suficiente la bioaccesibilidad de la nicotina, se emplea la absorción por las mucosas o a través de la piel.

Los parches transdérmicos constituyen una forma clásica de aplicación de nicotina. La nicotina actúa a largo plazo en una concentración relativamente constante. La baja eficiencia durante el proceso de deshabituación al tabaco 35 puede tener relación con la taquifilia a la nicotina como a una sustancia activa (Simis K. et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 34 (2008) 936-942).

40 El uso de gomas de mascar con nicotina cuentan en Europa con casi treinta años de tradición. Se trata de preparados que no están sujetos a la prescripción médica (Shiffman S et al., Addiction 97 (2002) 505-516). De los preparados que contienen 2mg o 4mg de nicotina, la bioaccesibilidad representa unos 50% aproximadamente (Benowitz NL, Jacob P III, Savanapridi C, Clin. Pharmacol. Ther. 41 (1987) 467-473). Los perfiles plasmáticos de una concentración de nicotina en tiempo se diferencian entre la situación mientras el fumador fuma, tomando en consideración la lentitud de absorción de la materia (Henningfield JE et al., Drug Alcohol Depend. 33 (1993) 23-29). No se recomienda tomar bebidas ácidas 15 minutos antes y después de aplicar la goma de mascar (Henningfield JE et al., JAMA 264 (1990) 1560-1564), porque las sales de nicotina que constituyen formas ionizadas, tienen 45 reducida la absorción transmucosa. Lo que resulta desventajoso al aplicar esta forma, es la sensación de ardor en la boca y en la garganta que experimenta una gran cantidad de consumidores (Henningfield JE et al., CA Cancer J. Clin. 55 (2005) 281-299). La solución del problema de fórmulas del portador con la estructura de cristales líquidos fue patentada (Pat. WO/1999/015171). Algunos productores recomiendan no masticar con mucha intensidad para no acelerar la velocidad de liberación de nicotina y para evitar su sobredosis.

50 Las pastillas con 1mg de nicotina constituyen una forma similar como las gomas de mascar. Se aplicaban preparados de un contenido de 1mg de nicotina en una dosis, la cual se diluía lentamente en la boca (Pat. US 4,967,773). Para una mayor bioaccesibilidad fue recomendado pH de 7 a 9 controlado por el amortiguador carbónico, éste preparado era lo suficientemente estable (Pat. US 6,280,761). Al aumentar pH del 7,4 al 8,5 se logró un aumento de proporción de la forma no ionizada del 30% al 80% así como, la bioaccesibilidad fue elevada

55 3,8 veces (Pat. US 6,110,495). La poca eficiencia de las pastillas fue atribuida a la baja dosis de nicotina. Por eso

en los EE.UU fue autorizada la dosis de 2mg a 4mg (Shiffman S et al., Arch. intern. Med. 162 (2002) 1267-1276). Algunos pacientes consideran como una ventaja el hecho de que las pastillas no se mastican. La liberación de nicotina es lenta, la bioaccesibilidad fue demostrada aproximadamente unos 25% mayor que en las gomas de mascar (Choi JH et al., Nicotine Tob. Res. 5 (2003) 635-644). Está patentado el compuesto farmacéutico basado en chocolate como portador, el cual tiene función de un antioxidante y corrector del sabor y del aroma en el componente amortiguador. Este compuesto está destinado a la deshabituación del tabaco, al tratamiento de la enfermedad de Parkinson, de la colitis ulcerosa, del síndrome de Tourette y también está destinado a la terapia de la obesidad (Pat. WO/2003/026656).

5 Los comprimidos sublinguales que se colocan debajo de la lengua son muy pequeños y solubles en agua. La bioaccesibilidad de la nicotina en una dosis es parecida a la bioaccesibilidad en las gomas de mascar (Molander L, Lunell E, Eur. J. Clin. Pharmacol. 56 (2001) 813-819).

10 Los aerosoles nasales constituyen otra forma de aplicación de nicotina. En los EE.UU los productos de este tipo están sujetos a la prescripción médica (Henningfield JE et al., CA Cancer J. Clin. 55 (2005) 281 ~ 299). Se aplica un 0,5mg de nicotina en 50mg de disolvente en cada fosa nasal. La nicotina se absorbe muy rápido, la 15 concentración plasmática máxima se logra en unos 11 hasta 13 minutos. Su ventaja consiste en la dosificación individual de nicotina, de conformidad con el estado de adicción del paciente NG et al., Clin. Pharmacokinet. 31 (1996) 65-80). Con mucha frecuencia, las primeras dosis del preparado provocan irritación de la mucosa nasal.

20 Los inhaladores son dispositivos, destinados a la aplicación de nicotina a los pulmones inhalando vapores. Los depósitos de soluciones contienen 10mg de nicotina, se liberan 4mg, absorbiéndose 2mg. Fue demostrado que en los pulmones se absorbe una pequeña parte de nicotina, la absorción se efectúa en la cavidad bucal (Bergstrom M et al., Clin. Pharmacol. Ther. 57 (1995) 309-317). También fue comprobado que al aplicar el inhalador Nicotrol®, la bioaccesibilidad de nicotina es aproximadamente de 50° A, a los pulmones llegan solamente unos 5% (Schneider NG et al., Addiction 91 (2006) 1293-1306). Si se llega a consumar la absorción de los pulmones al sistema 25 circulatorio, la velocidad de distribución de nicotina al cerebro es mayor que durante la aplicación intravenosa (Henningfield JE et al., Drug Alcohol. Depend. 33 (1993) 23-29). La fórmula destinada a la atomización e inhalación en forma de aerosol con sal y bases de nicotina en una solución hidrófila de un recipiente de presión dotado de un propulsor, es objeto de la WO12006/004646.

30 En el pasado fueron patentados muchos compuestos y soluciones de sustitución del humo de tabaco por el humo que no contenía productos pirolíticos nocivos y servía como un remedio para la deshabituación del tabaco US Pat. 4,340,072. Por ejemplo el cigarrillo electrónico, el cigarro puro o la pipa (Pat. EP Appl. 1618803) constituyen una nueva generación de productos de este tipo. El artículo es un inhalador de vapores de nicotina controlado en forma 35 electrónica. Su uso como un remedio para dejar de fumar está permitido en los EE.UU, en algunos países de la UE está permitido con determinadas limitaciones y en otros países está prohibido. La Organización Mundial de la salud (WHO) emitió una declaración oficial en la cual no recomienda el producto como un medio para deshacerse del hábito de fumar debido a la insuficiencia de los estudios objetados sobre su seguridad y eficiencia (Anon., Marketers of electronic cigarettes should halí unproved therapy claims. World Health Organization, 2008 — 09 — 19). En la República Checa se está vendiendo de corrido. Discutible resulta el posible impacto en la salud de los niños de vapores de nicotina inhalados en las áreas limitadas de los medios de transporte.

40 Los aerosoles bucales basados en un gas propulsor no polar cuentan con una tradición larga de uso (US Pat. 3,155,574; Pat. EP 1275374). Está descrito el compuesto de nitroglicerina disuelta en alcohol con otros componentes (Pat. US 5,370,862). El aerosol bucal basado en una solución de alcohol, de agua o de macrogol de materias activas y aditivos aromáticos haciendo hincapié en nicotina y sus sales, clemastina y hormonas esteroides con una bomba atomizadora para la aplicación a la cavidad bucal está sujeto a patentes WO/1997/038662 a EP 0 904 055 y EP 0 904 055. También está descrito el uso de la bomba con atomizador para 45 la aplicación de nicotina a la cavidad bucal (Pat. US 51186,925). También está protegida la solución de aerosol bucal con nicotina incorporada a las microesferas (Pat. US 5,939 100).

La vacunación contra la nicotina como una vía prometedora de tratamiento del nicotinismo se encuentra en la fase de pruebas clínicas (Cerny T., Recent Results Cancer Res. 166 (2005) 167-175).

50 La nicotina es una materia natural de alta eficiencia del grupo de alcaloides. Tiene un rápido inicio de acción e influye en toda una serie de funciones, entre otras en la función del corazón, de vasos sanguíneos y del cerebro. La dosis letal media LD 50 está entre los 30 y 60mg (Gosselin RE, Clinical toxicology of commercial products, VI. Ed., Williams & Wilkins, Baltimore 1988, pp 311-313). Reacciones tóxicas graves pueden presentar sobre todo los no fumadores al consumir una dosis de 4 a 8mg. Se desconoce el antídoto contra esta materia.

55 La nicotina se descompone en el aire mediante la oxidación y la descomposición se acelera por la luz. La reacción es catalizada por los aceptadores de electrones, inhibida por materias, las cuales captan los radicales. Durante la reacción de descomposición se crean ante todo N-óxidos de pirrolidinas alquilo (Suffredini HB et al., Anal. Letters 38 (2005) 1587-1599) y a menor escala también pirrolidinas (Beckwith ALJ et al., Austral. J. Chem. 36 (1983) 719-

739) . La única posibilidad de estabilización de nicotina es su adsorción a la celulosa de las algas, bacterias o de hongos (WO /2005/023227).

**Esencia de la invención**

- 5 El compuesto destinado a la absorción bucal de nicotina al sistema circulatorio y a la distribución al sistema nervioso central para dejar de fumar o su sustitución cuando existen condiciones desfavorables para fumar, de conformidad con la invención, su esencia consiste en el hecho de que contiene una solución de nicotina en forma de base de y/o de su sal con ácido orgánico de una concentración de 0,10 a 4,00% del peso, la más apropiada es de 0,20 hasta 1% del peso, luego la solución de acetilcisteina en una concentración de 0,1 hasta 40% del peso, más apropiada resulta de 5 hasta 30% del peso.
- 10 El pH de la solución está adaptado con ventaja en el rango de 6,0 a 9,5.
- Como disolvente contiene agua en la cantidad de 50 hasta 99% del peso o de su mezcla con el alcohol polihídrico como por ejemplo glicerol, glicol de propileno, manitol, xilitol, etc. de la concentración de 2 hasta 50% del peso en relación con el peso de la solución.
- 15 El compuesto contiene además, por lo menos un componente del grupo de materias que modifican percepciones de sabores en la lengua así como de materias conservantes, secuestrantes, antioxidantes, solubizantes y de materias que mejoran agentes humectantes y parámetros físicos de los compuestos aplicados como por ejemplo la viscosidad y la tensión superficial y de las materias que mejoran el estado de superficies de la cavidad bucal, es decir de la mucosa o de los dientes.
- 20 El compuesto, según la invención, está destinado a la aplicación de nicotina a la cavidad bucal en forma de aerodispersión coloidal o macro-heterogénea con un dispositivo atomizador dotado de un dosificador, cuyo volumen de cada dosis está en el rango de 50µl a 2000 µl y preferiblemente, de 150 µl hasta 500 µl.
- En una dosis de aplicación contiene 0,05 hasta 3mg, más conveniente es de 0,10 hasta 2,00mg y lo más apropiado es de 0,25 hasta 1,00 de nicotina.
- 25 El compuesto contiene nicotina y sus sales en calidad de agente activo acetilcisteina como materia que estabiliza la nicotina y aumenta su bioaccesibilidad, el agua como disolvente, materia o mezcla de materias que corren la acidez actual como componente estabilizante y también aumentan la absorción transmucosa. Como otros componentes que pueden ser aprovechados con ventaja en el compuesto, son los estabilizadores de tipo de agentes captadores de cationes de metales pesados o de materias que inhiben radicales libres, agentes que modifican las propiedades organolépticas. De conformidad con la solución técnica, a los compuestos también
- 30 pueden ser agregadas materias, las cuales mejoran los parámetros físicos de compuestos aplicados como son la viscosidad y la tensión superficial y agentes, que mejoran el estado de las superficies de la cavidad bucal, es decir de la mucosa o de los dientes.
- 35 La nicotina es un alcaloide de alta eficiencia, con buena solubilidad en agua sobre una solución alcalina fuerte. Tomando en consideración la buena tolerancia y absorción suficiente es conveniente, si el valor pH de soluciones es inferior que 9,0 y superior a 7,0. Para disminuir el valor pH de las soluciones de agua de nicotina, resulta apropiado aprovechar sus soluciones con sales de ácidos orgánicos como por ejemplo el ácido cítrico, málico, tartárico, láctico glicólico, etc. La concentración de nicotina en la solución se rige por el volumen de dosis aplicadas, pueden ser de 0,01 hasta 10,00 del peso. Las dosis de nicotina individuales aplicadas pueden estar en un rango de 0,05 mg hasta 3,00 mg, preferiblemente de 0,10 hasta 2,00 mg y los más apropiado de 0,25mg hasta 1,00mg.
- 40 El acetilcisteina es agente notablemente hidrófilo. El grupo carboxilo puede interactuar con un nitrógeno básico del ciclo de pirrolidina de la nicotina. Tiene efecto antioxidante, el grupo sulfhidrilo puede ser donante de electrones. El mismo constituye un mucolítico importante, reduce la viscosidad de soluciones defectuosas de mucoproteínas mediante la interacción con enlaces disulfídicos. La viscosidad reducida tiene que ver con la difusión más rápida de las moléculas de nicotina hacia la superficie de la barrera de la mucosa que de este modo, conduce a una absorción más rápida y a la vez más intensa de esta materia. La concentración de acetilcisteina en el compuesto de conformidad con la solución técnica está en un rango de 0,1% hasta 40% del peso, preferiblemente de 5% hasta 30% del peso y lo más apropiado desde 10% hasta 20% del peso.
- 45 El agua en el compuesto cumple la función de disolvente de cada componente. Su proporción en la solución de conformidad con la solución técnica está en el rango de 59% hasta 99% del peso, lo más apropiado es de 75% hasta 95% del peso. El agua puede contener alcohol polihídrico como son glicerol y glicol de propileno, manitol, xilitol, etc. En una concentración de 2 hasta 50% del peso en relación con el peso de la solución.
- 50 El componente que sirve para modificar la acidez actual puede ser un ácido orgánico o aminoácido el cual conforma sal parcial con la nicotina o más apropiado el sistema amortiguador de etilo, citrato, trolamina, trometamol, sistema amortiguador carbónico, etc. También resultan apropiados aminoácidos bases aislados o combinados, como el

ácido glutámico, aspártico o aminoácidos bases como lisina o arginina. Debido a la estabilidad de la nicotina resulta conveniente modificar el valor del hP de las soluciones en un rango de 6,0 hasta 9,0 a aún más apropiado de 7,0 hasta 9,0.

5 Otros componentes que pueden ser aprovechados con ventaja en el compuesto de conformidad con la invención, son aditivos conservantes. Como apropiados resultan ser ácidos y sales del ácido sórbico o benzoico. Otros agentes antimicrobianos apropiados para este fin pueden ser ésteres del ácido parahidroxibenzoico o sea parabenos, sobre todo parabeno de metilo. También son apropiados diferentes tipos de sílice como por ejemplo sílice de clavos, de tomillo, de serpol, de eucalipto o extractos de estas plantas en disolventes semi-polares. El efecto antimicrobiano también puede tener glicol de propileno o etanol, los cuales pueden ser utilizados también en calidad de agentes extractantes de materias vegetales. También resultan apropiados extractos líquidos de alcohol o de glicol de propileno de las plantas como son la Hierba de San Juan, liquen de Islanda, neem, salvia, corteza de abedul, etc.

10 15 Los secuestrantes o agentes son agentes complejantes que enlazan cationes de metales pesados con complejos estables y de este modo, inactivan sus efectos catalíticos en las reacciones de descomposición, ya que reducen su toxicidad. De estas materias que actúan de esta forma puede ser utilizado sobre todo el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y su sal de sodio.

20 25 Las materias que modifican percepciones de sabor son representadas sobre todo por los edulcorantes. Con la mayor frecuencia se utilizan diferentes tipos de azúcar y alcohol de azúcar como por ejemplo sacarosa, glucosa, fructosa, miel, etc. Apropiados resultan sobre todo agentes edulcorantes no cariogénicos como sorbitol, xilitol y glicerol. Los edulcorantes artificiales no calóricos como por ejemplo la sal de sacarina, sal de acesulfamo, aspartame, neospiridina dihidrochalcona, sucralosa, extracto de regaliz, extracto de stevia etc. constituyen un grupo importante que se presta para los fines mencionados.

30 35 La percepción de estímulos olfativos puede ser controlada o modificada mediante diferentes agentes olfativos de origen sintético o natural, autorizados para estos fines. De las materias de origen natural resultan apropiados componentes contenidos en las sílices como por ejemplo la sílice de menta, de menta verde, de anís, de hinojo, eucalipto, cilantro, de comino, canela, clavo de tomillo, de serpol, ulmaria, enebro, mejorana, de jengibre, etc.

40 45 De conformidad con la solución técnica, a los compuestos pueden ser agregados otros componentes, los cuales cambian sus parámetros físicos en el sentido positivo. La viscosidad y la tensión superficial de las soluciones de agua de las materias pueden ser reducidas al agregar etanol o glicol de propileno. Pueden ser aprovechados surfactantes como por ejemplo aceite de ricina etoxilado, aceite de ricina hidrogenado etoxilado, lecitina y sus derivados, polisorbatos o poloxámeros.

50 55 En calidad de agentes que actúan positivamente sobre el estado de superficies en la cavidad bucal puede ser utilizada toda una serie de vitaminas y minerales como es todo un complejo de vitaminas B y de sus sales, vitamina C y sus sales, ésteres y glucósidos, vitamina H, coenzima Q10, sales de zinc, cobre, selenio, magnesio, de manganeso, etc. Como agentes antiinflamatorios pueden ser utilizados por ejemplo alfa bisabolol, alantoina, extracto de hipérico, caléndula, manzanilla, etc.

60 65 Los antioxidantes son agentes que por una parte poseen efecto positivo sobre la mucosa de la cavidad bucal y por otra parte, pueden estabilizar nicotina en la solución de agua. De conformidad con la solución técnica, como parte del compuesto pueden ser materias o sus mezclas solubles en agua como por ejemplo los sulfitos, sulfitos hidrogenados y disulfitos• ácido ascórbico y sus sales, extracto de uva, extracto de semillas de pomelo, de té verde, etc.

70 75 80 85 De conformidad con la solución técnica, el compuesto está destinado a la aplicación a la cavidad bucal, sobre la superficie de la mucosa bucal, del gingival, del cielo de la boca y de la lengua con un aerosol es decir, con una dispersión coloidal del compuesto en un gas. El generador de la aerodispersión en el aire puede ser una bomba o la dispersión también puede ser realizada mediante un flujo de gas propelador del recipiente de presión. El gas propelador puede ser preferiblemente el nitrógeno u otro gas relativamente inerte desde el punto de vista químico o la mezcla de alkanos como por ejemplo butano, isobutano o propano. El tamaño de las partículas de nieblas o de aerosol dispersadas puede estar en el rango de 20nm hasta 100µm preferiblemente desde 500nm hasta 5µm. Con el objetivo de aplicación resulta conveniente que el dispositivo dosificador forme parte del generador de aerodispersión. El volumen de líquido a aplicar en dosis individuales puede estar en el rango de 50µm hasta 2000µm, preferiblemente de 150µm a 500µm. Los parámetros mencionados son indicativos solamente, no son objeto de solución técnica.

**Ejemplos de realización:**

Ejemplos 1, 2 y 3:

Componente:	Composición (% del peso)		
	Muestra nro.. 1	Muestra nro. 2	Muestra nro. 3
Nicotina	1,00	2,00	3,00
Ácido cítrico	0,95	1,55	2,10
Acetilcisteina	25,00	15,00	5,00
Ascorbil fosfato de sodio		3,00	5,00
Sorbato de potasio	0,10	0,10	0,10
Benzoato de sodio	0,10	0,10	0,10
Sucralosa	0,07	0,08	0,10
Glicerina	5,00	10,00	15,00
Grape seeda extrakt	1,50	0,75	
Perfume	0,10	0,20	0,35
Aceite de ricina hidrogenado pegilado	0,12	0,12	0,12
Hidróxido de sodio	q.s. pH 7,0 - 9,0	q.s. pH 7,0 - 9,0	q.s. pH 7,0 - 9,0
Agua	do 100,00g	do 100,00g	do 100,00g

- 5 Procedimiento de preparación: en el agua se disuelven componentes que se agregan individualmente de manera paulatina. La solución se filtra según sea necesario y se vierte en recipientes de presión, dotados de una válvula dosificadora o en recipientes cerrados provistos de una válvula dosificadora, impulsada por una bomba de accionamiento manual.

**Aprovechamiento industrial**

- 10 De conformidad con la invención, el compuesto puede ser fabricado por la industria farmacéutica. El preparado resulta apropiado para la absorción transmucosa de nicotina con el objetivo de dejar de fumar.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. El compuesto destinado a la aplicación bucal de nicotina al sistema circulatorio y a la distribución al sistema nervioso central, aplicable en forma coloidal o en forma de un dispositivo atomizador con el fin de dejar de fumar o de su sustitución en el caso de ser las condiciones para fumar desfavorables. De conformidad con la invención en referencia, el compuesto **se destaca por el hecho, de que** contiene una solución de nicotina en forma de base y/o de sus sales con un ácido orgánico en una concentración de 0,10 a 4,00% del peso, la concentración más apropiada es de 0,20 a 1,00% del peso. Además contiene materias que tienen efecto mucolítico del grupo de acetilcisteína en una concentración de 3,00 a 30,0% del peso y/o fitocomplejos que poseen efecto mucolítico, adquiridos mediante la extracción de las plantas seleccionadas del grupo *Primula veris*, *Primula elatior*, *Hedera helix*, *Eucalyptus globulus* nebo *Liquiritia glabra* en una concentración de 0,50 a 15,00% del peso de fitocomplejo con un efecto antioxidante seleccionado del grupo de flavonas, flavonoles, flavanones flavanonoles, isoflavonas, neoflavonoides, antocianidinas, pro-antociadinas y de sus oligómeros y polímeros, adquiridos mediante la extracción de las plantas *Camellia sinensis*, *Curcuma longa*, *Rosmarinus officinalis*, *Sylgium Marianum*, *Vitis vinifera*, *Ginkgo biloba*, *Euterpe oleracea*, *Vaccinium myrtillus*, *Morinda citrifolia*, *Malpighia glabra*, las cuales contienen además un retardador (amortiguador) que modifica la acidez a un rango de pH de 7,0 a 9,0.
- 10 2. De conformidad con el requisito 1, el compuesto **se destaca por el hecho, de que** en calidad de disolvente contiene agua en la cantidad de 50 a 99% del peso o su mezcla son alcohol polihídrico como por ejemplo glicerol, glicol de propileno y/o azúcar, seleccionado del grupo de manitol, xilitol, glucosa, fructosa, sacarosa en una concentración de 2 a 50% del peso.
- 15 3. De conformidad con el requisito 1 y 2, el compuesto **se destaca por el hecho, de que** contiene por lo menos un componente del grupo de materias que modifican las percepciones de sabor, de materias conservantes y secuestrantes, antioxidantes y solubilizantes que mejoran la humectancia de los agentes y mejoran los parámetros físicos de los compuestos aplicados, como por ejemplo la viscosidad y la tensión superficial y de materias que mejoran el estado de superficies de la cavidad bucal o de los dientes.
- 20 4. De acuerdo con los requisitos 1 hasta 3, el compuesto **se destaca por el hecho, de que** en una dosis a aplicar contiene de 0,10 mg a 2,00 mg siendo la cantidad más apropiada de 0,25 a 1,00 mg de nicotina.
- 25