

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 814 296**

51 Int. Cl.:

A61K 9/68 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

A61K 47/58 (2007.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2016 PCT/EP2016/058925**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2017 WO17182084**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2016 E 16717648 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2020 EP 3445344**

54 Título: **Producto para administración de nicotina, usos relacionados y formas de dosificación oral y métodos de producción**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2021

73 Titular/es:

**FERTIN PHARMA A/S (100.0%)
Dandyvej 19
7100 Vejle, DK**

72 Inventor/es:

**THORSEN, JESPER;
VESTBÖ, BJARNE;
BREINDAL, BIRGITTE KRINGELUM y
NEERGAARD, JESPER**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 814 296 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Producto para administración de nicotina, usos relacionados y formas de dosificación oral y métodos de producción

Campo de la invención

5 La presente invención es pertinente a un producto para administración de nicotina que comprende, o incluso que
 10 consiste esencialmente en, una población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina,
 dicha población comprende al menos 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el rango de 90-300
 micrómetros, que proporciona una estabilidad mejorada de la nicotina en las formas de dosificación oral que
 comprenden el producto para administración de nicotina. La invención además se refiere a métodos para producir el
 producto para administración de nicotina y las formas de dosificación oral, y al uso del producto para administración
 de nicotina.

Antecedentes de la invención

15 La nicotina es un alcaloide muy conocido y altamente caracterizado que se puede aislar de las hojas secas de
Nicotiana tabacum. Sus numerosos usos comerciales incluyen utilidades tales como fumigantes, insecticidas y
 similares. Además, es terapéuticamente valioso en el tratamiento del síndrome de abstinencia de fumar, por ejemplo
 en la Terapia de Reemplazo de Nicotina. Este tratamiento se basa en el hecho de que la administración de nicotina
 en el cuerpo se ha logrado fácilmente fumando, por ejemplo de cigarrillos, pipas o puros. El fumador experimenta una
 sensación satisfactoria con dicha administración. Sin embargo, fumar puede estar asociado con peligros para la salud
 no necesariamente asociados con la administración de nicotina en sí.

20 Como resultado, se han ideado métodos para no fumadores para administrar nicotina al cuerpo. Estos incluyen gomas
 de mascar que contienen nicotina, parches dérmicos impregnados con nicotina, inhaladores de nicotina y similares.
 Varias patentes han divulgado dichos productos.

25 La Patente de Estados Unidos No. 3,901,248 describe una composición de sustituto de fumar masticable que
 comprende una base de goma de mascar y un complejo de resina de intercambio catiónico/nicotina dispersa en dicha
 base de goma. Cuando se mastica dicha composición, la nicotina se libera en cantidades pequeñas y reducidas en la
 boca dentro de los primeros minutos de masticación. La composición es marginalmente eficaz para inducir la sensación
 placentera de fumar que se desea típicamente por quienes participan en la terapia que incorpora tal goma de mascar.

30 La Patente de Estados Unidos No. 6,586,449 describe un método para preparar una composición de nicotina que tiene
 una tasa de liberación de nicotina de no menos del 70 % durante un período de 10 minutos. El método comprende (a)
 35 mezclar una solución acuosa de un poliol orgánico con una resina de intercambio catiónico seleccionada del grupo
 que consiste en (i) un tipo de resina metacrílica, débilmente ácida que contiene grupos funcionales carboxílicos, (ii) un
 poliestireno, tipo fuertemente ácido de resina que contiene grupos funcionales sulfónicos, y (iii) un poliestireno, tipo
 intermedio de resina ácida que contiene grupos funcionales fosfónicos, formando así una mezcla de resina de
 intercambio catiónico que tiene algunos de sus sitios de intercambio iónico parcialmente bloqueados con dicho poliol;
 (b) mezclar con dicha mezcla de la etapa (a) una solución acuosa de nicotina para formar una mezcla de resina de
 intercambio catiónico revestida con nicotina; y (c) eliminar el agua de dicha mezcla para producir dicha composición
 de nicotina que tiene una tasa de liberación de nicotina de no menos del 70 % durante un período de 10 minutos.

40 El documento US 8,728,444 B2 describe un método para producir un producto para administración de nicotina, método
 que incluye preparar una primera mezcla que incluye nicotina, una resina de intercambio catiónico y agua mezclando
 los componentes constituyentes de la primera mezcla. El método incluye opcionalmente eliminar hasta el 85 % en
 peso del agua contenida en la primera mezcla para formar una segunda mezcla. A continuación, se combina una
 mezcla seleccionada de la primera y la segunda mezclas con otros componentes para producir el producto para
 administración de nicotina.

45 El documento US 8,986,668 B2 describe, por ejemplo, un método para preparar un producto para administración de
 nicotina, comprendiendo dicho método (a) mezclar nicotina, una resina de intercambio catiónico, un poliol orgánico y
 agua para formar una mezcla en donde la cantidad total de agua es del 26 al 45 % en peso de la mezcla total y (b)
 eliminar el agua de la mezcla para producir dicho producto para administración de nicotina. Además, se describe el
 producto para administración de nicotina obtenido de este proceso.

50 El documento US 2014/0230833 describe un producto para administración de nicotina que comprende el producto de
 reacción de un complejo de resina de intercambio catiónico/nicotina y un poliol orgánico; y un método para prepararlo
 que comprende (a) mezclar una suspensión acuosa de un complejo de resina de intercambio catiónico/nicotina con
 un poliol orgánico o una solución acuosa del mismo, y (b) eliminar el agua de la mezcla para producir dicho producto
 para administración de nicotina. El producto para administración de nicotina tiene una tasa de liberación de nicotina
 de al menos el 80 % durante un período de 10 minutos. Es particularmente adecuado para su uso en dispositivos de
 55 sustitución de fumar que administran nicotina, tales como gomas de mascar, parches, pastillas bucales, tabletas para
 fundir y tabletas para mascar.

Resumen de la invención

Los presentes inventores han hecho el sorprendente descubrimiento de que la estabilidad de la nicotina en los productos de administración de nicotina que comprenden partículas que contienen nicotina y resina de intercambio catiónico mejora con el aumento del tamaño de las partículas, particularmente cuando se incluyen en formas de dosificación oral como por ejemplo goma de mascar o pastillas bucales. Este efecto está claramente documentado en los Ejemplos 7 y 8.

Por tanto, un aspecto de la invención es pertinente a un producto para administración de nicotina que comprende, o incluso consiste esencialmente en, una población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina, dicha población comprende al menos 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el rango de 90-300 micrómetros.

10 Otro aspecto se refiere a un método para producir el producto para administración de nicotina, comprendiendo el método los pasos de:

a) proporcionar una primera población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina,
b) reducir opcionalmente el tamaño de una o más de las partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina,

15 c) separar una segunda población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina de la primera población, por ejemplo por tamizado u otro método de separación de partículas adecuado, comprendiendo dicha segunda población al menos 90 % (p/p) de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina que tienen un tamaño en el intervalo de 90-300 micrómetros, proporcionando así el producto para administración de nicotina.

20 Otro aspecto de la invención es pertinente a un método alternativo para producir el producto para administración de nicotina, método que comprende los pasos de:

i) proporcionar una población de material de resina de intercambio catiónico en partículas que comprende al menos 90 % (p/p) de partículas de resina de intercambio catiónico que tienen un tamaño en el intervalo de 90-300 micrómetros, y

25 ii) cargar las partículas de resina de intercambio catiónico con nicotina y opcionalmente también con un poliol orgánico.

Un aspecto adicional de la invención es pertinente a una forma de dosificación oral que comprende una forma de dosificación base y el producto para administración de nicotina definido en el presente documento.

Otro aspecto de la invención es pertinente a un método para producir la forma de dosificación oral, comprendiendo el método:

30 1) proporcionar un producto para administración de nicotina como se define en este documento,
2) proporcionar una forma de dosificación base y opcionalmente otros ingredientes, y
3) combinar el producto para administración de nicotina, la forma de dosificación base y opcionalmente otros ingredientes para preparar la forma de dosificación oral.

35 Aún un aspecto de la invención es pertinente al uso de un producto para administración de nicotina como se define en el presente documento para aumentar la estabilidad a largo plazo de la nicotina en una forma de dosificación oral que contiene nicotina.

Breve descripción de las figuras

40 La Figura 1 es un gráfico del desarrollo de productos de degradación de la nicotina, es decir, la suma de cis- y trans-nicotina-1-óxido, en las muestras de goma de mascar 1-4 en relación con la cantidad total inicial de nicotina en las muestras. Las muestras envasadas en envases blíster estándar se almacenan en condiciones aceleradas, es decir 40 grados C y 75 % RH (humedad relativa). Sorprendentemente, el nivel más bajo de degradación se encuentra en la Muestra 4 (que contiene la mayor fracción de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina).

45 La Figura 2 es un gráfico del desarrollo de productos de degradación de la nicotina, es decir, la suma de cis- y trans-nicotina-1-óxido, en las muestras de goma de mascar 5-8 en relación con la cantidad total inicial de nicotina en las muestras. Las muestras envasadas en envases blíster estándar se almacenan en condiciones aceleradas, es decir 40 grados C y 75 % RH (humedad relativa). Sorprendentemente, el nivel más bajo de degradación se encuentra en la Muestra 8 (que también contiene la mayor fracción de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina).

Descripción detallada

50 Un aspecto de la invención es pertinente a un producto para administración de nicotina que comprende, o incluso consiste esencialmente en, una población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina, comprendiendo dicha población al menos el 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 90-300 micrómetros.

- En el contexto de la presente invención, el término "partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina" se refiere a las partículas que se pueden obtener cargando material de resina de intercambio catiónico en partículas con nicotina y comprenden tanto material de resina de intercambio catiónico como nicotina. Una partícula de resina de intercambio catiónico cargada con nicotina puede por ejemplo contener una sola pieza de material de resina de intercambio catiónico o múltiples piezas de material de resina de intercambio catiónico que por ejemplo se han agregado durante la producción de la partícula de resina de intercambio catiónico cargada con nicotina. La nicotina puede estar presente tanto en los poros de la resina como en la superficie de la resina y puede estar unida a los grupos funcionales de la resina y/o puede adherirse a la resina por otros mecanismos.
- En el contexto de la presente invención, los términos "población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina" y "material de resina de intercambio catiónico en partículas", cuando se usan para caracterizar el producto para administración de nicotina, la forma de dosificación oral o un método para producir el producto para administración de nicotina, se refiere a la cantidad total de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina o material de resina de intercambio catiónico en partículas que se encuentra en la composición en cuestión.
- La cuantificación de la cantidad de partículas que tienen un tamaño de partícula en un cierto rango de tamaño se realiza mediante análisis por tamiz como se describe en el Ejemplo 1, y el término "tamaño de partícula", por lo tanto, se relaciona con la capacidad de las partículas para moverse o ser retenidas por el agujeros de tamiz de un tamaño específico. La cantidad de partículas que tienen un tamaño de partícula en un cierto intervalo de tamaños se proporciona como porcentaje en peso con respecto al peso total de la población de partículas en cuestión.
- La población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina comprende al menos el 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 90-300 micrómetros. Preferiblemente, la población comprende al menos 95 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el rango de 90-300 micrómetros. Aún más preferido, la población comprende al menos 99 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 90-300 micrómetros.
- La población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina puede, por ejemplo comprender al menos 60 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 90-250 micrómetros. Preferiblemente, la población comprende al menos un 70 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 90-250 micrómetros. Incluso más preferiblemente, la población comprende al menos un 80 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 90-250 micrómetros.
- En algunas realizaciones preferidas de la invención, la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina comprende al menos un 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 90-250 micrómetros. Preferiblemente, la población comprende al menos 95 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 90-250 micrómetros. Aún más preferido, la población comprende al menos 99 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 90-250 micrómetros.
- Alternativamente, la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina puede por ejemplo comprender al menos 60 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 125 a 300 micrómetros. Preferiblemente, la población comprende al menos 70 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 125 a 300 micrómetros. Incluso más preferiblemente, la población comprende al menos un 80 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 125 a 300 micrómetros.
- En algunas realizaciones preferidas de la invención, la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina comprende al menos un 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 125-300 micrómetros. Preferiblemente, la población comprende al menos 95 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 125 a 300 micrómetros. Aún más preferido, la población comprende al menos 99 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 125 a 300 micrómetros.
- También se prevé que la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina pueda por ejemplo comprender al menos 60 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 200-300 micrómetros. Preferiblemente, la población comprende al menos un 70 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 200 a 300 micrómetros. Incluso más preferiblemente, la población comprende al menos un 80 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 200 a 300 micrómetros.
- En algunas realizaciones preferidas de la invención, la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina comprende al menos un 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 200-300 micrómetros. Preferiblemente, la población comprende al menos un 95 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 200 a 300 micrómetros. Aún más preferido, la población comprende al menos 99 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 200 a 300 micrómetros.
- Puede ser preferible que la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina comprenda al menos un 60 % (p/p) de partículas que tengan un tamaño en el intervalo de 125 a 200 micrómetros. Preferiblemente, la población comprende al menos un 70 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 125 a 200 micrómetros. Incluso más preferiblemente, la población comprende al menos un 80 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 125 a 200 micrómetros.

5 En algunas realizaciones preferidas de la invención, la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina comprende al menos un 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 125 a 200 micrómetros. Preferiblemente, la población comprende al menos 95 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 125 a 200 micrómetros. Aún más preferido, la población comprende al menos 99 % (p / p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 125 a 200 micrómetros.

En varias aplicaciones, se puede preferir que el número de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina que tienen un tamaño de partícula mayor de 300 micrómetros se mantenga en un mínimo.

10 Por tanto, en algunas realizaciones preferidas de la invención, la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina puede por ejemplo comprender como máximo un 5 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño superior a 300 micrómetros. Preferiblemente, la población comprende como máximo 1 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño superior a 300 micrómetros. Incluso más preferiblemente, la población comprende como máximo 0.1 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño superior a 300 micrómetros.

En algunas realizaciones preferidas de la invención, la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina comprende:

- 15
- al menos 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el rango de 90-300 micrómetros, y
 - como máximo un 5 % (p/p) de partículas con un tamaño superior a 300 micrómetros.

En otras realizaciones preferidas de la invención, la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina comprende:

- 20
- al menos 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el rango de 90-300 micrómetros, y
 - como máximo 1 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño superior a 300 micrómetros.

En realizaciones preferidas adicionales de la invención, la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina comprende:

- al menos 50 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el rango de 125 a 300 micrómetros, y
- como máximo un 5 % (p/p) de partículas con un tamaño superior a 300 micrómetros.

25 En otras realizaciones preferidas de la invención, la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina comprende:

- al menos 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el rango de 125 a 300 micrómetros, y
- como máximo 1 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño superior a 300 micrómetros.

La población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina puede, por ejemplo comprender

- 30
- al menos 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el rango de 125-250 micrómetros, y
 - como máximo 1 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño superior a 300 micrómetros.

La población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina puede, por ejemplo comprender

- al menos 90 % (p/p) de partículas con un tamaño en el rango de 125-200 micrómetros, y
- como máximo 1 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño superior a 300 micrómetros.

35 Alternativamente, la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina puede comprender

- al menos 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el rango de 200-300 micrómetros, y
- como máximo 1 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño superior a 300 micrómetros.

40 Los presentes inventores han observado además que, sorprendentemente, las partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina más grandes no parecen proporcionar una liberación significativamente retardada de nicotina de las formas de dosificación oral.

45 En algunas realizaciones de la invención, el presente sistema de administración de nicotina que comprende partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina incluso proporciona una liberación más rápida de nicotina de formas de dosificación oral que sistemas de administración de nicotina similares que comprenden una porción más grande de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina más pequeñas.

50 El producto para administración de nicotina tiene preferiblemente una relación en peso de resina de intercambio catiónico a nicotina de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1. Preferiblemente, el producto para administración de nicotina tiene una relación en peso de resina de intercambio catiónico a nicotina de 2:1 a 6:1. Más preferido, el producto para administración de nicotina tiene una relación en peso de resina de intercambio catiónico a nicotina de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 5:1, preferiblemente de aproximadamente 5:1.

5 En algunas realizaciones preferidas de la invención, el producto para administración de nicotina es un polvo seco y preferiblemente contiene solo una cantidad limitada de agua. En el contexto de la presente invención, un polvo seco es un polvo que tiene un contenido de agua de como máximo un 5 % (p/p), que preferiblemente tiene un aspecto seco y es fluido, preferiblemente fluido. La determinación de si un polvo fluye libremente o no se realiza de acuerdo con US Pharmacopeia 29 NF-24, 1174.

10 En algunas realizaciones preferidas de la invención, el producto para administración de nicotina tiene un contenido de agua de como máximo el 10 % (p/p). Preferiblemente, el producto para administración de nicotina tiene un contenido de agua de como máximo un 7 % (p/p). Incluso más preferiblemente, el producto para administración de nicotina tiene un contenido de agua como máximo de 5 % (p/p), tal como como máximo 4 % o 3 % (p/p).

10 Alternativamente, el producto para administración de nicotina es un polvo húmedo, una pasta o una suspensión.

15 En algunas realizaciones preferidas de la invención, el producto para administración de nicotina tiene un contenido de agua en el intervalo de 0 a 50 % (p/p). Si el producto para administración de nicotina es un polvo húmedo, pasta o suspensión, puede tener un contenido de agua en el rango de 6-50 % (p/p). El producto para administración de nicotina puede, por ejemplo, tienen un contenido de agua en el rango de 6-15 % (p/p). Alternativamente, el producto para administración de nicotina puede tener un contenido de agua en el rango de 16-30 % (p/p). Por ejemplo, el producto para administración de nicotina puede tener un contenido de agua en el intervalo del 31 al 50 % (p/p).

20 El producto para administración de nicotina a menudo comprende uno o más polioles orgánicos además de la nicotina y la resina de intercambio catiónico. El poliol orgánico típicamente forma parte de las partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina.

20 Ejemplos de polioles orgánicos adecuados son por ejemplo hidrocarburos C2 a C12 lineales o ramificados no tóxicos que tienen al menos 2 grupos hidroxilo e hidrocarburos C5 a C12 cíclicos o heterocíclicos no tóxicos que tienen al menos 2 grupos hidroxilo.

Ejemplos no limitantes de tales polioles orgánicos son:

25 C3:
1,2 propanodiol (propilenglicol), 1,3 propanodiol (trimetilenglicol), 1,2,3 propanotriol (glicerol);

C4:
Eritritol;

C5:
Xilitol;

30 C6:
Sorbitol, manitol, 1,6 hexanodiol, ciclohexanohehexil (inositol);

C12:
Maltitol, jarabe de maltitol, lactitol, isomalt; y

Mono- y Disacáridos:

35 Glucosa, jarabe de glucosa, fructosa, sacarosa.

El poliol orgánico del producto para administración de nicotina puede ser por ejemplo cualquiera de los polioles anteriores o cualquier combinación de dos o más de los polioles anteriores.

Actualmente se prefieren los polioles C3, y se prefiere particularmente el glicerol.

40 El producto para administración de nicotina puede tener, por ejemplo, una relación en peso entre poliol orgánico y resina en el intervalo de 1:0.8 a 1:30, preferiblemente de 1:1 a 1:10, lo más preferiblemente de 1:2 a 1:6, como por ejemplo aproximadamente 1:4.

En esta invención se puede emplear cualquier resina de intercambio iónico catiónico de calidad farmacéutica útil para unir moléculas catiónicas en los sitios de intercambio iónico.

45 Ejemplos de tales materiales aniónicos son: los que llevan un grupo ácido carboxílico, tales como resinas de tipo débilmente ácido que contienen grupos funcionales carboxílicos (estas resinas se derivan típicamente de polímeros o copolímeros de ácido metacrílico o ácido polimetacrílico); el tipo de resinas fuertemente ácidas que contienen grupos funcionales sulfónicos (estas resinas se derivan típicamente de polímeros de estireno o copolímeros de estireno y divinilbenceno); o el tipo ácido intermedio de resinas que contienen grupos funcionales de ácido fosfónico (estas resinas se derivan típicamente de polímeros de estireno o copolímeros de estireno y divinilbenceno).

En algunas realizaciones preferidas de la invención, la resina de intercambio catiónico comprende una o más resinas seleccionadas del grupo que consiste en:

- 5 (i) un tipo de resina metacrílica, débilmente ácida que contiene grupos funcionales carboxílicos,
 (ii) un copolímero de ácido metacrílico y divinilbenceno, conteniendo dicho copolímero grupos funcionales carboxílicos,
 (iii) un tipo de resina de poliestireno, fuertemente ácida, que contiene grupos funcionales sulfónicos,
 (iv) un poliestireno, tipo intermedio de resina ácida que contiene grupos funcionales fosfónicos, y
 (v) una combinación de los mismos.

10 En una realización particularmente preferida de la invención, la resina de intercambio catiónico comprende, o incluso consiste esencialmente en, un copolímero de ácido metacrílico y divinilbenceno, conteniendo dicho copolímero grupos funcionales carboxílicos.

El término "consiste esencialmente" significa que la realización relevante incluye el (los) elemento(s) o componente(s) mencionados, pero también puede contener elemento(s) o componente(s) adicional(es) que no afecten materialmente las propiedades básicas y nuevas de la invención.

15 El término "nicotina" se refiere tanto a las formas protonadas de nicotina, como a la nicotina en forma de base libre y a sus sales.

La cantidad de nicotina en una composición se refiere a la cantidad total de nicotina si toda la nicotina se convierte a su forma de base libre. La cantidad de nicotina se mide mediante el método de HPLC especificado en la European Pharmacopeia v. 8.8. Monograph no. 01/2015:1792.

20 En algunas realizaciones preferidas de la invención, la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina comprende, o incluso consiste esencialmente en, Nicotina Polacrilex (también denominada NPR) CAS No. 96055-45-7.

25 El producto para administración de nicotina puede comprender además un sistema regulador de pH. Los sistemas reguladores de pH adecuados pueden comprender, por ejemplo, o incluso consistir esencialmente en, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, citrato de potasio y fosfato de dipotasio, o mezclas de los mismos.

Como se ha dicho, se prefiere que el producto para administración de nicotina comprenda, o incluso consista esencialmente en, la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina.

30 En algunas realizaciones de la invención, el producto para administración de nicotina contiene al menos el 50 % (p/p) de la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina. Preferiblemente, el producto para administración de nicotina contiene al menos el 70 % (p/p) de la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina. Incluso más preferiblemente, el producto para administración de nicotina contiene al menos el 90 % (p/p) de la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina, como por ejemplo al menos el 95 % de la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina. En algunas realizaciones preferidas de la invención, el sistema de administración de nicotina consiste en la población de
 35 partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina.

En algunas realizaciones preferidas de la invención, el producto para administración de nicotina

- es un producto en partículas
- comprende la mayor parte del 10 % (p/p) de agua,
- comprende al menos el 80 % (p/p) de la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con
 40 nicotina, cuya población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina comprende
 - o al menos 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el rango de 90-300 micrómetros, y
 - o como máximo 1 % (p/p) de partículas con un tamaño superior a 300 micrómetros,
- comprende una cantidad total de poliol orgánico de al menos 1 % (p/p), y
- comprende una cantidad total de nicotina de al menos el 5 % (p/p).

45 En otras realizaciones preferidas de la invención, el producto para administración de nicotina

- es un producto en partículas
- comprende la mayor parte del 5 % (p/p) de agua,
- comprende al menos el 90 % (p/p) de la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con
 nicotina, cuya población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina comprende

- o al menos 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el rango de 90-300 micrómetros, y
 - o como máximo 1 % (p/p) de partículas con un tamaño superior a 300 micrómetros, y
 - comprende una cantidad total de poliol orgánico de al menos el 5 % (p/p), y
 - comprende una cantidad total de nicotina de al menos el 10 % (p/p).
- 5 En otras realizaciones preferidas de la invención, el producto para administración de nicotina
- es un producto en partículas
 - comprende la mayor parte del 10 % (p/p) de agua,
 - comprende al menos el 80 % (p/p) de la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina, cuya población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina comprende
- 10 al menos 90 % (p/p) de partículas que tengan un tamaño en el rango de 125-300 micrómetros, y como máximo 1 % (p/p) de partículas con un tamaño superior a 300 micrómetros, comprende una cantidad total de poliol orgánico de al menos 1 % (p/p), y comprende una cantidad total de nicotina de al menos el 5 % (p/p).
- En otras realizaciones preferidas de la invención, el producto para administración de nicotina
- 15 - es un producto en partículas
- comprende la mayor parte del 5 % (p/p) de agua,
 - comprende al menos el 90 % (p/p) de la población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina, cuya población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina comprende
- o al menos 90 % (p/p) de partículas que tengan un tamaño en el rango de 125-300 micrómetros, y
- 20 o como máximo 1 % (p/p) de partículas con un tamaño superior a 300 micrómetros, y
- comprende una cantidad total de poliol orgánico de al menos el 5 % (p/p), y
 - comprende una cantidad total de nicotina de al menos el 10 % (p/p).
- 25 Aun un aspecto de la invención es pertinente a un método para producir un producto para administración de nicotina como se define en el presente documento, el método comprende las etapas de:
- a) proporcionar una primera población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina,
 - b) reducir opcionalmente el tamaño de una o más de las partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina,
 - c) separar una segunda población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina de la primera población, por ejemplo por tamizado u otro método de separación de partículas adecuado, comprendiendo dicha segunda población al menos 90 % (p/p) de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina que tienen un tamaño en el intervalo de 90-300 micrómetros, proporcionando así el producto para administración de nicotina.
- 30
- 35 La primera población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina se puede proporcionar de diferentes formas.
- La primera población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina puede por ejemplo ser una preparación de resina de intercambio catiónico/nicotina disponible comercialmente. Por ejemplo, la primera población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina puede ser uno o más lotes de Nicotina Polacrilex (CAS No. 96055-45-7).
- 40 Alternativamente, proporcionar la primera población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina puede implicar proporcionar una población de material de resina de intercambio catiónico en partículas (no cargado con nicotina) y posteriormente cargar el material de resina de intercambio catiónico en partículas con nicotina.

Se han descrito previamente en la técnica varios procesos útiles para cargar material de resina de intercambio catiónico en partículas con nicotina y se puede utilizar cualquiera de ellos.

5 Ejemplos no limitantes de procesos para la carga de nicotina de material de resina de intercambio catiónico en partículas pueden, por ejemplo encontrarse en US 2014/0,230,833 A1, US 8,986,668 B2, US 8,741,935 B2, US 8,728,444 B2, US 8,728,443 B2, US 6,828,336 B2, US 6,586,449 B1.

10 El proceso de carga de nicotina implica típicamente el uso de agua como ayuda de procesamiento y opcionalmente también poliol orgánico además de nicotina y material de resina de intercambio catiónico en partículas. El exceso de agua se elimina de las partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina obtenidas por ejemplo por secado. La etapa de secado puede por ejemplo implican el secado al vacío utilizando una temperatura inferior a 100 grados C, como por ejemplo como máximo aproximadamente 80 grados C, o incluso más preferiblemente como máximo aproximadamente 60 grados C.

15 El método puede contener opcionalmente una etapa b) de reducir el tamaño de partícula de la primera población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina, por ejemplo por trituración, molienda u otros medios técnicos adecuados para la reducción del tamaño de partículas. El paso b) es particularmente útil si la primera población contiene una cantidad significativa de partículas que son más grandes que el umbral superior del rango de tamaño de partículas deseado (por ejemplo, más de 300 micrómetros).

Por tanto, en algunas realizaciones preferidas de la invención, el método comprende las etapas a), b) y c). Sin embargo, en otras realizaciones preferidas de la invención, el método comprende los pasos a) y c) pero no necesariamente el paso b).

20 En el paso c) la primera población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina, por ejemplo obtenido del paso a) o del paso b), se separa para obtener una fracción que tiene el tamaño de partícula deseado. La separación puede por ejemplo implicar tamizado, sedimentación en seco, centrifugación, separación ciclónica u otras técnicas de separación útiles.

25 Un aspecto adicional de la invención es pertinente a un método alternativo para producir un producto para administración de nicotina como se define en este documento, comprendiendo el método las etapas de:

- i) proporcionar una población de material de resina de intercambio catiónico en partículas que comprende al menos 90 % (p/p) de material de resina de intercambio catiónico en partículas que tiene un tamaño en el intervalo de 90-300 micrómetros, y
- ii) cargar las partículas de resina de intercambio catiónico con nicotina y opcionalmente también con un poliol orgánico.

30 En el método alternativo, el producto para administración de nicotina se obtiene cargando nicotina en una población de material de resina de intercambio catiónico en partículas que ya tiene la distribución de tamaño de partículas deseada.

Aún un aspecto de la invención es pertinente a una forma de dosificación oral que comprende una base de forma de dosificación y un producto para administración de nicotina como se define en el presente documento.

35 El producto para administración de nicotina está típicamente presente en forma seca cuando está presente en la forma de dosificación oral final y las partículas individuales de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina se mezclan típicamente con la base de la forma de dosificación y se distribuyen uniformemente por toda la forma de dosificación oral o al menos una porción de la forma de dosificación oral.

40 En algunas realizaciones preferidas de la invención, la forma de dosificación oral comprende una cantidad total del producto para administración de nicotina en el intervalo de 0.1 a 100 mg. Preferiblemente, la forma de dosificación oral comprende una cantidad total del producto para administración de nicotina en el intervalo de 1 a 60 mg. Incluso más preferiblemente, la forma de dosificación oral comprende una cantidad total del producto para administración de nicotina en el intervalo de 5 a 50 mg. Lo más preferiblemente, la forma de dosificación oral comprende una cantidad total del producto para administración de nicotina en el intervalo de 10-30 mg.

45 El producto para administración de nicotina es la única fuente de nicotina de la forma de dosificación oral que comprende nicotina cargada en partículas de resina de intercambio catiónico, sin embargo, la forma de dosificación oral puede contener otras fuentes de nicotina tales como por ejemplo nicotina de base libre o sales de nicotina.

50 En algunas realizaciones preferidas de la invención, la forma de dosificación oral comprende una cantidad total de nicotina en el intervalo de 0.1 a 10 mg. Preferiblemente, la forma de dosificación oral comprende una cantidad total de nicotina en el intervalo de 0.5 a 8 mg. Incluso más preferiblemente, la forma de dosificación oral comprende una cantidad total de nicotina en el intervalo de 1 a 7 mg. Lo más preferiblemente, la forma de dosificación oral comprende una cantidad total de nicotina en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 mg.

El peso de la forma de dosificación oral puede variar dependiendo de la aplicación específica, pero en algunas realizaciones preferidas de la invención, está en el intervalo de 0.1 a 10 g. Preferiblemente, el peso de la forma de

dosificación oral está en el intervalo de 0.2 a 4 g. Incluso más preferiblemente, el peso de la forma de dosificación oral está en el intervalo de aproximadamente 1 g a aproximadamente 2 g.

Alternativamente, el peso de la forma de dosificación oral puede estar en el intervalo de 0.1 a 1 g, preferiblemente en el intervalo de 0.2 a 0.4 g.

- 5 La forma de dosificación oral, por ejemplo una goma de mascar o una pastilla bucal, puede comprender además un sistema regulador de pH.

El sistema regulador de pH ayuda en la liberación y conversión de las sales de nicotina (nicotina ionizada) en una base libre de nicotina (nicotina no ionizada). El paso de activos a través de las membranas mucosas dentro de la boca al torrente sanguíneo y a los tejidos diana se debe principalmente a la difusión pasiva de la forma sindicalizada del activo.

- 10 Para que sea efectivo, el material regulador debe liberarse en cantidades suficientes con la liberación de nicotina para crear un entorno de pH básico o alcalino dentro de la boca, facilitando así la administración efectiva a los órganos diana. En consecuencia, la conversión de la nicotina en la goma de mascar en nicotina de base libre en la saliva de la boca es un paso importante para proporcionar a los fumadores niveles adecuados de nicotina en sangre para reducir el deseo. Los compuestos reguladores ayudan con esta conversión elevando el pH y facilitando así la absorción de nicotina.

- 15 Los sistemas reguladores de pH adecuados pueden comprender, por ejemplo, o incluso consistir esencialmente en, una sal de carbonato, una sal de bicarbonato, una sal de citrato, una sal de fosfato, una sal de hidrogenofosfato o una combinación de las mismas. Ejemplos específicos de reguladores de pH útiles para el sistema regulador de pH son carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, citrato de potasio y fosfato de dipotasio, o mezclas de los mismos.

- 20 En algunas realizaciones preferidas de la invención, es preferible que el sistema regulador de pH se elija para producir un pH en exceso de al menos aproximadamente 7.5 dentro de la boca, e incluso más deseablemente en exceso de aproximadamente 8.0, o incluso mayor que aproximadamente 8.5. Se prefiere particularmente un nivel de pH de al menos aproximadamente 9.0 dentro de la boca después de aproximadamente 10 minutos, más preferiblemente después de aproximadamente 5 minutos desde el inicio de la masticación. Aún más deseable es un pH de al menos aproximadamente 9.0 después de aproximadamente 3 minutos, y especialmente después de aproximadamente 1 minuto. Como se mencionó anteriormente, la presencia del sistema regulador no solo parece facilitar la absorción de nicotina dentro de la boca, sino que también parece facilitar la liberación de nicotina del sistema de administración de nicotina, en particular la nicotina Polacrilex, así como de las sales de nicotina. Al mismo tiempo, el sistema regulador puede optimizarse preferiblemente junto con los otros componentes para que no dé como resultado una liberación excesiva de nicotina dentro de la boca que abrumaría al usuario. Además, la cantidad y el tipo de materiales regulador no deben causar efectos secundarios organolépticos desagradables, como irritación, ardor, tos o asfixia, etc.

En algunas realizaciones preferidas de la invención, la dosificación oral comprende además uno o más edulcorantes a granel, edulcorantes de alta intensidad y/o aromas.

- 35 Los edulcorantes a granel incluyen componentes con y sin azúcar. Los edulcorantes de azúcar generalmente incluyen componentes que contienen sacáridos comúnmente conocidos en la técnica de la goma de mascar, que incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, dextrosa, maltosa, dextrina, azúcar invertido seco, fructosa, galactosa, isomaltulosa, sólidos de jarabe de maíz y similares, solos o en combinación.

- 40 El sorbitol se puede utilizar como edulcorante sin azúcar. Además, los edulcorantes sin azúcar pueden incluir, pero no se limitan a, otros alcoholes de azúcar como manitol, isomaltulosa hidrogenada (isomalt), xilitol, hidrolizados de almidón hidrogenado, maltitol, eritritol, lactitol y similares, solos o en combinación.

- 45 Ejemplos de edulcorantes de alta intensidad útiles son sucralosa, aspartamo, sales de acesulfamo, alitamo, sacarina y sus sales, ácido ciclámico y sus sales, glicirricina, dihidrochalconas, taumatina, monelina y similares, solos o en combinación. Con el fin de proporcionar una percepción más duradera del dulzor y del sabor, puede ser deseable encapsular o controlar de otro modo la liberación al menos de una parte del edulcorante artificial. Se pueden utilizar técnicas tales como granulación húmeda, granulación en cera, secado por pulverización, enfriamiento por pulverización, revestimiento en lecho fluido, coacervación y extensión de fibras para lograr las características de liberación deseadas.

Se pueden usar combinaciones de edulcorantes de azúcar y/o sin azúcar en la forma de dosificación oral.

- 50 La forma de dosificación oral se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en una goma de mascar, una pastilla bucal, una tableta masticable, una tableta que se desintegra por vía oral, una forma de dosificación endurecida y una película bucodispersable.

En algunas realizaciones preferidas de la invención, la forma de dosificación oral es una goma de mascar que comprende una base de goma.

En general, una composición de goma de mascar comprende típicamente una porción de masa soluble en agua, una porción de base de goma de mascar insoluble en agua y agentes saborizantes. La porción soluble en agua se disipa con una porción del agente saborizante durante un período de tiempo durante la masticación. La porción de base de goma se retiene en la boca durante todo el masticado.

- 5 La base de goma es la sustancia masticatoria de la goma de mascar, que imparte las características de masticación al producto final. La base de goma define típicamente el perfil de liberación de sabores y edulcorantes.

La porción insoluble de la goma puede contener típicamente cualquier combinación de elastómeros, polímeros de vinilo, plastificantes elastoméricos, ceras, suavizantes, cargas y otros ingredientes opcionales tales como colorantes y antioxidantes.

- 10 La composición de las formulaciones de base de goma puede variar sustancialmente dependiendo del producto particular por preparar y de las características masticatorias deseadas y otras características sensoriales del producto final. Sin embargo, los rangos típicos (% en peso de la base de goma) de los componentes de la base de goma anteriores son: 1 a 40 % de compuestos elastoméricos, 5 a 55 % de plastificantes elastoméricos, 0 a 40 % de ceras, 5 a 35 % de suavizantes, 0 a 50 % de rellenos y 0 a 5 % de ingredientes diversos como antioxidantes, colorantes, etc.

Los elastómeros proporcionan la naturaleza cohesiva y gomosa a la goma, que varía según la estructura química de este ingrediente y cómo se puede combinar con otros ingredientes. Los elastómeros adecuados para su uso en la goma base y la goma de la presente invención pueden incluir tipos naturales o sintéticos.

- 20 El elastómero puede ser cualquier polímero elastomérico insoluble en agua conocido en la técnica, e incluye los polímeros de goma utilizados para goma de mascar y chicle enumerados en Food and Drug Administration, CFR, Title 21, Section 172,615, como "Sustancias masticables de origen natural vegetal" y "Sustancias masticables, sintéticas". Los elastómeros naturales útiles incluyen caucho natural como látex ahumado o líquido y guayule, gomas naturales como jelutong, lechi caspi, perillo, sorva, massaranduba balata, massaranduba chocolate, níspero, rosidinha, chicle, gutapercha, gutta kataiu, niger gutta, tunu, chilte, chiquibul, gutta hang kang.

- 25 Los elastómeros sintéticos útiles incluyen elastómeros de alto peso molecular tales como copolímeros de butadienoestireno y copolímeros de isobutileno-isopreno, elastómeros de bajo peso molecular tales como polibuteno, polibutadieno y poliisobutileno, elastómeros poliméricos vinílicos tales como acetato de polivinilo, polietileno, elastómeros copolímeros de vinilo tales como acetato de vinilo/laurato de vinilo, acetato de vinilo/estearato de vinilo, etileno/acetato de vinilo, alcohol polivinílico o mezclas de los mismos.

- 30 Es por ejemplo común en la industria combinar en una base de goma un elastómero sintético que tiene un peso - molecular alto y un elastómero de peso molecular bajo. Actualmente, las combinaciones preferidas de elastómeros sintéticos incluyen, pero no se limitan a, poliisobutileno y estireno-butadieno, poliisobutileno y poliisopreno, poliisobutileno e isobutileno-isopreno copolímero (caucho butílico) y una combinación de poliisobutileno, copolímero de estireno-butadieno y copolímero de isobutileno isopreno, y todos los polímeros sintéticos individuales anteriores mezclados con copolímeros de acetato de polivinilo, acetato de vinilo y laurato de vinilo, respectivamente, y mezclas de los mismos.

- 35 La base de goma también puede comprender opcionalmente, o incluso consistir esencialmente en, polímeros biodegradables que hacen que la base de goma y la formulación de goma de mascar sean biodegradables. Dichos polímeros incluyen, pero no se limitan a, poliésteres, prolamina, zeína, gluten de maíz, gluten de trigo, gliadina, glutenina y cualquier combinación de los mismos.

El poliéster puede por ejemplo incluir poliéster obtenido por polimerización de ésteres cíclicos y poliéster obtenido a través de un proceso de condensación de ácidos di- o polifuncionales y alcoholes di- o polifuncionales. Las variaciones de tales polímeros pueden incluir poliésteres obtenidos mediante otros tipos y modificaciones adecuados de procesos de polimerización. Los poliésteres particularmente útiles incluyen ácido poliláctico y polilactida.

- 45 Si se desea una goma de mascar no pegajosa, copolímeros de metilviniléter y ácido maleico y derivados de los mismos, como Gantrez, y/o copolímeros de anhídrido maleico con injerto de poliisopreno (PIP-g-MA) con polietilenglicol (PEG) o cadenas laterales de metoxi-polietilenglicol (MPEG), tales como REV-7 proporcionada por Revolymer, pueden estar entre los polímeros a base de goma.

- 50 Los plastificantes elastoméricos hacen variar la firmeza de la base de la goma. Su especificidad en la rotura de la cadena intermolecular del elastómero (plastificación) junto con sus diferentes puntos de ablandamiento provocan diversos grados de firmeza y compatibilidad de la goma terminada cuando se usa en base. Esto puede ser importante cuando se desea proporcionar una mayor exposición de la cadena elastomérica a las cadenas alcalinas de las ceras.

- 55 Los plastificantes elastoméricos adecuados para su uso en la presente invención incluyen ésteres de colofonia natural a los que a menudo se hace referencia como gomas éster o resinas naturales. Tales plastificantes elastoméricos conocidos en la técnica son ésteres de colofonia de metilo, glicerol y pentaeritritol y colofonias modificadas, tales como colofonias hidrogenadas, dimerizadas y polimerizadas. Ejemplos son éster de glicerol de madera y colofonia de goma,

- éster de glicerol de colofonia de madera y goma parcialmente hidrogenada, éster de glicerol de madera polimerizada y colofonia de goma, éster de glicerol de madera parcialmente dimerizada y colofonia de goma, éster de glicerol de colofonia de aceite de resina, éster de pentaeritritol de madera y colofonia de goma, ésteres de pentaeritritol de madera y colofonia de goma parcial y totalmente hidrogenadas, ésteres metílicos de colofonia de madera y goma y ésteres metílicos de madera y colofonia de goma parcial y totalmente hidrogenados.
- 5
- Los plastificantes elastoméricos sintéticos, que también se denominan resinas sintéticas, incluyen acetato de polivinilo de bajo peso molecular (es decir, peso molecular por debajo de aproximadamente 25000 g/mol) y resinas terpénicas derivadas de alfa-pineno, beta-pineno y/o d-limoneno.
- 10
- La selección de suavizantes influye en la suavidad de la base. Los suavizantes modifican la textura, hacen que los componentes hidrófobos e hidrófilos de la base sean miscibles y pueden plastificar aún más los elastómeros sintéticos de la base de goma. Los emulsionantes que pertenecen al grupo de los suavizantes confieren a la base de goma propiedades aglutinantes que confieren a la base de goma una superficie lisa agradable y reducen sus propiedades adhesivas.
- 15
- Los suavizantes adecuados para su uso en la base de goma incluyen una o más ceras. La una o más ceras se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en ceras de parafina, ceras microcristalinas, ceras de polietileno, ceras naturales y combinaciones de las mismas. El suavizante puede contener alternativa o adicionalmente triglicéridos tales como por ejemplo triglicéridos de sebo y aceites vegetales no hidrogenados, parcialmente hidrogenados y totalmente hidrogenados, manteca de cacao y cacao en polvo desengrasado y una combinación de los mismos.
- 20
- Alternativa o adicionalmente, el suavizante puede contener uno o más emulsionantes. Ejemplos útiles de emulsionantes incluyen monoglicéridos, diglicéridos, mono y diglicéridos acetilados, mono y diglicéridos destilados, monoestearato de glicerol, monoestearato de propilenglicol, estearatos de Na, K, Mg y Ca, triacetato de glicerol, monoglicéridos de ácidos grasos (por ejemplo esteárico, ácidos palmítico, oleico y linoleico), ésteres de ácido láctico y ésteres de ácido acético de mono- y diglicéridos, ésteres de azúcar de ácidos grasos comestibles también denominados poliésteres de sacarosa, incluidos los descritos en el documento WO 00/25598, lecitina y lecitina hidroxilada. A menudo, el emulsionante contiene un nivel de triglicéridos de menos del 5 % en peso.
- 25
- Los rellenos utilizados en la base de goma modifican la textura de la base de goma y ayudan en el procesamiento. El tamaño de partícula del relleno tiene un efecto sobre la cohesión, densidad y características de procesamiento de la base de goma y su composición. Cuanto menor sea el tamaño de partícula, más densa y cohesiva será la base de goma final. Además, seleccionando cargas en función de su distribución de tamaño de partículas, la composición de la masa inicial se puede variar, permitiendo así la alteración de las características de composición de la masa inicial durante el procesamiento de la base de goma y, en última instancia, las características de masticación finales de las gomas hechas a partir de estas bases de goma.
- 30
- Los rellenos adecuados para su uso en la base de goma incluyen carbonato de magnesio, carbonato de calcio, piedra caliza molida y tipos de silicato, como silicato de magnesio y aluminio, caolín y arcilla, óxido de aluminio, óxido de silicio, talco, así como óxido de titanio, fosfato mono-, di- y tricálcico, sulfato de sodio, polímeros de celulosa o mezclas de los mismos.
- 35
- Los antioxidantes prolongan la vida útil y el almacenamiento de la goma base, la goma terminada o sus respectivos componentes, incluidas las grasas y los aceites saborizantes. Los antioxidantes adecuados para su uso en la goma base incluyen hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), beta carotenos, tocoferoles, acidulantes tales como vitamina C, galato de propilo, otros tipos sintéticos y naturales o mezclas de los mismos.
- 40
- Los saborizantes y colorantes imparten características o eliminan o enmascaran características no deseadas. Los colorantes pueden incluir típicamente lacas de tipo FD&C, extractos de plantas, extractos de frutas y vegetales y los saborizantes de dióxido de titanio pueden incluir típicamente cacao en polvo, aminoácidos modificados por calor y otros extractos vegetales.
- 45
- Las bases de goma se preparan típicamente agregando una cantidad de elastómero, elastómero plastificante y relleno, y en ocasiones un polímero de vinilo, a un mezclador de cuchillas sigma calentado (100 grados C-120 grados C) con una relación de velocidad delantera a trasera de aproximadamente 1.2:1 a aproximadamente 2:1, usándose típicamente la relación más alta para la base de goma que requiere una combinación más rigurosa de sus elastómeros.
- 50
- Las cantidades iniciales de ingredientes que comprenden la masa inicial se pueden determinar por la capacidad de trabajo del mezclador para lograr una consistencia adecuada y por el grado de combinación deseado para descomponer el elastómero y aumentar la ramificación de la cadena. Cuanto mayor sea el nivel de relleno al inicio o selección de un relleno que tenga una cierta distribución de tamaño de partícula, mayor será el grado de combinación y cizallamiento del elastómero, por lo tanto, bases de goma de menor viscosidad y, por lo tanto, base de goma final más suave y goma hecha de tal base de goma. Cuanto mayor sea el tiempo de preparación, el uso de ingredientes de base de goma de menor peso molecular o punto de ablandamiento, menor será la viscosidad y firmeza de la base de goma final.
- 55

La composición generalmente comienza a ser efectiva una vez que los ingredientes se han agrupado. Entre 15 y 90 minutos puede ser la duración del tiempo de formación de la composición.

5 Preferiblemente, el tiempo de preparación es de 20 minutos a aproximadamente 60 minutos. La cantidad de plastificante elastomérico agregado depende del nivel de elastómero y relleno presente. Si se agrega demasiado plastificante elastomérico, la masa inicial se vuelve demasiado plastificada y no homogénea.

10 Después de que los ingredientes iniciales se hayan amasado de manera homogénea y se hayan combinado durante el tiempo deseado, se agrega el resto de los ingredientes de la base de goma de manera secuencial hasta que se obtiene una masa fundida completamente homogénea. Normalmente, cualquier resto de elastómero, plastificante de elastómero, polímero de vinilo y relleno se añaden dentro de los 60 minutos posteriores al tiempo de preparación inicial. El relleno y el plastificante elastomérico normalmente se pesarán individualmente y se añadirán en porciones durante este tiempo. Las ceras y suavizantes opcionales se añaden típicamente después de los elastómeros y plastificantes de elastómeros y durante los siguientes 60 minutos. Luego, se permite que la masa se vuelva homogénea antes de verterla.

15 Los tiempos de procesamiento típicos de la base de goma pueden variar de aproximadamente una a aproximadamente tres horas, preferiblemente de aproximadamente 1 1/2 a 2 1/2 horas, dependiendo de la formulación. La temperatura final de la masa cuando se descarga puede estar entre 70°C y 130°C y preferiblemente entre 100°C y 120°C. La masa fundida completa se vacía del mezclador en recipientes recubiertos o revestidos, extrudida o moldeada en cualquier forma deseable y se deja enfriar y solidificar.

20 Los expertos en la técnica reconocerán que pueden seguirse muchas variaciones del procedimiento descrito anteriormente.

La porción soluble en agua de la goma de mascar puede comprender ingredientes de la goma de mascar tales como suavizantes, edulcorantes, edulcorantes de alta intensidad, agentes saborizantes, acidulantes, cargas, antioxidantes y otros componentes que proporcionan los atributos deseados.

25 La base de goma comprende típicamente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, preferiblemente de aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 % en peso de la goma de mascar. Los suavizantes comprenden típicamente de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 25 % en peso de la goma de mascar. Los agentes de carga generalmente comprenden de aproximadamente 5 % a aproximadamente 90 %, preferiblemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % en peso de la goma de mascar. Los edulcorantes de alta intensidad en la goma típicamente pueden variar de aproximadamente 0.01 a 1.0 por ciento en peso. Los agentes saborizantes pueden estar presentes en la goma de mascar en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30 por ciento en peso de la goma de mascar.

La goma de mascar (sin recubrir) puede comprender por ejemplo:

20-80 % (p/p) de base de goma,

5-30 % (p/p) de relleno,

35 0.2-5 % del producto para administración de nicotina,

Sistema regulador de pH 1-10 %,

5-50 % de edulcorante a granel,

0-1 % de edulcorante de alta intensidad y

0.1-5 % de sabor.

40 La goma de mascar puede ser por ejemplo una goma de mascar convencional en la cual los ingredientes solubles en agua se amasan con una base de goma para formar una masa de goma de mascar similar a una masa que se moldea en trozos de goma de mascar individuales usando por ejemplo equipo de extrusión, laminado y/o rayado bien conocido por los expertos en la técnica.

45 En otras realizaciones preferidas de la invención, la goma de mascar es una goma de mascar comprimida que comprende al menos un módulo comprimido. Ejemplos útiles de goma de mascar comprimida son por ejemplo encontrados en los documentos US 2008/0286340 A1, WO 2004068965, WO 2009/143,841 A1 y WO 2009/080,022 A1.

50 El producto para administración de nicotina puede, por ejemplo, mezclarse con la base de goma, por ejemplo amasando, y preferiblemente se distribuye uniformemente en la base de goma junto con los otros ingredientes de la goma de mascar.

Alternativa o adicionalmente, si la forma de dosificación oral es una goma de mascar comprimida, al menos parte del producto para administración de nicotina puede comprimirse junto con partículas que contienen una base de goma.

En algunas realizaciones preferidas de la invención, la forma de dosificación oral es una pastilla bucal.

5 Las pastillas bucales son preparaciones sólidas que están destinadas a disolverse o desintegrarse lentamente en la boca. Por lo general, contienen uno o más medicamentos, generalmente en una base aromatizada y endulzada. Pueden por ejemplo prepararse mediante moldeo (por ejemplo, usando una base de gelatina y/o sacarosa fundida o sorbitol) o por compresión de comprimidos a base de azúcar o poliol.

Ejemplos útiles de se encuentran por ejemplo en WO2009/134,947 A1.

10 En algunas realizaciones preferidas de la invención, la pastilla bucal comprende la base de la pastilla bucal y el producto para administración de nicotina de la presente invención.

La base para pastillas bucales adecuada para pastillas bucales comprimidas normalmente contiene:

un agente de carga,

un sistema regulador de pH,

un modificador de disolución,

15 un agente antiadherente, y

opcionalmente aromas y/o edulcorantes.

En algunas realizaciones preferidas de la invención, la pastilla bucal comprende por tanto

- el producto para administración de nicotina como se define en este documento,
- un agente de carga,
- 20 - un sistema regulador de pH como se define en el presente documento,
- un modificador de disolución,
- un agente antiadherente y
- opcionalmente aromas y/o edulcorantes.

La pastilla bucal puede por ejemplo comprender:

- 25 - 0.1-5 % (p/p) del producto para administración de nicotina como se define en este documento,
- 50-90 % (p/p) de agente de carga,
- Sistema regulador de pH 0.5-10 % (p/p) como se define en el presente documento,
- 2-15 % (p/p) de modificador de disolución,
- 0.1-5 % de agente antiadherente y
- 30 - 0.1-5 % de sabores y/o edulcorantes de alta intensidad.

Los agentes de carga adecuados incluyen, pero no se limitan a, maltitol, maltosa, fructosa, glucosa, trehalosa, sorbitol, sacarosa, manitol, xilitol, isomalt, dextrosa, maltodextrina, dextratos, dextrina, eritritol, lactitol, polidextrosa y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el relleno es manitol. En algunas realizaciones, el manitol está presente desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 300 mg por pastilla bucal, en otra forma de realización desde aproximadamente 150 mg hasta aproximadamente 200 mg por pastilla bucal.

Los modificadores de disolución adecuados para su uso en la presente invención incluyen, entre otros, goma arábica, agar, ácido algínico o una sal del mismo, carbómero, carboximetilcelulosa, carragenano, celulosa, quitosano, copovidona, ciclodextrinas, etilcelulosa, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, inulina, metilcelulosa, pectina, policarbofilo o una sal de los mismos, polietilenglicol, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, pululano, almidón, tragacanto, trehalosa, goma xantana y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, los modificadores de disolución incluidos dentro de las formulaciones de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en ácido algínico o una sal del mismo, policarbofilo o una sal del mismo, goma xantana y mezclas de los mismos.

También se pueden incluir excipientes opcionales adicionales en las formulaciones de la presente invención, tales como coadyuvantes de procesamiento y estabilización. Los auxiliares de procesamiento y estabilización incluyen, pero no se limitan a, agentes quelantes, antioxidantes o conservantes, agentes antiadherentes, o colorantes. Los antioxidantes/conservantes adecuados para su uso en la presente invención pueden incluir benzoato de sodio, butilhidroxitolueno y tocoferol y sus sales. Los agentes antiadherentes adecuados para su uso aquí incluyen, pero no se limitan a, talco, almidón de maíz, ácido esteárico, estearato de calcio, polietilenglicol, dióxido de silicio coloidal, estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, aceites vegetales y minerales y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el agente antiadherente es estearato de magnesio.

Los colorantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen cualquier pigmento, colorante, laca o colorante alimentario natural que sea adecuado para aplicaciones alimentarias y farmacológicas, por ejemplo tintes y lacas FD&C.

5 Las formas de dosificación tales como un comprimido masticable, un comprimido que se desintegra por vía oral, una forma de dosificación endurecida y una película bucodispersable son bien conocidas en la técnica.

Ejemplos útiles pero no limitantes de comprimidos masticables, comprimidos que se desintegran por vía oral, forma de dosificación de caramelo duro y películas bucodispersables se encuentran por ejemplo en US 20080286340 A1.

10 En algunas realizaciones preferidas de la invención, la forma de dosificación oral, por ejemplo una goma de mascar o una pastilla bucal, tiene un recubrimiento. La forma de dosificación oral puede por ejemplo ser una goma de mascar recubierta.

Aun un aspecto de la invención es pertinente a un método para producir una forma de dosificación oral como se define en este documento, comprendiendo el método:

15 1) proporcionar un producto para administración de nicotina como se define en este documento,
2) proporcionar una forma de dosificación base y, opcionalmente, otros ingredientes
3) combinar el producto para administración de nicotina, la forma de dosificación base y opcionalmente otros ingredientes para preparar la forma de dosificación oral.

En algunas realizaciones preferidas de la invención, el método es un método para producir una goma de mascar o una pastilla bucal.

Más arriba se pueden encontrar detalles adicionales sobre la producción de goma de mascar o pastillas bucales.

20 Una realización adicional de la invención es pertinente al uso de un producto para administración de nicotina como se define en el presente documento para aumentar la estabilidad a largo plazo de la nicotina en una forma de dosificación oral que contiene nicotina. El producto para administración de nicotina se usa como ingrediente en la producción de la forma de dosificación oral y por ejemplo como principal, y opcionalmente, incluso como la única fuente de nicotina de la forma de dosificación oral.

25 El aumento de la estabilidad a largo plazo de la nicotina mencionado anteriormente se debe preferiblemente a la degradación oxidativa reducida de la nicotina en la forma de dosificación oral durante el almacenamiento. La degradación oxidativa puede, por ejemplo, implicar la degradación de la nicotina a cis- y trans-nicotina-1-óxido. El aumento de la estabilidad a largo plazo se obtiene preferiblemente sin un retraso adicional de la liberación de nicotina desde la forma de dosificación durante la administración de las formas de dosificación.

30 Otro aspecto de la invención es pertinente al producto para administración de nicotina definido en este documento para su uso como medicamento.

Aun un aspecto de la invención es pertinente a la forma de dosificación oral definida en este documento para su uso como medicamento.

35 Un aspecto adicional de la invención es pertinente al producto para administración de nicotina definido en este documento para su uso en terapia de reemplazo de nicotina y/o para el tratamiento o prevención del síndrome de abstinencia de fumar.

Un aspecto adicional de la invención es pertinente a la forma de dosificación oral definida en el presente documento para su uso en la terapia de sustitución de la nicotina y/o para el tratamiento o la prevención del síndrome de abstinencia de fumar.

40 Ejemplos

Los siguientes Ejemplos ilustran el método de la presente invención y el producto para administración de nicotina resultante de dicho método. Estos Ejemplos no deben considerarse como limitantes de la invención en ningún sentido.

Ejemplo 1- Determinación de la distribución del tamaño de partículas mediante análisis por tamiz

45 Este ejemplo describe cómo determinar la distribución del tamaño de partícula de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina o un material de resina de intercambio catiónico en partículas por medio de análisis de tamices.

Materiales:

Torre de tamizado (Vibratory Sieve Shaker AS 200 control, Retch GmbH, Alemania) Tamiz de 90 micrómetros, tamiz de 125 micrómetros, tamiz de 200 micrómetros, tamiz de 250 micrómetros y tamiz de 300 micrómetros

50 Procedimiento:

- a) Se toma una muestra representativa del producto para administración de nicotina que se va a analizar y el contenido de agua del producto para administración de nicotina se ajusta al 2 % (p/p) si es necesario.
- b) Aproximadamente 60 g de la muestra (se registra el peso exacto) con un contenido de agua del 5 % se someten a análisis por tamizado utilizando la torre de tamizado. La torre de tamizado está configurada para funcionar con una amplitud vertical de 1.5 mm y una frecuencia de 50 Hz hasta que se complete la separación (normalmente, aproximadamente 15 minutos).
- c) Se mide el peso de la fracción de muestra en cada tamiz y se calculan los porcentajes en peso de las fracciones de tamaño de partícula correspondientes.

10 Ejemplo 2- Preparación de muestras de Nicotina Polacrilex (NPR) con diferentes distribuciones de tamaño de partícula (PSD)

Se seleccionaron para la prueba 500 g de un lote estándar de NPR (CAS 96055-45-7) con un carga de aproximadamente 15 % de nicotina "Nicotina Polacrilex, 15 %, USP" obtenida de Cambrex Corporation, Estados Unidos.

- 15 Aproximadamente 415 g de la muestra de NPR con un contenido de agua del 2.0 % se fraccionaron mediante tamizado utilizando el dispositivo de tamizado Retsch del Ejemplo 1 con un conjunto de tamices que tenían los siguientes tamaños de poro: 250 micrómetros, 200 micrómetros, 125 micrómetros y 90 micrómetros y a una amplitud de 1.5 mm durante 15 minutos para obtener tres fracciones de tamaño de partícula (NPR 2, NPR3 y NPR 4) además de la muestra NPR original (NPR 1). Las fracciones de tamaño de partícula NPR 1 y NPR 2 son ejemplos de referencia. Las distribuciones de tamaño de partícula de las cuatro muestras de NPR se muestran a continuación:

Tabla 1 Distribución del tamaño de partícula de cuatro muestras de polacrilex de nicotina (NPR 1, NPR 2, NPR 3 y NPR 4).

Tamaño de partícula (µm)	Distribución del tamaño de partículas (% en peso)			
	NPR 1 (muestra original)	NPR 2 (partículas finas)	NPR 3 (partículas medianas)	NPR 4 (partículas gruesas)
0-90	53.2	100.0	0.0	0.0
90-125	39.2	0.0	100.0	0.0
125-200	6.9	0.0	0.0	90.8
200-250	0.7	0.0	0.0	9.2
> 250	0.0	0.0	0.0	0.0

Ejemplo 3 - Preparación de la base de goma

- 25 Se preparó una base de goma usando los ingredientes de la Tabla 2.

Tabla 2 Ingredientes de la base de goma utilizada para la preparación de la goma de mascar.

Ingredientes	% por peso
Elastómero	10
Resina natural	28
Resina sintética	22
Grasa/cera/emulsionantes	23
Rellenos	17

- 30 El elastómero y el relleno se añadieron a un mezclador provisto de medios de mezcla, por ejemplo brazos en forma de Z colocados horizontalmente. El mezclador se había precalentado durante 15 minutos a una temperatura de aproximadamente 120°C. La goma se cortó y trituró con acción mecánica en el mezclador.

Se añadió lentamente resina al elastómero y al relleno hasta que la mezcla se volvió homogénea. A continuación, se añadió la resina restante al hervidor y se mezcló durante 10-20 minutos. Los ingredientes suavizantes se agregaron y se mezclaron durante 20-40 minutos hasta que toda la mezcla se volvió homogénea.

5 A continuación, la mezcla se descargó en el recipiente y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente desde la temperatura de descarga de aproximadamente 120°C.

Ejemplo 4 - Preparación de goma de mascar que contiene nicotina

La goma de mascar se preparó usando las muestras de NPR en el Ejemplo 2 y la base de goma en el Ejemplo 3. La goma de mascar se preparó de acuerdo con un procedimiento de mezclado mecánico convencional como se describe en la Tabla 3.

10 Tabla 3. Ingredientes de las gomas de mascar CG1-CG8.

Ingredientes	CG1	CG2	CG3	CG4	CG5	CG6	CG7	CG8
Base de goma (ejemplo 3)	57.4 %	57.4 %	57.4 %	57.4 %	54 %	54 %	54 %	54 %
Relleno de carbonato de calcio	14.6 %	14.6 %	14.6 %	14.6 %	12 %	12 %	12 %	12 %
Nicotina Polacrilex (del Ejemplo 2):								
NPR 1	1.3 %				1.3 %			
NPR 2		1.3 %				1.3 %		
NPR 3			1.3 %				1.3 %	
NPR 4				1.3 %				1.3 %
Hidrogeno carbonato de sodio	1.0 %	1.0 %	1.0 %	1.0 %	1.0 %	1.0 %	1.0 %	1.0 %
Carbonato de sodio	2.0 %	2.0 %	2.0 %	2.0 %	2.0 %	2.0 %	2.0 %	2.0 %
Edulcorante de sorbitol a granel	21.4 %	21.4 %	21.4 %	21.4 %	26.3 %	26.3 %	26.3 %	26.3 %
Edulcorante de alta intensidad	0.3 %	0.3 %	0.3 %	0.3 %	0.4 %	0.4 %	0.4 %	0.4 %
Sabor	2.0 %	2.0 %	2.0 %	2.0 %	3.0 %	3.0 %	3.0 %	3.0 %

La base de goma y el relleno se mezclaron por lotes en un mezclador provisto de medios de mezcla, por ejemplo brazos en forma de Z colocados horizontalmente. El mezclador se había precalentado a una temperatura de hasta aproximadamente 50°C.

15 Cuando el contenido fue homogéneo, los otros ingredientes se agregaron de acuerdo con una programación específica. La nicotina formulada como NPR se agregó en la primera mitad del proceso de mezcla.

Finalmente, después de mezclar, se formaron trozos de goma de mascar mediante extrusión, laminado y rayado. Cada pieza de goma de mascar contiene 2 mg de nicotina.

20 Alternativamente, la etapa de mezcla se puede realizar de forma continua en un proceso con extrusora convencional, reemplazando parcial o totalmente la mezcla que implica el mezclador de cuchillas en Z.

Las muestras de goma de mascar proporcionan dos series de gomas de mascar (CG1-CG4 y CG5-CG8) en las que la composición se fija en cada serie excepto por la distribución del tamaño de partícula del NPR utilizado.

Las gomas de mascar CG1, CG2, CG5 y CG6 son ejemplos de referencia.

Ejemplo 5 - Preparación de una pastilla bucal que contiene nicotina

25 Se prepararon pastillas bucales que contenían nicotina mezclando las muestras de NPR obtenidas del Ejemplo 2 con otros excipientes seguido de compresión directa para producir las composiciones descritas en la Tabla 4.

Tabla 4. Composición de cuatro muestras de pastillas bucales diferentes (LOZ1-LOZ4).

	LOZ1	LOZ2	LOZ3	LOZ4
Ingredientes	mg	mg	mg	mg

Manitol	1025.34	1025.34	1025.34	1025.34
Bicarbonato de potasio	2.8	2.8	2.8	2.8
Carbonato de sodio	22.75	22.75	22.75	22.75
Alginato de sodio	63.70	63.70	63.70	63.70
Policarbofilo de calcio	31,73	31,73	31,73	31,73
Goma xantana	12.25	12.25	12.25	12.25
Nicotina Polacrilex (ej. 1)				
NPR 1	22.22			
NPR 2		22.22		
NPR 3			22.22	
NPR 4				22.22
Estearato de magnesio	12.00	12.00	12.00	12.00
Edulcorante de alta intensidad	6.00	6.00	6.00	6.00
Sabor	1.20	1.20	1.20	1.20
Pastilla bucal total	1200.00	1200.00	1200.00	1200.00

Las pastillas bucales se prepararon mezclando los ingredientes enumerados en la tabla y comprimiendo la mezcla de polvo combinada para obtener pastillas bucales con un peso total de 1200 mg.

Las pastillas bucales LOZ1 y LOZ2 son ejemplos de referencia.

5 Ejemplo 6 - Evaluación de la liberación de nicotina de CG1-CG8

La liberación de nicotina de las muestras de goma de mascar del Ejemplo 4 se determinó in vitro. Las mediciones se llevaron a cabo según el procedimiento establecido en la Ph. Eur. 6th ed. 2.9.25, en un regulador de fosfato con pH = 7.4, una velocidad de masticación de 60 por minuto, y con la temperatura del medio a 37°C.

- 10 Se masticó una pieza de goma de mascar durante intervalos de tiempo especificados de 0, 5, 10, 20 y 30 minutos. Luego, se analizó el contenido de nicotina de la goma de mascar antes y después de la masticación de acuerdo con técnicas de HPLC estándar. Para cada muestra de goma de mascar, el análisis se repitió 6 veces, y el resultado promedio se reportó como el porcentaje de nicotina liberada en comparación con el contenido de nicotina de la muestra antes de masticar (véase Tabla 5).

Tabla 5. Resultados de los experimentos de liberación in vitro.

	Liberación in vitro, %			
	5 minutos	10 minutos	20 minutos	30 minutos
CG1	11	35	62	76
CG2	13	34	61	75
CG3	10	34	62	76
CG4	10	38	66	79
CG5	10	32	59	75
CG6	12	33	61	75
CG7	9	35	61	75
CG8	9	32	63	76

Se observa que la variación en la liberación de nicotina en cada momento y entre conjuntos de muestras comparables (es decir, CG1-CG4 y CG5-CG8 respectivamente) es muy limitada y está dentro de la incertidumbre del método de análisis aplicado.

5 Por tanto, se concluye que la variación en el tamaño de partícula de NPR no influye sistemáticamente en la liberación de nicotina desde la goma de mascar.

Ejemplo 7 - Evaluación de la estabilidad de la nicotina en condiciones aceleradas para CG1-CG8.

Las muestras de goma de mascar del Ejemplo 4 se empaquetaron en envases blíster estándar y se almacenaron en una cámara climática en condiciones controladas de 40°C/ 5 % de HR (humedad relativa).

10 Luego, en puntos de tiempo predefinidos, los blísteres de cada muestra se sacaron de la cámara climática y se analizaron por HPLC en busca de productos de degradación de nicotina. La nicotina se degrada principalmente a cis- y trans-nicotina-1-óxido, y se encontraron los perfiles de degradación (reportados como un porcentaje que denota la suma de cis- y trans-nicotina-1-óxido en relación con el contenido inicial de nicotina) descritos en la Tabla 6:

15 Tabla 6 Perfiles de degradación de nicotina para 8 muestras de goma de mascar almacenadas en condiciones aceleradas. Los resultados por debajo del límite de cuantificación del análisis (es decir, sin degradación detectable) se denominan ^{BPQL}.

CG no.	Muestra de NPR	Suma de cis- y trans-nicotina-1-óxido, % del contenido inicial de nicotina			
		0 meses	1 mes	3 meses	6 meses
CG1	NPR 1 (ref)	BPQL	0.1	1.4	3.5
CG2	NPR 2 (fino)	BPQL	0.2	1.9	5.0
CG3	NPR 3 (medio)	BPQL	0.1	0.8	2.3
CG4	NPR 4 (grueso)	BPQL	BPQL	0.4	1.2
CG5	NPR 1 (ref)	BPQL	0.3	1.8	4.9
CG6	NPR 2 (fino)	BPQL	0.4	2.5	6.3
CG7	NPR 3 (medio)	BPQL	0.2	1.2	3.7
CG8	NPR 4 (grueso)	BPQL	BPQL	0.5	1.8

Sorprendentemente, los resultados dentro de cada serie de goma de mascar con formulaciones idénticas excepto para la NPR muestran que cuanto más gruesas son las partículas NPR, menos pronunciada es la degradación de la nicotina comparando CG2-CG4 y CG6-CG8, respectivamente.

20 Los resultados para las muestras de referencia CG1 y CG5 que contienen NPR sin tamizar son consistentes con el efecto observado del tamaño de partícula de NPR sobre la degradación de la nicotina ya que NPR sin tamizar comprende principalmente partículas de tamaño 0-90 µm pero también algunas partículas más gruesas.

Ejemplo 8 - Evaluación de la estabilidad de la nicotina de CG5-CG8 en condiciones en tiempo real

25 Las muestras de goma de mascar CG5-CG8 del Ejemplo 4 se empacaron en paquetes blíster estándar y se almacenaron en una cámara climática en condiciones controladas de 25°C/60% de HR (humedad relativa).

Luego, en puntos de tiempo predefinidos, los blísteres de cada muestra se sacaron de la cámara climática y se analizaron por HPLC en busca de productos de degradación de nicotina. La nicotina se degrada principalmente a cis- y trans-nicotina-1-óxido, y se encontraron los perfiles de degradación (reportados como un porcentaje que denota la suma de cis- y trans-nicotina-1-óxido en relación con el contenido inicial de nicotina) descritos en la Tabla 6.

30 Tabla 7. Perfiles de degradación de nicotina para 4 muestras de goma de mascar almacenadas en condiciones aceleradas. Los resultados por debajo del límite de cuantificación del análisis (es decir, sin degradación detectable) se denominan BPQL.

CG no.	Muestra de NPR	Suma de cis- y trans-nicotina-1-óxido, % del contenido inicial de nicotina		
		0 meses	6 meses	12 meses
CG5	NPR 1 (árbitro)	BPQL	BPQL	0.2

CG6	NPR 2 (fino)	BPQL	0.1	0.4
CG7	NPR 3 (medio)	BPQL	BPQL	0.1
CG8	NPR 4 (grueso)	BPQL	BPQL	BPQL

Sorprendentemente, pero en consistencia con el Ejemplo 7, los resultados demuestran que las partículas de NPR más gruesas proporcionan menos degradación de nicotina (por ejemplo, observada comparando las cantidades de productos de degradación para CG6-CG8 después de 12 meses).

- 5 Este descubrimiento abre la puerta a nuevos tipos de productos de administración de nicotina en los que la distribución del tamaño de partícula de las partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina está diseñada para proporcionar la estabilidad óptima del producto.

REIVINDICACIONES

1. Un producto para administración de nicotina que comprende una población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina, dicha población comprende al menos 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 90-300 micrómetros.
- 5 2. El producto para administración de nicotina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la población comprende al menos 10 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el intervalo de 125-300 micrómetros, tales como al menos 90 % (p/p) de partículas que tienen un tamaño en el rango de 125-300 micrómetros.
3. El producto para administración de nicotina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene una relación en peso de resina de intercambio catiónico a nicotina de 1:1 a 10:1, preferiblemente de 2:1 a 6:1, y lo más preferido 4:1-5:1.
- 10 4. El producto para administración de nicotina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene un contenido de agua de como máximo el 10 % (p/p).
5. El producto para administración de nicotina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un poliol orgánico, tal como glicerol.
- 15 6. El producto para administración de nicotina de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende una relación en peso entre poliol orgánico y resina en el rango de 1:0.8 a 1:30, preferiblemente de 1:1 a 1:10, lo más preferiblemente de 1:2 a 1:6, como por ejemplo aproximadamente 1:4.
7. El producto para administración de nicotina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la resina de intercambio catiónico comprende una o más resinas seleccionadas del grupo que consiste en:
 - 20 (i) un tipo de resina metacrílica, débilmente ácida que contiene grupos funcionales carboxílicos,
 - (ii) un copolímero de ácido metacrílico y divinilbenceno, conteniendo dicho copolímero grupos funcionales carboxílicos,
 - (iii) un tipo de resina de poliestireno, fuertemente ácida, que contiene grupos funcionales sulfónicos,
 - (iv) un tipo intermedio de resina de poliestireno ácida, que contiene grupos funcionales fosfónicos, y
 - (v) una combinación de los mismos.
- 25 8. El producto para administración de nicotina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el producto para administración de nicotina es un polvo seco.
9. Un método para producir un producto para administración de nicotina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, comprendiendo el método los pasos de:
 - a) proporcionar una primera población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina,
 - 30 b) opcionalmente reducir el tamaño de una o más de las partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina,
 - c) separar una segunda población de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina de la primera población, comprendiendo dicha segunda población al menos 50 % (p/p) de partículas de resina de intercambio catiónico cargadas con nicotina que tienen un tamaño en el rango de 90-300 micrómetros, proporcionando así el
 - 35 producto para administración de nicotina.
10. Una forma de dosificación oral que comprende una forma de dosificación base y un producto para administración de nicotina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
11. La forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende una cantidad total del producto para administración de nicotina en el intervalo de 0.1 a 100 mg, tal como 0.1 a 10 mg.
- 40 12. La forma de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en donde la forma de dosificación oral se selecciona del grupo que consiste en una goma de mascar, una pastilla bucal, una tableta masticable, una tableta que se desintegra por vía oral, una forma de dosificación endurecida, una película bucodispersable.
- 45 13. La forma de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en donde la forma de dosificación oral es una goma de mascar que comprende una base de goma.
14. Un método para producir una forma de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, comprendiendo el método:

- 1) proporcionar un producto para administración de nicotina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8,
- 2) proporcionar una base de forma de dosificación y, opcionalmente, otros ingredientes
- 3) combinar el producto para administración de nicotina, la base de forma de dosificación y opcionalmente otros ingredientes para preparar la forma de dosificación oral.

5 15. El producto para administración de nicotina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o la forma de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13 para su uso como medicamento.

16. El producto para administración de nicotina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o la forma de dosificación oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13 para su uso en terapia de reemplazo de nicotina y/o para el tratamiento o prevención del síndrome de abstinencia de fumar.

10

Fig. 1

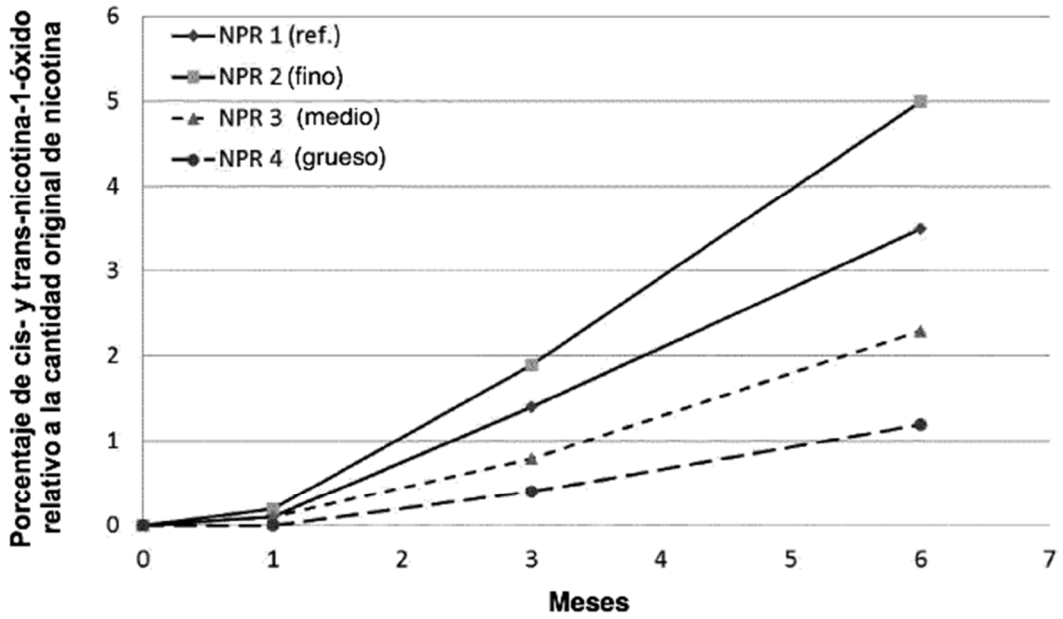


Fig. 2

