

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 152**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2010 PCT/EP2010/057561**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2011 WO11150960**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2010 E 10724062 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2575759**

54 Título: **Formulación que comprende nicotina y una resina de intercambio catiónico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2017

73 Titular/es:
FERTIN PHARMA A/S (100.0%)
Dandyvej 19
7100 Vejle, DK

72 Inventor/es:
ANDERSEN, CARSTEN

74 Agente/Representante:
MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 610 152 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 que comprende nicotina y una resina de intercambio catiónico

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la fabricación de productos para la administración de nicotina. En particular, la presente invención se refiere a la fabricación de productos de chicles que contienen nicotina.

10 **Antecedentes**

La nicotina es un alcaloide bien conocido, altamente caracterizado que puede aislarse a partir de las hojas secadas de *Nicotiana tabacum*. Sus numerosos usos comerciales incluyen utilidades tales como un fumigante, un insecticida y similares. Es valioso terapéuticamente en el tratamiento del síndrome de abstinencia de fumar.

15 Fumar, por ejemplo, cigarrillos, pipas o puros, da como resultado la captación de nicotina por el organismo. Puesto que la nicotina es un estimulante, el fumador experimenta una sensación placentera que surge a partir de la captación de nicotina en el organismo (esta sensación placentera es adictiva). Si bien la nicotina por sí misma puede no ser particularmente dañina para el cuerpo humano, fumar puede asociarse con riesgos sanitarios no necesariamente asociados con la administración de nicotina en sí sino, por ejemplo, asociados con la inhalación de alquitrán.

20 Como resultado, se han ideado métodos sin fumar para administrar nicotina al organismo. Estos incluyen chicles que contienen nicotina, parches dérmicos impregnados con nicotina, inhaladores de nicotina y similares. Una variedad de patentes ha divulgado tales productos.

La incorporación de nicotina en su forma pura a un producto para la administración de nicotina ha resultado no ser ventajosa, porque la nicotina es relativamente volátil de modo que los productos resultantes para la administración de nicotina no son siempre adecuadamente estables, perdiendo nicotina relativamente rápido a lo largo del tiempo.

30 Un avance ha sido el desarrollo de resinas polacrilix de nicotina (NPR), en las que las moléculas de nicotina están unidas a una resina de intercambio catiónico. Usar una NPR en lugar de una base de nicotina en un producto para la administración de nicotina mejora significativamente la estabilidad del producto. También es posible una liberación adecuada. Se usan NPR, por ejemplo, en diversas composiciones de chicles que contienen nicotina.

35 La patente estadounidense n.º 6.586.449 reivindica un método para preparar una composición que contiene nicotina que tiene una tasa de liberación de nicotina de no menos del 70% a lo largo de un período de 10 minutos, comprendiendo dicho método (a) mezclar una disolución acuosa de un poliol orgánico con una resina de intercambio catiónico seleccionada del grupo que consiste en (i)- un tipo de resina metacrílica, débilmente ácida que contiene grupos funcionales carboxílicos, (ii)- un tipo de resina de poliestireno, fuertemente ácida que contiene grupos funcionales sulfónicos y (iii)- un tipo de resina de poliestireno, con acidez intermedia que contiene grupos funcionales fosfónicos, formando de ese modo una mezcla de resina de intercambio catiónico que tiene alguno de sus sitios de intercambio iónico parcialmente bloqueados con dicho poliol; (b) mezclar con dicha mezcla de la etapa (a) una disolución acuosa de nicotina para formar una mezcla de resina de intercambio catiónico recubierta con nicotina; y (c) eliminar agua de dicha mezcla para producir dicha composición de nicotina que tiene una tasa de liberación de nicotina de no menos del 70% a lo largo de un período de 10 minutos. La composición de nicotina seca resultante puede usarse presumiblemente para fabricar un producto para la administración de nicotina tal como un chicle que contiene nicotina, mezclando la composición de nicotina seca con ingredientes adicionales tales como base de goma y un edulcorante.

50 Cuando se mezcla una resina de intercambio catiónico, un poliol y nicotina, la patente estadounidense n.º 6.586.449 enseña la preparación de una suspensión acuosa como producto un intermedio y la eliminación de agua para aislar la composición de nicotina. El documento US 6.586.449 considera esencial la etapa de eliminar agua, y su discusión de la técnica anterior deja claro que su autor consideraba que cualquier sistema que contiene nicotina que comprende agua debe ser inestable.

Una desventaja del método de la técnica anterior para producir una composición que contiene nicotina es que requiere mucho tiempo como consecuencia de la etapa de eliminación de agua, que también requiere que se gaste una cantidad considerable de energía. Además, las cantidades de agua necesarias reducen la capacidad de una planta de producción dada. La cantidad de agua eliminada para producir el producto para la administración de nicotina está por encima del 90% en peso de agua añadida, y el contenido en agua del producto para la administración de nicotina tras la eliminación de agua es normalmente sólo un pequeño porcentaje en peso de la administración de nicotina. Finalmente, la NPR seca tiene tendencia a formar polvo cuando no se usa poliol.

65 La presente invención aspira a solucionar las deficiencias mencionadas anteriormente de la técnica anterior, proporcionando un método de fabricación de un producto para la administración de nicotina (tal como chicles que

contienen nicotina, grageas que contienen nicotina, pastillas que contienen nicotina, comprimidos que contienen nicotina, parches que contienen nicotina, inhaladores que contienen nicotina y aerosoles nasales que contienen nicotina), tal método es más sencillo, más rápido y/o más eficiente energéticamente que los métodos conocidos a partir de la técnica anterior.

5

Sumario de la invención

Por consiguiente, se proporciona un método de producción de un producto para la administración de nicotina, comprendiendo el método:

10

(a) preparar una primera mezcla que comprende nicotina, una resina de intercambio catiónico y agua mezclando los componentes constituyentes de la primera mezcla;

15

(b) eliminar hasta el 85% en peso del agua contenida en la primera mezcla para formar una segunda mezcla que tiene un contenido en agua de entre el 10 y el 75% en peso basándose en la mezcla; y

20

(c) combinar la segunda mezcla con componentes adicionales para producir un producto para la administración de nicotina, en el que el producto para la administración de nicotina se selecciona de chicles que contienen nicotina, grageas que contienen nicotina, pastillas que contienen nicotina, comprimidos que contienen nicotina, parches que contienen nicotina, inhaladores que contienen nicotina y aerosoles nasales que contienen nicotina.

Descripción detallada

25

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que puede proporcionarse una forma más simple y eficiente de producción de un producto para la administración de nicotina. Contrariamente a todo lo esperado, el producto para la administración de nicotina resultante según la presente invención tiene un perfil de estabilidad y de liberación aceptable a pesar del hecho de que se usa una composición de nicotina relativamente húmeda en la fabricación del producto para la administración de nicotina.

30

Una ventaja adicional de usar una composición de nicotina húmeda es que no es necesario incluir un hidrocarburo lineal o ramificado C2 a C12 que presente al menos 2 grupos hidroxilo, tal como glicerol. La inclusión de glicerol es ventajosa en el contexto de composiciones de nicotina secas porque reduce la tendencia a formar polvo de la composición de nicotina seca. Sin embargo, no se requiere la inclusión de un componente de este tipo en una composición de nicotina húmeda ya que estas no forman polvo. En una realización preferida de la presente invención, las mezclas primera y/o segunda no comprenden un hidrocarburo lineal o ramificado C2 a C12 que tiene al menos 2 grupos hidroxilo, tal como glicerol.

35

40

Se elimina hasta el 85% en peso de agua de la primera mezcla. Por tanto, se entenderá que al menos el 15% en peso del agua usada originalmente en la primera mezcla está presente en el momento en el que se fabrica el producto para la administración de nicotina. Si se usa una etapa de secado, puede eliminarse hasta el 80% en peso del agua presente en la primera mezcla, tal como el 1-75% en peso, el 1-50% en peso o el 1-10% en peso. Si se lleva a cabo secado, deben evitarse temperaturas de más de 75-80°C ya que esto puede provocar la pérdida de nicotina. Preferiblemente, la temperatura debe mantenerse por debajo de 60°C.

45

Se ha encontrado sorprendentemente que los productos para la administración de nicotina obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención tienen al menos las mismas propiedades que los obtenidos incorporando las composiciones divulgadas en el documento US 6 586 449 en un producto para la administración similar. La mezcla (i) mencionada en la reivindicación 1 de esta solicitud puede tener al menos una tasa de liberación de nicotina tan alta como las composiciones del documento US 6 586 449, es decir, al menos el 70% a lo largo de un periodo de 10 minutos cuando se determina tal como se describe en más detalle en la Monografía oficial de la USP, volumen 26, páginas 1309-1310.

50

1. Definiciones

55

En el contexto de la presente invención, el significado de "mezcla" es diferente al significado de "producto para la administración de nicotina". "Mezcla" significa un producto intermedio, mientras que "producto para la administración de nicotina" se refiere a un producto para su uso final, tal como los chicles que contienen nicotina.

60

2. El producto para la administración de nicotina

El producto para la administración de nicotina producido con el método de la presente invención es un chicle que contiene nicotina, una gragea que contiene nicotina, una pastilla que contiene nicotina, un comprimido que contiene nicotina, un parche que contiene nicotina, un inhalador que contiene nicotina o un aerosol nasal que contiene nicotina. El experto en la técnica sabe cómo formular tales productos de administración.

65

El producto para la administración de nicotina de la invención es preferiblemente un chicle. Varios de tales chicles se

describen, por ejemplo, en el documento WO 2006/000232 A1. El chicle puede comprender polioles adicionales.

Ejemplos de tales polioles son:

5 polioles C3 tales como 1,2-propanodiol (propilenglicol), 1,3-propanodiol (trimetilenglicol) y 1,2,3-propanotriol (glicerol); polioles C4 tales como eritritol; polioles C5 tales como xilitol; polioles C6 tales como sorbitol, manitol, 1,6-hexanodiol o ciclohexanohehexol (inositol); y polioles C12 tales como maltitol, jarabe de maltitol, lactitol o isomaltosa; mono y disacáridos, glucosa, jarabe de glucosa, fructosa o sacarosa.

10 Se hace referencia al documento US 3.845.217, que muestra una posible manera para producir un chicle que contiene nicotina.

3. La mezcla

15 3.1 Resina de intercambio de iones catiónicos

Cualquier resina de intercambio de iones catiónicos puede usarse, en principio, en la presente invención. Preferiblemente, se usa una resina no iónica de calidad farmacéutica. Puede emplearse la resina que es capaz de unir moléculas aniónicas en los sitios de intercambio iónico en la presente invención. Ejemplos de tales materiales catiónicos son: los que llevan un grupo ácido carboxílico, tales como un tipo de resinas débilmente ácidas que contienen grupos funcionales carboxílicos (estas resinas se derivan normalmente de polímeros o copolímeros de ácido metacrílico o poli(ácido metacrílico)); el tipo de resinas fuertemente ácidas que contienen grupos funcionales sulfónicos (estas resinas se derivan normalmente a partir de polímeros de estireno o copolímeros de estireno y divinilbenceno); o el tipo de resinas de acidez intermedia que contienen grupos funcionales de ácido fosfónico (estas resinas se derivan normalmente a partir de polímeros de estireno o copolímeros de estireno y divinilbenceno).

Se conocen bien las resinas de intercambio de iones catiónicos en la técnica, y la presente invención abarca todas ellas. Una resina de intercambio catiónico preferida es un tipo de resina metacrílica, de tipo débilmente ácida que contiene grupos funcionales carboxílicos. Resinas de intercambio catiónico representativas adecuadas para su uso según la presente invención se divulgan en la patente estadounidense n.º 3.901.248. Resinas de intercambio catiónico preferidas son las conocidas en la técnica como resinas Amberlite® de Rohm and Haas, París, Cedex, Francia e incluyen, por ejemplo, Amberlite® IR20, Amberlite® IRP69, Amberlite® IRP64, Amberlite® IRP58, Amberlite® IRC50 y Amberlite® IRP69. Resinas de intercambio catiónico preferidas son resinas de intercambio iónico polacrilex (Amberlite® IRP64) y una resina de intercambio ácida débil Purolite C115HMR de Purolite.

La resina de intercambio catiónico puede seleccionarse del grupo que consiste en (i) un tipo de resina metacrílica, débilmente ácida que contiene grupos funcionales carboxílicos tal como polacrilex (Amberlite® IRP64) (ii) un tipo de resina de poliestireno, fuertemente ácida que contiene grupos funcionales sulfónicos y (iii) un tipo de resina de poliestireno, con acidez intermedia que contiene grupos funcionales fosfónicos.

40 3.2 Contenido en agua

La segunda mezcla usada en la etapa (c) del método de la presente invención tiene un contenido en agua del 10-75% en peso basándose en el peso de la mezcla. Preferiblemente, el contenido en agua es del 15-65% en peso, más preferiblemente el 20-55% en peso y lo más preferiblemente el 25-45% en peso.

Preferiblemente, se llega al contenido en agua mencionado anteriormente mezclando la resina catiónica, agua y nicotina sin el uso de ninguna etapa de secado. Esto permite que se ahorre la energía de otro modo requerida para eliminar el agua.

En una realización preferida de la invención, el contenido en agua de la mezcla usada en la etapa (c) es del 25-45% en peso de la mezcla, tal como alrededor del 35%, y no se elimina agua de la mezcla mediante secado. En la etapa (b) hasta el 85% en peso del agua contenida en la primera mezcla se elimina de modo que al menos el 15% en peso del agua usada originalmente está presente en el momento de la preparación del producto para la administración de nicotina.

55 3.3 Nicotina

La nicotina es un componente esencial de la mezcla. Puede usarse en su forma de base, o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o complejo. Preferiblemente se usa base de nicotina.

La concentración de nicotina en la mezcla es preferiblemente de entre el 5 y el 50% en peso de la mezcla.

60 3.4 Composición de la mezcla

65 La relación en peso de la resina de intercambio de iones catiónicos con respecto a nicotina es preferiblemente de

1:1 a 10:1, más preferiblemente de 2:1 a 8:1 y lo más preferiblemente 4:1.

La mezcla puede comprender además un poliol orgánico que es un hidrocarburo lineal o ramificado C2 a C12 no tóxico que tiene al menos 2 grupos hidroxilo, tal como glicerol.

Poliol orgánicos adecuados para su uso según la presente invención son hidrocarburos lineales o ramificados C2 a C12 no tóxicos que tienen al menos 2 grupos hidroxilo preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 1,6-hexanodiol, glicerol y sorbitol e hidrocarburos cíclicos o heterocíclicos C5 a C12 no tóxicos que tienen al menos 2 grupos hidroxilo, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en hexahidroxilciclohexano (inositol) y mono y disacáridos.

Poliol orgánicos cíclicos o heterocíclicos preferidos son glucosa, fructosa y sacarosa.

Cuando la mezcla comprende un poliol orgánico, éste está presente preferiblemente en una cantidad para lograr una relación en peso de poliol:resina en el intervalo de 1:0,8 a 1:7,2, preferiblemente de 1:1 a 1:4, lo más preferiblemente 1:2,4.

La mezcla puede producirse mediante un método en el que se añade el poliol orgánico a la mezcla antes o después de que se añada nicotina. Por tanto, la mezcla puede producirse combinando un poliol con una primera premezcla que comprende nicotina y la resina catiónica. De esta manera, se combina el poliol orgánico con la resina de intercambio catiónico después de la nicotina. Alternativamente, el poliol orgánico puede añadirse a una segunda premezcla que comprende la resina de intercambio catiónico, estando dicha segunda premezcla libre de nicotina. Proceder de esta manera significa que el glicerol se combina con la resina de intercambio catiónico antes de que se añada la nicotina.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Estos ejemplos no deben considerarse limitativos de la invención en ningún sentido.

Materiales y métodos

Nicotina: según la USP

Agua: purificada según la USP

Equipo

E1: Una mezcladora planetaria de 60 litros Bear de Varimixer equipada con un batidor y raspador.

E2: Una mezcladora múltiple VAC 150 sellable de Diosna que tiene un recipiente de mezclado cilíndrico de 150 litros equipada con raspador y agitador y una "cortadora" para desmenuzar aglomerados y grumos. Además, la tapa está dotada de un sensor de temperatura que se extiende hasta la masa del producto y una salida de vacío que tiene un filtro. La introducción de aire se efectúa en el fondo de la mezcladora. En el fondo de la mezcladora hay una salida para la retirada de producto.

E3: Una mezcladora múltiple VAC 20 sellable de Diosna que tiene un recipiente de mezclado cilíndrico de 20 litros equipada con raspador y agitador y una "cortadora" para desmenuzar aglomerados y grumos. Además, la tapa está dotada de un sensor de temperatura que se extiende hasta la masa del producto y una salida de vacío que tiene un filtro. La introducción de aire se efectúa en el fondo de la mezcladora. En el fondo de la mezcladora hay una salida para la retirada de producto

E4: Una mezcladora de Stephan (premezclado a vacío)

E5: Un molino de Quadro.

Procedimiento

P1: Se cargó una mezcladora con agua, y se pesó y añadió la nicotina. Se agitó la mezcladora a baja velocidad durante 1 minuto a temperatura ambiente. Entonces, se pesó y añadió a la mezcladora la resina de intercambio iónico Amberlite® IRP64. Se cerró la mezcladora, se agitó a alta velocidad durante 5 minutos, se abrió y se raspó, si fuera necesario. Finalmente, se agitó la mezcladora durante 5 minutos adicionales a alta velocidad.

P1A: Se añade glicerol al producto después de la adición de nicotina y resina Amberlite. Se pesó el glicerol y se añadió a la mezcla y se agitó durante al menos 5 minutos antes de que se detuviese el procedimiento.

P1B: Se añade glicerol al producto antes de la adición de nicotina. Se pesó el glicerol y se añadió junto con el agua inicial y se agitó durante 1 minuto. Entonces, se pesó y añadió a la mezcladora la resina de intercambio iónico Amberlite® IRP64. Se cerró la mezcladora y se agitó al menos 2 horas a temperatura ambiente. Finalmente, se añade nicotina y se agita durante 10 minutos.

P2: Se cargó una mezcladora con agua, y se pesó y añadió nicotina. Se cerró la mezcladora y se agitó durante 5 minutos. Entonces, se pesó y añadió a la mezcladora la resina de intercambio iónico Amberlite® IRP64. Se cerró la mezcladora y se agitó durante 10 - 60 minutos. Se conectó el vacío y se secó la mezcla calentando hasta 60°C máximo a vacío a una presión de aproximadamente 30-100 mbar (aproximadamente 25-75 mmHg) con agitación. Se detuvo el procedimiento de secado cuando la temperatura alcanzó la temperatura de producto especificada.

P2A: Se añade glicerol al producto, después de la adición de nicotina y resina Amberlite. Se pesó el glicerol y se añadió a la mezcla y se agitó durante al menos 5 minutos antes de que se detuviese el procedimiento o se iniciara el secado.

P2B: Se añade glicerol al producto antes de la adición de nicotina. Se pesó el glicerol y se añadió junto con el agua inicial y se agitó durante 1 minuto. Entonces, se pesó y añadió a la mezcladora la resina de intercambio iónico Amberlite® IRP64. Se cerró la mezcladora y se agitó al menos 2 horas a temperatura ambiente. Finalmente se añade nicotina y se agita durante 10 minutos.

Para todos los procedimientos, se retiró el producto de la mezcladora a través del molino E5 de Quadro si era necesario y se tamizó si era necesario.

El producto podría transferirse directamente a un procedimiento de fabricación de chicle u otros procedimientos de producto. También podría envasarse y almacenarse en bidones de fibra que tienen un revestimiento interior de PE/aluminio y sellarse por soldadura.

Procedimiento para determinar la velocidad de liberación de nicotina

Se llevó a cabo la determinación de la liberación de nicotina de la mezcla según el procedimiento expuesto en la Monografía oficial de la U.S.P., volumen 32, página 3081.

La velocidad de liberación de productos de chicle que comprenden la mezcla se llevó a cabo según el procedimiento expuesto en la Farm. Eur. 6ª ed.

Procedimiento para determinar la estabilidad del producto para la administración de nicotina

Puesto que normalmente la mezcla se usará, en la práctica, en el plazo de una semana de su producción, solamente se han realizado experimentos que están en marcha durante 1-2 semanas. Se han almacenado las muestras en condiciones ambientales: almacenamiento en depósitos pequeños con tapa suelta en condiciones de humedad y temperatura de laboratorio (aproximadamente 20°C y el 50% de HR) durante 2 semanas. Se analizan las muestras para determinar el contenido de nicotina.

Además, se evalúa la estabilidad del producto de administración como la estabilidad de la formulación de chicle terminado. Esta estabilidad se evalúa midiendo el contenido de nicotina en momentos diferentes en almacenamiento a condiciones controladas especificadas.

Ejemplo 1 (referencia)

Usando el procedimiento indicado anteriormente, se produjo una mezcla de nicotina y resina de intercambio catiónico y glicerina del estado de la técnica a partir de los constituyentes establecidos en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Se preparó la mezcla según el procedimiento P2B usando el equipo E3. El tiempo total del procedimiento fue de 20 minutos. El tiempo de secado hasta alcanzar la temperatura máxima fue de aproximadamente 5 horas 25 min. Después de la eliminación de agua, la composición era:

Constituyente	Cantidad (kg)	Cantidad (%)
Nicotina	0,60	6,0
Agua	0,05	1,3
Resina	2,40	24,0
Glicerol	1,00	10,0
Total	4,05	100,0

ES 2 610 152 T3

Constituyente	Cantidad (kg)	Cantidad (%)
Nicotina	0,60	6,0
Agua	6,00	60,0
Resina	2,40	24,0
Glicerol	1,00	10,0
Total	10,00	100,0

Cantidad total después de la eliminación de agua: 4,05 kg

Relación en peso de nicotina:resina: 1:4

5

% de eliminación de agua: 99,2

% de agua en la mezcla: 1,3

10 Ejemplo 2

Usando el procedimiento indicado anteriormente, se produjo una mezcla de nicotina y resina de intercambio catiónico a partir de los constituyentes establecidos en la tabla 2 a continuación.

15 Tabla 2

Constituyente	Cantidad (kg)	Cantidad (%)
Nicotina	1,0	5,7
Agua	12,5	71,4
Resina	4,0	22,9
Total	17,5	100,0

Cantidad total después de la eliminación de agua: 10,2 kg

20 Razón de nicotina:resina: 1:4

% de eliminación de agua: 58,4

% de agua en el producto para la administración de nicotina: 51,0

25

Se preparó el producto según el procedimiento P2 usando el equipo E4. El tiempo total del procedimiento fue de 4 horas 35 minutos. Después de la eliminación de agua la composición era:

	Cantidad, kg	%
Nicotina	1,0	9,8
Agua	5,2	51,0
Resina	4,0	39,2
Cantidad total añadida	10,2	100,0

30 Ejemplo 3

Usando el procedimiento P1 y el equipo E1 indicados anteriormente, se produjo una mezcla de nicotina y resina de intercambio catiónico a partir de los constituyentes establecidos en la tabla 3 a continuación.

35 Tabla 3

Constituyente	Cantidad (kg)	Cantidad (%)
Nicotina	1,08	13,2
Agua	2,80	34,1
Resina	4,32	52,7
Total	8,20	100,0

Razón de nicotina:resina: 1:4

40 % de agua en el producto para la administración de nicotina: 34,1

El tiempo total del procedimiento fue de 20 minutos.

Ejemplo 4 (referencia)

ES 2 610 152 T3

Usando el procedimiento P1 y el equipo E1 indicados anteriormente, se produjo una mezcla de nicotina y resina de intercambio catiónico a partir de los constituyentes establecidos en la tabla 4 a continuación.

5 Tabla 4

Constituyente	Cantidad (kg)	Cantidad (%)
Nicotina	1,08	18,5
Agua	0,44	7,5
Resina	4,32	74,0
Total	5,84	100,0

Razón de nicotina:resina: 1:4

10 % de agua en el producto para la administración de nicotina: 7,5

El tiempo total del procedimiento fue de 20 minutos.

Ejemplo 5

15 Usando el procedimiento P1 y el equipo E1 indicados anteriormente, se produjo una mezcla de nicotina y resina de intercambio catiónico a partir de los constituyentes establecidos en la tabla 5 a continuación.

20 Tabla 5

Constituyente	Cantidad (kg)	Cantidad (%)
Nicotina	1,08	10,0
Agua	5,40	50,0
Resina	4,32	40,0
Total	10,8	100,0

Razón de nicotina:resina: 1:4

25 % de agua en el producto para la administración de nicotina: 50,0

El tiempo total del procedimiento fue de 20 minutos.

Ejemplo 6

30 Usando el procedimiento P1 y el equipo E1 indicados anteriormente, se produjo una mezcla de nicotina y resina de intercambio catiónico a partir de los constituyentes establecidos en la tabla 6 a continuación.

Tabla 6

Constituyente	Cantidad (kg)	Cantidad (%)
Nicotina	1,08	6,0
Agua	12,60	70,0
Resina	4,32	24,0
Total	18,00	100,0

35 Razón de nicotina:resina: 1:4

% de agua en el producto para la administración de nicotina: 70,0

40 El tiempo total del procedimiento fue de 20 minutos.

Ejemplo 7

45 Usando el procedimiento P1 y el equipo E1 indicados anteriormente, se produjo una mezcla de nicotina y resina de intercambio catiónico a partir de los constituyentes establecidos en la tabla 7 a continuación.

Tabla 7

Constituyente	Cantidad (kg)	Cantidad (%)
Nicotina	1,08	17,0

ES 2 610 152 T3

Agua	0,95	15,0
Resina	4,32	68,0
Total	6,35	100,0

Razón de nicotina:resina: 1:4

% de agua en el producto para la administración de nicotina: 15,0

5

El tiempo total del procedimiento fue de 20 minutos.

Ejemplo 8

10 Usando el procedimiento P2 y el equipo E3 y E5 indicados anteriormente, se produjo una mezcla de nicotina y resina de intercambio catiónico a partir de los constituyentes establecidos en la tabla 8 a continuación.

Tabla 8

Constituyente	Cantidad (kg)	Cantidad (%)
Nicotina	1,08	6,0
Agua	12,60	70,0
Resina	4,32	24,0
Total	18,00	100,0

15

Cantidad total después de la eliminación de agua: 8,55

Razón de nicotina:resina: 1:4

20

% de agua eliminada de agua añadida 75,0

% de agua en el producto para la administración de nicotina: 36,8

25

El tiempo de secado hasta alcanzar la temperatura máxima fue de aproximadamente 2 horas 15 min.

Después de la eliminación de agua la composición era:

Constituyente	Cantidad (kg)	Cantidad (%)
Nicotina	1,08	9,8
Agua	3,15	51,0
Resina	4,32	39,2
Total	8,55	100,0

Ejemplo 9

30

Usando el procedimiento P2 y el equipo E3 y E5 indicados anteriormente, se produjo una mezcla de nicotina y resina de intercambio catiónico según la invención a partir de los constituyentes establecidos en la tabla 9 a continuación.

Tabla 9

35

Constituyente	Cantidad (kg)	Cantidad (%)
Nicotina	1,08	13,2
Agua	2,80	34,1
Resina	4,32	52,7
Total	8,20	100,0

Cantidad total después de la eliminación de agua: 6,52

Razón de nicotina:resina: 1:4

40

% de agua eliminada de agua añadida: 60,0

% de agua en el producto para la administración de nicotina: 17,2

45

El tiempo de secado hasta alcanzar la temperatura máxima fue de aproximadamente 1 hora 45 min.

Después de la eliminación de agua la composición era:

ES 2 610 152 T3

Constituyente	Cantidad (kg)	Cantidad (%)
Nicotina	1,08	17,7
Agua	1,12	17,2
Resina	4,32	70,8
Total	6,52	100,0

Ejemplo 10 (referencia)

- 5 Usando el procedimiento P2 y el equipo E3 y E5 indicados anteriormente, se produjo una mezcla de nicotina y resina de intercambio catiónico según la invención a partir de los constituyentes establecidos en la tabla 10 a continuación.

Tabla 10

Constituyente	Cantidad (kg)	Cantidad (%)
Nicotina	1,08	17,0
Agua	0,95	15,0
Resina	4,32	68,0
Total	6,35	100,0

10

Cantidad total después de la eliminación de agua: 5,64

Razón de nicotina:resina: 1:4

15

% de agua eliminada de agua añadida: 75,0

% de agua en el producto para la administración de nicotina: 4,2

20

El tiempo de secado hasta alcanzar la temperatura máxima fue de aproximadamente 55 min.

Después de la eliminación de agua la composición era:

Constituyente	Cantidad (kg)	Cantidad (%)
Nicotina	1,08	19,2
Agua	0,24	4,2
Resina	4,32	76,6
Total	5,64	100,0

Ejemplo 11

25

Usando el procedimiento expuesto anteriormente, se comparó la liberación de nicotina de una mezcla tal como se usa según la invención con la liberación de una mezcla según el estado de la técnica. Los resultados se establecen en la tabla 11 a continuación.

30

Tabla 11

Producto	Liberación (%)	
Ejemplo 1	79	(referencia)
Ejemplo 2	82	
Ejemplo 3	81	
Ejemplo 4	81	(referencia)
Ejemplo 5	77	
Ejemplo 6	82	
Ejemplo 7	80	
Ejemplo 8	78	
Ejemplo 9	77	
Ejemplo 10	83	(referencia)

35

Tal como parece, la liberación de nicotina del producto de la invención está muy por encima del límite del 70% y es aproximadamente la misma que del producto preparado según el estado de la técnica.

Ejemplo 12

Los productos preparados según los ejemplos 1 - 10 se usan en la producción de chicles convencionales.

ES 2 610 152 T3

Una fórmula típica para la producción a gran escala es:

Base de goma	360 kg
Sorbitol	93 kg
Mezcla de nicotina	11,2 kg
Carbonato de sodio	10,0 kg
Hidrogenocarbonato de sodio	5,0 kg
Glicerina	3,5 kg
Edulcorantes intensos	2,1 kg
Aroma líquido	15,2 kg
Total	500 kg

5 Se añade base de goma a una mezcladora de goma con cuchillas caliente (45°-50°C) de Sigma. Iniciar la mezcladora y mezclar durante 10 minutos.

Iniciar la mezcladora y añadir 1/3 del sorbitol. Una vez se ha añadido el sorbitol, mezclar durante 10 minutos.

10 Detener la mezcladora y añadir la combinación de nicotina polacrillex al lote. Mezclar durante 2 minutos

Detener la mezcladora, añadir los edulcorantes intensos y mezclar durante 3 minutos.

Detener la mezcladora y añadir a continuación 1/3 del sorbitol y mezclar durante 4 minutos.

15 Detener la mezcladora y añadir carbonato de sodio anhidro e hidrogenocarbonato de sodio. Mezclar durante 2 minutos.

Detener la mezcladora y añadir los aromas líquidos. Mezclar durante 3 minutos.

20 Descargar en cubos con ruedas y reposar durante un mínimo de 45 minutos.

Conformar y pulir.

25 Hacer pasar a través de rodillos rodantes y estriados para formar láminas de centros (goma no pulida).

Dejar que las láminas de centro se endurezcan durante al menos 24 horas antes de pulir.

30 Entonces se alimentan las láminas de centro a un separador para romper las láminas en centros individuales (trozos de goma no pulida).

Descargar 422 - 507 kg de centros a una cuba para pulir.

Añadir cera de carnauba a la cuba para pulir.

35 Pulir la goma durante 20 minutos.

Descargar en depósitos de almacenamiento para el suministro a la línea de envasado.

40 Estabilidad

Usando el procedimiento indicado anteriormente, se comparó la estabilidad del producto para la administración de nicotina de la presente invención con la estabilidad del producto para la administración de nicotina según el estado de la técnica. Los resultados se exponen en la tabla 12 a continuación.

45 Se han almacenado las muestras en condiciones ambientales: almacenamiento en depósitos pequeños con tapa suelta en condiciones de humedad y temperatura de laboratorio (aproximadamente 20°C y el 50% de HR) durante 2 semanas. Se analizan las muestras para determinar el contenido de nicotina, y los resultados se presentan en base anhidra.

50 Tabla 12

Mezcla	% de contenido en nicotina (anhidro)		
	Al inicio	Después de 2 semanas	
	Añadido	Hallado	Hallado
Ejemplo 1	15,6	15,1	14,9

(referencia)

Ejemplo 2	20	20,4	19,8	
Ejemplo 3	20	20,1	20,3	
Ejemplo 4	20	19,5	19,6	(referencia)
Ejemplo 5	20	20,0	19,7	
Ejemplo 6	20	20,4	20,0	
Ejemplo 7	20	19,5	19,5	
Ejemplo 8	20	19,4	18,9	
Ejemplo 9	20	20,6	20,0	
Ejemplo 10	20	20,3	20,4	(referencia)

Tal como parece, la estabilidad del producto de la invención es aproximadamente la misma que la estabilidad del producto para la administración de nicotina según el estado de la técnica.

5 Pruebas de estabilidad y resultados de liberación en chicle

La estabilidad del producto para la administración de nicotina se ha sometido a prueba en productos de chicle.

10 Se ha sometido a prueba un producto de chicle producido según el ejemplo 12 que contiene un producto para la administración de nicotina preparado según el ejemplo 1 (estado de la técnica) y que contiene 2 mg de nicotina para determinar la estabilidad, almacenado en envases de blíster a 25°C/el 60% de HR:

Mes después de la producción:	0	6	12	30
Contenido de nicotina hallado:				
Lote 0411F00058:	2,08	2,04	2,08	2,02
Lote 0512F00066:	2,08	2,06	2,00	2,04

Se ha sometido a prueba la liberación de nicotina después de 30 min a partir de los dos lotes:

15	Lote 0411F00058:	80%
	Lote 0512F00066:	79%

Se ha sometido a prueba un producto de chicle preparado según el ejemplo 12, que contiene un producto para la administración de nicotina preparado según el ejemplo 2 y que contiene 2 mg de nicotina para determinar la estabilidad, almacenado en envases de blíster a 25°C/el 60% de HR:

20	Mes después de la producción:	0	7	33
	Contenido de nicotina hallado:			
	Lote 5364-P51-2:	1,9	1,9	1,9
	Lote 5388-P109-1:	2,1		2,0

Se ha sometido a prueba la liberación de nicotina después de 20 min a partir de los dos lotes:

Lote 5364-P51-2:	81%
Lote 5388-P109-1:	76%

25 Se ha sometido a prueba un producto de chicle preparado según el ejemplo 12, que contiene un producto para la administración de nicotina preparado según el ejemplo 3 y que contiene 2 mg de nicotina para determinar la estabilidad, almacenado en envases de blíster a 25°C/el 60% de HR:

Mes después de la producción:	0	6	30
Contenido de nicotina hallado:			
Lote 5364-P49-2:	2,0	1,8	1,8
Lote 5364-P50-2:	2,0	1,9	1,9

30 Se ha sometido a prueba la liberación de nicotina después de 20 min a partir de los dos lotes:

Lote 5364-P49-2:	81%
Lote 5388-P50-2:	84%

Tal como se evidencia, tanto la liberación como la estabilidad del producto de la invención es aproximadamente la misma que la estabilidad del producto para la administración de nicotina según el estado de la técnica.

35

REIVINDICACIONES

1. Un método de producción de un producto para la administración de nicotina que comprende:
 - 5 (a) preparar una primera mezcla que comprende nicotina, una resina de intercambio catiónico y agua mezclando los componentes constituyentes de la primera mezcla;
 - (b) eliminar hasta el 85% en peso del agua contenida en la primera mezcla para formar una segunda mezcla que tiene un contenido en agua de entre el 10 y el 75% en peso basándose en la mezcla; y
 - 10 (c) combinar la segunda mezcla con componentes adicionales para producir un producto para la administración de nicotina, en el que el producto para la administración de nicotina se selecciona de chicles que contienen nicotina, grageas que contienen nicotina, pastillas que contienen nicotina, comprimidos que contienen nicotina, parches que contienen nicotina, inhaladores que contienen nicotina y aerosoles nasales que contienen nicotina.
2. El método según la reivindicación 1, en el que hasta el 80% en peso del agua contenida en la primera mezcla se elimina en la etapa (b), tal como hasta el 75% en peso, tal como hasta el 50% en peso, tal como hasta el 25% en peso, tal como hasta el 10% en peso.
- 20 3. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el contenido en agua de la segunda mezcla está entre el 15 y el 65% en peso, tal como entre el 20 y el 55% en peso, tal como entre el 25 y el 45% en peso.
- 25 4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la concentración de nicotina en la segunda mezcla está entre el 5 y el 50% en peso basándose en la mezcla.
5. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la resina de intercambio catiónico se selecciona del grupo que consiste en (i) un tipo de resina metacrílica, débilmente ácida que contiene grupos funcionales carboxílicos tal como polacrilex (Amberlite® IRP64) (ii) un tipo de resina de poliestireno, fuertemente ácida que contiene grupos funcionales sulfónicos y (iii) un tipo de resina de poliestireno, con acidez intermedia que contiene grupos funcionales fosfónicos.
- 30 6. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la relación de resina de intercambio catiónico con respecto a nicotina en la mezcla usada en la etapa (c) es de 1:1 a 10:1.
7. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la segunda mezcla comprende además un poliol orgánico seleccionado de un hidrocarburo lineal o ramificado C2 a C12 no tóxico que tiene al menos 2 grupos hidroxilo, tal como glicerol.
- 40 8. El método según la reivindicación 7, en el que el poliol orgánico se combina con una primera premezcla que comprende nicotina y la resina de intercambio catiónico.
9. El método según la reivindicación 8, en el que el poliol orgánico se combina con una segunda premezcla que comprende la resina de intercambio catiónico, estando dicha segunda premezcla libre de nicotina.
- 45 10. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el producto para la administración de nicotina es una formulación de chicle que contiene nicotina.
- 50 11. El método según la reivindicación 10, en el que los componentes adicionales añadidos en la etapa (c) comprenden una base de goma y un edulcorante.
12. Un producto para la administración de nicotina que puede obtenerse mediante un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
- 55 13. Un chicle que contiene nicotina que puede obtenerse mediante un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-10.