

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 327**

51 Int. Cl.:

A61K 31/465 (2006.01)
A23G 4/18 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/68 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2013 PCT/SE2013/050327**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13147687**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2013 E 13768517 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2830622**

54 Título: **Un producto de administración oral de nicotina que contiene un polvo cerrado en una bolsa insoluble en agua, donde dicho polvo comprende nicotina y una composición de chicle**

30 Prioridad:

26.03.2012 SE 1250293
26.03.2012 US 201261615705 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2018

73 Titular/es:

FNYZ AB (100.0%)
Landskronavägen 25B
252 32 Helsingborg, SE

72 Inventor/es:

SVANDAL, FRANK;
NILSSON, PER GUNNAR y
ERICSSON, ROBERT

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 693 327 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

Un producto de administración oral de nicotina que contiene un polvo cerrado en una bolsa insoluble en agua, donde dicho polvo comprende nicotina y una composición de chicle

5

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a un producto de administración oral de nicotina que contiene un polvo encerrado en una bolsa insoluble en agua, en el que dicha bolsa es permeable a la saliva y en ella se disuelven partes del polvo, donde dicho

10 polvo comprende al menos

- a) nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas que corresponden a 0,1 a 20 mg de nicotina en forma de base de nicotina y
- b) una composición de chicle

15 y un procedimiento para producir dicho producto de administración oral de nicotina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los productos para fumar (*por ejemplo*, cigarrillos y cigarros) están hechos de tabaco. La administración de nicotina del tabaco al fumar puede proporcionar satisfacción. Sin embargo, fumar está asociado con peligros para la salud que no están necesariamente relacionados con la administración de la nicotina en sí. Los factores de riesgo importantes son las sustancias que se forman o liberan durante la combustión del tabaco, como las nitrosaminas cancerígenas, el monóxido de carbono y los productos del alquitrán. La nicotina es una sustancia muy adictiva y generalmente se acepta que la dificultad para dejar de fumar se debe a la dependencia de la nicotina.

20

Como fumar tabaco tiene graves riesgos para la salud, es conveniente contar con medios alternativos, menos dañinos, para administrar la nicotina de manera placentera como alternativa al hábito de fumar, o para facilitar la reducción o el abandono del hábito de fumar. En todo el mundo, una serie de productos de tabaco sin humo y otros productos que contienen nicotina están disponibles. Las formas de administración de tabaco sin humo incluyen tabaco de mascar, rapé, tabaco soluble, chicle de tabaco y varios tipos de tabaco de mascar. Las formas de administración de nicotina sin tabaco utilizadas para la terapia de reemplazo de la nicotina (TRN), un proceso para dejar de fumar, incluyen el chicle, la pastilla para chupar, el aerosol y la bolsa oral.

25

La tasa de liberación de nicotina y la dosis de nicotina son características importantes de un producto de nicotina. Cuando se fuma un cigarrillo, la nicotina se absorbe casi inmediatamente y llega rápidamente al cerebro. La rápida absorción le da al fumador una rápida satisfacción. Por lo tanto, para el reemplazo de fumar, es deseable una rápida absorción inicial de una dosis suficientemente alta de nicotina. Además, también es deseable una absorción sostenida de la nicotina si mantiene el nivel de nicotina en el plasma sanguíneo lo suficientemente alto como para aliviar el deseo durante un periodo de tiempo. Por lo tanto, es deseable proporcionar productos de nicotina para no fumadores con una liberación rápida inicial de una dosis suficientemente alta de nicotina seguida de una liberación sostenida de nicotina durante un periodo de tiempo. En concreto, es deseable proporcionar productos de nicotina para no fumadores donde el propio usuario pueda controlar la liberación de nicotina.

30

El tabaco de mascar o rapé es una mezcla de tabaco de la cual el usuario toma una porción y la coloca en la cavidad bucal, generalmente debajo del labio superior o inferior. Alternativamente, la mezcla de tabaco ya está repartida en bolsas. El uso de tabaco de mascar normalmente resulta en niveles de nicotina en el plasma sanguíneo con una concentración de nicotina en equilibrio bastante alta. Sin embargo, no proporciona los niveles máximos rápidos de nicotina que se obtienen al fumar, ya que la nicotina se libera bastante lentamente del tabaco de mascar. El usuario de tabaco de mascar tiene posibilidades bastante limitadas para aumentar la liberación de nicotina si lo desea.

35

De manera similar, los usuarios de tabaco soluble o pastillas TRN, aerosoles y bolsas orales tienen posibilidades bastante limitadas de controlar la tasa de liberación de nicotina de los productos.

Ciertos productos de nicotina están previstos para ser masticados por el usuario. Estos incluyen el tabaco de mascar, el chicle de tabaco y el chicle de nicotina sin tabaco.

40

El tabaco para mascar está hecho de tabaco que no está molido ni picado. El tabaco debe triturarse mecánicamente con los dientes para liberar la nicotina. Se encuentran disponibles diferentes formulaciones de tabaco para masticar, como el tabaco en hojas sueltas, el tabaco prensado, el tabaco en ristas y el tabaco en bocados. Un usuario de tabaco de mascar mastica el producto hasta que produce un efecto de nicotina satisfactorio. El producto luego se deja, por

45

ejemplo, entre la mejilla y las encías. Cuando el usuario desea nicotina adicional, se mastica nuevamente y luego se deja nuevamente. Estos pasos se repiten hasta que se agota la nicotina del tabaco de mascar o se disipa el deseo. El uso de tabaco de mascar resulta en una excreción excesiva de saliva que se escupe o ingiere. Por lo tanto, a menudo se considera que masticar tabaco es algo desagradable y puede que no sea la primera opción para los fumadores que deseen reemplazar el hábito de fumar con un sistema alternativo de suministro de nicotina.

Los chicles sin tabaco con nicotina se utilizan en la TRN. Un ejemplo es el chicle Nicorette®, que consiste en un complejo de nicotina con un intercambiador de catión insoluble (polacrilex) que se dispersa en una composición de chicle. Las chicles sin tabaco con nicotina se usan más o menos de la misma forma que el tabaco de mascar, es decir, se mastican hasta que producen un efecto de nicotina satisfactorio y luego se dejan. Las chicles sin tabaco con nicotina generalmente sufren una liberación lenta de nicotina del producto. Se pueden necesitar aproximadamente 5 minutos de masticación antes de que se note por primera vez el efecto de la nicotina. Esto no le da al usuario la misma satisfacción que fumar, con una absorción inicial rápida de nicotina.

Los chicles de tabaco, es decir, los chicles que contienen tabaco en polvo fino, están disponibles en ciertos mercados. Como el tabaco se integra en una masa compacta de chicle, es probable que estos productos también sufran una liberación inicial lenta de nicotina.

Es conveniente proporcionar un producto de nicotina no fumable mejorado como alternativa a los productos para fumar. El producto deberá ser atractivo para el consumidor. La liberación de nicotina deberá ser controlada por el usuario. El producto deberá poder proporcionar una dosis inicial rápida y suficientemente alta de nicotina seguida de una liberación sostenida de nicotina. Esto proporcionará una satisfacción gracias a la nicotina similar a fumar, seguida de un período de alivio del deseo. Por ejemplo US2012/039981 describe bolsas de nicotina o chicles de nicotina.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a un producto de administración oral de nicotina que contiene un polvo encerrado en una bolsa insoluble en agua, en el que dicha bolsa es permeable a la saliva y en ella se disuelven partes del polvo, en donde dicho polvo comprende al menos

- a) nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas que corresponden a 0,1 a 20 mg de nicotina en forma de base de nicotina y
- b) una composición de chicle.

Mediante el nuevo producto de administración oral de nicotina inventado, se resuelven los problemas identificados anteriormente con los productos existentes y, por lo tanto, se obtiene un producto mejorado.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para fabricar un producto que comprende las etapas de

- a) proporcionar un polvo que comprende al menos nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas que corresponden a 0,1 a 20 mg de nicotina en forma de base de nicotina y una composición de chicle,
- b) encerrar dicho polvo en una bolsa y
- c) obtener un producto tal como se define anteriormente, así como en la descripción de la invención.

El usuario del producto de la invención puede controlar la liberación de nicotina del producto, ya que es masticable. Si el usuario inicialmente mastica suavemente la bolsa de masticación de nicotina por un corto periodo de tiempo y luego la deja, el producto le dará una dosis inicial de nicotina rápida y suficientemente alta, seguida de una liberación sostenida de nicotina. El usuario puede masticar suavemente el producto nuevamente cuando se requiera un aumento adicional de nicotina. De este modo, el usuario puede controlar la liberación de nicotina del producto.

Después de un corto periodo en el que se mastica una bolsa masticable de con nicotina, la composición del chicle en la bolsa se ha transformado en una masa de chicle coherente. En este proceso, los otros componentes del polvo se incrustan total o parcialmente en la masa del chicle.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

El término "**nicotina estabilizada**" pretende significar nicotina unida a, adsorbida, absorbida, encerrada o formando un complejo o cualquier otro enlace no covalente con otro componente o componentes. Varias combinaciones de

nicotina estabilizada son bien conocidas en la técnica anterior.

El término "**composición de chicle**" pretende significar todas las composiciones de chicle que se transforman en una masa de chicle cuando se mastica.

5

El término "**sustancia de ajuste del pH**" pretende significar una o más sustancias que ajustan y controlan el pH de un líquido acuoso, como la saliva, cuando el producto que contiene la sustancia de ajuste del pH se disuelve o dispersa en dicho líquido acuoso.

10 El término "**sustancia de ajuste del pH encapsulada**" pretende significar una sustancia de ajuste del pH que ha sido encapsulada o incrustada en otro componente, como un polímero, para separarla físicamente de la nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de la misma en el producto.

15 El término "**soluble en saliva**" pretende significar un componente que tiene una solubilidad en saliva que es adecuada para su uso previsto.

El término "**farmacéuticamente aceptable**" pretende significar compuestos o materiales no tóxicos que son biocompatibles y fisiológicamente aceptables, y no disminuyen la eficacia de la actividad biológica del principio activo, es decir, la nicotina. Tales compuestos o materiales farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, A. R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Company (1990) y Manual de excipientes farmacéuticos, 3ª edición, A. Kibbe, Ed., Prensa farmacéutica (2000).

20

Producto

25

La invención se refiere a un producto de administración oral de nicotina que contiene un polvo encerrado en una bolsa insoluble en agua, en el que dicha bolsa es permeable a la saliva y en ella se disuelven partes del polvo, en donde dicho polvo comprende al menos

30 a) nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas que corresponden a 0,1 a 20 mg de nicotina en forma de base de nicotina y
b) una composición de chicle.

35 La nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas incluye tabaco.

El tabaco incluye cualquier parte, por ejemplo, hojas, flores, tallos, de cualquier miembro del género *Nicotiana* y material reconstituido de los mismos.

40 En una forma, la nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas puede ser una sal de nicotina. La sal de nicotina será soluble en saliva. Los ejemplos de sales de nicotina incluyen clorhidrato de nicotina, dihidrocloruro de nicotina, monotartrato de nicotina, bitartrato de nicotina, bitartrato de nicotina dihidrato, sulfato de nicotina, cloruro de zinc nicotina monohidrato, salicilato de nicotina y mezclas de los mismos.

45

En otra forma, la nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas puede ser nicotina estabilizada, lo que significa que está unida a, adsorbida, absorbida, encerrada o formando un complejo o cualquier otro enlace no covalente con otro componente o componentes. Varias combinaciones de nicotina estabilizada son bien conocidas en la técnica anterior. Los ejemplos incluyen nicotina unida a una resina de intercambio catiónico como Amberlite IRP 64 (Amberlite IRP 64 se deriva de un copolímero de ácido metacrílico y divinilbenceno), zeolitas, celulosa y derivados de la celulosa, así como microesferas de almidón y complejos de inclusión de beta-ciclodextrina.

50

La cantidad de nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas en el producto puede ser de 0,1 mg a 20 mg de nicotina, calculada como base de nicotina (C₁₀H₁₄N₂, CAS n.º 54-11-5), preferiblemente de 0,1 a 10 mg de nicotina como 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0 o 9,5 mg de nicotina.

55

La composición de chicle de acuerdo con la invención es una composición de chicle en polvo, y tales composiciones están disponibles comercialmente para otras aplicaciones distintas a las descritas aquí. Las tabletas de chicle pueden

60

fabricarse comprimiendo una composición de chicle en polvo en una máquina de tabletas. Los chicles también se pueden fabricar a partir de composiciones de chicle en polvo mediante el recubrimiento de núcleos en un equipo de cribado convencional. Ejemplos de composiciones adecuadas de chicle en polvo son PG NEW NUTRA TA de Gum Base Co., Italia y Chewycoat en polvo SF de Alsiano, Dinamarca.

5

La composición de chicle de acuerdo con la invención reivindicada contiene hasta el 100 por ciento de una base de chicle, pero la composición de chicle también puede contener aditivos. La base de chicle puede ser insoluble en agua y no digerible, es decir, no se disuelve durante la masticación. Las bases de chicle normalmente comprenden sustancias hidrófobas y elásticas que le permiten ser masticados durante mucho tiempo sin experimentar cambios sustanciales. La base de chicle puede ser de cualquier tipo siempre que la composición del chicle se transforme en una masa de chicle y luego se mastique.

Los aditivos se agregan a menudo para dar mejores propiedades de procesamiento y producto a la composición del chicle. Tales aditivos incluyen agentes reguladores de la textura, agentes que mejoran el flujo, agentes antiaglomerantes, rellenos y similares. Ejemplos de tales aditivos son estearato de magnesio, dióxido de silicio, talco, maltitol e isomalt.

Opcionalmente, se pueden agregar aditivos al producto de administración oral de nicotina para darle al producto propiedades mejoradas en cuanto a la experiencia y el efecto del producto en el usuario. Estos aditivos pueden agregarse al polvo o incorporarse a la composición del chicle o a la nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas, o cualquier combinación de las mismas. El tipo de aditivos, la cantidad de aditivos y la distribución de aditivos en el producto se eligen de acuerdo con las propiedades deseadas del producto final. Los ejemplos de dichos aditivos pueden seleccionarse del grupo que consiste en sustancias de ajuste del pH, edulcorantes, sabores, rellenos y mezclas de los mismos. Por ejemplo, proporcionarán un pH adecuado cuando se use el producto, un sabor atractivo o un tamaño adecuado del producto.

La absorción de nicotina desde la cavidad oral, es decir, la captación transmucosa, a la circulación sistémica depende del pH local de la saliva. El pH local es el pH en el interior y en estrecha proximidad al producto. La nicotina se absorberá predominantemente a través de la mucosa en la forma no protonada. Por lo tanto, es conveniente un pH local que resulte en una fracción alta de la nicotina no protonada. El pKa de la nicotina es aproximadamente 7,8, lo que significa, por ejemplo, que a un pH de aproximadamente 8,8, aproximadamente el 90 % de la nicotina está en forma no protonada. Al ajustar el pH, se puede aumentar el pH local de la saliva y, por lo tanto, la absorción de nicotina aumenta en comparación con si no se realizó el ajuste del pH.

35

Un sustancia de ajuste del pH debe ser farmacéuticamente aceptable y puede proporcionar un pH de 6 o más cuando el polvo en el producto se disuelve o dispersa en agua purificada. Los ejemplos de dichas sustancias de ajuste del pH son carbonatos que incluyen moncarbonato, bicarbonato y sesquicarbonato, acetatos, glicinatos, gluconatos, boratos, glicerofosfatos o citratos de metales alcalinos o amonio, sistemas de fosfato que incluyen monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato y trihidrofosfato, hidróxidos de metales, como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y mezclas de los mismos. Las sustancias de ajuste del pH preferidas son bicarbonato de sodio y carbonato de sodio, y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, podría ser que la nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas y la sustancia de ajuste del pH deban separarse en el producto durante el almacenamiento. Un ejemplo es cuando la nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas es una sal de nicotina ácida. Un pH alto puede tener un efecto negativo en la estabilidad de un componente de nicotina estable. En estos casos, la sustancia de ajuste del pH se puede encapsular o incrustar, por ejemplo, con un polímero antes de mezclarlo con los otros componentes. Tal encapsulación o incrustación protegerá el componente de nicotina contra los componentes alcalinos en la sustancia de ajuste del pH. El componente de nicotina y la sustancia de ajuste del pH se mezclarán directamente solo, durante el uso, cuando la saliva se disuelva y libere los componentes en la cavidad oral.

Los ejemplos de edulcorantes incluyen mono- di-tri- y polisacáridos, polioles como manitol y maltitol, edulcorantes naturales y sintéticos como sacarosa, glucosa, dextrosa, maltosa, fructosa, sacarina, aspartamo, acesulfamo, sucralosa, sacarosa y ciclamatos, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de sabores incluyen bergamota, eucalipto, naranja, mandarina, cítricos, limón, caramelo de menta, menta, mentol, regaliz, gaulteria, tabaco, café, vainilla, lima, manzana, melocotón y mezclas de los mismos.

60

Los ejemplos de relleno incluyen polisacáridos, polioles, azúcares, fibras naturales, celulosa microcristalina, celulosa y derivados de celulosa, y mezclas de los mismos. Un relleno también puede tener una función secundaria, por ejemplo, como edulcorante.

- 5 Opcionalmente, la mezcla de polvo, o parte de la mezcla de polvo, puede ser granulada. La granulación aumenta el tamaño de partícula del polvo, lo que puede, por ejemplo, disminuir la tendencia del polvo a ser transportado por el aire o mejorar el flujo del polvo.

Los ejemplos de agentes de granulación adecuados son polivinilpirrolidona (como Kollidon 25) o copolímeros aniónicos a base de metacrilato ácido y metacrilato de metilo (como Eudragit L100).

10 El producto puede comprender de 50 a 2000 mg de dicho polvo, tal como 50 a 1000 mg, tal como 200 a 600 mg, tal como 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, , 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850 , 1900 o 1950 mg.

15 El polvo se introduce en bolsas y se mantiene en la bolsa mediante un sellado. Una bolsa ideal debe tener las siguientes características: debe ser química y físicamente estable, ser farmacéuticamente aceptable, ser insoluble en agua, ser fácil de llenar con polvo y sellar y debe proporcionar una capa de membrana semipermeable que evite que el polvo salga de la bolsa, pero que permita que la saliva y los componentes disueltos del polvo en la bolsa, como la nicotina, pasen libremente a través de dicha bolsa.

20 El material de la bolsa puede ser de cualquier material adecuado, *por ejemplo*, tela tejida o no tejida (*por ejemplo*, algodón, lana, etc.), celulosa no tejida termosellable u otro material polimérico tal como material sintético, semisintético o polimérico natural. Un ejemplo de material de bolsa adecuado es el papel hecho de pulpa y una pequeña cantidad de sustancia de resistencia en húmedo.

25 La bolsa es colocada en la cavidad oral por parte del usuario. La saliva entra en la bolsa, y la nicotina y otros componentes que son solubles en la saliva comienzan a disolverse y se transportan con la saliva fuera de la bolsa hacia la cavidad oral donde se absorbe la nicotina. En base a la dosis de nicotina requerida, el usuario puede masticar la bolsa con suavidad o dejar la bolsa en un lugar adecuado en la cavidad oral. Cuando se requiera más nicotina, el usuario mastica suavemente la bolsa durante un corto periodo de tiempo, lo que resulta en un aumento de la nicotina. Cuando el usuario esté satisfecho con la liberación espontánea de nicotina desde la bolsa, sin masticarla, la bolsa se puede dejar, por ejemplo, entre la mejilla y las encías.

35 Después de un corto periodo de masticación, la composición del chicle en la bolsa se transforma en una masa de chicle con todos o la mayoría de los otros componentes en polvo incorporados a la masa del chicle. Al contrario de los chicles de nicotina convencionales, se forma la masa del chicle *in situ* en la cavidad oral por la acción masticadora del usuario. Cuando se haya formado la masa de chicle, el producto se comportará de forma similar a un producto de chicle con nicotina con respecto a la liberación de nicotina.

40 Si la masticación provoca una ruptura de la bolsa, el usuario no recibirá o recibirá una cantidad muy limitada de material en polvo en la boca, ya que la mayor parte del contenido en polvo de la bolsa se ha incorporado a una masa de chicle. Después de su uso, el producto se desecha.

45 El producto puede ser diseñado de manera distinta en base a la administración necesaria de nicotina. En una forma de realización, la nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y sus mezclas no está inicialmente, antes del uso, incluida en la composición del chicle, pero la composición del chicle comprende partículas libres de la nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y sus mezclas. En esta forma de realización, la liberación de nicotina está inicialmente solo marginalmente influenciada por la presencia de la composición de chicle. Cuando se mastica, la nicotina puede liberarse inicialmente muy rápidamente al usuario. Por el contrario, si la nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas se incluye inicialmente en la composición de chicle, se obtiene una liberación inicial de nicotina algo más lenta (*véanse* chicles de nicotina).

55 **Procedimiento**

La invención también se refiere a un procedimiento para fabricar el producto de administración oral de nicotina de acuerdo con la invención descrita.

60

Cuando los componentes se mezclan para formar el polvo, es posible emplear una variedad de composiciones y variaciones de mezcla. Los productos pueden diseñarse con respecto al nivel de nicotina y la tasa de liberación de nicotina u otras características.

5 La fabricación comprende las etapas de proporcionar un polvo que consiste en nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas, una composición de chicle y opcionalmente aditivos, y utilizar dicho polvo para rellenar bolsas que están selladas.

10 La mezcla se puede realizar en un mezclador convencional. Una o más etapas de tamizado pueden ser ventajosas para mejorar la homogeneidad de la mezcla. Se pueden necesitar pasos de fabricación adicionales, por ejemplo, si alguno de los componentes es un líquido. La base de nicotina es líquida. Normalmente, algunos sabores son líquidos o soluciones líquidas. En ese caso, por ejemplo, puede ser necesaria una etapa de absorción/adsorción o una etapa de secado.

15 El polvo, o parte del polvo (por ejemplo, una mezcla de aditivos), puede ser granulado. La granulación aumenta el tamaño de partícula del polvo, lo que puede, por ejemplo, disminuir la tendencia del polvo a ser transportado por el aire o mejorar el flujo del polvo.

20 En una forma de realización, una sustancia de ajuste del pH puede encapsularse o incluirse en, por ejemplo, un polímero antes de mezclarlo con los otros componentes. Esto se puede realizar agregando una solución de polímero a la sustancia de ajuste del pH y evaporando el solvente para formar un polvo que consiste en la sustancia de ajuste del pH encapsulada o incluida en un polímero.

25 Mediante un proceso de fabricación tan simple y controlado, es posible obtener un producto atractivo y efectivo.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención descrita, pero no deben interpretarse como limitantes de su alcance.

EJEMPLOS

30 **Ejemplo 1.**

Se han fabricado bolsas de nicotina masticables que contienen diferentes proporciones entre el tabaco y la composición del chicle, así como diferentes pesos de relleno de polvo.

35 Se utilizó tabaco en polvo con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 300 µm (de acuerdo con el análisis de tamiz). El tabaco contiene aproximadamente un 6 % de nicotina (calculada como base de nicotina).

PG NEW NUTRA TA de Gum Base Co., Italia, se usó como composición de chicle.

40 El tabaco y el PG NEW NUTRA TA se tamizaron y mezclaron para formar una mezcla en polvo. Se fabricaron tres mezclas de polvo con diferentes proporciones entre los dos componentes (lotes 1A, 1B y 1C). Los tamaños de los lotes fueron 50 g.

45 Los polvos se utilizaron para rellenar bolsas que fueron selladas. Las bolsas se fabricaron a partir de papel hecho de pasta y una pequeña cantidad de sustancia de resistencia en húmedo. Diferentes cantidades de polvo se utilizaron para llenar las bolsas.

50 Se determinó el pH para las bolsas de los diferentes lotes. Se mezcló o agitó una bolsa en 15 g de agua purificada durante al menos 30 minutos. A continuación, se determinó el pH con un medidor de pH convencional.

El porcentaje de tabaco en los polvos y las cantidades de polvos utilizados para rellenar las bolsas se presentan en la Tabla 1 a continuación. También se presentan el contenido de nicotina (calculado como base de nicotina) y el pH, así como las cantidades de ambos componentes en una bolsa.

Tabla 1. Propiedades de los lotes en el Ejemplo 1.

Número de lote	1A1	1B1	1C1	1C2	1C3
Número de lote de polvo	1A	1B	1C	1C	1C

Número de lote	1A1	1B1	1C1	1C2	1C3
Tabaco en el lote de polvo (%)	3,33	20,0	33,3	33,3	33,3
Peso del relleno de polvo en las bolsas (mg)	50	167	250	500	1000
Nicotina (mg/bolsa)(*)	0,1	2,0	5,0	10	20
pH	6,8	7,6	7,9	7,8	8,1
<u>Composición de las bolsas (mg/bolsa)</u>					
Tabaco	1,7	33,4	83,3	167,7	333,3
PG NEW NUTRA TA	48,3	133,6	166,7	333,3	666,7
(*) Calculado a partir de la cantidad de tabaco que supone un 6 % de nicotina.					

Se ve que el pH está por encima de 6 para todos los lotes.

- 5 Las bolsas fueron probadas por voluntarios. Se colocó una bolsa en la boca y se masticó suavemente. Después de eso, la bolsa se sacó e inspeccionó. Para todos los lotes, se formó una masa sólida de chicle a partir del polvo en la bolsa.

Ejemplo 2.

- 10 Se han fabricado bolsas de nicotina masticables que contienen tabaco, composición de chicle y una mezcla de aditivos granulados.

- 15 Se utilizó tabaco en polvo con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 300 µm (de acuerdo con el análisis de tamiz). El tabaco contiene aproximadamente un 6 % de nicotina (calculada como base de nicotina). Se utilizó polvo de Chewycoat SF de Alsiano como composición de chicle.

- 20 Se fabricó una mezcla de aditivos granulados de la siguiente manera: se tamizaron 1040 g de maltitol, 300 g de bicarbonato de sodio y 20,0 g de acesulfamo-K y se mezclaron para formar una mezcla en polvo. Se disolvieron 40,0 g de Kollidon 25 (polivinilpirrolidona) en 60,0 g de etanol para formar un líquido de granulación. El líquido de granulación se añadió lentamente a la mezcla en polvo con agitación. El granulado se dejó secar. Esta es la mezcla aditiva BT-001.

- 25 Se mezclaron tabaco, Chewycoat polvo SF y parte de la mezcla de aditivos BT-001. Los tamaños de lote fueron 100 g y se utilizaron las siguientes proporciones:

Tabla 2. Composiciones de los lotes de polvo (% en peso)

Número de lote de polvo	2A	2B	2C
Tabaco	12,3	18,5	24,7
Chewycoat polvo SF	50,0	50,0	50,0
Mezcla aditiva BT-001	37,7	31,5	25,3

- 30 Los polvos se utilizaron para rellenar bolsas que fueron selladas. Las bolsas se fabricaron a partir de papel hecho de pasta y una pequeña cantidad de sustancia de resistencia en húmedo. Se llenó una bolsa con aproximadamente 270 mg o 540 mg de polvo.

- 35 Se determinó el pH para las bolsas de los diferentes lotes. Se mezcló o agitó una bolsa en 15 g de agua purificada durante al menos 30 minutos. A continuación, se determinó el pH con un medidor de pH convencional.

El peso del relleno, el contenido de nicotina (calculado como base de nicotina) y el pH para los diferentes lotes se presentan en la Tabla 3 a continuación. También se presentan las cantidades de los distintos componentes en una bolsa.

- 40 Tabla 3. Propiedades de los lotes en el Ejemplo 2.

Número de lote	2A1	2B1	2C1	2A2	2B2	2C2
Número de lote de polvo	2A	2B	2C	2A	2B	2C
Peso del relleno de polvo en las bolsas (mg)	270	270	270	540	540	540
Nicotina (mg/bolsa)(*)	2	3	4	4	6	8
pH	8,1	8,1	8,0	8,2	8,1	7,9
<u>Composición de las bolsas (mg/bolsa)</u>						
Tabaco	33,3	50,0	66,7	66,7	100,0	133,4
Chewycoat polvo SF	135,0	135,0	135,0	270,0	270,0	270,0
Maltitol	75,5	63,2	50,7	151,0	126,4	101,4
Bicarbonato de sodio	21,8	18,2	14,6	43,6	36,4	29,2
Acesulfamo-K	1,5	1,2	1,0	3,0	2,4	2,0
Kollidon 25	2,9	2,4	2,0	5,8	4,8	4,0
(*) Calculado a partir de la cantidad de tabaco que supone un 6 % de nicotina.						

Se ve que el pH está por encima de 6 para todos los lotes.

- 5 Las bolsas fueron probadas por voluntarios. Se colocó una bolsa en la boca y se masticó suavemente. Después de eso, la bolsa se sacó e inspeccionó. Para todos los lotes, se formó una masa sólida de chicle a partir del polvo en la bolsa.

Ejemplo 3.

10

Se han fabricado bolsas de nicotina masticables que contienen nicotina Polacrilex, composición de chicle y una mezcla de aditivos granulados.

- 15 Se usó resina de nicotina Polacrilex de Cambrex. La nicotina está unida a Amberlite IRP64. El polvo contiene 15 % de nicotina (calculada como base de nicotina).

Se utilizó Chewycoat polvo SF de Alsiano como composición de chicle. Se utilizó la mezcla de aditivos BT-001, descrita en el Ejemplo 2.

- 20 La nicotina de Polacrilex, el Chewycoat polvo SF y la mezcla de aditivos BT-001 se tamizaron y mezclaron. Los tamaños de lote fueron 100 g y se utilizaron las siguientes proporciones:

Tabla 4. Composiciones de los lotes de polvo (% en peso)

Número de lote de polvo	3A	3B	3C
Nicotina Polacrilex	4,9	7,4	9,9
Chewycoat polvo SF	50,0	50,0	50,0
Mezcla aditiva BT-001	45,1	42,6	40,1

- 25 Los polvos se utilizaron para rellenar bolsas que fueron selladas. Las bolsas se fabricaron a partir de papel hecho de pasta y una pequeña cantidad de sustancia de resistencia en húmedo. Se llenó una bolsa con aproximadamente 270 mg o 540 mg de polvo.

- 30 Se determinó el pH para las bolsas de los diferentes lotes. Se mezcló o agitó una bolsa en 15 g de agua purificada durante al menos 30 minutos. A continuación, se determinó el pH con un medidor de pH convencional.

El peso del relleno, el contenido de nicotina (calculado como base de nicotina) y el pH para los diferentes lotes se presentan en la Tabla 5 a continuación. También se presentan las cantidades de los distintos componentes en una bolsa.

Tabla 5. Propiedades de los lotes en el Ejemplo 3.

Número de lote	3A1	3B1	3C1	3A2	3B2	3B2
Número de lote de polvo	3A	3B	3C	3A	3B	3C
Peso del relleno de polvo en las bolsas (mg)	270	270	270	540	540	540
Nicotina (mg/bolsa)(*)	2	3	4	4	6	8
pH	7,5	7,3	7,2	7,5	7,3	7,3
Composición de las bolsas (mg/bolsa)						
Nicotina Polacrilex	13,3	20,0	26,7	26,6	40,0	53,4
Chewycoat polvo SF	135,0	135,0	135,0	270,0	270,0	270,0
Maltitol	90,4	85,4	80,5	180,8	170,8	161,0
Bicarbonato de sodio	26,1	24,6	23,2	52,2	49,2	46,4
Acesulfamo-K	1,7	1,6	1,5	3,4	3,2	3,0
Kollidon 25	3,5	3,3	3,1	7,0	6,6	6,2
(*) Calculado a partir de la cantidad de nicotina Polacrilex suponiendo un 15 % de nicotina						

5 Se ve que el pH está por encima de 6 para todos los lotes.

Las bolsas fueron probadas por voluntarios. Se colocó una bolsa en la boca y se masticó suavemente. Después de eso, la bolsa se sacó e inspeccionó. Para todos los lotes, se formó una masa sólida de chicle a partir del polvo en la bolsa.

10

Ejemplo 4.

Se han fabricado bolsas de nicotina masticables que contienen bitartrato de nicotina dihidrato, composición de chicle y distintas mezclas de aditivos.

15

Se utilizó bitartrato de nicotina dihidrato de Nicobrand, Londonderry, Irlanda del Norte. El polvo contiene aproximadamente 31 % de nicotina (calculada como base de nicotina).

Se utilizó Chewycoat polov SF de Alsiano como composición de chicle.

20

Se han fabricado tres mezclas de polvos (4A, 4B y 4C). Las mezclas de polvo contienen distintas mezclas de aditivos granulados.

25 La mezcla de aditivos granulados BT-003 se usó en la mezcla de polvo 4A. Se fabricó de la siguiente manera: se tamizaron 550 g de maltitol, 325 g de bicarbonato de sodio, 75,0 g de carbonato de sodio y 20,0 g de acesulfamo-K y se mezclaron para formar una mezcla en polvo. Se disolvieron 30,0 g de Kollidon 25 (polivinilpirrolidona) en 45,0 g de etanol para formar un líquido de granulación. El líquido de granulación se añadió lentamente a la mezcla en polvo con agitación. El granulado se dejó secar.

30 La "sustancia de ajuste del pH encapsulada 1" se usó en la mezcla de polvo 4B. Se fabricó de la siguiente manera: se mezclaron 495 g de bicarbonato de sodio y 285 g de carbonato de sodio. Se disolvieron 60,0 g de Eudragit L100 (copolímero aniónico basado en metacrilato y metacrilato de metilo) en 340 g de etanol. La solución de granulación se añadió lentamente a la mezcla en polvo con agitación en un mezclador planetario. El granulado húmedo se tamizó y se colocó en una bandeja. El polvo se secó en condiciones ambientales durante la noche y después se tamizó.

35

Se utilizó la "sustancia de ajuste del pH encapsulada 2" en la mezcla de polvo 4C. Se fabricó de la misma manera que la "sustancia de ajuste del pH encapsulada 1" con la única diferencia de que se usaron otras cantidades de sustancia de ajuste del pH: 345 g de bicarbonato de sodio y 435 g de carbonato de sodio.

40 Se fabricaron bolsas de nicotina masticables que contenían bitartrato de nicotina dihidrato de la siguiente manera: Se

mezclaron y tamizaron la mezcla de aditivos granulados con bitartrato de nicotina, Chewycoat polvo SF y la mezcla de aditivos granulados. Los tamaños de los lotes fueron de 25 a 50 g. Los polvos se utilizaron para rellenar bolsas que fueron selladas. Las bolsas se fabricaron a partir de papel hecho de pasta y una pequeña cantidad de sustancia de resistencia en húmedo. Las bolsas se llenaron con aproximadamente 200 mg de polvo.

5

Se determinó el pH para las bolsas de los diferentes lotes. Se mezcló o agitó una bolsa en 15 g de agua purificada durante al menos 30 minutos. A continuación, se determinó el pH con un medidor de pH convencional.

El peso del relleno, el contenido de nicotina (calculado como base de nicotina) y el pH para los diferentes lotes se presentan en la Tabla 6 a continuación. También se presentan las cantidades de los distintos componentes en una bolsa.

Tabla 6. Propiedades de los lotes en el Ejemplo 4.

Número de lote	4A1	4B1	4C1
Número de lote de polvo	4A	4B	4C
Nicotina (mg/bolsa)(*)	1	3	5
pH	8,6	8,4	9,4
<u>Composición de las bolsas (mg/bolsa)</u>			
Bitartrato de nicotina dihidrato	3,1	9,2	15,3
Chewycoat polvo SF	131,9	162,8	156,7
Maltitol	35,8	-	-
Bicarbonato de sodio	21,1	16,5	11,5
Carbonato de sodio	4,9	9,5	14,5
Acesulfamo-K	1,3	-	-
Kollidon 25	2,0	-	-
Eudragit L100		2,0	2,0
(*) Calculado a partir de bitartrato de nicotina dihidrato suponiendo un 31 % de nicotina			

15

Se ve que el pH está por encima de 6 para todos los lotes.

Las bolsas fueron probadas por voluntarios. Se colocó una bolsa en la boca y se masticó suavemente. Después de eso, la bolsa se sacó e inspeccionó. Para todos los lotes, se formó una masa sólida de chicle a partir del polvo en la bolsa.

20

Ejemplo 5.

La fabricación de los lotes 2B1, 3B1 y 4B1, descritos en los Ejemplos 2 a 4 anteriores, se repitió con la única diferencia de que PG NEW NUTRA TA de Gum Base Co., Italia, se utilizó como composición de chicle en lugar de Chewycoat polvo SF de Alsiano .

25

Se determinó el pH para las bolsas de los distintos lotes. Se mezcló o agitó una bolsa en 15 g de agua purificada durante al menos 30 minutos. A continuación, se determinó el pH con un medidor de pH convencional.

30

Fueron obtenidos los resultados siguientes:

Tabla 7. pH para las bolsas en el Ejemplo 5

Número de lote	5A1	5B1	5C1
Número de lote correspondiente con Chewycoat polvo SF	2B1	3B1	4B1
pH	7,8	8,7	8,7

Se ve que el pH está por encima de 6 para todos los lotes.

Las bolsas fueron probadas por voluntarios. Se colocó una bolsa en la boca y se masticó suavemente. Después de eso, la bolsa se sacó e inspeccionó. Para todos los lotes, se formó una masa sólida de chicle a partir del polvo en la 5 bolsa.

Ejemplo 6.

Se han fabricado bolsas de nicotina masticables con la misma cantidad de tabaco pero con cantidades distintas de 10 composición de chicle y aditivos.

Se utilizó tabaco en polvo con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 300 µm (de acuerdo con el análisis de tamiz). El tabaco contiene aproximadamente un 6 % de nicotina (calculada como base de nicotina).

Se utilizó polvo de Chewycoat SF de Alsiano como composición de chicle. Se usó la mezcla de aditivos granulados 15 BT-001, descrita en el Ejemplo 2.

Tabaco, Chewycoat polvo SF y la mezcla de aditivos BT-001 se mezclaron y tamizaron para formar una mezcla de polvo. Los tamaños de los lotes fueron 100 g.

20 *Tabla 8. Composición de los lotes de polvo (% en peso)*

Lotes de polvo	6A	6B
Tabaco	18,5	18,5
Chewycoat polvo SF	30,0	70,0
Mezcla aditiva BT-001	51,5	11,5

Los polvos se utilizaron para rellenar bolsas que fueron selladas. Las bolsas se fabricaron a partir de papel hecho de pasta y una pequeña cantidad de sustancia de resistencia en húmedo. El peso del relleno fue de 270 mg.

25 Se determinó el pH para las bolsas de los distintos lotes. Se mezcló o agitó una bolsa en 15 g de agua purificada durante al menos 30 minutos. A continuación, se determinó el pH con un medidor de pH convencional.

El peso del relleno, el contenido de nicotina (calculado como base de nicotina) y el pH para los diferentes lotes se presentan en la Tabla 9 a continuación. También se presentan las cantidades de los distintos componentes en una 30 bolsa.

Tabla 9. Propiedades de los lotes en el Ejemplo 6.

Número de lote	6A1	6B1
Número de lote de polvo	6A	6B
Nicotina (mg/bolsa)(*)	3	3
pH	8,2	8,0
<u>Composición de las bolsas (mg/bolsa)</u>		
Tabaco	50,0	50,0
Chewycoat polvo SF	81,0	189,0
Maltitol	103,3	23,0
Bicarbonato de sodio	29,8	6,6
Acesulfamo-K	2,0	0,4
Kollidon 25	4,0	0,9
(*) Calculado a partir de la cantidad de tabaco que supone un 6 % de nicotina.		

35 Se ve que el pH está por encima de 6 para todos los lotes.

Las bolsas fueron probadas por voluntarios. Se colocó una bolsa en la boca y se masticó suavemente. Después de eso, la bolsa se sacó e inspeccionó. Para todos los lotes, se formó una masa sólida de chicle a partir del polvo en la bolsa.

5

REIVINDICACIONES

1. La invención se refiere a un producto de administración oral de nicotina que contiene un polvo encerrado
5 en una bolsa insoluble en agua, en el que dicha bolsa es permeable a la saliva y en ella se disuelven partes del polvo, en donde dicho polvo comprende al menos
 - a) nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas que corresponden a 0,1 a 20 mg de nicotina en forma de base de nicotina y
 - 10 b) una composición de chicle.
2. El producto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha nicotina es sal de tabaco o nicotina, y mezclas de las mismas.
- 15 3. El producto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha sal de nicotina se selecciona del grupo que consiste en clorhidrato de nicotina, diclorhidrato de nicotina, monotartrato de nicotina, bitartrato de nicotina, bitartrato de nicotina dihidrato, sulfato de nicotina, nicotina cloruro de zinc monohidrato y salicilato de nicotina y mezclas de los mismos.
- 20 4. El producto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicha sal de nicotina es bitartrato de nicotina dihidrato.
5. El producto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha nicotina es una base de nicotina.
- 25 6. El producto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha nicotina es nicotina estabilizada.
7. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho producto comprende nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas en una cantidad de 0,1 a 10 mg por producto calculado como nicotina en forma
30 de base de nicotina.
8. El producto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho producto comprende nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas en una cantidad de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0 o 9,5
35 mg por producto calculado como nicotina en forma de base de nicotina.
9. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha composición de chicle consiste en partículas sin nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas.
40
10. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho producto comprende al menos un aditivo, tal como una sustancia de ajuste del pH, una carga, un edulcorante o un sabor.
11. El producto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicha sustancia de ajuste del pH se selecciona
45 del grupo que consiste en carbonatos que incluyen moncarbonato, bicarbonato y sesquicarbonato, acetatos, glicinatos, gluconatos, boratos, glicerofosfatos o citratos de metales alcalinos o amonio, sistemas de fosfato que incluyen monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato y trihidrogenofosfato, hidróxidos metálicos, tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y mezclas de los mismos.
- 50 12. El producto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicha sustancia de ajuste del pH es bicarbonato de sodio o carbonato de sodio, y mezclas de los mismos.
13. El producto de acuerdo con las reivindicaciones 11-12, en el que dicha sustancia de ajuste del pH está encapsulada o incluida, tal como encapsulada o incluida en un polímero que separa físicamente la sustancia de ajuste
55 del pH de la nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada, y mezclas de las mismas.
14. El producto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicha carga se selecciona del grupo que consiste en polisacáridos, polioles, azúcares, fibras naturales, celulosa microcristalina, celulosa y derivados de
60 celulosa, y mezclas de las mismas.

15. El producto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho edulcorante se selecciona del grupo que consiste en mono- di-tri- y polisacáridos, polioles tales como manitol y maltitol, edulcorantes naturales y sintéticos tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, maltosa, fructosa, sacarina , aspartamo, acesulfamo, sucralosa, sacarina y ciclamatos, y mezclas de los mismos.
16. El producto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho sabor se selecciona del grupo que consiste en bergamota, eucalipto, naranja, mandarina, cítricos, limón, caramelo de menta, menta, mentol, regaliz, gaulteria, tabaco, café, vainilla, lima, manzana, melocotón , y mezclas de los mismos.
- 10 17. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha bolsa se fabrica a partir de material seleccionado del grupo que consiste en materiales de membrana farmacéuticamente aceptables.
- 15 18. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho producto comprende de 50 mg a 2000 mg de dicho polvo, tal como 50 mg a 1000 mg de dicho polvo o tal como 200 mg a 600 mg de dicho polvo.
19. Producto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que dicho producto comprende 100, 150, 200, 250, 20 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900 o 1950 mg de dicho polvo.
20. Un procedimiento para hacer un producto que comprende los pasos de
- 25 a) proporcionar un polvo que comprende al menos nicotina seleccionada del grupo que consiste en tabaco, sales de nicotina, base de nicotina, nicotina estabilizada y mezclas de las mismas que corresponden a 0,1 a 20 mg de nicotina en forma de base de nicotina y una composición de chicle,
- b) encerrar dicho polvo en una bolsa y
- c) obtener un producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19.