

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 551**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2003** **E 07007325 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018** **EP 1803443**

54 Título: **Material particulado que contiene nicotina con una celulosa cristalina**

30 Prioridad:

20.12.2002 DK 200201984

24.10.2003 US 514050 P

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

10.04.2019

73 Titular/es:

NICONOVUM AB (100.0%)

Järnvägsgatan 13

252 24 Helsingborg, SE

72 Inventor/es:

HANSSON, HENRI y

KRISTENSEN, ARNE

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones:

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

ES 2 708 551 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

Material particulado que contiene nicotina con una celulosa cristalina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un material particulado que contiene nicotina que comprende una celulosa microcristalina en la que se ha incorporado nicotina o una sal, complejo o disolvente farmacéuticamente aceptable de la misma. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dicho material

10 particulado.

Antecedentes de la invención

El tratamiento con productos que contienen nicotina produce hoy día o bien cantidades demasiado pequeñas de nicotina en plasma y/o bien perfiles plasmáticos con un pico demasiado plano y/o lento. El perfil plasmático deseado es uno que tiene una captación más rápida de nicotina que otros productos de tratamiento comercializados. Para resolver este problema se prefiere nicotina en su forma de base. La nicotina en su forma de base se absorbe fácilmente a través de la mucosa oral pero es muy volátil y está sujeta a degradación oxidativa. Las sales de nicotina disponibles son compuestos más estables pero no se absorben tan fácilmente como la base libre. Con el fin de lidiar con los problemas de volatilidad y estabilidad de la base libre, son posibles diferentes técnicas.

En el documento US 5.939.100 se incorpora nicotina en su forma de base en microesferas de almidón degradable. El uso de microesferas de almidón degradable con nicotina incorporada proporciona una matriz tridimensional que libera la nicotina de manera bastante mantenida según ambas propiedades de unión, matriz de nicotina-almidón y el perfil de degradación biológica de las microesferas.

En el documento WO 91/09599 se produce un complejo de inclusión entre nicotina y β -ciclodextrina. La liberación de nicotina del complejo producido se cargó en una bolsa porosa de material sintético (tipo bolsa de té) y se midió el perfil plasmático con una concentración de nicotina pico (8 ng/ml) tras aproximadamente 45 min en seres humanos. La liberación es muy dependiente de la afinidad de nicotina con β -ciclodextrina y se considera más bien lenta.

En el documento US 4.967.773 se usa sílice sintética junto con nicotina. La razón de esto es garantizar la estabilidad en una pastilla para chupar en la que podría mezclarse nicotina, junto con sílice, con lactosa. La manipulación se realiza debido a la formulación de un producto en el que se desean constituyentes incompatibles (nicotina y lactosa).

En el documento US 4.907.605 se absorbe la nicotina en diferentes materiales insolubles en agua, por ejemplo papel, acetato de celulosa, polietileno o polipropileno. La nicotina sorbida va a liberarse lentamente en un entorno oral.

En el documento US 6.264.981 se presentan disoluciones sólidas de diferentes principios activos con un agente de disolución. La nicotina se menciona como principio activo junto con una lista de otras sustancias.

También se describen productos farmacéuticos de nicotina en los documentos GB 2 227 659, EP 0 251 642, WO 01/30288, US 5.362.496 y WO 00/35295.

Ninguno de los documentos mencionados anteriormente ha abordado la necesidad de una nicotina de liberación y absorción verdaderamente rápida a través de la mucosa oral en combinación con alta estabilidad física y química. La necesidad de un portador sólido es evidente, pero la combinación de nicotina de sorción en una matriz sólida no es sólo un problema de estabilidad si no, igualmente, si no más importantes, son las propiedades de liberación del portador.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un material particulado física y químicamente estable que contiene nicotina que puede diseñarse para liberar nicotina relativamente rápido a partir del material con el fin de permitir una rápida absorción tras la administración.

Los inventores han descubierto sorprendentemente que la sorción de nicotina (por ejemplo en forma de una disolución que contiene nicotina como base) sobre una celulosa microcristalina (MCC) da como resultado material particulado seco estable física y químicamente con una liberación muy rápida y completa *in vitro*. Los perfiles de disolución de la base de nicotina a partir de un material particulado de este tipo pueden ser normalmente de aproximadamente el 90% de la nicotina cargada liberada después de 1 minuto en 1 litro de tampón fosfato, pH 7,4 mantenido a 37°C en un aparato de disolución según la USP, paleta. Este hallazgo proporciona la base de la presente invención, que se define en las reivindicaciones adjuntas.

Por tanto, en un aspecto la invención se refiere a un material particulado que contiene nicotina para liberación de

nicotina, comprendiendo el material una combinación de nicotina o una sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma y una celulosa microcristalina, liberando el material particulado, cuando se somete a prueba en una prueba de disolución *in vitro*, al menos el 90% p/p tal como, por ejemplo al menos el 95% p/p de la nicotina o la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en el plazo de como máximo aproximadamente 30 min tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 25 min, como máximo aproximadamente 20 min, como máximo aproximadamente 15 min, como máximo aproximadamente 10 min, como máximo aproximadamente 7,5 min, como máximo aproximadamente 5 min, como máximo aproximadamente 4 min, como máximo aproximadamente 3 min o como máximo aproximadamente 2 min.

Más específicamente, la invención se refiere a un material particulado para la rápida liberación de nicotina, liberando el material, cuando se somete a prueba en una prueba de disolución *in vitro*, al menos el 90% p/p tal como, por ejemplo al menos el 95% p/p de la nicotina o la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en el plazo de como máximo aproximadamente 20 min tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 15 min, como máximo aproximadamente 10 min, como máximo aproximadamente 7,5 min, como máximo aproximadamente 5 min, como máximo aproximadamente 4 min, como máximo aproximadamente 3 min, como máximo aproximadamente 2 min o como máximo aproximadamente 1 min.

El problema que va en paralelo con el tabaquismo son sus enormes implicaciones para la salud. Hoy en día se estima que las enfermedades relacionadas con el tabaquismo provocan entre 3 y 4 millones de muertes anuales. Esta triste consecuencia del tabaquismo ha llevado a muchas asociaciones médicas y autoridades sanitarias a tomar acciones muy enérgicas contra el uso del tabaco. Más recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha hecho del control del tabaco una prioridad a la par con el control de la malaria.

El tabaquismo puede dar como resultado un trastorno de dependencia. La OMS tiene en su Clasificación Internacional de Trastornos un diagnóstico de dependencia del tabaco. Otros como la Asociación Americana de Psiquiatría etiquetan la adicción como dependencia de la nicotina.

La nicotina es la segunda droga más usada del mundo, después de la cafeína del café y el té. A pesar de que el tabaquismo está disminuyendo en muchos países desarrollados hoy en día, es difícil ver cómo las sociedades podrían deshacerse de la segunda droga más usada del mundo. Las sociedades ni siquiera tienen éxito en protegerse a sí mismas frente a las drogas ilegales que tienen efectos psicotóxicos más profundos. Por tanto, es muy probable que cuando el tabaquismo se prohíba más o menos a nivel social y legal, habrá una necesidad de descubrir otras formas de tomar nicotina. Los medicamentos que contienen nicotina son actualmente los tratamientos dominantes para la dependencia del tabaco. También hay evidencia de un uso más amplio de estos medicamentos, como la reducción del tabaquismo y el mantenimiento/sustitución a largo plazo. Sin embargo, los productos no son muy aceptables para muchos fumadores. Entre otras cosas, están demasiado lejos del cigarrillo en algunas de sus características principales.

Cuando se inhala el humo de un cigarrillo, la nicotina alcanza sus dianas en el cerebro en aproximadamente 10 segundos. La mayoría de los cigarrillos contienen normalmente 10 - 15 mg de nicotina. La mayor parte de esa nicotina no la usa el fumador, puesto que gran parte del humo no se inhala y, además, queda una buena cantidad de estos 10-15 mg en la colilla. Cuando el cigarrillo se consume solo y se olvida en un cenicero, se absorbe menos nicotina que cuando un fumador fuma un cigarrillo con avidez, por ejemplo, después de una reunión larga. En promedio se absorbe algo entre 0,5 - 2 mg/cigarrillo. La absorción es casi el 100% de lo que entra en las vías respiratorias bajas y la velocidad es muy alta.

El producto para dejar de fumar más ampliamente usado, la goma de nicotina, se comercializa en dos concentraciones, 2 y 4 mg, que es el contenido real de nicotina. Sin embargo, la dosis biológica disponible de estas gomas es sólo de aproximadamente 1 y 2 mg, respectivamente. Esto se debe a que es difícil vaciar completamente la goma y parte de la nicotina que se extrae de la goma no se puede absorberse en el sistema circulatorio debido a la ingestión en el tracto gastrointestinal, donde la mayor parte de la nicotina se metaboliza antes de entrar en la circulación. Además, la velocidad con la que se absorbe la nicotina es mucho más lenta que la del cigarrillo. Este es un factor importante, puesto que cuando los individuos desean cambiar su estado de ánimo con drogas psicoactivas, los efectos dependen en gran medida de la velocidad con la que la droga entra en el cerebro.

Los parches de nicotina administran desde 15 - 21 mg de nicotina (diferentes marcas tienen diferentes dosis). Se absorbe la mayor parte de la nicotina que se administra a través de la piel. Para un fumador que consume 15 - 20 cigarrillos al día, puede asumirse un consumo de nicotina al día de 15 - 25 mg. Si el tabaquismo tiene lugar durante aproximadamente un periodo de vigilia de 16 horas, eso significa de uno a un mg y medio a la hora. El parche de nicotina proporciona casi un mg a la hora. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que algunos fumadores toman mucha más nicotina y que el perfil farmacocinético de la nicotina de un parche es relativamente estable y no permite ninguna variación aislada. Con el tabaquismo, existen picos en la concentración de nicotina correspondientes con cada cigarrillo que también pueden ser necesarios para la experiencia de determinados efectos de la nicotina. Existen otros productos en el mercado hoy en día como inhaladores, un comprimido sublingual, una pastilla para chupar y un pulverizador nasal. Todos ellos se sitúan relativamente bien dentro de la categoría de absorción de nicotina que puede observarse a partir de 2 y 4 mg de goma, véase la figura 1 para una comparación con un

cigarrillo. Muchos fumadores, particularmente aquellos a los que les gustaría, de manera ideal, continuar con su tabaquismo, desean la estimulación de nicotina que pueden obtener fácilmente de un cigarrillo pero no en absoluto de un parche de nicotina. Es difícil, pero no del todo imposible, obtener una estimulación de nicotina de los otros sistemas de administración más agudos.

La dosis y velocidad de absorción para producir un efecto subjetivo (estimulación de nicotina) puede variar entre individuos pero parece ser una norma que un aumento en la concentración de 5-10 ng/ml a lo largo de 10 minutos es un requisito. El aumento en la concentración está relacionado con el tiempo por lo que probablemente un aumento de 3-5 ng/ml a lo largo de 5 minutos es igual de bueno. Este requisito para obtener un efecto psicoactivo es probablemente una de las características más importantes en el desarrollo de productos que aceptarán bien los consumidores, de modo que pueden deshacerse por sí mismos del riesgo muy elevado asociado con el tabaquismo.

Tal como se mencionó anteriormente, un material particulado según la presente invención es química y físicamente estable. En el presente contexto, el término "estable" significa que el material y/o la nicotina o la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable contenidos en el mismo son química y/o físicamente estables durante al menos aproximadamente 22 semanas tal como, por ejemplo, al menos 14 semanas cuando se almacenan abiertos a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 50%. Es especialmente de importancia que la nicotina o una sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma no migre fuera del material tal como una migración que conducirá a una pérdida marcada en el contenido de nicotina en el material. Además, tal como se mencionó anteriormente, la nicotina como base es una sustancia volátil y, por tanto, es normalmente difícil mantener una concentración relativamente constante de la base de nicotina en una composición que comprende una mera mezcla de nicotina y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Un material particulado según la presente invención también es físicamente estable. Por tanto, dentro de un periodo de tiempo de 22 semanas o más, no se habían observado cambios visibles y el perfil de disolución no cambió.

Se contempla que la celulosa microcristalina es de suma importancia para el éxito de un material particulado según la presente invención.

Sin embargo, otros excipientes farmacéuticamente aceptables que tienen el mismo comportamiento hacia la nicotina también pueden ser importantes para la invención. Celulosas microcristalinas adecuadas son celulosa particulada altamente cristalina que contiene agregados de unidades cristalinas obtenidos mediante la eliminación de regiones amorfas (celulosa fibrosa) de un material fuente de celulosa purificada por degradación hidrolítica, normalmente con un ácido mineral fuerte tal como cloruro de hidrógeno. El proceso de hidrólisis con ácido produce una celulosa microcristalina de agregado particulado predominantemente grueso, que normalmente tiene un intervalo de tamaño medio de aproximadamente 15 a 250 µm.

La celulosa microcristalina (MCC) tiene una porosidad y/o densidad aparente adecuadas, tiene especialmente un área superficial muy grande debido a la estructura porosa de MCC. Se cree que la nicotina, tras ponerse en contacto con MCC, se ubica principalmente en la estructura porosa de MCC, es decir, la nicotina se sorbe a MCC lo más probablemente mediante adsorción. Por consiguiente, en una realización de la presente invención al menos parte de la nicotina o la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma se adsorbe a la celulosa microcristalina en el material particulado.

Las calidades de MCC adecuadas para el fin de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de las calidades comerciales farmacéuticamente aceptadas de por ejemplo Avicel® tal como, por ejemplo, los grados PH-100, PH-102, PH-103, PH-105, PH-112, PH-113, PH-200, PH-300, PH-302, Vivacel® tal como, por ejemplo, los grados 101, 102, 12 ó 20, Emcocel® tal como, por ejemplo, los grados 50M o 90M.

También se contempla que otras celulosas cristalinas son adecuadas para su uso según la invención. Sin limitarse a ninguna teoría, se contempla que debido a su tamaño y carácter anfifílico, la nicotina se atrapa y/o se une semanalmente dentro del volumen vacío de las células de celulosa por medio de enlaces de hidrógeno o mediante atracción de Van der Waals.

Para obtener un material particulado según la presente invención, la nicotina se disuelve en un disolvente hidrófilo, es decir agua o alcohol o mezclas de los mismos, y, según la teoría mencionada anteriormente se contempla que por medio de fuerzas capilares la nicotina se introduce en los huecos de la celulosa cristalina. Tras la eliminación del disolvente, la nicotina se retiene dentro de dichos huecos hasta que entra de nuevo un disolvente adecuado en los huecos y libera la nicotina en dicho disolvente.

En el presente contexto el término "nicotina" abarca nicotina o un derivado de nicotina en cualquier forma tal como, por ejemplo, forma física como amorfa, cristalina, polimorfa etc. o forma química como isómeros y enantiómeros etc. así como cualquier sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. La nicotina puede seleccionarse de base de nicotina, clorhidrato de nicotina, diclorhidrato de nicotina, monotartrato de nicotina, bitartrato de nicotina, sulfato de nicotina, cloruro de zinc de nicotina tal como cloruro de zinc de nicotina monohidratado y salicilato de nicotina.

En un material particulado según la presente invención, la concentración de nicotina o la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en el material particulado es de como máximo aproximadamente el 20% p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 15% p/p, como máximo aproximadamente el 12,5% p/p, como máximo aproximadamente el 10% p/p, como máximo aproximadamente el 9,5% p/p, como máximo aproximadamente el 9% p/p, como máximo aproximadamente el 8,5% p/p o como máximo aproximadamente el 8% p/p, y calculándose la concentración como la base de nicotina.

En una realización específica, un material particulado según la presente invención tiene una concentración de nicotina o la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en el material particulado que es de como máximo aproximadamente el 7,5% p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 7% p/p, como máximo aproximadamente el 6,5% p/p, como máximo aproximadamente el 6% p/p, como máximo aproximadamente el 5,5% p/p, como máximo aproximadamente el 5% p/p, como máximo aproximadamente el 4,5% p/p, como máximo aproximadamente el 4% p/p, como máximo aproximadamente el 3% p/p, como máximo aproximadamente el 2% p/p o como máximo aproximadamente el 1% p/p, y calculándose la concentración como la base de nicotina.

Para este fin, los presentes inventores han encontrado que con el fin de obtener una liberación relativamente rápida la nicotina debe usarse normalmente en su forma de base. Además, los inventores han documentado que si se sorbe la base de nicotina sobre MCC en concentraciones del 0,1 - 8% (p/p) entonces tiene lugar una rápida absorción de nicotina *in vivo*. Además, el pH en el sitio de absorción puede influir en la tasa de absorción y los inventores han encontrado que a un pH ≥ 7 se han obtenido resultados adecuados con respecto a una rápida absorción. Parece que la absorción disminuye cuando el pH se reduce. Sin embargo, una tasa de absorción disminuida de este tipo también puede ser de relevancia terapéutica y las realizaciones de la presente invención se refieren especialmente a material particulado que libera nicotina o una sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma de manera que da como resultado una concentración máxima después de 10-30 min tras la administración.

Con el fin de obtener un efecto adecuado, un material particulado según la presente invención es un material que, cuando se administra a al menos un sujeto sano en forma de una goma de mascar que contiene un material particulado que contiene 4 mg de nicotina o una cantidad equivalente de una sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 5 ng/ml tal como, por ejemplo, aproximadamente 6 ng/ml o más, aproximadamente 7 ng/ml o más, aproximadamente 8 ng/ml o más, aproximadamente 9 ng/ml o más o aproximadamente 10 ng/ml o más de nicotina en el plazo de como máximo aproximadamente 30 min tal como, por ejemplo en el plazo de como máximo aproximadamente 25 min, en el plazo de como máximo aproximadamente 20 min, en el plazo de como máximo aproximadamente 15 min o en el plazo de como máximo aproximadamente 10 tras la administración.

En determinados casos, se desea un inicio de la acción muy rápido y la nicotina contenida en un material particulado o una composición según la invención debe liberarse relativamente rápido. En tales realizaciones específicas, un material particulado según la presente invención es un material que, cuando se administra a al menos un sujeto sano en forma de una goma de mascar que contiene un material particulado que contiene 4 mg de nicotina o una cantidad equivalente de una sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 5 ng/ml tal como, por ejemplo, aproximadamente 6 ng/ml o más, aproximadamente 7 ng/ml o más, aproximadamente 8 ng/ml o más, aproximadamente 9 ng/ml o más o aproximadamente 10 ng/ml de nicotina en el plazo de como máximo aproximadamente 15 min tal como, por ejemplo en el plazo de como máximo aproximadamente 10 min, en el plazo de como máximo aproximadamente 7,5 min, en el plazo de como máximo aproximadamente 5 min, en el plazo de como máximo aproximadamente 4 min o en el plazo de como máximo aproximadamente 3 min tras la administración.

Dependiendo del efecto deseado, la liberación de nicotina de un material particulado o de una composición que contiene el material puede variarse. Por tanto, dentro del alcance de la presente invención están también las siguientes realizaciones:

Un material particulado que, cuando se administra a al menos un sujeto sano en forma de una goma de mascar que contiene un material particulado que contiene 4 mg de nicotina o una cantidad equivalente de una sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma,

i) da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 6 ng/ml de nicotina en el plazo de como máximo aproximadamente 10 min tal como, por ejemplo en el plazo de como máximo aproximadamente 9 min, como máximo aproximadamente 8 min, como máximo aproximadamente 7 min, como máximo aproximadamente 6 min, como máximo aproximadamente 5 min, como máximo aproximadamente 4 min o como máximo aproximadamente 3 min tras la administración (por ejemplo, podría aplicarse para una composición de liberación relativamente rápida),

ii) da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 8 ng/ml de nicotina tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 ng/ml, al menos aproximadamente 12,5 ng/ml, al menos aproximadamente

15 ng/ml o al menos aproximadamente 16 ng/ml en el plazo de como máximo 10 min tras la administración,

iiii) da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 10 ng/ml de nicotina en el plazo de como máximo aproximadamente 30 min tal como, por ejemplo en el plazo de como máximo aproximadamente 25 min, en el plazo de como máximo aproximadamente 20 min, en el plazo de como máximo aproximadamente 15 min o en el plazo de como máximo aproximadamente 10 tras la administración (por ejemplo podría aplicarse para una composición de liberación más prolongada),

iv) da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 10 ng/ml de nicotina en el plazo de como máximo aproximadamente 15 min tal como, por ejemplo en el plazo de como máximo aproximadamente 10 min, en el plazo de como máximo aproximadamente 7,5 min, en el plazo de como máximo aproximadamente 5 min, en el plazo de como máximo aproximadamente 4 min o en el plazo de como máximo aproximadamente 3 min tras la administración (por ejemplo podría aplicarse para una composición de liberación de velocidad media),

v) da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 4 ng/ml de nicotina tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 5 ng/ml, o al menos aproximadamente 6 ng/ml tras la administración, y/o

vi) da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 7,5 ng/ml o al menos aproximadamente 10 ng/ml tras la administración.

Alternativamente o de manera complementaria, un material particulado según la invención, cuando se administra a un sujeto sano en forma de una goma de mascar que contiene un material particulado que contiene 4 mg de nicotina, da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 4 ng nicotina tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 5 ng, al menos aproximadamente 7,5 ng o al menos aproximadamente 10 ng en el plazo de como máximo 10 min tras la administración, o para el material que está diseñado para liberar nicotina de manera rápida, da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 8 ng nicotina tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 ng, al menos aproximadamente 12,5 ng, al menos aproximadamente 15 ng o al menos aproximadamente 16 ng en el plazo de como máximo 10 min tras la administración.

La liberación diferente puede obtenerse de maneras diferentes. Por tanto, por ejemplo, puede emplearse recubrimiento del material particulado con el fin de obtener un material particulado recubierto del que la nicotina se libera de manera más lenta o retardada con el fin de lograr una acción prolongada. Puede emplearse una combinación de material particulado no recubierto y recubierto con el fin de ajustar el perfil de liberación a un patrón de liberación deseado (por ejemplo, una liberación no muy rápida y no muy lenta) etc. Además, el material particulado puede incorporarse en composiciones tales como, por ejemplo, composiciones farmacéuticas y según la formulación específica y tecnología de formulación aplicadas, pueden obtenerse diferentes patrones de liberación. Dicho de otro modo, la presente invención proporciona un material particulado que puede formularse para proporcionar una liberación rápida, media y lenta de una nicotina, y combinaciones de tales liberaciones.

Según lo anterior, un material particulado o una composición de la invención pueden recubrirse para retardar la liberación de nicotina o la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma de esa parte del material. Materiales de recubrimiento adecuados son, por ejemplo, polímeros formadores de película tales como, por ejemplo, carbómero, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polimetacrilatos, poli(alcohol vinílico), povidona, goma laca, una sustancia grasa por ejemplo grasa dura, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, un polietilenglicol, un poli(óxido de etileno), una cera, una zeína, un azúcar o derivados de azúcar, por ejemplo, glucosa, maltodextrina, polidextrosa, sacarosa, lactosa, ácido alginico, carragenano, alcoholes de azúcar o derivados de alcoholes de azúcar, por ejemplo, manitol, maltitol, isomaltosa, xilitol, sorbitol etc.

Con respecto a un material particulado que contiene una sal de nicotina y MCC (obtenido, por ejemplo, usando una disolución de sal de nicotina en MCC), se ha encontrado que el perfil de disolución es algo más lento *in vitro*. Por tanto, los perfiles de disolución de tartrato de nicotina de un material particulado de nicotina/MCC son de normalmente el 90% de nicotina cargada liberada tras 5 - 10 minutos en 1 litro de tampón fosfato, pH 7,4 mantenida a 37°C en un aparato de disolución según la USP, paleta.

La tasa de absorción está controlada principalmente por la tasa de liberación del portador y pH (cantidad de nicotina no cargada) en el sitio de absorción. Con el fin de ajustar el pH en el sitio de absorción, pueden incorporarse una o más sustancias tampón en el material particulado o composición de la presente invención. La sustancia tampón puede sorberse al menos parcialmente mediante la MCC. Sustancias tampón adecuadas para su uso en el presente contexto son, por ejemplo, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, carbonatos incluyendo moncarbonato, bicarbonato y sesquicarbonato tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio etc., glicinato, fosfato incluyendo monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato y trihidrogenofosfato, glicerofosfato, gluconato, borato, amonio, y mezclas de los mismos, sales

de ácidos orgánicos o inorgánicos tales como, por ejemplo, acetatos, citratos, tartratos etc.,

En una realización, la nicotina o la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un material particulado o composición según la invención se selecciona de base de nicotina, clorhidrato de nicotina, diclorhidrato de nicotina, tartrato de nicotina, bitartrato de nicotina, sulfato de nicotina, cloruro de zinc de nicotina y salicilato de nicotina.

Para lograr liberación más lenta, se usan diferentes sales de nicotina. Además, pueden usarse combinaciones de la nicotina en su forma de base y sales para lograr la liberación deseada.

Por consiguiente, un material particulado o composición según la invención puede comprender nicotina y una o más sales, complejos o solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma. En una realización específica, un material particulado o una composición según la invención comprende nicotina y al menos uno de tartrato de nicotina o bitartrato de nicotina.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición tal como, por ejemplo una composición farmacéutica que comprende un material particulado según la invención, opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los detalles y pormenores descritos anteriormente con respecto al material particulado se aplican también, cuando sea relevante, a una composición de la invención.

Las composiciones que contienen nicotina pueden administrarse al sujeto incluyendo un ser humano, por cualquier vía de administración conveniente tal como, por ejemplo, oral incluyendo la vía bucal, nasal, ocular, pulmonar, tópica o vía transdérmica en una dosis que es eficaz para los fines individuales. Un experto en la técnica conocerá cómo elegir una vía de administración adecuada.

La dosificación eficaz de nicotina puede variar según la nicotina particular (sal, base etc.) empleada, el modo de administración, el estado que está tratándose, la edad y el estado del animal que va a tratarse y la gravedad del estado que está tratándose. Un experto en la técnica puede terminar fácilmente dosificaciones adecuadas. Normalmente, en una composición farmacéutica según la invención la concentración de nicotina o una sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en la composición es de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 6 mg calculado como base de nicotina.

Una composición farmacéutica según la invención puede estar en forma de una forma de dosificación sólida, semisólida o fluida tal como, por ejemplo, polvos, gránulos, granulados, dispersiones o puede estar en forma de una suspensión oral, comprimido soluble, gel oral, polvo oral, gránulos, cachet, cápsula, comprimido, comprimido de liberación controlada, liofilizado oral, comprimido bucodispersable, comprimido masticable, goma oral, suspensión oromucosa, pulverizador oromucoso, pulverizador sublingual, gel oromucoso, pasta oromucosa, goma de mascar medicada, gel gingival, pasta gingival, parche gingival, cápsula oromucosa, comprimido sublingual, comprimido bucal mucoadhesivo, comprimido bucal, parche bucal, oblea bucal, pastilla para chupar, gel, pasta cutánea, pomada, pulverizador cutáneo, parche transdérmico, barra cutánea, apósito impregnado.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido por un experto en formulación farmacéutica

En composiciones farmacéuticas, el material particulado se combina normalmente con un excipiente farmacéutico, es decir, una sustancia o portador terapéuticamente inerte.

El portador puede tomar una amplia variedad de formas según la forma de dosificación y vía de administración deseadas.

Los excipientes farmacéutica o cosméticamente aceptables pueden ser, por ejemplo, cargas, aglutinantes, disgregantes, diluyentes, deslizantes, disolventes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, estabilizantes, potenciadores, sabores, colores, agentes de ajuste del pH, agentes de retardo, agentes humectantes, agentes tensioactivos, conservantes etc. Pueden encontrarse detalles en libros de texto farmacéuticos tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science o Handbook of Pharmaceutical Excipients.

Para ser más específicos, una composición farmacéutica según la invención puede comprender un aditivo seleccionado del grupo que consiste en agentes de ajuste del pH, agentes estabilizantes, conservantes, agentes de ajuste del aroma, agentes de ajuste del sabor, agentes colorantes, agentes de ajuste de la liberación, agentes complejantes incluyendo EDTA. Además, puede contener una sustancia tampón tal como una mencionada en el presente documento anteriormente.

En esos casos en los que composición está diseñada para administración oral incluyendo administración a la cavidad bucal (por ejemplo en forma de composición sólida o semisólida tal como, por ejemplo, en forma de una goma de mascar o pastilla para chupar incluyendo pastillas, caramelos, boilies duros y otras composiciones de tipo golosina), pueden incorporarse uno o más edulcorantes a granel en la composición. Edulcorantes a granel

adecuados se seleccionan del grupo que consiste en mono, di, tri y polisacáridos, y edulcorantes no basados en sacáridos naturales y sintéticos. En realizaciones específicas, el edulcorante a granel es isomaltosa, xilitol o sorbitol, o combinaciones de los mismos.

- 5 En otras realizaciones, una composición farmacéutica según la invención puede comprender una sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa adicional.

Una composición farmacéutica de la invención puede tener también una cantidad adicional de una nicotina incorporada en la composición. Además de los compuestos de nicotina mencionados anteriormente, pueden ser
10 complejos de resina de intercambio catiónico de nicotina en los que el intercambiador catiónico se selecciona del grupo que consiste en grupos funcionales carboxílicos que contienen tipo metacrílico o tipo poliestireno con grupos funcionales sulfónicos o grupos funcionales fosfónicos.

15 En una realización específica, el material particulado comprendido en la composición comprende base de nicotina y la cantidad adicional de una nicotina que se incorpora en la composición se selecciona del grupo que consiste en tartrato de nicotina y bitartrato de nicotina.

Una composición farmacéutica según la invención también puede recubrirse con el fin de ajustar o controlar la liberación de nicotina. Los materiales de recubrimiento mencionados en el presente documento anteriormente
20 también se aplican a la composición. Además, puede emplearse un recubrimiento de enmascaramiento del gusto.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un material particulado según la invención para la preparación de una composición farmacéutica que tiene un inicio relativamente rápido de nicotina tras la administración. Tal como se mencionó anteriormente, la composición farmacéutica también puede diseñarse para liberar la nicotina de
25 manera más controlada o retardada. Tal como se describió anteriormente respecto al material particulado según la invención, pueden obtenerse muchos patrones de liberación diferentes según, por ejemplo, el uso de una combinación de material particulado recubierto y no recubierto, el uso de una combinación de dos o más nicotinas diferentes (por ejemplo base libre y sal), el uso de tecnologías de formulación específicas para lograr, por ejemplo, una composición de liberación controlada etc. y combinaciones de estos modos diferentes. En lo siguiente se describen realizaciones específicas de la invención definidas con respecto a la liberación de nicotina de,
30 alternativamente, con respecto a la concentración plasmática obtenida tras la administración a un sujeto.

Por tanto, en diversas realizaciones la invención se refiere a una composición farmacéutica, en la que

35 i) al menos aproximadamente el 50% p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente el 55% p/p, al menos aproximadamente el 60% p/p, al menos aproximadamente el 65% p/p, al menos aproximadamente el 70% p/p o al menos aproximadamente el 75% p/p de nicotina se libera en el plazo de como máximo aproximadamente 45 min tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 30 min tras administración oral (por ejemplo liberación rápida, media-rápida),
40

ii) al menos aproximadamente el 50% p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente el 55% p/p, al menos aproximadamente el 60% p/p, al menos aproximadamente el 65% p/p, al menos aproximadamente el 70% p/p o al menos aproximadamente el 75% p/p de nicotina se libera en el plazo de como máximo aproximadamente 45 min tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 30 min determinado en una prueba de disolución *in vitro* según la Farm. Eur. (por ejemplo liberación rápida, media-rápida),
45

iii) como máximo aproximadamente el 60% p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 55% p/p, como máximo aproximadamente el 50% p/p, como máximo aproximadamente el 45%, como máximo aproximadamente el 40%, como máximo aproximadamente el 35% p/p o como máximo aproximadamente el 30% p/p de nicotina se libera en el plazo de como máximo aproximadamente 45 min tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 30 min tras administración oral (por ejemplo liberación media-lenta, lenta),
50

iv) como máximo aproximadamente el 60% p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 55% p/p, como máximo aproximadamente el 50% p/p, como máximo aproximadamente el 45%, como máximo aproximadamente el 40%, como máximo aproximadamente el 35% p/p o como máximo aproximadamente el 30% p/p de nicotina se libera en el plazo de como máximo aproximadamente 45 min tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 30 min determinado en una prueba de disolución *in vitro* según la Farm. Eur. (por ejemplo liberación media-lenta, lenta),
55

60 Con respecto al efecto obtenido tras la administración de una composición según la invención, debe obtenerse una concentración plasmática de nicotina adecuada en el plazo de un periodo de tiempo adecuado. Por consiguiente, la invención se refiere a una composición farmacéutica, que, cuando se administra a al menos un sujeto sano en una cantidad correspondiente a 4 mg de nicotina o una cantidad equivalente de una sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma
65

i) da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 5 ng/ml tal como, por ejemplo,

aproximadamente 6 ng/ml o más, aproximadamente 7 ng/ml o más, aproximadamente 8 ng/ml o más, aproximadamente 9 ng/ml o más o aproximadamente 10 ng/ml o más de nicotina en el plazo de como máximo aproximadamente 30 min tal como, por ejemplo en el plazo de como máximo aproximadamente 25 min, en el plazo de como máximo aproximadamente 20 min, en el plazo de como máximo aproximadamente 15 min o en el plazo de como máximo aproximadamente 10 tras la administración (por ejemplo liberación de relativamente rápida a media-rápida e inicio de la acción de rápido a medio-rápido),

ii) da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 5 ng/ml tal como, por ejemplo, aproximadamente 6 ng/ml o más, aproximadamente 7 ng/ml o más, aproximadamente 8 ng/ml o más, aproximadamente 9 ng/ml o más o aproximadamente 10 ng/ml de nicotina en el plazo de como máximo aproximadamente 15 min tal como, por ejemplo en el plazo de como máximo aproximadamente 10 min, en el plazo de como máximo aproximadamente 7,5 min, en el plazo de como máximo aproximadamente 5 min, en el plazo de como máximo aproximadamente 4 min o en el plazo de como máximo aproximadamente 3 min tras la administración (por ejemplo liberación de relativamente rápida a media-rápida e inicio de la acción de rápido a medio-rápido),

iii) da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 6 ng/ml de nicotina en el plazo de como máximo aproximadamente 10 min tal como, por ejemplo en el plazo de como máximo aproximadamente 9 min, como máximo aproximadamente 8 min, como máximo aproximadamente 7 min, como máximo aproximadamente 6 min, como máximo aproximadamente 5 min, como máximo aproximadamente 4 min o como máximo aproximadamente 3 min tras la administración (por ejemplo liberación rápida, inicio de la acción rápido),

iv) da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 8 ng/ml de nicotina tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 ng/ml, al menos aproximadamente 12,5 ng/ml, al menos aproximadamente 15 ng/ml o al menos aproximadamente 16 ng/ml en el plazo de como máximo 10 min tras la administración (por ejemplo liberación relativamente rápida e inicio de la acción rápido).

v) da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 4 ng/ml de nicotina tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 5 ng/ml, o al menos aproximadamente 6 ng/ml tras la administración, y/o

vi) da como resultado una concentración plasmática de al menos aproximadamente 7,5 ng/ml o al menos aproximadamente 10 ng/ml tras la administración.

Tal como parece a partir de lo anterior, la liberación de nicotina puede ajustarse a una situación deseada. Por tanto, la composición puede diseñarse para liberar nicotina relativamente rápido para obtener un inicio de la acción potenciado o puede diseñarse para liberar nicotina de manera ampliada para lograr un efecto prolongado. Además, puede diseñarse para liberar al menos una parte de la nicotina contenida en la composición de manera rápida para obtener un inicio de la acción potenciado y la parte restante de la nicotina de manera ampliada para obtener una acción prolongada. En el último caso, la concentración plasmática de nicotina tras administración oral muestra una curva mono, bi o multifásica.

En una realización específica, una composición está en forma de una goma de mascar.

La fabricación de goma de mascar así como excipientes y aditivos adecuados para su uso en gomas de mascar los conoce bien un experto en la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO 03/084338).

Por consiguiente, las bases de goma pueden ser de cualquier naturaleza convencional conocida en la técnica, tal como, por ejemplo, una base de goma de origen natural o sintético disponible de una fuente natural. Las bases de goma natural incluyen, por ejemplo chicle, goma jelutong, goma lechi de caspi, goma soh, goma siak, goma katiiau, goma sorwa, goma balata, goma pendare, goma malaya y goma de melocotón, caucho natural y resinas naturales tales como dammar y mastix. Las bases de goma sintética incluyen elastómeros (polímeros, sustancias de masticación). Normalmente, se añaden aditivos como plastificantes, cargas (por ejemplo, texturizantes), ablandadores (por ejemplo grasas o ceras), edulcorantes, agentes de mejora de la sensación en la boca y/o emulsionantes.

El material particulado que contiene nicotina puede usarse en un método para tratar un trastorno relacionado con nicotina de un sujeto, comprendiendo el método administrar una cantidad suficiente de nicotina o una sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en un material particulado o en una composición farmacéutica según la presente descripción al sujeto que lo necesita.

El trastorno relacionado con nicotina mencionado anteriormente puede ser dependencia del tabaco, enfermedad de Parkinson, colitis ulcerosa, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, ADHD (trastorno de hiperactividad por déficit de atención), síndrome de Tourette, colitis ulcerosa y control del peso tras dejar de fumar.

Los detalles y la descripción que se refieren al aspecto de material particulado se aplican cambiando lo que se tenga que cambiar a los otros aspectos de la invención.

La invención se ilustra adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitativos y en las figuras, en las que

la figura 1 muestra el perfil de concentración plasmática frente al tiempo de nicotina de productos disponibles comercialmente,

la figura 2 muestra el perfil de concentración plasmática frente al tiempo de nicotina de composiciones según la invención en comparación con productos comercialmente disponibles.

Ejemplos

Carga de nicotina sobre MCC

Se disuelve base de nicotina en etanol hasta una concentración del 0,1 - 8% (p/p) calculada sobre el aducto seco, y se añade sobre MCC en una mezcladora de alta cizalladura equipada con secado a vacío o equipo equivalente. Tras una etapa de mezclado/distribución el polvo se seca y la concentración de nicotina se determina mediante HPLC. La liberación *in vitro* se determina usando un aparato de disolución convencional descrito en la USP (paleta) y HPLC. Se disuelven sales de nicotina, por ejemplo, tartrato de nicotina, en una mezcla de agua/etanol y se procesan tal como se describió anteriormente.

El proceso de secado es también importante puesto que un secado demasiado eficaz; vacío y/o temperatura elevados influirán negativamente en la estabilidad y el contenido de la nicotina añadida. El material particulado de nicotina/MCC secado es estable durante hasta 14 semanas almacenado de manera abierta a 40°C y el 50% de humedad relativa (HR) y durante más de 14 semanas almacenado de manera abierta a 20°C y el 55% de HR.

Estabilidad

Se ha determinado la estabilidad para materiales particulados de nicotina/MCC con una concentración de nicotina del 1% (p/p). El polvo seco se ha almacenado de manera abierta en una capa fina a 20°C/55% de HR y 40°C/50% de HR.

Tabla 1. Estabilidad de materiales particulados de nicotina/MCC, el 1% de nicotina (p/p) almacenados de manera abierta, es decir, distribuidos en capa fina en una placa de Petri, a 20°C/55% de HR y 40°C/50% de HR

Calidad de MCC	Nicotina	Concentración de nicotina, (mg/g).		
		Valores de inicio	40°C/50% de HR	20°C/55% de HR
Avicel PH-102	Tartrato	9,5	10,1 ⁶	9,3 ¹⁴
Avicel PH-102	Base	10,8	8,9 ¹⁴	9,8 ¹⁴
Avicel PH-200	Base	10,6	10,9 ⁶ , 10,7 ¹⁴ , 11,0 ²²	11,8 ¹⁴ , 10,9 ²²

⁶ = analizado tras 6 semanas ¹⁴ = analizado tras 14 semanas y ²² = analizado tras 22 semanas.

No se observaron alteración del color del producto ni picos distintos de nicotina en los cromatogramas, lo que indica un producto estable a lo largo del periodo investigado.

Razón de carga

Se ha determinado la razón de carga para materiales particulados de nicotina/MCC con una concentración de partida de nicotina de aproximadamente el 12% (p/p). El polvo seco se ha almacenado de manera abierta en una capa fina a 20°C/55% de HR y 40°C/50% de HR.

Tabla 2. Razón de carga de materiales particulados de base de nicotina/MCC, cargados inicialmente con aproximadamente el 12% de nicotina (p/p) almacenados de manera abierta, es decir, distribuidos en capa fina en una placa de Petri, a 40°C/50% de HR

Calidad de MCC	Concentración de nicotina, (% (p/p)).			
	Valores de inicio	2 semanas	4 semanas	6 semanas
Vivacel 12	11,7	8,2	7,7	7,6
Avicel PH-301	12,4	8,3	8,2	7,8
Avicel PH-102	12,1	8,4	8,0	7,8
Avicel PH-200	12,2	8,6	8,2	7,9

Los resultados muestran que una razón de carga de aproximadamente el 8% (p/p) de base de nicotina puede usarse con buenas propiedades de estabilidad mantenidas en las diferentes calidades de MCC. Por encima del 8% (p/p), la MCC (en las calidades empleadas) parece sobresaturarse con nicotina. La primera pérdida pronunciada de nicotina se debe lo más probablemente a una sobresaturación del contenido de nicotina en los poros; el exceso de nicotina lo

más probablemente se evaporará rápidamente del material particulado.

Liberación *in vitro*

- 5 La liberación *in vitro* puede variarse según el origen de la nicotina, es decir forma de base y sal. La liberación es rápida para todas las combinaciones sometidas a prueba y generalmente más cuando se usa la base.

10 Con el uso de recubrimiento sobre el material particulado de nicotina/MCC secado, pudieron obtenerse perfiles de liberación más prolongada. Se logró un ligero retardo en el perfil de liberación con el uso de aproximadamente el 50% (p/p) de polietilenglicol (PEG) 8000. Se logró un perfil de liberación más retardada mediante el uso de aproximadamente el 50% (p/p) de aceite de semilla de algodón hidrogenado (Akofine E).

15 Tabla 3. Liberación *in vitro* de materiales particulados de nicotina/MCC en tampón fosfato a 37°C, pH 7,4 en aparato de disolución de la USP. Se usa concentración en estado estacionario para los cálculos.

Calidad de MCC	Nicotina	Concentración de nicotina en % de conc. en estado estacionario			
		Tras 1 min	Tras 2 min	Tras 5 min	Tras 10 min
Vivacel 12	Base	89,4	92,1	95,4	96,2
Vivacel 12	Tartrato	70,5	74,6	90,2	98,7
Avicel PH-105	Tartrato	73,8	75,0	82,9	92,6
Avicel PH-200	Base	100,3	99,8	99,0	99,7
Avicel PH-101	Base	96,5	98,3	97,3	97,2
Avicel PH-102	Base	98,4	99,1	99,8	99,5
Avicel PH-1021	Base	85,5	90,4	95,2	98,8
Avicel PH-1022	Base	73,3	77,1	83,5	90,4
Avicel PH-1023	Base	37,8	50,0	63,3	73,0

¹ Se recubrió el aducto secado con el 50% (p/p) de PEG 8000. ² Se recubrió el aducto secado con el 50% (p/p) de aceite de semilla de algodón hidrogenado (Akofine E). ³ Se recubrió el aducto secado con el 60% (p/p) de grasa dura (mezcla de Witexsol E-76 y E-85 en una razón 1:1).

Nicotina plasmática *in vivo*

25 Se incorporó material particulado de nicotina/MCC, el 4 - 5% (p/p) en una composición de goma de mascar hasta concentraciones finales de 2 y 4 mg de nicotina/goma. Las gomas se produjeron usando compresión directa y se analizaron para determinar el contenido en nicotina inicial. Las gomas se mascaron por la misma persona de prueba y se extrajeron muestras de sangre antes del mascado y después de 5, 10, 15 y 20 minutos. Se analizaron las muestras de sangre para determinar la nicotina y la cotinina. Los perfiles plasmáticos *in vivo* humanos demuestran que pudieron lograrse los perfiles deseados con buen margen con el uso del material particulado de nicotina/MCC en un tipo de formulación, goma de mascar. También pueden usarse otros productos como comprimidos, pastillas para chupar, geles, suspensiones, pulverizadores, parches etc. con estrategias de formulación adecuadas. En la figura 2 se muestran los resultados del estudio *in vivo*.

35 El proceso de producción es un proceso convencional que utiliza equipos convencionales para la fabricación farmacéutica. Se incorpora nicotina en MCC. La base de nicotina se añade previamente al líquido de granulación, etanol, 99,5% y se añade a MCC en una mezcladora de alta cizalladura a vacío, es decir Zanchetta Rotolab, o equivalente. La masa húmeda se seca a vacío en la mezcladora. El secado sobre bandejas podría ser una alternativa.

40 El polvo de goma se hace pasar a través de un tamiz de 1 mm para garantizar que no quedan grumos del transporte. El polvo de goma y la MCC con nicotina incorporada se mezclan con todos los demás excipientes excepto estearato de magnesio en una mezcladora común, mezcladora de doble cono o equivalente. En una segunda etapa de mezclado, se mezcla estearato de magnesio. Después de eso, se comprimen gomas de mascar DC de 1,25 g en una prensa de comprimidos giratoria común equipada con punzones cóncavos de 17 mm de diámetro.

Composición del núcleo de comprimido de la goma de mascar de 2 mg

Componente	Cantidad (mg/unidad)	Función
Base de nicotina*	2,00	Principio activo
Polvo de goma	1000	Base de goma
Isomaltosa, DC 100	134	Agente de carga, edulcorante
Celulosa microcristalina, tipo PH-102	61,0	Portador de nicotina
Talco	37,5	Antiadherente
Estearato de magnesio	12,5	Lubricante

ES 2 708 551 T3

Sílice, coloidal anhidra, Aerosil 200	2,00	Deslizante
Acesulfamo de potasio	0,625	Edulcorante
Etanol 99,5% (p/p)*	---	Líquido de granulación
Peso objetivo	1250	

Composición de la disolución de recubrimiento

Componente	Cantidad (%)	Función
Isomaltosa, GS	65,00	Azúcar de recubrimiento
Agua purificada	29,80	Disolvente
Goma arábiga, 50%	4,10	Aglutinante
Dióxido de titanio	1,00	Agente colorante
Aspartamo	0,05	Edulcorante
Acesulfamo de potasio	0,05	Edulcorante
Cantidad objetivo	100	

- 5 Los núcleos de goma comprimidos pueden recubrirse en un tambor de recubrimiento giratorio común con la disolución de recubrimiento descrita anteriormente hasta un peso final objetivo de 1600 mg. El pulido final se realiza con cera carnauba.

Composición del núcleo de comprimido de la goma de mascar de 4 mg

10	Componente	Cantidad (mg/unidad)	Función
	Base de nicotina*	4,00	Principio activo
	Polvo de goma	1000	Base de goma
	Isomaltosa, DC 100	125	Agente de carga, edulcorante
	Celulosa microcristalina, tipo PH-102	70,0	Portador de nicotina
	Talco	37,5	Antiadherente
	Estearato de magnesio	12,5	Lubricante
	Sílice, coloidal anhidra, Aerosil 200	2,00	Deslizante
	Acesulfamo de potasio	0,625	Edulcorante
	Etanol 99,5% (p/p)*	---	Líquido de granulación
	Peso objetivo	1250	

REIVINDICACIONES

1. Material particulado que contiene nicotina para liberación de nicotina, comprendiendo el material una combinación de nicotina o una sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma y una celulosa microcristalina, estando retenida la nicotina o la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma dentro de huecos en la celulosa microcristalina, habiéndose introducido la nicotina o la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en los huecos mientras se disuelve en un disolvente hidrófilo, es decir agua o alcohol o mezclas de los mismos.
2. Material particulado según la reivindicación 1, en el que la concentración de nicotina o la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en el material particulado es de como máximo aproximadamente el 8% p/p, y calculándose la concentración como la base de nicotina.
3. Material particulado según la reivindicación 1 ó 2, en el que la nicotina o la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma se selecciona de base de nicotina, clorhidrato de nicotina, diclorhidrato de nicotina, tartrato de nicotina, bitartrato de nicotina, sulfato de nicotina, cloruro de zinc de nicotina y salicilato de nicotina.
4. Material particulado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se usa nicotina en su forma de base.
5. Material particulado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la celulosa microcristalina es celulosa particulada altamente cristalina que contiene agregados cristalinos.
6. Material particulado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material particulado obtenido, cuando se somete a prueba en una prueba de disolución *in vitro*, en tampón fosfato a 37°C a pH 7,4 en aparato de disolución de paleta de la USP, libera al menos el 90% p/p de la nicotina o la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en el plazo de como máximo 30 min.
7. Material particulado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material particulado obtenido, cuando se somete a prueba en una prueba de disolución *in vitro*, en tampón fosfato a 37°C a pH 7,4 en aparato de disolución de paleta de la USP, libera al menos el 90% p/p de la nicotina o la sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma en el plazo de como máximo 20 min.
8. Material particulado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una sustancia tampón.
9. Composición farmacéutica que comprende un material particulado según cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9 en forma de una forma de dosificación sólida, semisólida o fluida.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 9 ó 10 en forma de polvo, gránulo, granulado, dispersión incluyendo una suspensión oral, comprimido soluble, gel oral, polvo oral, gránulos, cachet, cápsula, comprimido, comprimido de liberación controlada, liofilizado oral, comprimido bucodispersable, comprimido masticable, goma oral, suspensión oromucosa, pulverizador oromucoso, pulverizador sublingual, gel oromucoso, pasta oromucosa, goma de mascar medicada, gel gingival, pasta gingival, parche gingival, cápsula oromucosa, comprimido sublingual, comprimido bucal mucoadhesivo, comprimido bucal, parche bucal, oblea bucal, pastilla para chupar, gel, pasta cutánea, pomada, pulverizador cutáneo, parche transdérmico, barra cutánea, apósito impregnado.

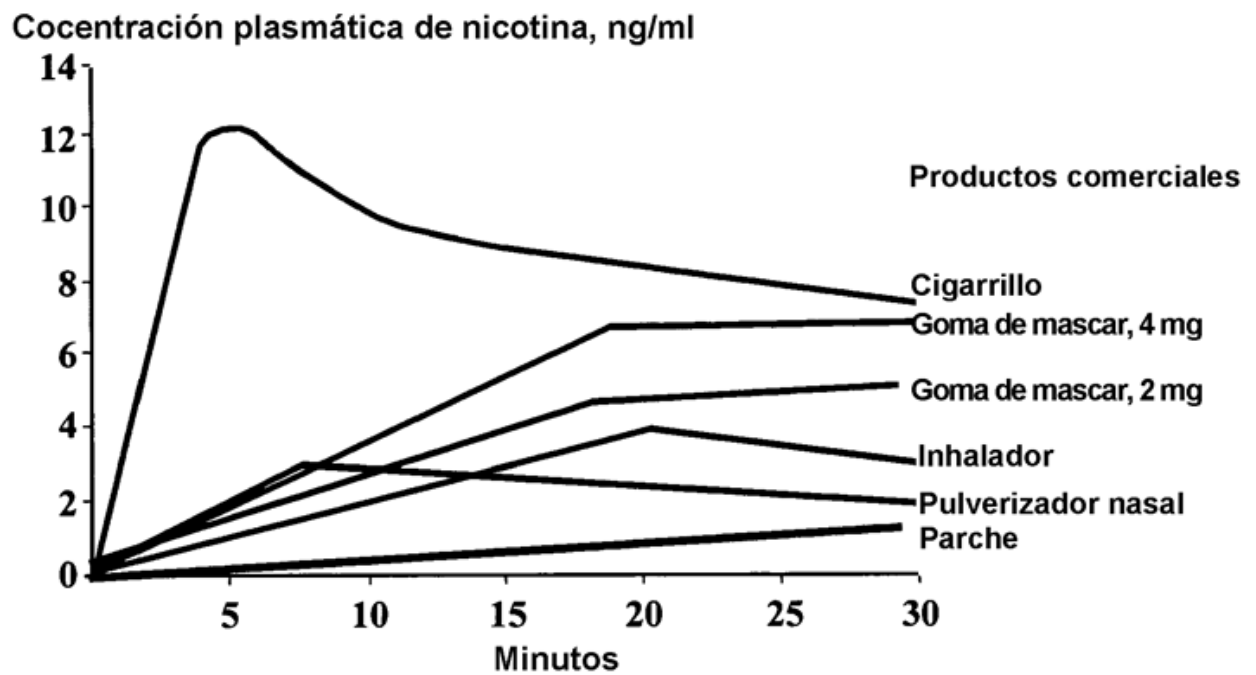


Fig. 1

Perfiles de liberación *in vivo* de diferentes gomas de nicotina producidas sobre aductos de nicotina/MMC, Nicorette® 2 y 4 mg como referencia

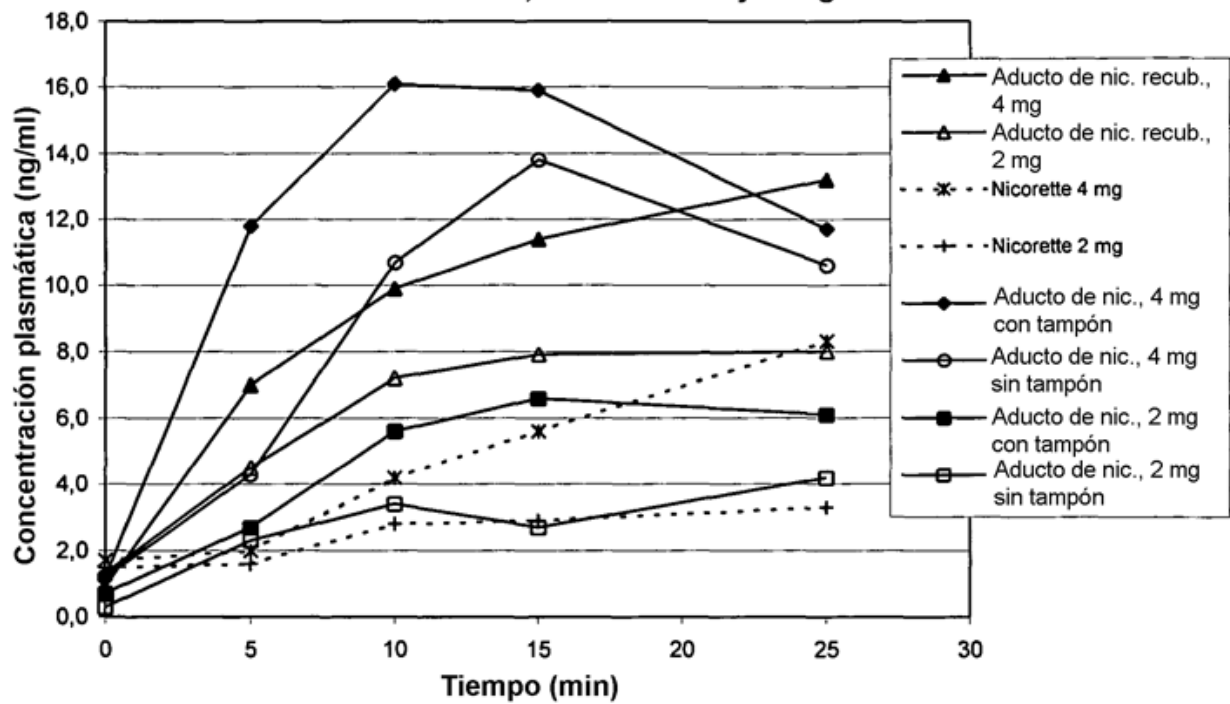


Fig. 2