(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 649 268**

(51) Int. CI.:

A61K 47/18	(2007.01)	***A61P 25/28***	(2006.01)
A61K 31/465	(2006.01)	***A61P 25/34***	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 9/12	(2006.01)		
A61K 9/20	(2006.01)		
A61K 9/48	(2006.01)		
A61K 9/68	(2006.01)		
A61K 9/70	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)		
A61P 25/16	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2007 PCT/SE2007/000364**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2007 WO07133140**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2007 E 07748029 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2023958**

(54) Título: **Producto farmacéutico para la administración intraoral de nicotina que comprende trometamol como agente de tamponamiento**

(30) Prioridad:

16.05.2006 SE 0601089

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.01.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

STEEN, PER;
DYMITROWICS, DAREK;
HUGERTH, ANDREAS;
WALTERMO, ÅSA;
PÅLSSON, MAGNUS;
OLSSON, ROLAND;
NICKLASSON, FREDRIK;
SCHLÜTER, ANETTE;
THYRESSON, KRISTINA;
MODY, SEEMA K.;
BOSSON, BENGT y
LINDELL, KATARINA

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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).

Producto farmacéutico para la administración intraoral de nicotina que comprende trometamol como agente de tamponamiento

Descripción

Campo Técnico

Esta invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen nicotina para la administración intraoral de nicotina a un sujeto. Las formulaciones comprenden el tampón trometamol. También se contempla un método y un sistema para administrar nicotina así como el uso y producción de dichas formulaciones.

Antecedentes de la invención

La dependencia del tabaco y la reducción de la misma es una meta deseable. En años recientes, con el reconocimientos de los efectos perjudiciales de fumar tabaco, han habido numerosas campañas y programas por agencias gubernamentales y varios grupos de salud y otras organizaciones interesadas para difundir información sobre los efectos adversos para la salud resultantes de fumar tabaco. Además, y como resultado de este reconocimiento de los efectos perjudiciales, han habido muchos programas dirigidos a intentos de reducir la incidencia del tabaquismo.

La nicotina es un compuesto orgánico y es el alcaloide principal del tabaco. La nicotina es el ingrediente adictivo principal en el tabaco usando en cigarrillos, cigarros, rapé y similares. La nicotina es también una droga adictiva, y los fumadores característicamente muestran una fuerte tendencia a recaer después de haber dejado de fumar con éxito durante un tiempo. La nicotina es la segunda droga más usada del mundo, tras la cafeína del café y el té.

El problema principal con fumar tabaco es sus enormes implicaciones en la salud. Se estima que las enfermedades relacionadas con fumar provocan unos 3-4 millones de muertes al año. De acuerdo con los Centros de Control y Prevención de Enfermedades, el fumar cigarrillos entre adultos - Estados Unidos, 1995. MMWR 1997; 46:1217 -1220 alrededor de 500.000 personas en los Estados Unidos de América mueren cada año como resultado del uso del tabaco. De hecho, el fumar en exceso está ahora reconocido como uno de los principales problemas de salud del mundo. Esta severa consecuencia de fumar tabaco ha empujado a muchas asociaciones médicas y autoridades de la salud a tomar acciones muy fuertes contra el uso del tabaco.

Incluso aunque está disminuyendo el consumo de tabaco en muchos países desarrollados hoy es difícil ver como las sociedades podría deshacerse de la segunda droga más usada del mundo. La incidencia del tabaquismo está todavía aumentando en muchos países, especialmente en países menos desarrollados.

La cosa más ventajosa que un fumador empedernido puede hacer es dejar de fumar completamente o al menos su hábito de fumar. La experiencia muestra sin embargo, que la mayoría de los fumadores encuentran esto extremadamente difícil ya que, principalmente, fumar tabaco da lugar a un trastorno de dependencia o ansia. La Organización Mundial de la Saluda ("OMS") tiene en su Clasificación Internacional de Trastornos un diagnóstico denominado Dependencia del Tabaco. Otras como la Asociación Psiquiátrica Americana denomina la adición Dependencia de la Nicotina. Está generalmente aceptado que estas dificultades para dejar de fumar provienen del hecho que los fumadores empedernidos son dependientes de la nicotina. Los factores de riesgo más importantes relacionados con la salud son, sin embargo, sustancia que se forman durante la combustión del tabaco, como productos de la brea, monóxido de carbono, aldehídos, y ácido cianhídrico.

Efectos de la Nicotina

La nicotina es un alcaloide venenoso adictivo $C_5H_4NC_4H_7NCH_3$, derivado de la planta del tabaco. La nicotina se usa también como un insecticida. Aproximadamente 40 miligramos de nicotina como una única dosis pueden matar a un adulto (Índice Merck). La administración de nicotina (por ejemplo, en la forma de fumar un cigarrillo, cigarro o pipa) puede proporcionar una sensación agradable al fumador. Sin embargo, fumar tiene riesgos para la salud y es, por lo tanto, deseable formular una vía alternativa de administrar nicotina de una manera placentera e inofensiva que puede usarse para dejar de fumar y/o usarse como un reemplazo de fumar.

Cuando se fuma un cigarrillo, la nicotina se absorbe rápidamente en la sangre del fumador y alcanza el cerebro en el plazo de alrededor de diez segundos tras la inhalación. La absorción rápida de nicotina proporciona al consumidor una satisfacción rápida, o chute. La satisfacción dura habitualmente durante el tiempo de fumar el cigarrillo o durante un periodo de tiempo posterior a ello. La naturaleza venenosa, tóxica, cancerígena y adictiva de fumar ha proporcionado una motivación fuerte para desarrollar métodos, composiciones y dispositivos, que pueden usarse para abandonar el hábito de fumar cigarrillos.

Productos de reemplazo de la nicotina

Una manera de reducir el tabaquismo es proporcionar nicotina en una forma o manera distinta de fumar y se han desarrollado algunos productos para cumplir esta necesidad. Las formulaciones que contienen nicotina son actualmente los tratamientos dominantes para la dependencia del tabaco.

Los éxitos en lograr la reducción en la incidencia del tabaquismo han sido relativamente pobres usando los productos actualmente conocidos. El estado de la técnica actual implica tanto enfoques conductuales como enfoques farmacológicos. Más del 80% de los fumadores de tabaco que han dejado inicialmente de fumar después de usar algún enfoque conductual o farmacológico para reducir individualmente la incidencia de fumar generalmente recaen y vuelven al hábito de fumar a su tasa anterior de fumar en el plazo de aproximadamente un periodo de tiempo de un año.

Como una ayuda para los que desean dejar de fumar hay varias maneras y formas de productos de reemplazo de nicotina disponibles en el mercado. Se han descrito varios métodos y maneras para disminuir el deseo de un sujeto de usar el tabaco, que comprende el paso de administrar al sujeto nicotina o un derivado de la misma como se describe en, por ejemplo, la Patente U.S. Número 5.810.018 (espray que contiene nicotina oral), la Patente U.S. Número 5.939.100 (microesferas que contienen nicotina) y la Patente U.S. Número 4.967.773 (gragea que contiene nicotina).

Se ha informado de gotas nasales que contienen nicotina (Russell et al., British Medical Journal, Vol. 286, p. 683 (1983); Jarvis et al., Brit. J. of Addiction, Vol. 82, p. 983 (1987)). Las gotas nasales, sin embargo, son difíciles de administrar y no son convenientes para su uso en el trabajo o en otras situaciones públicas. Se conocen maneras de administrar nicotina por medio de la administración directa a la cavidad nasal mediante pulverización de la Patente U.S. Número 4,579.858, DE 32 41 437 y WO/93 127 64. Sin embargo, puede haber irritación nasal con el uso de formulaciones de nicotina nasales. La dificultad en la administración también da como resultado la imprevisibilidad de la dosis de nicotina administrada.

Se ha informado del uso de parches cutáneos para la administración transdérmica de nicotina (Rose, en Pharmacologic Treatment of Tobacco Dependence, (1986) pp. 158-166, Harvard Univ. Press). Los parches cutáneos que contienen nicotina que están en amplio uso hoy en día pueden provocar irritación local y la absorción de nicotina es lenta y se ve afectada por el flujo sanguíneo cutáneo.

También, son conocidos dispositivos de inhalación que se asemejan a un cigarrillo para la absorción de vapores de nicotina como se sugiere en la Patente U.S. Nº 5.167.242. Dichos medios y métodos abordan los problemas asociados con la adición a la nicotina.

Un producto exitoso que se usa como un sustituto de fumar y/o como una ayuda para dejar de fumar y que se basa en la nicotina, es la goma de mascar Nicorette®. Este producto fue una de las primeras formas de reemplazo de la nicotina que se aprobó por la Food and Drug Administration (FDA) y es todavía uno de los productos de reemplazo de la nicotina más utilizados. La goma de mascar Nicorette® ha estado en el mercado en aproximadamente 60 países durante varios años. En esta goma de mascar la nicotina está presente en la formad de un complejo con un intercambiador de cationes insoluble (polacrilex) que se dispersa en una base de goma. La nicotina se libera lentamente de la goma debido al mascado y alcanzará niveles de plasma similares como cuando se fuma un cigarrillo después de aproximadamente 30 minutos dependiendo de la técnica de mascado, es decir lenta o activa. Las patentes relacionadas con este producto son por ejemplo, la Patente U.S. Número 3.877.468, la Patente U.S. Número 3.901.248 y la Patente U.S. Número 3.845.217.

Estado de la técnica y problemas de la misma

La WO 02/102357 divulga una goma de mascar que contiene nicotina recubierta. Esta goma proporciona absorción transmucosal mejorada de la nicotina en la cavidad oral. De este modo se logra más de una sensación de satisfacción similar al cigarrillo y una reducción más rápida de la necesidad de fumar. Los tampones propuestos en la WO 02/102357 poseen regusto, sin embargo, y necesitan añadirse uno o más agentes aromatizantes a la goma para cubrir el sabor de regusto.

La WO 03/055486 divulga un espray bucal que comprende nicotina en cualquier forma de administración a la cavidad oral estando alcalinizado por tamponamiento y/o regulación del pH. Se sugieren los tampones como carbonatos, glicinato, fosfato, glicerofosfato o citrato de un metal alcalino.

Los problemas con el regusto de los tampones puede surgir también con todas las otras formulaciones farmacéuticas que contienen nicotina para la administración oral, como espráis bucales, comprimidos masticables, comprimidos, grageas, cápsulas, microgeles rellenos de lípidos, películas orales y diferentes formulaciones tipo caramelo.

Por lo tanto, existe una necesidad de mejorar las formulaciones farmacéuticas que contienen nicotina para

la administración oral para evitar el regusto de los tampones usados.

Sumario de la Invención

La presente invención proporciona una formulación oral farmacéutica tamponada en la forma de un espray bucal que comprende nicotina, caracterizada porque la formulación está tamponada con al menos trometamol como el único tampón, o como el tampón principal.

También se proporciona una formulación oral de acuerdo con la invención para su uso en la obtención de una reducción rápida y/o sostenida y/o completa de la necesidad de fumar y usar tabaco o para proporcionar una sensación de fumar sin fumar.

También se proporciona una formulación oral de acuerdo con la invención para su uso en administrar nicotina a un sujeto.

También se proporciona una formulación oral de acuerdo con la invención para su uso en terapia.

La presente invención también proporciona el uso de nicotina para la producción de una formulación oral de acuerdo con la invención para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo consistente de dependencia del tabaco o nicotina, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, colitis ulcerosa y control de peso tras dejar de fumar.

Cuando se formula un producto médico destinado a disolverse en la cavidad oral las características organolépticas son esenciales. En muchos casos hay una necesidad de obtener el pH óptimo en la cavidad oral para ser capaces de alcanzar la absorción suficiente del ingrediente activo. Usando un agente de tamponamiento en el producto puede ajustarse dicho pH. Sin embargo, más comúnmente los agentes de tamponamiento usados poseen distintos regustos. Por lo tanto, se añaden habitualmente uno o más agentes aromatizantes a la formulación para cubrir estos regustos. Además, los agentes aromatizantes también se usan en la formulación para lograr un producto con sabor agradable. La posibilidad de usar un agente de tamponamiento sin regusto, facilita el trabajo de formulación y reducir la complejidad del proceso aromatizante. El agente de tamponamiento trometamol no poses sabor intrínseco y en consecuencia, se ha descubierto que el uso de trometamol en productos para la absorción oral es beneficioso.

En vista de las desventajas anteriores conocidas en la técnica cuando se intenta administrar nicotina a un sujeto para obtener una absorción transmucosal de nicotina en la cavidad oral del sujeto la presente invención proporciona un producto nuevo y mejorado para obtener la absorción transmucosal de nicotina en la cavidad oral del sujeto, a la vez que se evita el regusto del tampón usado.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un producto eficiente y efectivo para la absorción de nicotina en un sujeto y evitar las desventajas de tales productos y métodos anteriormente conocidos.

Así, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica oral tamponada en la forma de un espray bucal que comprende nicotina, caracterizado porque la formulación está tamponada con al menos trometamol como el único tampón, o como el tampón principal.

También se describe en la presente un método para administrar nicotina en cualquier forma a un sujeto que comprende administrar a un sujeto una formulación oral que contiene nicotina en cualquier forma a la cavidad oral del sujeto y si es necesario permitir que la nicotina en cualquier forma en la formulación oral se libere en la saliva en la cavidad oral y se absorba en la circulación sistémica del sujeto así como un método para producir dicha formulación oral. En un espray bucal la nicotina está directamente disponible por lo que no necesita ser liberada como tal en la saliva como se ha mencionado anteriormente. Por lo tanto, la frase "si es necesario" se inserta en la frase anterior y en las frases correspondientes siguientes y en las reivindicaciones.

También se describe en la presente un método para obtener reducción en la necesidad de fumar o usar material que contiene tabaco y/o para proporcionar una sensación de la satisfacción de fumar sin fumar, que comprende los pasos de reemplazar al menos parcialmente el material que contiene tabaco con la formulación oral anteriormente mencionada, administrar a un sujeto una formulación oral que contiene nicotina en cualquier forma en la cavidad oral del sujeto y si es necesario permitir que la nicotina en cualquier forma de la formulación oral se libere en la saliva en la cavidad oral y se absorba por el sujeto.

Además, también se describe un sistema para administrar nicotina en cualquier forma a un sujeto, que comprende dicha formulación oral y al menos otro medio para obtener la reducción de la necesidad de fumar o usar tabaco así como un sistema para obtener la reducción de la necesidad de fumar o uso del tabaco de otra manera y/o para proporcionar una sensación de la satisfacción de fumar sin fumar, que comprende una formulación oral como se describe anteriormente y al menos otro método para obtener la reducción de la necesidad de fumar o uso del

tabaco de otra manera. Dicho sistema puede ser un sistema en el que al menos se selecciona otro método del grupo que consiste de administración a través de espráis bucales, espráis nasales, parches transdérmicos, dispositivos de inhalación, grageas, comprimidos y métodos parenterales, métodos subcutáneos, y métodos transmucosales; u otro uso del tabaco.

Usando trometamol como en único tampón, o como el tampón principal, se resuelve en dicha formulación oral el problema anterior con el regusto de los tampones.

El trometamol, químicamente conocido como 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol, se denomina también trometamina, tris(hidroximetil)aminometano y TRIS. Es conocido como un "tampón biológico" y un "alcalinizante ", ver por ejemplo el Índice Merck, 13ª Edición, 2001.

Se conocen los enemas que contienen nicotina que comprenden trometamol como tampón, ver Italian Journal of Gastroenterology & Hepatology 30(3):260-5, Junio 1998. Dichos enemas están destinados a tratar la colitis ulcerosa, es decir para tratamiento local. Esto difiere en esencia del presente uso, que es para tratamiento sistémico y para un uso totalmente diferente.

La Patente U.S. Número 5.824.334 divulga el trometamol como un tampón en un sustituto de cigarrillos tipo piruleta. Los dispositivos tipo piruleta no están previstas principalmente dentro de la presente invención.

La US 5.783.207 divulga un dispositivo tipo piruleta que comprende una matriz que contiene nicotina unida a un miembro de soporte de tal manera que la nicotina pueda administrarse a la cavidad oral chupando la matriz. La matriz puede contener un tampón como trometamol. La '207 desreivindica explícitamente el uso de gomas de mascar, comprimidos, grajeas y otras formas de dosificación no unidas a un miembro de soporte. Esto significa que la '207 está alejada de formas de dosificación que no comprenden un miembro de soporte. La presente invención no abarca formas de dosificación tipo piruleta u otras formas de dosificación que comprenden un miembro de soporte. Todas las realizaciones de la presente invención son tales que una vez que se han aplicado en la cavidad oral no necesitan ser sostenidas adicionalmente por cualquier miembro desde fuera de la cavidad oral durante la fase de administración.

La WO 01/30288 divulga en listas extensas nicotina y trometamol para su uso en formulaciones para la administración a la mucosa oral, dichas formulaciones tienen un agente de disolución con el que, por ejemplo, la nicotina está en un tipo específico de solución sólida. En la presente invención la nicotina no está en tal solución sólida.

La formulación oral de acuerdo con la presente invención está tamponada con al menos trometamol de tal manera que tras la administración de la formulación el pH de la saliva se aumenta por 0,2 - 4 unidades de pH, o preferiblemente se aumenta por 0,5 - 2 unidades de pH. El agente de tamponamiento trometamol puede suplementarse con uno o más tampones seleccionados del grupo que consiste de un carbonato (incluido bicarbonato o sesquicarbonato), glicinato, fosfato, glicerofosfato o citrato de un metal alcalino (como potasio y sodio), por ejemplo citrato de trisodio y tripotasio, o amonio, y mezclas de los mismos. La razón principal para suplementar el trometamol con otros tampones como antes es aumentar la capacidad de tamponamiento por peso de los tampones añadidos.

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones

Como se usa en la presente, el término "formulación oral" o similar se pretende que signifique todas las formulaciones que son adecuadas para ser colocadas en la cavidad oral para administrar nicotina esencialmente al tejido de la cavidad oral. La formulación oral de la presente invención es un espray bucal.

El término "administración intraoral" se pretende que signifique en la presente la administración en la circulación sanguínea sistémica por medio de la absorción de un principio activo por un tejido de la cavidad oral.

El término "reducción completa" o "completa" se pretende que signifique en la presente la reducción completa o sustancialmente completa.

El término "liberación controlada" se pretende que signifique en la presente una liberación de nicotina de una formulación oral en la cavidad doral del sujeto, mediante la cual la succión activa u otra manipulación de la formulación oral está controlando la cantidad de nicotina liberada.

El término "liberación lenta" se pretende que signifique que la nicotina se libera de la formulación oral tras chupar u otra manipulación durante un periodo de tiempo, por ejemplo, de varios minutos a una hora.

El término "fórmula unitaria" se pretende que signifique una unidad de formulación oral.

El término "transitorio" se pretende que signifique un cambio no permanente, tras lo cual el estado relevante, por ejemplo, estado biológico o fisiológico, tras un cierto periodo de tiempo volverá a su valor o comportamiento antes de dicho cambio.

Los términos "bucal" y "bucalmente" se pretende en la presente que pertenezca a todo o cualquier parte del tejido de la cavidad oral.

Formulaciones orales útiles

La mayoría de las formas de dosificación pretendidas para la administración oral de nicotina se benefician de usar trometamol como el único o el agente de tamponamiento principal. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, espráis bucales, gomas de mascar, comprimidos, comprimidos derretidos, grajeas, caramelos duros, caramelos de mascar, gominolas, cápsulas, películas orales, y líquido así como formulaciones en polvo para la inhalación intraoral y pulmonar.

Las formulaciones de la invención son espráis bucales. Estas son formas de dosificación discretas que son útiles para obtener una absorción rápida de la nicotina a través de la mucosa de la cavidad oral. Los espráis bucales pueden en particular pulverizarse bajo la lengua. El Ejemplo 3 siguiente divulga la fabricación de un espray bucal de acuerdo con la invención.

La cantidad de base de goma en una goma de mascar como se describe en la presente es de aproximadamente el 15-80% por peso del núcleo de goma total, y preferiblemente de aproximadamente el 40-80%. La cantidad de base de goma empleada para la liberación lenta de nicotina está habitualmente en los intervalos más altos cuando la nicotina se emplea *per se* o cuando se usa una forma absorbida.

La base de goma puede ser de cualquier naturaleza convencional conocida en la técnica. Por ejemplo, puede comprender una base de goma de origen natural o sintético fácilmente disponible de una fuente comercial. Las bases de goma naturales incluyen, por ejemplo gomas de chicle, jelutong-, lechi de caspi-, soh-, siak-, katiau-, sorwa-, balata-, pendare-, malaya- y melocotón, Caucho natural y resinas naturales como dammar y mastix. Las bases de goma sintéticas son una mezcla de:

- elastómeros (por ejemplo polímeros y/o sustancias para masticar),
- plastificantes (por ejemplo resinas, elastómeros y/o solventes),
- rellenos (por ejemplo texturizantes y/o adyuvantes insolubles en agua),
- ablandadores (por ejemplo grasas),
- emulsionantes,
- ceras,
- antioxidantes,
- y agentes antiadherentes (por ejemplo polímeros de vinilo y/o resinas hidrófilas)

Otros ejemplos de bases de goma son gomas que incluyen agar, alginato, goma arábiga, goma de algarroba, carragenano, goma ghatti, goma guar, goma karaya, pectina, goma de tragacanto, goma de algarrobo, goma gellan y goma xantana.

Ejemplos de agentes gelificantes comprenden goma arábiga, almidón, gelatina, agar, y pectina.

Cuando la nicotina en cualquier forma y el agente o agentes de tamponamiento se incorporan en la masa de goma de mascar, es posible emplear una amplia variedad de composiciones de goma de mascar y cantidades de la base de goma de mascar. Pueden componerse diferentes productos de goma de mascar dependiendo de la preferencia del consumidor y el propósito de uso, respecto del nivel de nicotina, distribución de nicotina y otros aditivos.

Más adelante siguen Ejemplos de gomas de mascar, comprimidos, comprimidos derretidos, espráis bucales, cápsulas blandas, caramelos duros, películas orales, gominolas y caramelos masticables. En base a dichos Ejemplos también son concebibles otras realizaciones útiles.

El agente de tamponamiento

La absorción de nicotina desde la cavidad oral a la circulación sistémica depende del pH de la saliva, el pH del plasma sanguínea y la pKa de la nicotina, que es de aproximadamente 7,8. Asumiendo un pH de la saliva de 6,8 solamente aproximadamente el 10% de la nicotina estará en la forma de base libre. Así, para promover la absorción de nicotina en una forma de base libre, que es la forma predominantemente absorbida a través de la mucosa, debe aumentarse el pH de la saliva. A un pH de 8.8 aproximadamente el 90% de la nicotina estará en la forma de base

libre.

Así, de acuerdo con la invención, la formación oral está tamponada con al menos trometamol como el único tampón, o como el tampón principal.

El tamponamiento está diseñado para lograr un tamponamiento transitorio de la saliva de un sujeto durante el derretimiento, disgregación o disolución de la formulación oral. Como el cambio es transitorio, el pH volverá a su valor normal tras un cierto periodo de tiempo.

Empleando dicho cambio, en la presente un aumento, en dicho pH de la saliva se cambia la absorción transmucosal de nicotina en la cavidad oral, por ejemplo, aumentada en comparación con la absorción de nicotina cuando la saliva no está tamponada de acuerpo con la invención. También, como la absorción transmucosal de nicotina en la cavidad oral de acuerdo con la invención es más rápida que para la nicotina que no está tamponada de acuerdo con la invención, se tragará menos nicotina que alcance el tracto gastrointestinal (G.I.). La nicotina que alcanza el tracto G.I. será sometida a un primer metabolismo de paso que reduce la cantidad total de nicotina intacta absorbida. Esto significa que la bio-disponibilidad de nicotina que no se co-administra con un tampón será generalmente inferior que cuando se administra junto con un tampón.

Realizaciones adicionales de la invención incluyan formas de dosificación oral que están tamponadas con trometamol en combinación con otros tampones, seleccionados preferiblemente del grupo que consiste de un carbonato incluyendo bicarbonato o sesquicarbonato, glicinato, fosfato, glicerofosfato o citrato de un metal alcalino, como potasio o sodio, o amonio, y mezclas de los mismos.

Realizaciones adicionales pueden incluir combinaciones de trometamol con citrato trisódico o tripotásico, y mezclas de los mismos. Las proporciones útiles entre el trometamol y tales agentes se proporcionan en los Ejemplos siguientes.

Más realizaciones adicionales pueden abarcar el uso de trometamol junto con diferentes sistemas de fosfatos, como fosfato trisódico, hidrogenofosfato disódico; y fosfato tripotásico, hidrogenofosfato dipotásico e hidróxido de calcio, glicinato de sodio; y mezclas de los mismos.

Los carbonatos, glicinatos y fosfatos de metales alcalinos son los agentes de tamponamiento adicionales preferidos.

Para aumentar la capacidad de tamponamiento todavía más sin aumentar correspondientemente el pH, uno puede en realizaciones específicas usar un segundo o un agente de tamponamiento auxiliar al primer agente de tamponamiento, como por ejemplo tampones de bicarbonato sódico o potásico. Por lo tanto se debe esmerar en mantener un sabor agradable. El segundo o el agente de tamponamiento auxiliar puede seleccionarse del grupo que consiste de bicarbonatos de metal alcalino que son los preferidos con este propósito. Así, realizaciones adicionales de la invención pueden comprender trometamol y un carbonato o fosfato de metal alcalino y un bicarbonato de metal alcalino. Las proporciones de mezcla útiles se proporcionan en los Ejemplos siguientes.

La cantidad del agente o agentes de tamponamiento en la formulación oral es preferiblemente suficiente en las realizaciones específicas para elevar el pH de la saliva por encima de 7, como se especifica anteriormente, para mantener transitoriamente el pH de la saliva en la cavidad oral por encima de 7, por ejemplo pH 7-10.

La nicotina puede administrarse en diferentes formas, por ejemplo en diferentes complejos o sales. La cantidad de tampón requerido para lograr un aumento en el pH de las formas de nicotina administradas diferentes se calcula fácilmente por el experto en la técnica. La extensión y duración del aumento en el pH depende del tipo y cantidad del agente(s) de tamponamiento usados así como dónde se describe más detalladamente en los párrafos siguientes.

El ingrediente activo

De acuerdo con la invención, la presente formulación oral comprende nicotina en cualquier forma (por ejemplo base libre, sal o complejo).

Con nicotina se pretende incluir nicotina, 3-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, con su forma de base, incluyendo nicotina sintética así como extractos de nicotina de plantas de tabaco, o partes de los mismos, como el género Nicotiana solo o en combinación; o sales farmacéuticamente aceptables.

La nicotina debería estar en una forma soluble en la saliva para facilitar la liberación de la nicotina en la saliva y la cavidad oral y, además, la absorción posterior de la nicotina desde la saliva en la cavidad oral en la circulación sistémica del sujeto. Cuando la nicotina prevalece en la forma de complejo de resinato de nicotina, NRC, su solubilidad se modifica en presencia de un tampón.

En realizaciones preferidas, la nicotina en cualquier forma se selecciona del grupo que consiste de la forma de base libre de la nicotina, una sal de nicotina, un derivado de nicotina, como un intercambiador catiónico de nicotina, un complejo de inclusión de nicotina o nicotina en cualquier enlace no covalente, nicotina enlazada con zeolitas, nicotina enlazada con celulosa o microesferas de almidón y mezclas de los mismos.

Se conocen, y pueden usarse, numerosas sales de nicotina, por ejemplos las sales presentadas en la Tabla 1, preferiblemente, monotartrato, tartrato de hidrógeno (también denominado bitartrato o dihidrato de bitartrato), citrato, malato y/o clorhidrato.

Tabla 1 Posibles ácidos usados para la formación de sal de nicotina

Ácido	Proporción molar* de ácido: nicotina
Fórmico	2:1
Acético	3:1
Propiónico	3:1
Butírico	3:1
2-Metilbutírico	3:1
2-Metilbutírico	3:1
Valérico	3:1
Laurico	3:1
Palmítico	3:1
Tartárico	2:1
Cítrico	2:1
Málico	2:1
Oxálico	2:1
Benzoico	1:1
Gentísico	1:1
Gálico	1:1
Fenilacético	3:1
Salicílico	1:1
Ftálico	1:1
Pícrico	2:1
Sulfosalicílico	1:1
Tánico	1:5
Péctico	1:3
Algínico	1:2
Clorhídrico	2:1
Cloroplatínico	1:1
Silicotungstico	1:1
Pirúvico	2:1
Glutámico	1:1
Aspártico	1:1

* Recomendado en el momento de producción

El complejo de inclusión puede ser una ciclodextrina, como β-ciclodextrina.

Los intercambiadores de cationes adecuados se proporcionan en la Tabla 2 siguiente y se divulgan

adicionalmente en la Patente U.S. Número 3.845.217. Se prefieren intercambiadores de cationes de nicotina de poliacrilatos, como la colección Amberlite de Rohm & Hass.

Tabla 2 *Intercambiadores de cationes representativos*

Nombre	Tipo de polímero reticulado	Fabricante
Amberlite IRC 50	Ácido divinilbenceno-metacrílico	Rohm & Haas
Amberlite IRP 64	Ácido divinilbenceno-metacrílico	Rohm & Haas
Amberlite IRP 64M	Ácido divinilbenceno-metacrílico	Rohm & Haas
BIO-REX 70	Ácido divinilbenceno-acrílico	BIO-RAD Lab.
Amberlite IR 118	Estireno-divinilbenceno	Rohm & Haas
Amberlite IRP 69	Estireno-divinilbenceno	Rohm & Haas
Amberlite IRP 69M BIO-REX 40	Estireno-divinilbenceno Fenólico	Rohm & Haas BIO-RAD Lab.
Amberlite IR 120	Estireno-divinilbenceno	Rohm & Haas
Dowex 50	Estireno-divinilbenceno	Dow Chemical
Dowex 50W	Estireno-divinilbenceno	Dow Chemical
Duolite C 25	Estireno-divinilbenceno	Chemical Process Co
Lewatit S 100	Estireno-divinilbenceno	Farbenfabriken Bayer
Ionac C 240	Estireno-divinilbenceno	Ionac Chem
Wofatit KP S 200	Estireno-divinilbenceno	I.G. Farben Wolfen
Amberlyst 15	Estireno-divinilbenceno	Rohm & Haas
Duolite C-3	Fenólico	Chemical Process
Duolite C-10	Fenólico	Chemical Process
Lewatit KS	Fenólico	Farbenfabriken Bayer.
Zerolit 215	Fenólico	The Permutit Co.
Duolite ES-62	Estireno-divinilbenceno	Chemical Process
BIO-REX 63	Estireno-divinilbenceno	BIO-RAD Lab.
Duolite ES-63	Estireno-divinilbenceno	Chemical Process
Duolite ES-65	Fenólico	Chemical Process
Ohelex 100	Estireno-divinilbenceno	BIO-RAD Lab.
Dow Chelating Resin A-1	Estireno-divinilbenceno	Dow Chemical Company
CM Sephadex C-25	Dextrano	Pharmacia Fine Chemicals
SE Sephadex C-25	Dextrano	Pharmacia Fine Chemicals

Pueden añadirse uno o más aditivos a la presente formulación oral. Los aditivos se describen adicionalmente en el párrafo siguiente *Otros aditivos para la formulación oral.*

Cantidad y distribución de la nicotina en la formulación oral

La nicotina en cualquier forma de acuerdo con la invención está formulada para proporcionar al sujeto con un dosis para lograr un efecto. El efecto puede ser proporcionar una sensación de satisfacción de fumar sin fumar. Otro efecto de la nicotina administrada en cualquier forma puede ser una reducción de la necesidad de fumar o usar tabaco.

El efecto también puede ser una combinación de reducción de dicha necesidad y proporcionar una sensación de satisfacción de fumar sin fumar. La cantidad de nicotina debería ser suficiente para proporcionar dicho efecto en un sujeto. Esta cantidad puede, por supuesto, variar de persona a persona.

De acuerdo con la invención, las realizaciones de la formulación oral comprenden realizaciones en las que la nicotina en cualquier forma está presente en una cantidad de 0,05-8 mg calculada como la forma de la base libre de nicotina por dosis unitaria de la formulación oral. Esto puede en realizaciones diferentes incluir 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 8 mg calculados como la forma de la base libre de nicotina por dosis unitaria.

Más realizaciones preferidas pueden contener realizaciones donde la nicotina en cualquier forma está presente en una cantidad de 0,5-6 mg calculados como la forma de la base libre de nicotina por dosis unitaria de la

formulación oral.

Realizaciones más preferidas contienen la nicotina en cualquier forma en una cantidad de 0,5-5 mg calculados como la forma de la base libre de nicotina por dosis unitaria de la formulación oral.

La nicotina en cualquier forma puede distribuirse en las formulaciones orales en diferentes realizaciones. Diferentes distribuciones de la nicotina a través de las formulaciones orales implicarán la administración de la nicotina al sujeto de diferentes maneras. Esto puede, entonces, proporcionar varias posibilidades para ajustar la composición de la formulación oral de acuerdo con necesidades diferentes de diferentes sujetos dependiendo de la necesidad de fumar o usar tabaco del sujeto. En los Ejemplos siguientes se divulgan diferentes de dichas realizaciones.

Otros aditivos para la formulación oral

Adicionalmente pueden añadirse otros aditivos a la formulación oral. Los aditivos adicionales comprenden al menos uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste de solventes, como etanol y agua; co-solventes, como propilenglicol; estabilizantes, como conservantes, por ejemplo antioxidantes; ablandadores, como sorbitol y glicerina; agentes espesantes, como dióxido de silicio coloidal; agentes aglutinantes, como goma xantana; agentes de relleno, como manitol, isomalt, polvo de cacao y crospovidona; solubilizantes, como Polisorbato 80 y Atmos 300; cauchos, barreras lipídicas, como ésteres de ácidos grasos de sacarosa y aceites vegetales hidrogenados; agentes formadores de películas, como gelatina porcina, pululano, carragenano, pectina, goma de algarrobilla y goma xantana; emulsionantes, como pectina, lecitina de soja, monoestearato de glicerol, aceite de ricino y poloxámero; deslizantes, como dióxido de silicio coloidal; lubricantes, como estearato de magnesio; agentes de recubrimiento, como aceite de ricino y sorbitol; vehículos de fusión, como aceites vegetales; edulcorantes, saborizantes, aromatizantes, refrescantes, potenciadores, colorantes, vitaminas, minerales, flúor, ambientadores, blanqueadores dentales y mezclas de los mismos. De acuerdo con la invención, al menos un de tales aditivos se añade opcionalmente al producto.

Los potenciadores pueden añadirse esencialmente para aumentar la absorción transmucosal de nicotina desde la cavidad oral.

Los edulcorantes se añaden esencialmente para mejorar el sabor. Los edulcorantes comprenden uno o más azúcares sintéticos o naturales, es decir cualquier forma de carbohidrato adecuado para su uso como edulcorante, así como los denominados edulcorantes artificiales como sacarina, sacarina sódica, aspartamo, por ejemplo NutraSweet®, acesulfamo o acesulfamo K, acesulfamo potásico, taumatina, glicirricina, sucralosa, dihidrochalcona, alitame, miraculina, monelina, stevside y neotamo.

Los edulcorantes adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste de alcoholes de azúcar, como sorbitol, xilitol, azúcares simples incluidos los azúcares extraídos de la caña de azúcar y la remolacha azucarera (sacarosa), dextrosa (también denominada glucosa), fructosa (también denominada leavulosa) y lactosa (también llamada azúcar de la leche); sorbitol, manitol, glicerol, xilitol, eritritol, jarabe de maltitol (o hidrolizado de almidón hidrogenado), isomaltosa, lactitol; y mezclas de azúcares incluyendo jarabe de glucosa, por ejemplo hidrolizados de almidón, que contienen una mezcla de dextrosa, maltosa y una gama de azúcares complejos, jarabe de azúcar invertido, por ejemplo sacarosa invertida por invertasa (también denominada sucrasa o sacarasa) que contiene una mezcla de dextrosa y fructosa, jarabes con alto contenido de azúcar como melaza y miel que contiene una mezcla de levulosa, dextrosa, maltosa, lactitol, sacarosa, resinas, dextrina y azúcares superiores particular; y malta o extractos de malta.

Los aditivos de sabor y aroma pueden comprender uno o más agentes de enmascaramiento del sabor, saborizantes o aromatizantes, sintéticos o naturales. Los agentes de sabor y aroma pueden seleccionarse de aceites esenciales incluyendo destilados, extracciones de solventes, o expresiones frías de flores, hojas, cáscaras picadas o frutas enteras hechas pulpa que comprenden mezclas de alcoholes, ésteres, aldehídos y lactonas; esencias incluyendo soluciones diluidas de aceites esenciales o mezclas de productos químicos sintéticos mezclados para coincidir con el sabor natural de la fruta, por ejemplo, fresa, frambuesa y grosella negra; sabores artificiales y naturales de cervezas y licores, por ejemplo, coñac, whisky, ron, ginebra, jerez, oporto y vino; tabaco, café, té, cacao y menta;

zumos de frutas que incluyen zumo expulsado de frutas lavadas y refregadas, como limón, naranja y lima; hierbabuena, menta, gaulteria, canela, cacao, vainilla, regaliz, mentol, eucalipto, anís, nueces (p. ej. cacahuetes, cocos, avellanas, castañas, nueces, nueces de cola), almendras, pasas; y partes de material en polvo, en harina o vegetal, incluyendo partes de plantas de tabaco, por ejemplo el género Nicotiana, en cantidades que no contribuyen significativamente al nivel de nicotina, y jengibre.

Los aditivos colorantes pueden seleccionarse de tintes que están aprobados como un aditivo alimenticio.

Los aditivos estabilizantes pueden seleccionarse del grupo que consiste de antioxidantes incluyendo vitamina E, es decir tocoferol, ácido ascórbico, pirosulfito de sodio, butilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado, ácido edetico y sales de edetato; y conservantes que incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico y ácido sórbico. Las realizaciones preferidas comprenden un antioxidante como el estabilizantes, e incluso más preferiblemente el antioxidante es vitamina E y/o hidroxitolueno butilado (BHT)..

Método para administrar nicotina en cualquier forma a un sujeto

La invención puede usarse para administrar nicotina al sujeto (persona) en una variedad de maneras. Por consiguiente también se describe en la presente un método para administrar nicotina en cualquier forma a un sujeto que comprende los pasos de:

a) administrar a un sujeto una formulación oral que contiene nicotina en cualquier forma de acuerdo con la invención en la cavidad oral del sujeto, y
b) si es necesario permitir que la nicotina en cualquier forma en la formulación oral se libere en la saliva en la cavidad oral y se absorba en el plasma sanguíneo del sujeto.

El método para administrar nicotina en cualquier forma puede además comprender los pasos de:

c) administrar la nicotina en cualquier forma de una manera sostenida durante un periodo de tiempo al sujeto. Como un periodo de tiempo que puede ser al menos 5, 10, 20, 30 ó 40 minutos.

Método para obtener reducción de la necesidad de fumar o uso del tabaco

Otra característica de la invención es la capacidad de usar la invención para reducir la necesidad de fumar. Un método para obtener la reducción de la necesidad de fumar o usar material que contiene tabaco y/o para proporcionar una sensación de la satisfacción de fumar sin fumar comprende los pasos de:

a) reemplazar al menos parcialmente material que contiene tabaco con una formulación que contiene nicotina oral,
b) administrar a un sujeto una formulación oral que contiene nicotina en cualquier forma en la cavidad oral del sujeto, y
c) si es necesario permitir que la nicotina en cualquier forma en el recubrimiento de la formulación oral se libere en la saliva en la cavidad oral y se absorba por el sujeto.

El método descrito en la presente puede comprender además los pasos de administrar la nicotina en cualquier forma de una manera sostenida durante un periodo de tiempo al sujeto. El periodo de tiempo puede ser al menos 5, 10, 20, 30 ó 40 minutos.

También, el método para administrar nicotina a un sujeto puede comprender los pasos de combinar la administración de la formulación oral con al menos otro método para obtener la reducción de la necesidad de fumar o uso del tabaco.

El material que contiene tabaco puede ser material usado, por ejemplo, para fumar, aspirar o mascar y puede comprender un cigarrillo, un cigarro, tabaco de pipa, rapé, snus y tabaco de mascar.

Reducción sostenida de la necesidad de fumar o uso del tabaco

Esta invención también puede usarse para reducir la necesidad de fumar o usar tabaco. Aun así, para continuar con la sensibilidad o sensación de satisfacción del sujeto, y para evitar que vuelva el ansia, se puede obtener un alivio del ansia sostenido tras el alivio del ansia inicial. Un alivio del ansia sostenido se obtiene usando la formulación oral de tal manera que permita una absorción sostenida de la nicotina. El alivio del ansia sostenido y/o la sensibilidad o sensación del sujeto continuará mientras el sujeto mantenga los niveles de plasma sanguíneo de nicotina a un nivel lo suficientemente alto para alcanzar esta sensibilidad o sensación.

El sujeto puede lograr esto usando la formulación oral durante un periodo de tiempo, como 5, 10, 20, 30 ó 40 minutos o más, por ejemplo, una liberación lenta de nicotina provocada por una liberación controlada, por ejemplo por uso individual.

Cese de la necesidad de fumar o usar el tabaco

Para algunos usuarios, puede ser una meta dejar el uso de la nicotina completamente, debido a diversas razones, por ejemplo salud, económicas, sociales o conductuales. Este cese de fumar o la necesidad de usar tabaco puede lograrse disminuyendo adicionalmente la cantidad de nicotina en cualquier forma gradual a lo largo del tiempo. El método descrito anteriormente para obtener un alivio del ansia puede comprender además los pasos de disminuir

la cantidad de nicotina en la formulación oral descrita anteriormente gradualmente a lo largo del tiempo, para lograr un alivio completo del ansia del tabaco. Este método resulta en un proceso de deshabituamiento gradualmente a lo largo del tiempo.

Diferentes tipos de fumadores logran la sensación de ansia aliviada en diferentes niveles de plasma de nicotina. Esto puede, por supuesto, afectar a los tipos individuales de programas de administración de una formulación oral de acuerdo con la invención. Diferentes tipos de fumadores incluyen, por ejemplo, buscadores de picos o fumadores que ansían un nivel de plasma de nicotina que esté constantemente por encima del nivel de los síntomas de abstinencia.

Una estrategia puede ser disminuir la frecuencia de la formulación oral administrada. Otras realizaciones incluyen variar la dosis de nicotina en dichas formulaciones orales así como las combinación de estas dos. También, la estrategia puede incluir una formulación oral sustancialmente sin nicotina en cualquier forma. Dicha formulación oral puede administrarse al final del periodo de tratamiento, cuando el ansia es baja o sustancialmente no hay.

Sistemas para administrar nicotina y para obtener alivio del ansia

También se describe un sistema para administrar nicotina en cualquier forma a un sujeto particularmente para obtener alivio del ansia. Tal sistema comprende una formulación oral de acuerdo con la invención y al menos otro medio para obtener la reducción de la necesidad de fumar.

Otro sistema puede ser también un sistema para obtener la reducción de la necesidad de fumar o uso del tabaco y/o para proporcionar una sensación de satisfacción de fumar sin fumar. Dicho sistema comprende una formulación oral de acuerdo con la invención y al menos otro método o medio para obtener la reducción en la necesidad de fumar o usar tabaco. Otros métodos y medios pueden ser también un método concomitante o concurrente seleccionado del grupo que consiste de administración a través de espráis bucales, espráis nasales, parches transdérmicos, dispositivos de inhalación, grajeas, comprimidos y métodos parenterales, métodos subcutáneos y métodos transmucosales; o uso del tabaco.

Específicamente, el al menos otro método puede comprender la administración de nicotina.

Uso de la formulación oral

El uso de la formulación oral de acuerdo con la invención puede incluir obtener una reducción rápida y/o sostenida y/o completa de la necesidad de fumar y usar tabaco o para proporcionar una sensación de fumar sin fumar como se ha descrito anteriormente.

La dosis de nicotina se elige para dar al sujeto una percepción y satisfacción sensorial individual con un efecto de la nicotina en cualquier forma. El uso de una formulación oral puede ser también un uso individual de acuerdo con la invención o una combinación con otros medios o métodos conocidos en el campo del abuso de drogas. Específicamente, la presente invención puede usarse en combinación con otros medios como se han descrito anteriormente en los métodos en los párrafos anteriores.

El uso puede proporcionar una reducción rápida de la necesidad de fumar o usar tabaco.

Otras realizaciones implicarán un uso que proporciona una reducción lenta de la necesidad de fumar o usar tabaco.

Uso de terapia y tratamiento

La formulación oral de acuerdo con la invención puede usarse en terapia y tratamiento. Dicha terapia puede ser un tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de dependencia del tabaco o la nicotina, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, colitis ulcerosa y control del peso después de dejar de fumar.

La nicotina también puede usarse para una formulación oral de acuerdo con la invención para el tratamiento de dichas enfermedades.

Además, la nicotina puede usarse en la producción de una formulación oral que contiene nicotina de acuerdo con la invención para el tratamiento de dichas enfermedades.

Producción de la formulación oral

Las formulaciones orales de acuerdo con la presente invención se producen básicamente de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Métodos de producción ejemplares, pero no limitativos, se proporcionan a

continuación bajo Ejemplos.

En los Ejemplos siguientes se describe la mezcla, laminación y rayado así como la compresión de las gomas de mascar.

Los Ejemplos siguientes también proporcionan información de la fabricación de otras realizaciones descritas en la presente.

Convenientemente, las composiciones de aditivos de acuerdo con la invención, por ejemplo, sistema de tampón, se hacen simultáneamente, de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para formular, por ejemplo tampones. Dependiendo de las propiedades físicas del sistema de tampón incorporado, puede ser conveniente añadir el sistema de tampón ya sea con la parte líquida o con la parte sólida de la composición. En el caso de sistemas de tamponamiento disponibles como polvos finos, puede ser, por supuesto, más conveniente añadir esos polvos con la parte sólida, en polvo de otros aditivos.

El producto final puede luego analizarse y envolverse adicionalmente.

Análisis de la nicotina

El análisis del absorción de nicotina y el efecto de acuerdo con la invención puede hacerse de acuerdo con procedimientos estándar conocidos en la técnica, por ejemplo, usando bioanálisis para la determinación de nicotina o sus metabolitos en el plasma de un sujeto.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes son ilustrativos y no limitativos. El experto puede en base a los siguientes ejemplos concebir también otras realizaciones de la presente invención. Los tamaños de los lotes para la fabricación de las formulaciones siguientes pueden modificarse de acuerdo con la necesidad real y con las instalaciones de producción reales. Si no se indica lo contrario se usan los procedimientos y equipos conocidos en la técnica en la fabricación siguiente.

Ejemplo de Referencia 1 Comprimidos

Comprimido de 275 mg con 2 mg de nicotina

Ingredientes	Cantidad en la composición (mg)
Dihidrato de bitartrato de nicotina	6,1
Trometamol	12,4
Manitol	216,4
Goma Xantana	11,0
Crospovidona	11,0
Agentes Aromatizantes	9,9
Aspartamo	1,6
Acesulfamo K	1,1
Estearato de Magnesio	5,5

Proceso de fabricación:

Se mezclaron los ingredientes anteriores. La mezcla luego se comprime en comprimidos por medio de compresión directa de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Ejemplo de Referencia 2 Comprimidos derretidos

Este es un comprimido destinado a derretirse en la boca con lo que el material derretido se adhiere a l mucosa oral donde la nicotina se deposita para entrar en el tejido.

Tableta derretida de 400 mg con 2 mg de nicotina

Ingredientes	Cantidad relativa en la composición (%p/p)
Dihidrato de bitartrato de nicotina	1.5
Polvo de cacao	35.0
Aceite vegetal	41.6
Trometamol	3.1
Manitol	11.8
Dióxido de Titanio	2.7
Lecitina de Soja	1.0
Aspartamo	0.4
Acesulfamo K	0.2
Agentes Aromatizantes	2.7

Proceso de fabricación

La fabricación como tal tiene lugar a temperatura ambiente. Una parte del componente graso, es decir, el aceite vegetal, se derrite. Los componentes sólidos, es decir, la sal de nicotina, el polvo de cacao, el agente de tamponamiento, el manitos, el óxido de titanio, los edulcorantes y los agentes aromatizantes se añaden y de mezclan. Se realiza una reducción del tamaño de partícula de los componentes sólidos moliendo la mezcla en un refinador de rodillo. Si los componentes sólido tienen ya el tamaño de partícula requerido, por ejemplo, moliendo antes de la mezcla con el componente graso, se prescinde del refinado con rodillo. Tras el posible tratamiento en el refinador de rodillo la mezcla se mezcla con el resto del aceite vegetal derretido o se vuelve a derretir (si se ha solidificado) y se mezcla con el resto del aceite vegetal derretido. Se realiza una mezcla de la masa derretida en un mezclador adecuado. Se añade el componente líquido, es decir la lecitina de soja.

Los comprimidos se hacen posteriormente usando técnicas adecuadas, como moldeo, extrusión o coagulación, incluyendo formación de pastillas, cuando sea necesario tras el preacondicionamiento adecuado. También pueden usarse otros métodos de fabricación adecuados conocidos en la técnica.

Ejemplo 3 Espráis Bucales

Espray bucal de nicotina con 14,3 mg nicotina/ml y pH 9.0

Ingredientes	mg/ml
Base libre de nicotina	14.3
Etanol	100.0
Propilenglicol	150.0
Glicerina	25.0
Trometamol	40.5
Hidrógeno de sodio carbonatado	14.3
Poloxámero	40.0
Levomentol	10.0
Agente aromatizante	4.0
Refrigerante	3.0
Edulcorantes	3.0
Ácido clorhídrico	Ad pH 9.0
Agua purificada	c.s.

Proceso de fabricación:

1. Se cargó etanol en un recipiente.
2. Se añadieron los agentes aromatizantes y poloxámero. Los componentes se disolvieron durante el mezclado.
3. Se añade suavemente agua purificada con agitación.
4. Se añaden tetracemindinatrio, trometamol, edulcorantes y se continúa el mezclado.
5. Se añade nicotina a la solución mientras se agita suavemente.
6. Se mide el pH de la solución. Cuando sea necesario, el pH se ajusta a 9.0 añadiendo ácido clorhídrico 1M.
7. Se añade agua purificada c.s. para la cantidad del lote. La solución se mezcla hasta que se obtiene una solución clara.

Ejemplo de Referencia 4 Cápsulas

Cápsulas blandas de nicotina 2 mg

Ingredientes	% (p/p)
Ingredientes del Núcleo:	
Base libre de nicotina	2.2 %
Triglicéridos de Cadena Media	87.5 %
Aromas y edulcorantes	7.8 %
Trometamol	2.0 %
Dióxido de silicio coloidal	0.5 %
Ingredientes de la Cáscara interna:	
Éster de ácido graso de sacarosa	60.0 %
Aceite vegetal hidrogenado	40.0 %
Ingredientes de la Cáscara Externa:	
Gelatina Porcina	80.0 %
Sorbitol	18.0%
Glicerina	2.0 %
Proporción de peso:	
Cáscara Núcleo/Interna/Cáscara Externa	64/30/6
Peso Total de la Cápsula:	142 mg

Uso:

Las cápsulas de gel blandas sin junturas con cápsulas de gelatina blandas que se distinguen por su forma esférica y cáscara de gelatina sin junturas delgada. La cáscara delgada hace las cápsulas adecuadas para su uso en productos que se disuelven oralmente en comparación con las cápsulas de gelatina blandas producidas convecinamente que se destinan a ser masticadas o tragadas.

Proceso de fabricación:

Las cápsulas de gel blandas sin junturas se fabrican por la formación de gotitas que consisten de dos o más capas concéntricas. Las gotitas se forman mediante la alimentación de diferentes líquidos a través de boquillas concéntricas. La boquilla más exterior alimenta una solución hidrófila que consiste de gelatina y aditivos, por ejemplo plastificantes. La una o más boquillas interiores alimentan un líquido lipófilo (por ejemplo aceites, triglicéridos) en donde se pueden dispersar una o más sustancias activas. El centro lipófilo y el perímetro hidrófilo de las gotitas formadas aseguran una buena separación de fases entre los contenidos de la cáscara y el núcleo. Las cápsulas formadas se someten luego a pasos de procesamiento secuencial como enfriamiento, secado, lavado y selección de tamaño y forma.

Ejemplo de Referencia 5 Caramelos duros

Caramelo duro de nicotina con 2 mg de nicotina

Ingredientes	% (p/p)
Agua purificada	-
Isomalt	78.5
Maltitol solución al 75 %	19.5
dihidrato de bitartrato de nicotina	0.2
Trometamol	1.1
Aroma	0.7
Total	100.0
Peso de la Pieza 3.5 g Nicotina /pieza 2 mg	

Proceso de fabricación:

1. A un vaso de precipitados de acero inoxidable se le añade solución de agua purificada, isomalt y maltitol. Se mezcla y calienta durante mezclado continuo.
2. Calentamiento y enfriamiento discontinuo a 135-140º C. Añadir dihidrato de bitartrato de nicotina y mezclar hasta que se disperse completamente. Añadir trometamol y mezclar a 120º C hasta que se disperse.
3. Añadir aroma, mezclar hasta que sea uniforme.
4. Verter en moldes, dejar enfriar.

Ejemplo de Referencia 6 Películas orales

Película bicapa de nicotina con 2 mg de nicotina

Ingrediente	mg/película (Parte activa)	mg/película (Parte de tampón)
Base libre de nicotina	2.00	-
Pululano	30.0	30.0
Goma xantana	0.04	0.04
Goma de algarrobo	0.08	0.08
Carragenano	0.38	0.38
Pectina	0.27	0.27
Polisorbato 80	0.46	0.46
Atmos 300	0.46	0.46
Sucralosa	2.10	2.10
Sorbitol	2.90	2.90
Mentol	1.95	1.95
Aroma	12.7	12.7
Agente colorante	0.02	0.02
Trometamol	-	2.84
Carbonato sódico anhidro	-	1.23
Ácido tartárico	3.7	-
Agua purificada	Aproximadamente 4.20	Aproximadamente 4.20
Sub-Total	60	60
Total	120	

Proceso de fabricación (Parte 1)

1. Mezclar juntos el pululano, goma xantana, goma de algarrobo, carragenano y pectina.

2. Añadir agua calentada a la mezcla

3. Añadir sucralosa y sorbitol, mezclar para disolver. Enfriar a temperatura ambiente.

4. Pre-mezclar polisorbato 80, Atmos 300, el agente colorante, mentol y aroma, y añadir a la mezcla.

5. Añadir ácido tartárico y después la base libre de nicotina y mezclar.

6. Moldear la solución de pululano sobre un sustrato del grosor deseado y secar con aire caliente.

Proceso de fabricación (Parte 2):

1. Mezclar juntos Pululano, goma xantana, goma de algarrobo, carragenano, pectina, trometamol y carbonato sódico.

2. Añadir agua calentada a la mezcla.

3. Añadir sucralosa y sorbitol, mezclar para disolver. Enfriar a temperatura ambiente.

4. Pre-mezclar polisorbato 80, Atmos 300, agente colorante, mentol y aroma, y añadir a la mezcla.

5. Moldear la solución de pululano sobre un sustrato del grosor deseado y secar con aire caliente.

Fabricación (Parte 3)

1. La película moldeada (Activa) y la película moldeada (Tampón) se ponen una encima de la otra y se presionan ligeramente juntas.
2. Cortar en el tamaño deseado. El tamaño de por ejemplo 24 mm x 33 mm es apropiado.

Si es necesario puede colocarse una capa de barrera entre la película que contiene activa moldeada y la película que contiene tampón moldeado para evitar las reacciones químicas entre estas dos películas.

También son concebibles películas orales mono-capa o multi-capa.

Ejemplo de Referencia 7 Gominolas

Gominola de nicotina con 1 mg de nicotina

Ingredientes	g por pieza
Isomalt	3.7
Edulcorante	1.0
Agua	0.1
Pectina	0.1
Trometamol	0.025
Aroma	0.1
Dihidrato de bitartrato de nicotina	0.0032
Total	5 g

Proceso de fabricación:

1. Calentar la isomalt al punto de fusión y añadir el edulcorante y dejar que la mezcla enfríe.
2. A la mezcla enfriada, añadir solución de pectina, trometamol y aroma.
3. Añadir dihidrato de bitartrato de nicotina, mezclar concienzudamente.
4. Moldear usando moldes de almidón en la forma y tamaño deseados usando métodos conocidos en la técnica.

Ejemplo de Referencia 8 Caramelos masticables

Caramelo masticable de nicotina 1 mg de nicotina

Ingredientes	g por pieza
Isomalt	3.4
Edulcorante	1.0
Agua	0.1
Aceite vegetal	0.3
Monoestearato de glicerol	0.1
Trometamol	0.025
Aroma	0.1
Dihidrato de bitartrato de nicotina	0.0032
Total	5 g

Proceso de fabricación

1. Calentar la isomalt al punto de fusión y añadir edulcorante y dejar que la mezcla enfríe.

2. A la mezcla enfriada, añadir aceite vegetal, trometamol y aroma. Mezclar bien.
3. Añadir dihidrato de bitartrato de nicotina. Mezclar bien. Moldear en moldes o extrudir y cortar al tamaño deseado usando métodos conocidos en la técnica.

Ejemplo de Referencia 9 Gomas de Mascar Comprimidas

Ejemplo de Referencia 9A

Goma de mascar comprimida que contiene nicotina con 2 mg de nicotina

Ingredientes	Cantidad en la composición (mg)
Complejo de resina de nicotina (NRC) 20%	10
Base de goma de mascar	556
Trometamol	25
Carbonato sódico	10
Aceite de ricino	60
Sorbitol	140
Agentes aromatizantes	129
Edulcorantes	5
Dióxido de silicio coloidal	22.5
Estearato de magnesio	20
Talco	22.5

Proceso de fabricación:

1) El complejo de resina de nicotina se mezcla con el elemento soluble acuoso hidrófilo, es decir sorbitol
2) El elemento hidrófobo, que es prácticamente insoluble en agua, es decir aceite de ricino, se calienta a una temperatura adecuada hasta que se obtiene una solución.
3) La mezcla obtenida en 1) se añade a la solución 2) bajo agitación vigorosa.
4) La mezcla anterior en 3) se enfría por debajo de la temperatura ambiente y se mezcla con la base de goma y otros aditivos.
5) La mezcla anterior en 4) se, si es necesario, tamiza para eliminar agregados y se comprime en gomas por medio de compresión directa.

Ejemplo de Referencia 9B

Goma de mascar comprimida de nicotina con 2 mg de nicotina

Ingredientes	Cantidad en la composición (mg)
Complejo de resina de nicotina 20%	10
Base de goma de mascar	300
Trometamol	25
Carbonato sódico	10
Isomalt	100
Sorbitol	497
Agentes aromatizantes	30
Edulcorantes	3
Dióxido de silicio coloidal	5
Estearato de magnesio	20

Descripción del proceso de fabricación

1) Mezclado: una mezcla de polvo de base de goma que comprende base de goma, edulcorantes y deslizante se mezcla con activo, agente aromatizante, deslizante, edulcorantes artificiales, agentes de tamponamiento y lubricante.
2) Formación de comprimidos: La mezcla anterior se tamiza para eliminar agregados si es necesario y se comprime en gomas por medio de compresión directa.

Ejemplo de Referencia 10 Gomas de mascar hechas por mezclado, laminado y rayado

	2 mg de Fórmula unitaria (mg)	4 mg de Fórmula unitaria (mg)
Complejo de resina de nicotina 20%	10	20
Base de goma de mascar	660	660
Xilitol	260	240
Trometamol	30	45
Agentes aromatizantes	32	22
Levomentol	2	2
Óxido de magnesio	1	1

Proceso de fabricación:

El mezclado laminado y rayado se ha ce por un procedimiento convencional. Se usan mezcladores de cuchillas sigma dobles para mezclar la base de goma con los otros componentes de la formulación. La base de goma se ablanda en el mezclador. Por calor (de la camisa calefactora) y mezcla, la base de goma se vuelve plástica. Así, la base ablandada se mezcla con los componentes líquidos y los materiales sólidos como una mezcla en polvo. La masa caliente se descarga del mezclador en forma de barras apiladas en bandejas en un carro y se almacenan en un área acondicionada hasta que comienza el siguiente paso. Esto es para enfriar la goma.

Después de esto, tiene lugar la laminación y el rayado. La goma se extrude en una lámina gruesa, que se lamina por múltiples conjuntos de rodillos de calandria al grosor correcto. Los rodillos de rayado, habitualmente dos conjuntos, cortan la lámina en piezas correctamente dimensionadas.

Las laminas se transfieren luego a un área acondicionada en bandejas, donde las láminas se enfrían para hacerlas lo suficientemente frágiles para que se rompan. Las láminas de goma acondicionadas se pasan luego a través de un quebrador, que es un tambor rotatorio que parte las láminas en piezas separadas de goma a lo largo de las rayas.

En una etapa de clasificación las gomas deformadas se apartan. Las gomas aceptadas se pasan a través de un detector de metales.

Reivindicaciones

1. Una formulación oral farmacéutica tamponada en la forma de un espray bucal que comprende nicotina, **caracterizado porque** la formulación se tampona con al menos trometamol como el único tampón, o como el tampón principal.

2. La formulación oral de acuerdo con la reivindicación 1, que está tamponada de tal manera que tras la administración oral de la formulación oral a un sujeto el pH de la saliva del sujeto se aumenta por 0,2-4 unidades de pH, preferiblemente 0,5-2 unidades de pH.

3. La formulación oral de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que está tamponada con trometamol junto con un tampón seleccionado del grupo que consiste de carbonato, como bicarbonato o sesquicarbonato, glicinato, fosfato, glicerofosfato, citrato de un metal alcalino, como potasio o sodio, o amonio, y mezclas de los mismos.

4. La formulación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la nicotina en cualquier forma se selecciona del grupo que consiste de una sal de nicotina; la forma de base libre de la nicotina; un derivado de nicotina, como un intercambiador catiónico de nicotina; un complejo de inclusión de nicotina; o nicotina en cualquier enlace no covalente; nicotina enlazada con zeolitas; nicotina enlazada con celulosa o microesferas de almidón; y mezclas de los mismos.

5. La formulación oral de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-4, en donde la nicotina en cualquier forma está presente en una cantidad de 0,05-8 mg calculados como la forma de la base libre de nicotina por dosis unitaria de la formulación oral.

6. La formulación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende al menos uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste de solventes, co-solventes, estabilizantes, conservantes, antioxidantes, ablandadores, agentes espesantes, aglutinantes, agentes de relleno, solubilizantes, cauchos, barreras lipídicas, agentes formadores de películas, emulsionantes, deslizantes, lubricantes, agentes de recubrimiento, vehículos de fusión, edulcorantes, sabores, aromatizantes, agentes refrescantes, potenciadores, agentes colorantes, vitaminas, minerales, flúor, refrescantes del aliento, agentes blanqueadores dentales y mezclas de los mismos.

7. Una formulación oral de acuerdo con la reivindicación 1-6 para su uso en la obtención de una reducción rápida y/o sostenida y/o completa de la necesidad de fumar y usar tabaco o para proporcionar una sensación de fumar sin fumar.

8. Una formulación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en la administración de nicotina a un sujeto.

9. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la formulación es un espray bucal que contiene nicotina que comprende base libre de nicotina, etanol u otro solvente, trometamol, poloxámero u otro solubilizante, tetracemindinatrio u otro estabilizante, y edulcorantes artificiales.

10. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el trometamol se cambia por trometamol en combinación con un tampón seleccionado del grupo que consiste de un carbonato incluyendo bicarbonato o sesquicarbonato, glicinato, fosfato, glicerofosfato o citrato de un metal alcalino, como potasio o sodio, o amonio, incluyendo fosfato trisódico, hidrogenofosfato disódico; fosfato tripotásico; hidrogenofosfato dipotásico, e hidróxido de calcio, glicinato de sodio, glicinato sódico; y mezclas de los mismos.

11. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o la reivindicación 9 para su uso en terapia.

12. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la terapia es el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de dependencia del tabaco o la nicotina, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, colitis ulcerosa y control de peso tras dejar de fumar.

13. El uso de nicotina para la producción de un producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o la reivindicación 9 para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de dependencia del tabaco o la nicotina, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, colitis ulcerosa y control de peso tras dejar de fumar.

14. El uso de nicotina para la producción de una formulación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o la reivindicación 9 para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de dependencia del tabaco o la nicotina, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, colitis ulcerosa y control de peso tras dejar de fumar.