



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 352 681**

51 Int. Cl.:
A61K 9/68 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02744014 .8**
96 Fecha de presentación : **14.06.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1404306**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2004**

54 Título: **Un chicle recubierto que contiene nicotina, fabricación y uso del mismo.**

30 Prioridad: **20.06.2001 SE 0102197**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.02.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.02.2011

73 Titular/es: **MCNEIL AB.**
Norrbroplatsen 2
254 42 Helsingborg, SE

72 Inventor/es: **Lindell, Katarina;**
Lindberg, Nils-Olof y
Olsson, Roland

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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 chicle recubierto que contiene nicotina, fabricación y uso del mismo.

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a un producto de chicle recubierto para suministrar nicotina a un sujeto. También se contempla un método y un sistema para suministrar nicotina así como uso y fabricación de dicho producto de chicle recubierto.

10

Antecedentes de la invención*Dependencia del tabaco y reducción de la misma*

15

En los últimos años, con el reconocimiento de los efectos nocivos de fumar tabaco, ha habido numerosas campañas y programas por agencias gubernamentales y diversos grupos sanitarios y otras organizaciones interesadas para diseminar información sobre los efectos adversos en la salud que son el resultado de fumar tabaco. Además y como resultado de este reconocimiento de los efectos nocivos, ha habido muchos programas dirigidos a intentos para reducir la incidencia de fumar.

20

La nicotina es un compuesto orgánico y es el alcaloide principal del tabaco. La nicotina es el principal ingrediente adictivo en el tabaco usado en cigarros, puros, tabaco rapé y similares. No obstante, la nicotina es también una droga adictiva y los fumadores presentan característicamente una fuerte tendencia a recaer después de haber dejado de fumar con éxito durante un tiempo. La nicotina es la segunda droga más consumida en el mundo, después de la cafeína del café y del té.

25

El problema principal con el consumo de tabaco son sus enormes consecuencias sobre la salud. A día de hoy se estima que las enfermedades relacionadas con fumar provocan unos 3-4 millones de muertes por año. En el Informe General del Cirujano de Estados Unidos de 1988 (US Surgeon General's 1977 report) en The Health Consequences of Smoking, se estimó que solo en los Estados Unidos aproximadamente 300.000 muertes cada año están provocadas por enfermedades relacionadas con el consumo de cigarros. De hecho, actualmente fumar en exceso se reconoce como uno de los principales problemas de salud en todo el mundo. Esta desalentadora consecuencia de fumar tabaco ha incitado a muchas asociaciones médicas y autoridades sanitarias a tomar medidas muy fuertes contra el consumo del tabaco.

35

Aunque el consumo de tabaco está disminuyendo en muchos países desarrollados a día de hoy es difícil ver cómo las sociedades podrían deshacerse de la segunda droga más usada en el mundo.

40

La cosa más beneficiosa que un fumador compulsivo puede hacer es reducir la frecuencia o preferiblemente incluso dejar de fumar completamente. La experiencia muestra, sin embargo, que la mayoría de fumadores encuentran esto extremadamente difícil puesto que, principalmente, fumar tabaco da como resultado un trastorno de dependencia o ansias. La OMS tiene en su Clasificación Internacional de Trastornos un diagnóstico llamado Dependencia del Tabaco. Otras como la Asociación Psiquiátrica Americana llaman a la adicción Dependencia de Nicotina. Se acepta generalmente que estas dificultades en dejar de fumar son el resultado del hecho de que los fumadores compulsivos son dependientes de la nicotina. Los factores de riesgo más importantes son, sin embargo, sustancias que se forman durante la combustión del tabaco tales como monóxido de carbono, productos del alquitrán, aldehídos y ácido hidrociánico.

45

50 *Efectos de nicotina*

La administración de nicotina puede proporcionar satisfacción y el método usual es fumando, fumando un cigarro, un puro o una pipa. Sin embargo, el consumo de tabaco tiene riesgos para la salud y por lo tanto es deseable formular una forma alternativa de administrar nicotina de un modo placentero que pueda usarse para facilitar la abstinencia del tabaco y/o su consumo como un sustituto para fumar.

55

Cuando se fuma un cigarro, la nicotina se absorbe rápidamente en la sangre del fumador y alcanza el cerebro en un período de alrededor de diez segundos después de la inhalación. La captación rápida de nicotina proporciona al consumidor una satisfacción rápida o estimulación. La satisfacción, entonces, dura durante el tiempo que se está fumando el cigarro y durante un período de tiempo posteriormente. La naturaleza venenosa, tóxica, carcinogénica y adictiva de fumar ha proporcionado tentativas para métodos, composiciones y dispositivos, que ayudan la ruptura del hábito de fumar cigarros.

60

La nicotina es un alcaloide venenoso adictivo $C_5H_4NC_4H_7NCH_3$, derivado de la planta del tabaco. La nicotina también se usa como un insecticida. Aproximadamente cuarenta gramos de nicotina son capaces de matar a un adulto (Índice de Merck).

65

Productos de sustitución de nicotina

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

El éxito en la consecución de la reducción de la incidencia de fumar ha sido relativamente escaso usando productos conocidos actualmente. El presente estado de la técnica implica tanto enfoques conductuales como enfoques farmacológicos. Más del 80% de los fumadores de tabaco que inicialmente dejan de fumar después de usar algún enfoque conductual o farmacológico para reducir únicamente la frecuencia de fumar generalmente recaen y vuelven al hábito de fumar a su intensidad de fumar anterior dentro de aproximadamente un período de un año.

Como una ayuda para aquellos que están dispuestos a dejar de fumar hay varias maneras y formas de productos de sustitución de nicotina disponibles en el mercado; tales como chicles de nicotina. Se han descrito varios métodos y medios para disminuir el deseo de un sujeto de consumir tabaco, que comprenden la etapa de administrar al sujeto nicotina o un derivado de la misma como se describe en, por ejemplo, los documentos US 5 810 018 (pulverizador de nicotina oral), US 5 939 100 (microesferas que contienen nicotina) y US 4 967 773 (pastillas que contienen nicotina).

Se han notificado gotas nasales que contienen nicotina (Russell *et al.*, British Medical Journal, Vol. 286, pág. 683 (1983); Jarvis *et al.*, Brit. J. of Addiction Vol. 82, pág. 983 (1987)). Las gotas nasales, sin embargo, son difíciles de administrar y no son convenientes para su uso en el trabajo o en otras situaciones públicas. Las vías de administración de la nicotina por medio del suministro directo en la cavidad nasal por pulverización se conocen a partir de los documentos US 4 579 858, DE 32 41437 y WO/93 127 64. Sin embargo, puede haber irritación nasal local con el uso de formulaciones de nicotina nasales. La dificultad de administración también da como resultado la imprevisibilidad de la dosis de nicotina administrada.

Se ha notificado el uso de parches cutáneos para la administración transdérmica de nicotina (Rose, in Pharmacologic Treatment of Tobacco Dependence, (1986) pág. 158-166, Harvard Univ. Press). Los parches cutáneos que contienen nicotina que son de uso generalizado a día de hoy pueden provocar irritación local y la absorción de nicotina es lenta y está afectada por el flujo sanguíneo cutáneo.

También, los dispositivos de inhalación que se parecen a un cigarro se conocen para la captación de vapores de nicotina como se sugiere en el documento US 5 167 242. Dichos medios y métodos se centran en los problemas asociados con la adicción a nicotina.

Chicle de nicotina

Una de las estrategias más exitosas hasta la fecha en la reducción de la incidencia de fumar se basa en un chicle que contiene nicotina que se diseña para reducir los síntomas de la abstinencia de fumar. La proporción de éxito notificada es aproximadamente dos veces la del placebo. El uso de la goma de nicotina tiene varios problemas por ejemplo que se ha descubierto que la goma que contiene nicotina no satisface lo suficientemente rápido el ansia que experimenta la mayoría de fumadores.

Técnica anterior y Problemas de la misma

Un producto exitoso que se usa como sustituto de fumar y/o como una ayuda para dejar de fumar y que está basado en nicotina, es el chicle Nicorette®. Este producto fue una de las primeras formas de sustitución de la nicotina que se aprobó por la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) y todavía es uno de los productos de sustitución de nicotina más usados. El chicle de Nicorette® ha estado en el mercado en aproximadamente 60 países durante varios años. En este chicle la nicotina está presente en forma de un complejo con un intercambiador de cationes insoluble (polacrilex) que se dispersa en una base de goma. La nicotina se libera lentamente a partir de la goma debido a la masticación y alcanzará niveles plasmáticos similares que cuando se fuma un cigarro después de aproximadamente 30 minutos dependiendo de la técnica de masticación, es decir lenta o activa. Las patentes relacionadas con este producto son, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos 3.877.468, 3.901.248 y 3.845.217.

El documento WO 98/23165 describe un chicle en el que la nicotina puede estar en el recubrimiento. Este concepto puede proporcionar liberación rápida de la nicotina del chicle recubierto, pero no una captación bucal lo suficientemente rápida de la nicotina. La fracción de la nicotina liberada que no se absorbe inmediatamente se hará fluir libremente hacia el tracto gastrointestinal (G.I.) por la saliva, por consiguiente probablemente causando hipo y otros efectos secundarios gastrointestinales. Una vez se absorbe por la ruta G.I. esta nicotina que se ha tragado estará sometida a metabolismo en el primer paso.

El documento WO 00/13662 describe un chicle para la administración oral sistémica de un activo por la cual dicho activo se administra por la composición de chicle de un modo bifásico. El suministro bifásico se obtiene por la matriz de goma como tal, no a partir de ningún recubrimiento.

El documento WO 00/19977 describe un chicle sustancialmente libre de humedad y posiblemente recubierto para suministro de un activo. No se afirma que el recubrimiento posible esté tamponado.

El documento WO 00735296 describe un chicle que tiene un recubrimiento, que puede contener nicotina, pero que está desprovisto de cualquier tampón.

El documento WO 00/561281 describe un chicle que contiene nicotina y β -ciclodextrina.

El documento GB 2289204 describe un chicle que comprende un capsacinoide.

El documento EP 075380 describe una piruleta que contiene nicotina que se puede usar para aliviar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer, colitis ulcerativa, síndrome de Tourette y enfermedad de Parkinson.

Es altamente deseable en luz de los problemas mencionados anteriormente desarrollar medios y métodos para la administración de nicotina para proporcionar una satisfacción a una persona con ansia por nicotina o para proporcionar una sensación de satisfacción por fumar sin fumar, que también puede evitar problemas asociados con métodos y medios de la técnica anterior. En este aspecto, la presente invención se centra en esta necesidad e interés.

20 Sumario de la invención

En vista a las desventajas anteriores conocidas en la técnica cuando se intenta suministrar nicotina a un sujeto para obtener una captación transmucosal rápida de nicotina en la cavidad oral del sujeto la presente invención proporciona un producto, sistemas y métodos nuevos y mejorados para obtener una captación transmucosal rápida de nicotina en la cavidad oral del sujeto. La invención es como se define en las reivindicaciones.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un producto eficaz y efectivo, así como métodos y sistemas para una captación rápida de nicotina en un sujeto para evitar las desventajas de dichos productos y métodos conocidos anteriormente.

Por tanto, la presente invención proporciona un método para suministrar nicotina en cualquier forma a un sujeto que comprende la administración a un sujeto de dicho producto de chicle recubierto que contiene nicotina en cualquier forma en la cavidad oral del sujeto y que permite que se libere la nicotina en cualquier forma en el producto de chicle recubierto en la saliva en la cavidad oral y se absorba en la circulación sistémica del sujeto así como un método para producir dicho chicle recubierto.

La presente invención también proporciona un método para obtener reducción del deseo de fumar o consumir material que contiene tabaco y/o para proporcionar una sensación de satisfacción por fumar sin fumar, comprendiendo las etapas de sustituir al menos en parte el material que contiene tabaco con dicho producto de chicle recubierto anterior, administrar a un sujeto un producto de chicle recubierto que contiene nicotina en cualquier forma en la cavidad oral del sujeto y permitir que se libere la nicotina en cualquier forma del producto de chicle recubierto en la saliva en la cavidad oral y se absorba por el sujeto.

Además, la presente invención proporciona un sistema para suministrar nicotina en cualquier forma a un sujeto, comprendiendo dicho producto de chicle recubierto y al menos un medio distinto para obtener reducción del deseo de fumar o consumir tabaco así como un sistema para obtener reducción del deseo de fumar u otra manera de consumir tabaco y/o para proporcionar una sensación de satisfacción por fumar sin fumar, comprendiendo un producto de chicle recubierto de acuerdo con lo anterior y al menos un método distinto para obtener la reducción del deseo de fumar u otra manera de consumir tabaco. Dicho sistema puede ser un sistema en el que se selecciona el al menos otro método del grupo que consiste en la administración a través de pulverizadores bucales, pulverizadores nasales, parches transdérmicos, dispositivos de inhalación, pastillas, comprimidos y métodos parenterales, métodos subcutáneos, métodos intravenosos, métodos rectales, métodos vaginales y métodos de transmucosos u otra manera de consumo de tabaco.

Además adicionalmente la presente invención se refiere a un producto de chicle recubierto que comprende al menos un núcleo de chicle, nicotina en cualquier forma y/o un agente simulador nicotina, al menos una capa de recubrimiento y opcionalmente al menos uno o más aditivos distintos, estando al menos una capa de recubrimiento tamponada.

Dicho producto puede comprender adicionalmente al menos un núcleo que está tamponado y adicionalmente la nicotina también puede ser una parte en cualquier forma de la al menos una capa de recubrimiento o al menos una de las al menos unas capas de recubrimiento. El al menos un recubrimiento está tamponado, de acuerdo con la invención, de un modo que tras la administración de la goma el pH de la saliva aumenta en 0,3-4 unidades de pH o preferiblemente aumenta en 0,5-2 unidades de pH. Dicho producto está tamponado por el uso de un tampón seleccionado del grupo que consiste en un carbonato, incluyendo bicarbonato o sesquicarbonato, glicinato, fosfato, glicerofosfato o citrato de un metal alcalino, tal como potasio y sodio, por ejemplo, citrato de trisodio y tripotasio o amonio y mezclas de los mismos.

El uso de dicho producto suministrará rápidamente nicotina de acuerdo con la invención en cualquier forma a un sujeto y también se usará para obtener una reducción rápida y/o prolongada y/o completa del deseo de fumar o consumir tabaco y/o para proporcionar una sensación de satisfacción por fumar sin fumar que se parece a la sensación de satisfacción de estar fumando y una reducción del deseo de fumar obtenida después de fumar o consumir tabaco regularmente.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Como se usa en el presente documento, la expresión “producto de chicle” pretende significar todos los productos de goma masticables.

La expresión “reducción rápida del deseo de fumar o consumir tabaco” pretende significar en el presente documento una preparación inicial del sujeto para conseguir una reducción del deseo de fumar o consumir tabaco.

El término “prolongado” pretende significar en el presente documento prolongado en el tiempo.

Las expresiones “reducción completa” o “completa” pretenden significar en el presente documento reducción completa o completa sustancialmente.

La expresión “liberación controlada” pretende significar una liberación de una sustancia de una goma por la ayuda de la masticación activa de la goma en la cavidad oral del sujeto, por el cual la masticación activa controla la cantidad de sustancia liberada.

La expresión “liberación lenta” pretende significar que la nicotina se libera de la goma tras, por ejemplo, la masticación, durante un período de tiempo por ejemplo de varios minutos a una hora.

La expresión “fórmula unitaria” pretende significar un producto de chicle.

El término “transitorio” pretende significar un cambio no permanente, tras el cual el estado relevante, por ejemplo estado fisiológico o biológico, después de un determinado período de tiempo volverá a su valor o comportamiento antes de dicho cambio.

Las expresiones “bucal” y “por vía bucal” pretenden pertenecer en el presente documento a todas las partes o cualquier parte del tejido de la cavidad oral.

El chicle recubierto

Los chicles de nicotina que existen actualmente proporcionan una liberación lenta y una captación lenta de nicotina. Esto no se parecerá a la sensación real de satisfacción cuando se fuma, en la que se consigue una captación rápida inicial de nicotina proporcionando al fumador, es decir, al sujeto, una sensación de satisfacción. Por consiguiente, como se indica anteriormente, la presente invención se refiere a un producto de chicle recubierto para mejorar la absorción de nicotina en un sujeto y en el que la absorción es más rápida que usando métodos y medios actuales conocidos en la técnica de los chicles de nicotina. Dicha captación transmucosal rápida de la nicotina en la cavidad oral se espera que proporcione una sensación de satisfacción más parecida a la del cigarro y una reducción más rápida del deseo de fumar y consumir tabaco.

De acuerdo con la invención, se usa un producto de chicle revestido para mejorar la absorción de dicha nicotina. El producto de chicle recubierto comprende al menos un núcleo de chicle, nicotina en cualquier forma y/o un agente simulador de nicotina, al menos una capa de recubrimiento y al menos otro aditivo distinto, estando tamponada al menos una de dicha capa de recubrimiento.

También, el al menos un núcleo puede estar tamponado en diferentes realizaciones. El núcleo puede estar tamponado con los mismos o diferentes modos de tamponación como la al menos una capa de recubrimiento.

Dicha tamponación de la al menos una capa de recubrimiento y opcionalmente el al menos un núcleo genera un producto de chicle recubierto que proporciona una cinética de absorción mejorada de nicotina en comparación con la técnica conocida para los productos de chicle.

El producto de chicle puede ser un chicle impregnado con sustancia medicinal. Los chicles impregnados con sustancias medicinales pretenden significar en el presente documento preparaciones sólidas o semisólidas, de dosis única con una base que consiste principalmente de goma destinadas a la masticación pero no para la ingestión, donde los chicles actúan como un sistema de suministro de fármacos. Contienen una o más sustancias activas, que se liberan por masticación. Después de la disolución o dispersión de la sustancia activa en la saliva, dichos chicles se usan para i) tratamiento local de enfermedades bucales y ii) suministro sistémico después de la absorción a través de la captación transmucosal en toda la cavidad oral.

El agente tamponante

La absorción de nicotina desde la cavidad oral a la circulación sistémica depende del pH de la saliva, el pH del plasma sanguíneo y el pKa de la nicotina, que es aproximadamente 7,8. Asumiendo un pH del plasma de 7,4 y de la saliva de 6,8 sólo aproximadamente el 10% de la nicotina estará en la forma de base libre. Por tanto, para promover la absorción de la nicotina en una forma de base libre, que es la forma absorbida predominantemente a través de la mucosa, el pH de la saliva debe aumentar. A un pH de 8,8 aproximadamente el 90% de la nicotina estará entonces en la forma de base libre.

Por tanto, de acuerdo con la invención, el producto de chicle recubierto está tamponado. Esto puede conseguirse incluyendo sustancias tamponantes fisiológicamente aceptables o agentes o por otros medios. Con otros medios se pretende incluir tamponamiento por cualquier componente en el producto, que puede que normalmente no actúe como un agente tamponante, tal como un aditivo autotamponante o base de goma.

De acuerdo con la invención, al menos estará tamponada una capa de recubrimiento. En realizaciones específicas, también el al menos un núcleo está tamponado.

En realizaciones específicas, la al menos una capa de recubrimiento está tamponada de un modo que tras la administración de la goma el pH de la saliva aumenta 0,3-4 unidades de pH, preferiblemente 0,5-2 unidades de pH. La tamponación se diseña para conseguir un tamponamiento transitorio de la saliva de un sujeto durante la fundición, disgregación o disolución de la capa o capas de recubrimiento. Como el cambio es transitorio, el pH volverá a su valor normal después de determinado período de tiempo.

De manera similar, el al menos un núcleo puede estar tamponado. Esto puede permitir que se asegure dicho cambio en el pH durante la masticación del núcleo del producto de goma, cuando la masticación permita que el agente tamponante o sustancia u otros medios adecuados produzcan un cambio transitorio en el pH de la saliva, por ejemplo un aumento en el pH.

Empleando dicho cambio, aquí como un aumento, con dicho pH de la saliva se cambia la captación transmucosal de nicotina en la cavidad oral, por ejemplo aumenta en comparación con la captación de nicotina cuando la saliva no está tamponada de acuerdo a la invención. También, puesto que la captación transmucosal de nicotina en la cavidad oral de acuerdo con la invención es más rápida que para la nicotina que no está tamponada de acuerdo con la invención, se tragará menos nicotina para alcanzar el tracto gastrointestinal (G.I.). La nicotina que alcanza el tracto G.I. se someterá a metabolismo en el primer paso que reduce la cantidad total de nicotina intacta absorbida. Esto significa que la biodisponibilidad de nicotina que no se coadministra con un tampón de acuerdo con la invención generalmente será menor que cuando se administra junto con un tampón.

Las realizaciones adicionales de la invención incluyen combinaciones en las que la al menos una capa de recubrimiento está tamponada por el uso de un tampón seleccionado del grupo que consiste en un carbonato incluyendo bicarbonato o sesquicarbonato, glicinato, fosfato, glicerofosfato o citrato de un metal alcalino, tal como potasio o sodio o amonio y mezclas de los mismos.

Las realizaciones adicionales pueden usar citrato de trisodio o tripotasio y mezclas de los mismos.

Otras realizaciones adicionales pueden usar diferentes sistemas de fosfato, tales como fosfato de trisodio, hidrógeno fosfato de disodio y fosfato de tripotasio, hidrógeno fosfato de dipotasio e hidróxido de calcio, glicinato de sodio y mezclas de los mismos.

Los carbonatos de metales alcalinos, glicinatos y fosfatos son agentes tamponantes preferidos.

El uno o más agentes tamponantes pueden estar, en cierto grado, microencapsulados o de otra manera recubiertos como gránulos con polímeros y/o lípidos, siendo menos solubles en saliva de lo que lo son el uno o más agentes tamponantes. Dicha microencapsulación controla la velocidad de disolución en la que se extiende el período de tiempo del agente tamponante.

Para aumentar la capacidad tamponante todavía más sin aumentar de manera correspondiente el pH, en realizaciones específicas se puede usar un segundo agente tamponante o un agente tamponante auxiliar al primer agente tamponante, tal como por ejemplo tampones de bicarbonato de potasio o sodio. El segundo agente o agente auxiliar tamponante puede seleccionarse del grupo que consiste en bicarbonatos de metales alcalinos que se prefieren para este fin. Por tanto, realizaciones adicionales de la invención pueden comprender una mezcla de un fosfato o carbonato de metal alcalino y un bicarbonato de metal alcalino.

La cantidad del agente o agentes tamponantes en la composición del chicle es preferiblemente suficiente en las realizaciones específicas para aumentar el pH de la saliva hasta por encima de 7, como se especifica anteriormente, para mantener transitoriamente el pH de la saliva en la cavidad oral por encima de 7, por ejemplo pH 7-11.

La nicotina se puede administrar en formas diferentes, por ejemplo en complejos diferentes o sales. La cantidad de tampón requerida para conseguir dicho aumento de pH de la forma de nicotina administrada diferente se calcula

fácilmente por la persona experta en la materia. El grado y la duración del aumento en pH depende del tipo y cantidad del agente o agentes tamponantes usados así como dónde, es decir en la al menos una capa de recubrimiento y opcionalmente en el al menos un núcleo, el tampón se distribuye en el producto y se describe adicionalmente dentro de los párrafos a continuación.

5

El recubrimiento del núcleo de goma

El proceso de recubrimiento de un chicle se conoce bien en la técnica. La presente invención proporciona un recubrimiento para facilitar la captación de nicotina administrada al sujeto en cualquier forma. Los objetivos conocidos del recubrimiento de un producto de chicle pueden ser hacerlo más crujiente, potenciar el sabor o proteger la goma, por ejemplo durante el almacenamiento o para reducir el mal sabor o sabor irritante del producto de goma.

15

De acuerdo con la invención el chicle es un chicle recubierto que comprende al menos una capa de recubrimiento.

Las realizaciones diferentes de acuerdo con la invención pueden usar recubrimiento por azúcar, recubrimiento por película, recubrimiento por compresión/presión o recubrimiento por fusión.

20

Para el recubrimiento por azúcar y por película, el procedimiento de recubrimiento puede ser manual o se puede pulverizar el recubrimiento sobre la bola/núcleo de goma en bombos rotatorios de diferentes formas o lechos fluidificados en combinación con la evaporación del disolvente, por ejemplo agua o disolvente orgánico.

El recubrimiento por azúcar es un proceso multietapa y puede dividirse en las siguientes etapas:

25

1. sellado de los núcleos

2. subrecubrimiento

30

3. alisamiento o abrillantado

4. coloración

5. pulido

35

6. opcionalmente impresión.

40

Los núcleos recubiertos por azúcares tienen un perfil más liso con bordes restantes del núcleo original menos visibles. Se puede usar subrecubrimiento, por ejemplo, por espolvoreado con polvo en la solución de sacarosa o aplicación de polvo seco en la solución de sacarosa. El núcleo puede estar recubierto por azúcar por una técnica de recubrimiento por azúcares, por ejemplo usando un bombo de recubrimiento por azúcar u otras técnicas más sofisticadas capaces de cierto grado de automatización.

45

El azúcar en un recubrimiento por azúcar puede ser no sólo sacarosa. También puede ser otros tipos de azúcar igualmente, por ejemplo, alcoholes de azúcar (polialcohol, poliol).

50

El azúcar usado en el recubrimiento por azúcar puede ser también de acuerdo con realizaciones específicas un edulcorante artificial, teniendo pocas o siendo sustancialmente libre de calorías y promoviendo menos caries que el azúcar regular o una combinación con azúcar y/o alcohol de azúcar.

55

El recubrimiento por película implica la deposición, normalmente por un método de pulverización, de una película fina de polímeros rodeando el núcleo. La solución se puede pulverizar en un lecho mixto rotado. Las condiciones de secado permiten la eliminación del disolvente para dejar una fina deposición de material de recubrimiento alrededor de cada núcleo.

La composición de las suspensiones y soluciones de recubrimiento puede diferir durante diferentes partes del proceso.

60

El recubrimiento por presión implica la compactación de material granular alrededor de un núcleo ya fabricado. Usando el recubrimiento por presión/compresión, se presiona un núcleo adicional en el exterior del núcleo/núcleos iniciales.

65

El ejemplo 1-4 describe cuatro recubrimientos diferentes y composiciones de recubrimiento que se pueden usar de acuerdo con la invención, es decir en el ejemplo 1 un recubrimiento por azúcar, en el ejemplo 2 un recubrimiento por película, en el ejemplo 3 un recubrimiento por presión y en ejemplo 4 un recubrimiento por fusión, todos sobre un núcleo de chicle. El recubrimiento se tampona en cada caso y contiene nicotina también. Los recubrimientos en los ejemplos 1-4 se pueden combinar con diferentes núcleos. En el ejemplo 5 se proporcionan ejemplos de núcleos y se describen adicionalmente a continuación.

ES 2 352 681 T3

Si se usa hidrógeno tartrato de nicotina (NHT) como la forma de nicotina entonces se separan adecuadamente NHT y tampón entre sí en el recubrimiento manteniéndose en capas separadas, especialmente cuando se usa el recubrimiento por azúcar. Se puede aplicar una barrera contra la humedad entre la capa que contiene NHT y el recubrimiento que comprende el tampón para prevenir la interacción entre la sal ácida de NHT y el tampón durante el proceso de recubrimiento. Las barreras contra la humedad adecuadas son por ejemplo, etilcelulosa o una combinación de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y/o plastificante de un disolvente orgánico o mezcla de disolventes, dispersión de etilcelulosa acuosa tal como Aquacoat EDC (FMC Corp.) o Surelease (Colorcon) preferiblemente en combinación con un plastificante, Sepifilm LP 007 o LP 010 (Seppic) -basados principalmente en HPMC y ácido esteárico-, Opa-dry AMB u Opadry II de alto rendimiento (Colorcon) -basados principalmente en polivinilalcohol- y polimetacrilatos como Eudragit L30 D-55 o EPO (Röhm). Dependiendo del tipo de película de barrera seleccionada la barrera contra la humedad preferiblemente representa de alrededor del 0,3% a alrededor del 5% del peso total del recubrimiento.

Se puede añadir un aditivo al recubrimiento o en el núcleo o núcleos. Los aditivos se describen adicionalmente en el párrafo *Otros aditivos para el chicle*.

15

El núcleo

La cantidad de base de goma en el chicle recubierto de acuerdo con la invención es aproximadamente 15-80% en peso del núcleo de goma total y preferiblemente al menos aproximadamente el 40%. La cantidad de base de goma empleada para la liberación lenta de nicotina más deseable está normalmente en los intervalos más altos cuando la nicotina se emplea de por sí o cuando se usa una forma absorbida.

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

- elastómeros (polímeros, sustancias masticables),
- plastificante (resina, elastómeros, disolvente, resina hidrófoba),
- agente de relleno (texturizador, adyuvante insoluble en agua),
- suavizante (grasa),
- emulsionante,
- ceras,
- antioxidante
- y agentes antiadherentes (polímero de vinilo, resina hidrófila).

45

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

50

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

Cuando la nicotina en cualquier forma y el agente o agentes tamponantes se incorporan en la masa de chicle de acuerdo con la presente invención, es posible emplear una amplia variedad de composiciones de chicle y cantidades de base de chicle. Los diferentes productos de chicle pueden estar compuestos dependiendo de la preferencia del consumidor y el fin del uso, respecto al nivel de nicotina, distribución de nicotina y otros aditivos.

55

El ingrediente activo

60

De acuerdo con la invención, el producto de chicle comprende nicotina en cualquier forma y/o un agente simulador de nicotina. En realizaciones específicas, la nicotina es parte de la al menos una capa de recubrimiento o al menos una de las al menos unas capas de recubrimiento.

En otras realizaciones adicionales, la nicotina es una parte del núcleo de chicle o al menos uno de los núcleos de chicle.

65

En otras realizaciones adicionales más, la nicotina es parte de la al menos una capa de recubrimiento o al menos una de las al menos unas capas de recubrimiento y el núcleo de chicle o al menos uno de los núcleos de chicle para proporcionar una captación transmucosal rápida de la nicotina en la cavidad oral de un sujeto para obtener una rápida estimulación o reducción del deseo de fumar y/o consumir tabaco. Por lo tanto también puede conseguirse un nivel de mantenimiento sistémico de nicotina.

La nicotina debe estar en la forma soluble en saliva para facilitar la liberación del agente en la saliva en la cavidad oral y, adicionalmente, la captación posterior de la nicotina de la saliva en la cavidad oral en la circulación sistémica del sujeto.

En realizaciones preferidas, se selecciona la nicotina en cualquier forma del grupo que consiste en una sal de nicotina, las forma de base libre de nicotina, un derivado de nicotina, tal como un intercambiador de cationes de nicotina, un complejo de inclusión de nicotina o nicotina en cualquier unión no covalente; nicotina unida a zeolitas; nicotina unida a microesferas de celulosa o de almidón y mezclas de los mismos.

Todavía, adicionalmente, el complejo de inclusión puede ser una ciclodextrina, tal como β -ciclodextrina.

Incluso adicionalmente el intercambiador de cationes puede ser un poliacrilato.

Incluso más adicionalmente, la sal de nicotina puede ser un tartrato, tartrato de hidrógeno, citrato o malato.

De acuerdo con la invención, la captación de la nicotina a través de cualquier tejido o mucosa en la cavidad oral, es decir la cinética de absorción, está mejorada en relación con la captación obtenida por productos de chicle conocidos para la captación de nicotina.

La nicotina puede actuar como un estimulante para por ejemplo obtener una reducción rápida del deseo de fumar o consumir tabaco.

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

La realización más preferible incorpora nicotina como la forma de base libre o como una sal soluble en agua farmacéuticamente aceptable, de por sí o adsorbida en un adsorbente o como un complejo con un intercambiador de cationes o mezclas de los anteriores, como un complejo de inclusión, tal como un complejo de ciclodextrina, por ejemplo, β -ciclodextrina, pero se puede emplear también cualquier otra forma farmacéuticamente aceptable adecuada.

Se conocen numerosas sales de nicotina y se pueden usar, por ejemplo las sales presentadas en la Tabla 1, tal como preferiblemente el tartrato, tartrato de hidrógeno, citrato, malato y/o clorhidrato.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

Posibles ácidos usados para la formación de sal de nicotina

	Ácido	Proporción molar * de ácido:nicotina
5	Fórmico	2:1
	Acético	3:1
10	Propiónico	3:1
	Butírico	3:1
15	2-metilbutírico	3:1
	3-metilbutírico	3:1
	Valérico	3:1
20	Láurico	3:1
	Palmítico	3:1
	Tartárico	2:1
25	Cítrico	2:1
	Málico	2:1
	Oxálico	2:1
30	Benzoico	1:1
	Gentísico	1:1
	Gállico	1:1
35	Fenilacético	3:1
	Salicílico	1:1
40	Ftálico	1:1
	Pícrico	2:1
	Sulfosalicílico	1:1
45	Tánico	1:5
	Péctico	1:3
	Algínico	1:2
50	Clorhídrico	2:1
	Cloroplatínico	1:1
	Silicotungstico	1:1
55	Pirúvico	2:1
	Glutámico	1:1
60	Aspártico	1:1
	*recomendado en la producción	

El producto de acuerdo con la invención también puede comprender un agente simulador de nicotina. Dicho agente puede ser cualquier agente adecuado con un sabor acre y picante. Los ejemplos de agentes simuladores de nicotina con un sabor acre y picante son capsaicina, piperina y zingerona.

Se pueden añadir uno o más aditivos al recubrimiento o al núcleo o núcleos. Los aditivos se describen adicionalmente en el párrafo *Otros aditivos para el chicle*.

Cantidad y distribución de la nicotina en el chicle recubierto

La nicotina en cualquier forma se formula de acuerdo con la invención para proporcionar al sujeto una dosis para conseguir un efecto. El efecto puede ser proporcionar una sensación de satisfacción del consumo de tabaco sin fumar.

5 Otro efecto de la nicotina administrada en cualquier forma puede ser una reducción del deseo de fumar o consumir tabaco.

El efecto también puede ser una combinación de reducción de dicho deseo y proporcionar una sensación de satisfacción por fumar sin fumar. La cantidad de la nicotina debe ser suficiente para proporcionar dicho efecto en un sujeto.

10 Esta cantidad puede variar, por supuesto, de persona a persona.

De acuerdo con la invención, las realizaciones del producto de goma masticable comprenden realizaciones en las que nicotina está presente en cualquier forma en una cantidad de 0,05-10 mg calculada como la forma de base libre de nicotina por pieza de producto de chicle recubierto. Esto puede incluir en diferentes realizaciones 0,05, 0,5, 1, 2, 3, 4,

15 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 mg calculado como la forma de base libre de nicotina por pieza de producto de chicle recubierto.

Otras realizaciones preferidas pueden contener realizaciones en las que la nicotina en cualquier forma está presente en una cantidad de 0,5-6 mg calculada como la forma de base libre de nicotina por pieza de producto de chicle recubierto.

20

Realizaciones incluso más preferidas contienen la nicotina en cualquier forma en una cantidad de 0,5-4 mg calculada como la forma de base libre de nicotina por pieza de producto de chicle recubierto.

De acuerdo con determinadas realizaciones de la invención, la nicotina en cualquier forma es parte de la al menos una capa de recubrimiento o al menos una de la al menos una capa de recubrimiento.

25

La nicotina en cualquier forma puede estar en una cantidad de 0-10 mg calculada como forma de base libre en al menos una de la al menos una capa recubrimiento. Otras realizaciones adicionales comprenden nicotina en una cantidad de 0,2-6 mg en al menos una de las al menos unas capas de recubrimiento o incluso más preferiblemente, en una cantidad de 0,5-5 mg en al menos una de la al menos una capa de recubrimiento.

30

La nicotina en cualquier forma puede estar distribuida en el núcleo y/o diferentes capas de recubrimiento en diferentes realizaciones. Las diferentes distribuciones de la nicotina en todo el chicle recubierto implicarán la administración de la nicotina al sujeto de diferentes formas. Esto puede proporcionar, entonces, varias posibilidades para ajustar la composición del chicle recubierto de acuerdo con diferentes necesidades de diferentes sujetos dependiendo del deseo de fumar o consumir tabaco del sujeto.

35

Liberación y captación de nicotina

40

Los chicles de nicotina existentes actualmente proporcionan una liberación lenta y una captación lenta de la nicotina en comparación con fumar. La captación lenta de la nicotina proporciona un $t_{\text{máx}}$, es decir el punto de tiempo en el que la nicotina tiene su nivel máximo medido en el plasma sanguíneo venoso, después de una dosis única a aproximadamente 30 minutos después de la administración. El $t_{\text{máx}}$ está precedido inicialmente por un período de retardo de un par de minutos en el que no se puede detectar nicotina en la sangre. Después, el nivel plasmático aumenta gradualmente hasta que se alcanza el $t_{\text{máx}}$.

45

El punto del tiempo para conseguir una sensación de satisfacción o reducción del deseo de fumar o consumir tabaco después del período de retardo inicial es individual, pero puede conseguirse en chicles existentes generalmente después de aproximadamente 30 minutos cuando se considera que coincide con $t_{\text{máx}}$. De acuerdo con la presente invención, dicha sensación de satisfacción puede conseguirse después de un período de tiempo más corto debido a una dosis de liberación inicial rápida de nicotina en el recubrimiento seguida de una captación transmucosal rápida en la cavidad oral debido al recubrimiento tamponado.

50

La liberación de nicotina en el chicle recubierto de acuerdo con la invención se produce en al menos una etapa.

55

I) Si la nicotina está, como en las realizaciones preferidas, en una cantidad definida, tal como las cantidades descritas anteriormente de acuerdo con diferentes realizaciones, en al menos una de las al menos unas capas de recubrimiento definidas anteriormente, la liberación de la nicotina se realiza cuando se permite que el recubrimiento del chicle se funda, disgregue o disuelva para descubrir el núcleo de la goma masticable en dicho producto. La nicotina y formas de la misma se liberan del recubrimiento en la saliva en la cavidad oral durante el período de tiempo cuando se permite que el recubrimiento se funda, disgregue o disuelva.

60

Cuando se permite fundir, disgregar o disolver al menos una capa de recubrimiento se descubre una goma masticable. Después, la nicotina en cualquier forma puede liberarse al sujeto adicionalmente.

65

ES 2 352 681 T3

II) La nicotina en cualquier forma de la goma masticable se libera por liberación controlada, por ejemplo mastica-
do el núcleo de goma por lo cual la masticación está controlando la cantidad de nicotina liberada del núcleo de goma.
La liberación de la nicotina se mantiene por lo tanto durante un período de tiempo. Este período de tiempo puede ser,
en diferentes realizaciones de aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50 o 60 minutos.

La disolución de los uno o más agentes tamponantes en el recubrimiento y opcionalmente en el núcleo o núcleos,
proporciona un ajuste optimizado del pH del líquido en la cavidad oral.

La liberación puede variar por la incorporación de la nicotina en cualquier forma en una cantidad dada en las capas
de recubrimiento y/o el núcleo de la goma.

Los intercambiadores de iones catiónicos adecuados se proporcionan en la Tabla 2 y se describen adicionalmente
en el documento US 3 845 217, incluido por la presente por referencia. Se prefieren intercambiadores de cationes de
nicotina de poliacrilatos, tales como la colección Amberlite de Rohm & Haas en la Tabla 2.

Los ejemplos de sales diferentes se proporcionan en la Tabla 1.

TABLA 2

Intercambiadores de cationes representativos

Nombre	Fabricante
Amberlite IRC 50	Rohm & Haas
Amberlite IRP 64	Rohm & Haas
Amberlite IRP 64M	Rohm & Haas
BIO-REX 70	BIO-RAD Lab.
Amberlite IR 118	Rohm & Haas
Amberlite IRP 69	Rohm & Haas
Amberlite IRP 69M	Rohm & Haas
BIO-REX 40	BIO-RAD Lab.
Amberlite IR 120	Rohm & Haas
Dowex 50	Dow Chemical
Dowex 50W	Dow Chemical
Duolite C 25	Chemical Process Co
Lewatit S 100	Farbenfabriken Bayer
Ionac C 240	Ionac Chem.
Wofatit KP S 200	I.G. Farben Wolfen
Amberlyst 15	Rohm & Haas
Duolite C-3	Chemical Process
Duolite C-10	Chemical Process
Lewatit KS	Farbenfabriken Bayer.
Zerolit 215	The Permutit Co.
Duolite ES-62	Chemical Process
BIO-REX 63	BIO-RAD Lab.
Duolite ES-63	Chemical Process

Nombre	Fabricante
Duolite ES-65	Chemical Process
Ohelex100	BIO-RAD Lab.
Dow Chelating Resin A-1	Dow Chemical Company
Purolite C115HMR	Purolite International Ltd.
CM Sephadex C-25	Pharmacia Fine Chemicals
SE Sephadex C-25	Pharmacia Fine Chemicals

Como se sabe en la técnica no sólo la cantidad de nicotina liberada de las diferentes partes del producto de chicle es valiosa, sin embargo también, de acuerdo con la presente invención la captación transmucosal específica de la cavidad oral de la nicotina a la circulación sistémica del sujeto por la que el uno o más agentes tamponantes son responsables de la provisión de un ajuste adecuado del pH del líquido de la cavidad oral. La captación de acuerdo con la invención se analiza adicionalmente en los párrafos de método a continuación.

Otros aditivos para el chicle

Se pueden añadir otros aditivos opcionalmente al núcleo de chicle y/o a capas de recubrimiento en el chicle.

Los aditivos opcionales comprenden al menos uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en estabilizantes, tales como conservantes, por ejemplo antioxidantes; suavizantes, agentes espesantes, emulsionantes, emolientes, lubricantes, edulcorantes, saporíferos, aromatizantes, potenciadores, agentes colorantes, vitaminas, minerales, flúor y agentes blanqueantes dentales y mezclas de los mismos. De acuerdo con la invención, al menos uno de dichos aditivos se añade opcionalmente al producto.

Los potenciadores se añaden esencialmente para mejorar, es decir aumentar, la captación transmucosal a partir de la cavidad oral.

Los edulcorantes se añaden esencialmente para mejorar el sabor.

Los edulcorantes comprenden uno o más azúcares sintéticos o naturales, es decir cualquier forma de carbohidratos adecuada para su uso como un edulcorante, así como los llamados edulcorantes artificiales tales como sacarina, sacarina de sodio, aspartamo, por ejemplo NutraSweet®, acesulfamo K o acesulfamo, acesulfamo de potasio, taumatina, glicirrizina, sucralosa, dihidrochalcona, alitamo, miraculina, monelina, esteviosida.

Los edulcorantes adecuados se pueden seleccionar del grupo que consiste en alcoholes de azúcares, tales como sorbitol, xilitol, monosacáridos que incluyen azúcares extraídos de la caña de azúcar y remolacha azucarera (sacarosa), dextrosa (también llamada glucosa), fructosa (también llamada levulosa) y lactosa (también llamada azúcar de leche); sorbitol, manitol, glicerol, xilitol, jarabe de maltitol (o hidrolizado de almidón hidrogenado), isomalta, lactitol y mezclas de azúcares incluyendo jarabe de glucosa, por ejemplo hidroxilados de almidón, que contienen una mezcla de dextrosa, maltosa y una serie de azúcares complejos, jarabe de azúcar invertido, por ejemplo sacarosa invertida por invertasa (también denominada sucrasa o sacarasa) que contiene una mezcla de dextrosa y fructosa, jarabes de alto contenido en azúcares tales como una melaza y miel que contienen una mezcla de levulosa, dextrosa, maltosa, lactilol, sacarosa, resinas, dextrina y azúcares superiores y malta o extractos de malta.

Los aditivos de sabor y aroma pueden comprender uno o más agentes saporíferos o naturales o sintéticos.

Los agentes saporíferos y aromatizantes pueden seleccionarse de aceites esenciales que incluyen destilaciones, extracciones de disolvente o expresiones en frío de hojas, flores cortadas en trozos pequeños, la fruta entera despulpada o pelada que comprenden mezclas de alcoholes, ésteres, aldehídos y lactonas; esencias que incluyen soluciones diluidas de aceites esenciales o mezclas de productos químicos sintéticos mezclados para coincidir con el sabor natural de la fruta, por ejemplo, fresa, frambuesa y grosella negra; saporíferos naturales y artificiales de cervezas y licores, por ejemplo, coñac, whisky, ron, ginebra, jerez, vino de oporto y vino; tabaco, café, té, cacao y menta; zumos de frutas incluyendo los obtenidos de frutas lavadas, frotadas tales como limón, naranja y lima; menta verde, menta negra, cacao/cacao, vainilla, regaliz, mentol, eucalipto, anís, frutos secos (por ejemplo cacahuètes, nueces de coco, avellanas, castañas, nueces, nueces de cola), almendras, pasas y polvos, como harina o partes de materiales vegetales que incluyen partes de la planta del tabaco, por ejemplo, del género *Nicotiana*, en cantidades que no contribuyen significativamente al nivel de nicotina y jengibre.

Los aditivos colorantes pueden seleccionarse de tintes que se han aprobado como aditivos para alimentos.

ES 2 352 681 T3

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

Método para suministrar nicotina en cualquier forma a un sujeto

De acuerdo con la invención, un método para suministrar nicotina en cualquier forma a un sujeto comprende las etapas de

- a) administración a un sujeto de un producto de chicle recubierto que contiene nicotina en cualquier forma de acuerdo con la invención en la cavidad oral del sujeto y
- b) permitir que la nicotina en cualquier forma en el producto de chicle recubierto se libere en la saliva en la cavidad oral y se absorba en el plasma sanguíneo del sujeto.

De acuerdo con la invención, la captación transmucosal de la nicotina en la cavidad oral es más rápida que con chicles conocidos actualmente que no están tamponados en el recubrimiento. Una realización da como resultado un $t_{\text{máx}}$ de nicotina en sangre venosa del sujeto después de aproximadamente 5-20 minutos.

En una realización distinta, dicha nicotina en cualquier forma se absorbe lo que da como resultado un $t_{\text{máx}}$ de nicotina en sangre venosa del sujeto después de aproximadamente 3-15 minutos.

El método para suministrar nicotina en cualquier forma puede comprender adicionalmente las etapas de

- c) administrar al sujeto la nicotina en cualquier forma de un modo prolongado durante un período de tiempo.

Dicho período de tiempo puede ser de al menos 10, 20, 30, 40, 50 ó 60 minutos.

Método para obtener reducción del deseo de fumar o consumir tabaco

Un método para obtener la reducción del deseo de fumar o consumir material que contiene tabaco y/o para proporcionar una sensación de satisfacción por fumar sin fumar de acuerdo con la invención comprende las etapas de

- a) sustituir al menos parcialmente el material que contiene tabaco con un chicle recubierto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20,
- b) administrar a un sujeto un producto de chicle recubierto que contiene nicotina en cualquier forma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20 en la cavidad oral del sujeto y
- c) permitir que se libere la nicotina en cualquier forma en el recubrimiento del producto de chicle recubierto en la saliva en la cavidad oral y se absorba por el sujeto.

En una realización dicha nicotina en cualquier forma da como resultado un $t_{\text{máx}}$ de nicotina en sangre venosa del sujeto después de aproximadamente 5-20 minutos.

En una realización adicional, la absorción de dicha nicotina liberada de la al menos una capa de recubrimiento da como resultado un $t_{\text{máx}}$ de nicotina en sangre venosa del sujeto después de aproximadamente 3-15 minutos.

En otra realización más, el método de acuerdo con la invención comprende adicionalmente las etapas de administrar al sujeto la nicotina en cualquier forma en una forma prolongada durante un período de tiempo.

El período de tiempo puede ser al menos de 10, 20, 30, 40, 50 ó 60 minutos.

Otras realizaciones adicionales del método para suministrar nicotina a un sujeto pueden comprender las etapas de combinar al menos un método distinto para obtener la reducción del deseo de fumar o consumir tabaco.

El material que contiene tabaco puede ser material usado para por ejemplo fumar, inhalar o mascar y puede comprender un cigarro, un puro, tabaco rapé, tabaco de pipa y también tabaco para masticar.

El producto de chicle recubierto puede usarse para obtener una reducción rápida y/o prolongada y/o completa del deseo de fumar o consumir tabaco y/o para proporcionar una sensación de satisfacción por fumar sin fumar como se analiza adicionalmente a continuación.

- 5 El alivio rápido proporciona al sujeto una sensación de satisfacción por fumar rápida sin fumar. Dicha satisfacción disminuirá el ansia más rápidamente que otros productos de chicle de nicotina conocidos.

10 El rápido alivio del ansia se obtiene cuando se libera una dosificación de nicotina de al menos una de las al menos unas capas de recubrimiento del chicle recubierto en realizaciones en las que la nicotina está en las capas de recubrimiento en presencia de uno o más agentes tamponantes en el recubrimiento y opcionalmente en el núcleo o núcleos. Esto proporciona al sujeto una captación transmucosal inicial rápida de nicotina en la cavidad oral que inducirá un pico inicial, un máximo, en los niveles de nicotina del plasma sanguíneo después de determinado tiempo, $t_{\text{máx}}$. El resultado será que el sujeto obtiene un sentimiento o sensación de satisfacción y el ansia inicial desaparecerá.

- 15 Una realización reduce el deseo de fumar o consumir tabaco alcanzando un $t_{\text{máx}}$ de nicotina en sangre venosa del sujeto después de aproximadamente 5-20 minutos por el uso de un chicle recubierto de acuerdo con la invención.

20 Una realización distinta reduce el deseo de fumar o consumir tabaco rápidamente lo que da como resultado un $t_{\text{máx}}$ de nicotina en sangre venosa del sujeto después de aproximadamente 3-15 minutos cuando se libera dicha nicotina en cualquier forma de la al menos una capa de recubrimiento después del consumo de un chicle recubierto de acuerdo con la invención.

Reducción prolongada del deseo de fumar o consumir tabaco

25 Todavía, para mantener el sentimiento o sensación de satisfacción del sujeto y evitar que el ansia vuelva, puede obtenerse un alivio del ansia prolongado después del alivio de ansia inicial. Se obtiene un alivio del ansia masticando la parte de goma o núcleo, del chicle recubierto para permitir una captación prolongada de la nicotina. El alivio prolongado del ansia y/o sentimiento o sensación de satisfacción del sujeto continuará mientras que el sujeto mantenga los niveles de plasma sanguíneo de nicotina a un nivel lo suficientemente alto para conseguir esta sensación de sentimiento.

30 El sujeto puede conseguir esto masticando la parte de goma del chicle durante un período de tiempo, tal como 10, 20, 30, 40, 50 o incluso 60 minutos o más largo, por ejemplo una liberación lenta de la nicotina provocada por una liberación controlada, por ejemplo por masticación individual.

Cese del deseo de fumar o consumir tabaco

40 Para algunos de los usuarios, acabar con el uso de nicotina completamente puede ser una meta, debido a varias razones por ejemplo de salud, económicas, sociales o conductuales. Esto puede conseguirse disminuyendo adicionalmente la cantidad de nicotina en cualquier forma gradualmente con el tiempo. En una realización específica de la invención, el método descrito anteriormente para obtener el alivio del ansia puede comprender adicionalmente las etapas de disminuir la cantidad de nicotina en todo el producto de chicle recubierto descrito anteriormente gradualmente con el tiempo, para conseguir un alivio completo del ansia por el tabaco. Este método produce un proceso de retirada poco a poco o gradualmente con el tiempo.

50 Los diferentes tipos de fumadores consiguen la sensación de ansia reducida a diferentes niveles plasmáticos de nicotina. Esto puede afectar, naturalmente, a los tipos individuales de programas de administración de un chicle recubierto de acuerdo con la invención. Los diferentes tipos de fumadores incluyen por ejemplo buscadores de pico o fumadores que ansían un nivel plasmático de nicotina que esté constantemente por encima del nivel de síntomas de abstinencia.

55 Una estrategia puede ser disminuir la frecuencia de los chicles recubiertos administrados. Otras realizaciones incluyen variar la dosis de la nicotina en dichas gomas así como la combinación de estas dos. También, la estrategia puede incluir un chicle recubierto sustancialmente sin nicotina en cualquier forma. Dicha goma puede administrarse al final del período de tratamiento, cuando el ansia es baja o está ausente sustancialmente.

Sistemas para suministrar nicotina y para obtener alivio del ansia

60 De acuerdo con la invención hay un sistema para suministrar nicotina en cualquier forma a un sujeto. Dicho sistema comprende un chicle recubierto de acuerdo con la invención y al menos un medio distinto para obtener la reducción del deseo de fumar.

65 Otro sistema de acuerdo con la invención también puede ser un sistema para obtener la reducción del deseo de fumar o consumir tabaco y/o para proporcionar una sensación de satisfacción por fumar sin fumar. Dicho sistema comprende un producto de chicle recubierto de acuerdo con la invención y al menos un método distinto para obtener

reducción del deseo de fumar o consumir tabaco. Otros métodos también pueden ser un método concomitante o concurrente seleccionado del grupo que consiste en la administración a través de pulverizadores bucales, pulverizadores nasales, parches transdérmicos, dispositivos de inhalación, pastillas, comprimidos y métodos parenterales, métodos subcutáneos, métodos intravenosos, métodos rectales, métodos vaginales y métodos transmucosos o consumo de tabaco.

En una realización específica, el al menos otro método comprende la administración de nicotina.

10 *Uso del chicle recubierto*

El uso del producto de chicle recubierto de acuerdo con la invención es para obtener una reducción rápida y/o prolongada y/o completa del deseo de fumar y consumir tabaco o para proporcionar una sensación de fumar sin fumar como se describe anteriormente.

La dosis de la nicotina se elige para proporcionar al sujeto una satisfacción o percepción sensorial individual con un efecto de la nicotina en cualquier forma. El uso del producto de chicle recubierto puede ser de un solo uso de acuerdo con la invención o una combinación con otros medios o métodos conocidos en el campo del abuso de sustancias. Específicamente, la presente invención puede usarse en combinación con otros medios como se describe anteriormente en los métodos en los párrafos anteriores.

El uso puede proporcionar una rápida reducción del deseo de fumar o consumir tabaco obtenida consiguiendo un $t_{\text{máx}}$ de nicotina en sangre venosa después de por ejemplo aproximadamente 5-20 minutos.

En una realización específica, el uso del chicle recubierto de acuerdo con la invención reducirá el deseo de fumar o consumir tabaco alcanzando un $t_{\text{máx}}$ de nicotina en sangre venosa del sujeto después de aproximadamente 3-15 minutos cuando se libera dicha nicotina en cualquier forma de la al menos una capa de recubrimiento.

De acuerdo con la invención, también se describe un uso de un producto de chicle recubierto de acuerdo con la invención para suministrar nicotina en cualquier forma a un sujeto.

En una realización, el suministro de nicotina en cualquier forma da como resultado un $t_{\text{máx}}$ de nicotina en sangre venosa del sujeto después de aproximadamente 5-20 minutos.

En otra realización más, el suministro de nicotina en cualquier forma da como resultado un $t_{\text{máx}}$ de nicotina en sangre venosa del sujeto después de aproximadamente 3-15 minutos cuando se absorbe dicha nicotina en cualquier forma liberada de la al menos una capa de recubrimiento.

40 *Producción del chicle recubierto*

Los productos de chicle recubiertos de acuerdo con la invención se pueden mantener en varias etapas de producción dependiendo del número total de núcleos y el número total de capas de recubrimiento a incluir.

Se describe un método para la producción del chicle recubierto de acuerdo con la invención.

El método comprende las etapas de

- a) proporcionar al menos un núcleo de chicle y/o proporcionar al menos un núcleo de chicle que contiene nicotina,
- b) proporcionar nicotina en cualquier forma,
- c) proporcionar al menos una capa de recubrimiento que está tamponada
- d) añadir la nicotina en cualquier forma al al menos un núcleo de chicle y/o al al menos un recubrimiento y
- e) recubrir el al menos un núcleo de chicle con la al menos una capa de recubrimiento que está tamponada.

El método puede comprender adicionalmente en realizaciones específicas

- f) tamponar el al menos un núcleo de chicle y/o
- g) proporcionar al menos una capa de recubrimiento que no está tamponada y opcionalmente
- h) añadir la nicotina en cualquier forma a al menos una de dicha al menos una capa de recubrimiento que no está tamponada y opcionalmente

- i) proporcionar la nicotina en el recubrimiento y el tampón en el recubrimiento en capas separadas, preferiblemente separadas por una barrera contra la humedad.

5 En una realización, la nicotina se selecciona del grupo que consiste en una sal de nicotina, la forma de base libre de nicotina, un derivado de nicotina, tal como un intercambiador de cationes de nicotina, un complejo de inclusión de nicotina o nicotina en cualquier unión no covalente; nicotina unida a zeolitas; nicotina unida a microesferas de almidón o celulosa y mezclas de los mismos.

10 La al menos una capa de recubrimiento puede estar tamponada en algunas realizaciones por el uso de un tampón seleccionado del grupo que consiste en un tampón carbonato, tal como el carbonato, bicarbonato, sesquicarbonato de un metal alcalino, por ejemplo potasio, sodio o amonio; glicinato de sodio, fosfato de metal alcalino, glicerofosfato de potasio o sodio, citrato de trisodio o tripotasio y mezclas de los mismos estando tamponada la al menos una capa de recubrimiento de un modo que tras la administración de la goma el pH de la saliva aumenta en 0,3-4 unidades de pH.

15 La tamponación puede ser transitoria.

En otras realizaciones adicionales, la al menos una capa de recubrimiento está tamponada de un modo que tras la administración de la goma el pH de la saliva aumenta en 0,5-2 unidades de pH. La composición de núcleo/bola puede estar formada simplemente por mezcla, laminado y ranurado o compresión de la base de chicle con al menos una de las formas de nicotina, por ejemplo el complejo intercambiador de cationes o la nicotina como una base libre o sal. Antes de añadir cualquier componente sólido, excepto para la base de goma, es deseable machacar y dar tamaño al componente sólido primero, para asegurar una buena distribución. Preferiblemente, la mezcla se realiza a una temperatura adecuadamente elevada dependiendo de la viscosidad del núcleo de goma usado. El aumento en temperatura disminuye la viscosidad de la goma y por lo tanto permite que la nicotina y otros aditivos estén uniformemente e íntimamente distribuidos dentro del núcleo/bola del chicle.

El ejemplo 5 describe la mezcla, laminado y ranurado así como la compresión de los núcleos de goma. En principio, este procedimiento se puede aplicar para productos de chicle recubiertos de hasta al menos 10 mg de fórmula unitaria.

30 La mezcla, laminado y ranurado se realiza por un procedimiento convencional. Las mezcladoras de paletas doble sigma se usan para mezclar la base de goma con los otros componentes de la formulación. La base de goma se suaviza en la mezcladora. La base de goma se vuelve plástica por calor (de la camisa calefactora) y mezcla. De esta manera, cuando se usa la base suavizada se mezcla con los componentes líquidos, por ejemplo saporíferos, sorbitol y glicerol líquidos, nicotina en forma de base y los materiales sólidos, por ejemplo nicotina en cualquier forma distinta a la forma líquida, tampón, edulcorante de carga, colorante como una mezcla en polvo. La masa caliente se descarga de la mezcladora en forma de barras apiladas en bandejas sobre un carro y se almacena en un área acondicionada hasta que empiece la siguiente etapa. Esto es para enfriar la goma.

Después de esto, se realizan el laminado y ranurado. Se extruye la goma en una lámina gruesa, que se lamina por grupos de rodillos de calandra hasta el grosor adecuado. Los rodillos de ranurado, normalmente dos grupos, cortan la goma en el tamaño adecuado.

45 Las láminas se transfieren a un área acondicionada en bandejas, en las que las láminas se enfrían para hacerlas lo suficientemente quebradizas para que se rompan. Las láminas de goma acondicionadas se hacen pasar a través de una máquina troceadora, que es un tambor giratorio que parte las láminas en piezas separadas de goma a lo largo de las muescas.

En una fase de selección se descartan las gomas deformadas. Las gomas aceptadas se pasan a través de un detector de metales.

50 Los chicles producidos por compresión, es decir chicles comprimidos están formados de una base de goma especial. Dicha base de goma proporciona una hidratación rápida del bolo en la boca. Las mezcladores de alta velocidad se pueden usar para la granulación para proporcionar partículas de tamaño correcto de la mezcla. Esta mezcla se comprime después en una máquina formadora de comprimidos.

55 En una etapa de selección se descartan las gomas deformadas. Las gomas aceptadas se pasan a través de un detector de metales.

60 En una realización del método descrito, la provisión del al menos un núcleo de chicle en la anterior etapa a) comprende las etapas adicionales de

a1) proporcionar una masa de núcleo de goma,

a2) mezclar, laminar y ranurar; moldear o extruir la masa de goma.

65

En otra realización más, la provisión del núcleo de chicle en la etapa a) se consigue por compresión directa de los ingredientes.

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

La masa de goma con aditivos se enfría, lamina, ranura y endurece de manera suficiente y después se recubre de acuerdo con el párrafo *el recubrimiento de la bola/cono de goma*.

De acuerdo con el método descrito en la invención, algunas realizaciones se describen cuando el recubrimiento del al menos un núcleo de chicle con al menos una capa del al menos un recubrimiento tamponado comprende las etapas de

- a) recubrimiento por película y/o
- b) recubrimiento por presión y/o
- c) recubrimiento por azúcar y/o
- d) recubrimiento por fusión.

El producto se puede analizar y envolver adicionalmente después.

Uso para terapia y tratamiento

El producto de chicle recubierto de acuerdo con la invención puede usarse en terapia. Dicha terapia puede ser un tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, colitis ulcerosa y control de peso tras el cese del tabaquismo.

La nicotina también se puede usar para la producción de un producto de chicle de acuerdo con la invención para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, colitis ulcerosa y control de peso tras el cese del tabaquismo.

También se describe el uso de un producto de chicle para la producción de un producto de chicle que contiene nicotina de acuerdo con la invención para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette y colitis ulcerosa.

Análisis de nicotina

El análisis de la captación y el efecto de nicotina de acuerdo con la invención puede hacerse de acuerdo con un procedimiento convencional conocido en la técnica, por ejemplo usando un bioanálisis para determinación de nicotina o sus metabolitos en el plasma de un sujeto.

Ejemplos

Los ejemplos a continuación son ilustrativos y no limitantes.

Ejemplo 1

Recubrimiento por azúcar tamponado

Este ejemplo describe sin limitar la invención un recubrimiento por azúcar, en el que el azúcar está tamponado y en el que la nicotina está en el recubrimiento.

Objetivo

El objetivo de este ejemplo es proporcionar un chicle recubierto por azúcar, en el que el recubrimiento está tamponado y en el que la nicotina está en el recubrimiento. La nicotina está en la cantidad de 1, 2, 4 ó 5 mg, respectivamente.

ES 2 352 681 T3

*Recubrimiento por azúcar del material**

A. Base libre de nicotina

	Fórmula unitaria de 1 mg	Fórmula unitaria de 2 mg	Fórmula unitaria de 4 mg	Fórmula unitaria de 5 mg
Componente	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
Sorbitol	19,0	22,2	28,7	31,9
Manitol	29,4	29,4	29,4	29,4
Xilitol	162	162	162	162
Agua	c.s.**	c.s.	c.s.	c.s.
Gelatina	3,4	3,4	3,4	3,4
Dióxido de titanio	2,5	2,5	2,5	2,5
Carbonato de sodio	10	15	20	20
Base libre de nicotina	1	2	4	5

El recubrimiento por azúcar en este ejemplo indica alcoholes de azúcar, no azúcar basado en sacarosa.

**c.s. = cantidad suficiente

B. Hidrogeno tartrato de nicotina

	Fórmula unitaria de 1 mg	Fórmula unitaria de 5 mg
Componente	(mg)	(mg)
Sorbitol	19,0	31,9
Manitol	29,4	29,4
Xilitol	162	162
Agua	c.s.	c.s.
Gelatina	3,4	3,4
Carbonato de sodio	15	40
Dióxido de titanio	2,5	2,5
Hidrogeno tartrato de nicotina, N.H.T.	3,1	15,4
(correspondiente a base libre de nicotina)		
	1	5

Resultados y discusión

Son posibles otras cantidades de nicotina.

ES 2 352 681 T3

Ejemplo 2

Recubrimiento por película tamponado

- 5 Este ejemplo describe sin limitar la invención un chicle recubierto por película, en el que el recubrimiento está tamponado y en el que la nicotina está en el recubrimiento.

Objetivo

- 10 El objetivo de este ejemplo es proporcionar un chicle recubierto por película, en el que el recubrimiento está tamponado y en el que la nicotina está en el recubrimiento. La nicotina está en la cantidad de 1, 2, 4 o 5 mg, respectivamente.

15 Recubrimiento por película del material

A. NHT

20	Componente	Fórmula unitaria	Fórmula unitaria de		Fórmula unitaria de	
		de 1 mg	2 mg		4 mg	
	HPMC ^a , 5 cps	15,9	15,9	15,9	20	20
	PEG ^b 4000/6000	4,8	0	4,8	0	4,8
25	Agua	27	27	27	34	34
	Etanol	221	221	221	278	278
30	NHT,	3,1 (1)	6,2 (2)	6,2 (2)	12,3 (4)	12,3 (4)
	(correspondiente a					
	base libre de					
35	nicotina, mg)					
	Cera de parafina	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
	Carbonato de sodio	15	20	20	35	35
40	^a = HPMC = hidroxipropilmetilcelulosa					
	^b = Peg = polietilenglicol					

45 B. Base libre de nicotina

50	Componente	Fórmula	Fórmula	Fórmula	Fórmula
		unitaria de 1	unitaria de 2	unitaria de 4	unitaria de 5
		mg	mg	mg	mg
		(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
55	HPMC ^a , 5 cps	19,0	19,0	19,0	19,0
	PEG ^b 4000/6000	4,8	4,8	4,8	4,8
	Agua	27	27	27	27
60	Etanol	221	221	221	221
	Cera de parafina	0,7	0,7	0,7	0,7
	Carbonato de sodio	15	15	20	20
65	Base libre de nicotina	1	2	4	5

ES 2 352 681 T3

Ejemplo 3

Recubrimiento por presión tamponado

- 5 Este ejemplo describe sin limitar la invención un chicle recubierto por presión, en el que el recubrimiento está tamponado y en el que la nicotina está en el recubrimiento.

Objetivo

- 10 El objetivo de este ejemplo es proporcionar un chicle recubierto por presión, en el que el recubrimiento está tamponado y en el que la nicotina está en el recubrimiento. La nicotina está en la cantidad de 1, 2, 4 o 5 mg, respectivamente.

15 *Recubrimiento por presión del material*

A. NHT

20	Componente	Fórmula unitaria	Fórmula unitaria	Fórmula unitaria	Fórmula unitaria
		de 1 mg	de 2 mg	de 4 mg	de 5 mg
	Xilitag 100	734	731	725	722
25	HPMC, 3 cps	238	238	238	238
	Carbonato de sodio	10	20	30	40
	Estearato de magnesio	10	10	10	10
30	Hidrógeno de nicotina	3,1	6,2	12,3	15,4
	Tartrato,	1	2	4	4
35	correspondiente a la base libre de nicotina				

40 B. NRC o NCC

45	Componente	Fórmula unitaria de 2 mg		Fórmula unitaria de 4 mg	
		(mg)		(mg)	
		NRC	NCC	NRC	NCC
	Xilitab 100 ^a	727	720	717	703
50	HPMC, 3 cps	238	238	238	238
	Carbonato de sodio	15	15	30	30
	Estearato de magnesio	10	10	10	10
55	NRC	10	-	20	-
	(correspondiente a base libre de nicotina)	2	-	4	-
	NCC	-	17,1	-	34,2
60	(correspondiente a base libre de nicotina)	-	2	-	4

65

ES 2 352 681 T3

Ejemplo 4

Recubrimiento por fusión

- 5 Este ejemplo describe sin limitar la invención un chicle de recubierto por fusión en el que el recubrimiento está tamponado y la nicotina está en el recubrimiento.

Objetivo

- 10 El objetivo de este ejemplo es proporcionar un chicle recubierto por fusión, en el que el recubrimiento está tamponado y en el que la nicotina está en el recubrimiento. La nicotina está en la cantidad de 1, 2, 4 o 5 mg, respectivamente.

15 *Recubrimiento por fusión del material*

A. NHT

20	Componente	Fórmula	Fórmula	Fórmula	Fórmula
		unitaria de 1	unitaria de 2	unitaria de 4	unitaria de 5
		mg	mg	mg	mg
25	Aceite vegetal hidrogenado, tipo II, (Akopol E)	176	176	176	176
	Cacao, alcalinizado	198	197	192	191
30	Aspartamo	2,4	2,4	2,4	2,4
	Carbonato de sodio	15	20	30	40
	Lecitina	4	4	4	4
35	Hidrógeno de nicotina	3,1	6,2	12,3	15,4
	Tartrato, (correspondiente a base libre de nicotina, mg)	1	2	4	5

45 B. Base libre de nicotina

50	Componente	Fórmula	Fórmula	Fórmula	Fórmula
		unitaria de 1	unitaria de	unitaria de	unitaria de
		mg	2 mg	4 mg	5 mg
	Aceite vegetal hidrogenado, tipo II, (Akopol E)	176	176	176	176
55	Cacao, alcalinizado	198	197	192	191
	Aspartamo	2,4	2,4	2,4	2,4
60	Carbonato de sodio	15	15	20	20
	Lecitina	4	4	4	4
	Base libre de nicotina	1	2	4	5

65

Ejemplo 5

Fabricación de los núcleos

Este ejemplo describe sin limitar la invención la fabricación de diferentes núcleos de acuerdo con la invención.

Objetivo

El objetivo de este ejemplo es proporcionar un núcleo adecuado para un producto de chicle de acuerdo con la invención. La nicotina se incorpora como la base libre (NFB), complejo nicotina β -ciclodextrina (NCC), hidrógeno tartrato de nicotina (NHT) o como el complejo de resina de nicotina (NRC). La cantidad de nicotina en cada unidad de fórmula, es decir por núcleo de comprimido, es 1, 2, 4 o 6 mg, respectivamente.

Principio

El núcleo está formado por un proceso de mezcla, laminado y ranurado o por un proceso de compresión.

*Composición de los núcleos***A. Fabricados por procesos de compresión de comprimidos**

	Fórmula unitaria de 6 mg (mg)	Fórmula unitaria de 4 mg (mg)	Fórmula unitaria de 2 mg (mg)	Fórmula unitaria de 1 mg (mg)
Ingredientes activos				
Complejo de resina de nicotina al 20%	30	20	10	6
Otros ingredientes				
Base de chicle para compresión ^a	500	500	500	500
Xilitol	191	211	221	226
Sorbitol	100	100	100	100
Aceite de pimienta negra encapsulado	100	100	100	100
Anhídrido de carbonato sodio	40	30	20	10
Bicarbonato de sodio	-	-	10	20
Estearato de magnesio	15	15	15	15
Talco	15	15	15	15
Óxido de magnesio	5	5	5	5
Acesulfamo K	2	2	2	2
Aspartamo	2	2	2	2
^a Cafosa Gum S/A				

ES 2 352 681 T3

B. Fabricados por mezcla, laminado y ranurado

	Fórmula	Fórmula	Fórmula	Fórmula
	unitaria de	unitaria de	unitaria de	unitaria de
Ingredientes activos	6 mg (mg)	4 mg (mg)	2 mg (mg)	1 mg (mg)
Complejo nicotina β -ciclodextrina al 11,5%	52,2	34,8	17,4	8,7
Otros ingredientes				
Base de chicle ^a	650	650	650	650
Xilitol	233	250	268	276
Aceite de pimienta negra	30	30	30	30
Anhídrido carbonato de sodio	30	25	20	20
Bicarbonato de sodio	-	5	10	10
Acesulfamo K	2	2	2	2
Levomentol	2	2	2	2
Óxido de magnesio	1	1	1	1
^a Cafosa Gum S/A				

C. Fabricados por mezcla, laminado y ranurado

	Fórmula	Fórmula	Fórmula	Fórmula
	unitaria de	unitaria de	unitaria de	unitaria de
Ingredientes activos	6 mg (mg)	4 mg (mg)	2 mg (mg)	1 mg (mg)
Base libre de nicotina	6	4	2	1
Otros ingredientes				
Base de chicle ^a	620	620	620	620
Xilitol	308	310	312	313
Aceite de pimienta negra	30	30	30	30
Anhídrido carbonato de sodio	30	25	20	10
Bicarbonato de sodio	-	5	10	20
Acesulfamo K	2	2	2	2
Levomentol	2	2	2	2
Óxido de magnesio	2	2	2	2
^a Cafosa Gum S/A				

ES 2 352 681 T3

D. Fabricados por mezcla, laminado y ranurado

	Fórmula unitaria de 6 mg (mg)	Fórmula unitaria de 4 mg (mg)	Fórmula unitaria de 2 mg (mg)	Fórmula unitaria de 1 mg (mg)
Ingredientes activos				
Hidrógeno tartrato de nicotina	18,5	12,3	6,2	3,1
Otros ingredientes				
Base de chicle ^a	660	660	660	660
Xilitol	246	263	269	272
Sabor afrutado	30	30	30	30
Anhídrido carbonato de sodio	40	30	20	10
Bicarbonato de sodio	-	-	10	20
Acesulfamo K	2	2	2	2
Aspartamo	2	2	2	2
Óxido de magnesio	1	1	1	1
^a Cafosa Gum S/A				

E. Fabricados por mezcla, laminado y ranurado

	Fórmula unitaria de 6 mg (mg)	Fórmula unitaria de 4 mg (mg)	Fórmula unitaria de 2 mg (mg)	Fórmula unitaria de 1 mg (mg)
Ingredientes activos				
Complejo de resina de nicotina al 20%	30	20	10	5
Otros ingredientes				
Base de chicle ^a	660	660	660	660
Xilitol	235	255	265	270
Aceite de pimienta negra	30	30	30	30
Anhídrido carbonato de sodio	40	30	20	10
Bicarbonato de sodio	-	-	10	20
Acesulfamo K	2	2	2	2
Levomentol	2	2	2	2
Óxido de magnesio	1	1	1	1
^a Cafosa Gum S/A				

ES 2 352 681 T3

Procedimientos

I) Mezcla, laminado y ranurado

5 La mezcla, laminado y ranurado se realizan por un procedimiento convencional. Las mezcladoras de paletas doble sigma se usan para mezclar la base de goma con los otros componentes de la formulación. La base de goma se suaviza en la mezcladora. La base de goma se vuelve plástica por calor (de la camisa calefactora) y mezcla. Por tanto, cuando se usa, la base suavizada se mezcla con los componentes líquidos, por ejemplo saporíferos, sorbitol y glicerol líquidos y los materiales sólidos, por ejemplo nicotina en cualquier forma, tampón, edulcorante de carga, colorante, como una
10 mezcla en polvo. La masa caliente se descarga de la mezcladora en forma de barras apiladas sobre bandejas en un carro y se almacenan en un área acondicionada hasta que empiece la siguiente etapa. Esto es para enfriar la goma.

Después de esto, se produce el laminado y ranurado. La goma se extruye en una lamina gruesa, que se lamina por múltiples grupos de rodillos de calandra hasta el grosor adecuado. Los rodillos de ranurado, normalmente en dos
15 grupos, cortan en el tamaño adecuado.

Las láminas se transfieren después a un área acondicionada sobre bandejas, en la que las láminas se enfrían para hacerlas lo suficientemente quebradizas para que se rompan. Las láminas de goma acondicionadas se pasan a través de una máquina troceadora, que es un tambor rotatorio que parte las láminas en piezas separadas de goma a lo largo de las muescas.
20

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

25

II) Compresión

Los chicles producidos por compresión (siendo normalmente un método en seco), es decir las gomas transformadas en comprimidos están formadas por una base de goma especial. Las mezcladoras de alta velocidad se pueden usar para la granulación para proporcionar partículas de tamaño adecuado de la mezcla. Esta mezcla se comprime después en una máquina formadora de comprimidos.
30

En una etapa de selección las gomas deformadas se descartan. Las gomas aceptadas se pasan a través de un detector de metales.
35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un producto de chicle recubierto que comprende al menos un núcleo de chicle tamponado o no tamponado, nicotina en cualquier forma y/o un agente simulador de nicotina, al menos una capa de recubrimiento y opcionalmente un aditivo o más aditivos distintos, estando dicha al menos una capa de recubrimiento tamponada.
2. El producto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el al menos un núcleo está tamponado.
3. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la nicotina en cualquier forma es una parte de la al menos una capa de recubrimiento o al menos una de las al menos unas capas de recubrimiento.
4. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la nicotina en cualquier forma es una parte del núcleo del chicle o al menos uno de los núcleos de chicle.
5. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la al menos una capa de recubrimiento está tamponada de un modo que tras la administración de la goma a un sujeto el pH de la saliva del sujeto aumenta en 0,3-4 unidades de pH.
6. El producto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la al menos una capa de recubrimiento está tamponada de un modo que tras la administración de la goma a un sujeto el pH de la saliva del sujeto aumenta en 0,5-2 unidades de pH.
7. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la al menos una capa de recubrimiento está tamponada por el uso de un tampón seleccionado del grupo que consiste en un carbonato, tal como moncarbonato, bicarbonato o sesquicarbonato, glicinato, fosfato, glicerofosfato, acetato, gluconato o citrato de un metal alcalino, tal como potasio o sodio o amonio y mezclas de los mismos, en el que opcionalmente el tampón está microencapsulado y en el que el tamponamiento opcional del al menos un núcleo de chicle se obtiene por el uso de un tampón de acuerdo con la selección anterior.
8. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la nicotina se selecciona en cualquier forma del grupo que consiste en una sal de nicotina, la forma de base libre de nicotina, un derivado de nicotina, tal como un intercambiador de cationes de nicotina, un complejo de inclusión de nicotina o nicotina en cualquier unión no covalente; nicotina unida a zeolitas; nicotina unida a microesferas de celulosa o almidón y mezclas de los mismos.
9. El producto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el complejo de inclusión de nicotina es un complejo de ciclodextrina, tal como β -ciclodextrina.
10. El producto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el intercambiador de cationes de nicotina es un intercambiador de cationes de poliacrilato.
11. El producto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la sal de nicotina es una sal formada con tartrato, citrato o malato.
12. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la nicotina en cualquier forma está presente en una cantidad de entre 0,05-10 mg calculada como una forma de base libre de nicotina por pieza de producto de chicle recubierto.
13. El producto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la nicotina en cualquier forma está presente en una cantidad de 0,5-6 mg calculada como la forma de base libre de nicotina por pieza de producto de chicle recubierto.
14. El producto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la nicotina en cualquier forma está presente una cantidad de 2-5 mg calculada como la forma de base libre de nicotina por pieza de producto de chicle recubierto.
15. El producto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que la nicotina en cualquier forma está en una cantidad de 0-10 mg calculada como la forma de base libre de nicotina en al menos una de las al menos unas capas de recubrimiento.
16. El producto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la nicotina en cualquier forma está en una cantidad de 0,2-6 mg calculada como la forma de base libre de nicotina en al menos una de las al menos unas capas de recubrimiento.
17. El producto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la nicotina en cualquier forma está en una cantidad de 0,5-5 mg calculada como la forma de base libre de nicotina en al menos una de las al menos unas capas de recubrimiento.
18. El producto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que el agente simulador de nicotina es cualquier agente con sabor acre picante.

ES 2 352 681 T3

19. El producto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el agente simulador de nicotina se elige de cualquiera de capsaicina, piperina y zingerona o cualquier mezcla de las mismas.

20. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que el al menos uno o más aditivos opcionales se seleccionan del grupo que consiste en estabilizantes tales como conservantes, por ejemplo antioxidantes, suavizantes, agentes espesantes, emulsionantes, emolientes, lubricantes, edulcorantes, saporíferos, compuestos aromáticos, potenciadores, agentes colorantes, vitaminas, minerales y mezclas de los mismos.

21. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que el recubrimiento, especialmente cuando se usa el recubrimiento por azúcar, la nicotina, preferiblemente en la forma de hidrógeno tartrato de nicotina (NHT) y el tampón están separados entre ellos manteniéndose en capas separadas, por lo cual dichas capas opcionalmente están separadas por una barrera contra la humedad, comprendiendo dicha barrera contra la humedad sustancias seleccionadas de etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polimetacrilatos o combinaciones de los mismos, preferiblemente combinados con uno o más plastificantes y/o películas basadas en lípidos hidrófobos, tales como películas que comprenden ácido esteárico.

22. Un sistema para suministrar nicotina en cualquier forma a un sujeto, que comprende un producto de chicle recubierto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 y al menos un medio o método distinto para obtener reducción del deseo de fumar o consumir tabaco.

23. Un sistema para obtener reducción del deseo de fumar o consumir tabaco y/o para proporcionar una sensación de satisfacción por fumar sin fumar, comprendiendo un producto de chicle recubierto de acuerdo con la reivindicación 1-21 y al menos un medio o método distinto para obtener reducción del deseo de fumar o consumir tabaco.

24. El sistema de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, en el que el al menos un medio o método distinto es un medio o método concomitante o concurrente seleccionados del grupo que consiste en la administración a través de pulverizadores bucales, pulverizadores nasales, parches transdérmicos, dispositivos de inhalación, pastillas, comprimidos y métodos parenterales, métodos subcutáneos, métodos intravenosos, métodos rectales, métodos vaginales y métodos transmucosos; o consumo de tabaco.

25. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el al menos medio o método distinto comprende administración de nicotina.

26. Un método para producir un producto de chicle recubierto de acuerdo con la reivindicación 1-21, comprendiendo las etapas de

- a) proporcionar al menos un núcleo de chicle y/o proporcionar al menos un núcleo de chicle que contiene nicotina,
- b) proporcionar nicotina en cualquier forma,
- c) proporcionar al menos un recubrimiento que esté tamponado,
- d) añadir la nicotina en cualquier forma al al menos un núcleo de chicle y/o al al menos un recubrimiento y
- e) recubrir el al menos un núcleo de chicle con al menos una capa de la al menos una capa de recubrimiento tamponada.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 26, comprendiendo adicionalmente las etapas de

- f) tamponar el al menos un núcleo de chicle y/o
- g) proporcionar al menos una capa de recubrimiento que no está tamponada y opcionalmente
- h) añadir la nicotina en cualquier forma a al menos una de dicha al menos una capa de recubrimiento que no está tamponada y opcionalmente
- i) proporcionar la nicotina en el recubrimiento y el tampón en el recubrimiento en capas separadas, preferiblemente separadas por una barrera contra la humedad.

28. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-27, en el que la nicotina en cualquier forma se selecciona del grupo que consiste en una sal de nicotina, la forma de base libre de nicotina, un derivado de nicotina, tal como un intercambiador de cationes de nicotina, un complejo de inclusión de nicotina o nicotina en cualquier unión no covalente; nicotina unida a zeolitas; nicotina unida a celulosa o microesferas de celulosa o almidón; y mezclas de las mismas.

ES 2 352 681 T3

29. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-28, en el que la al menos una capa de recubrimiento está tamponada por el uso de un tampón seleccionado del grupo que consiste en un carbonato incluyendo bicarbonato o sesquicarbonato, glicinato, fosfato, glicerofosfato o citrato de un metal alcalino, tal como potasio o sodio o amonio y mezclas de los mismos, estando tamponada la al menos una capa de recubrimiento de un modo que tras la administración de la goma a un sujeto el pH de la saliva del sujeto aumenta en 0,3-4 unidades de pH.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 29, en el que la al menos una capa de recubrimiento está tamponada de un modo que tras la administración de la goma a un sujeto el pH de la saliva del sujeto aumenta en 0,5-2 unidades de pH.

31. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-30, en el que la provisión del al menos un núcleo de chicle en la etapa a) comprende las etapas de

a1) proporcionar una masa de núcleo de goma,

a2) mezclar, laminar y ranurar; moldear; o extruir la masa de goma.

32. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-30, en el que la provisión del núcleo de chicle en la etapa a) se obtiene por compresión directa de los ingredientes.

33. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26-32, en el que el recubrimiento del al menos un núcleo de chicle con al menos una capa del al menos un recubrimiento tamponado comprende las etapas de

a) recubrimiento por película y/o

b) recubrimiento por presión y/o

c) recubrimiento por azúcar y/o

d) recubrimiento por fusión.

34. Un producto de chicle de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para su uso en terapia.

35. El producto de acuerdo con la reivindicación 34, en el que la terapia es el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, colitis ulcerosa y control de peso tras el cese del tabaquismo.

36. Uso de nicotina para la producción de un producto de chicle de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, colitis ulcerosa y control de peso tras el cese del tabaquismo.

37. Uso de un chicle para la producción de un producto de chicle que contiene nicotina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, colitis ulcerosa y control de peso tras el cese del tabaquismo.