

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 302**

51 Int. Cl.:

**A24B 13/00** (2006.01)

**A24B 15/16** (2010.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2022** **PCT/EP2022/056762**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2023** **WO23174523**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2022** **E 22715985 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2024** **EP 4322772**

54 Título: **Uso de un agente de control de la liberación en una composición de nicotina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**02.04.2025**

73 Titular/es:

**HABIT FACTORY IN SWEDEN AB (100.00%)**  
**Segersbyvägen 4**  
**145 63 Norsborg, SE**

72 Inventor/es:

**ABRAHAMIAN, ARA y**  
**NOURI, VAHID**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 3 010 302 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

Uso de un agente de control de la liberación en una composición de nicotina

La presente invención se refiere al uso de agar agar como agente de control de la liberación en composiciones de nicotina sin tabaco o con bajo contenido en tabaco. Las composiciones son preferentemente para consumo humano, como las que pueden administrarse por vía oral mediante la colocación de una bolsita permeable rellena de las composiciones en la boca de un usuario.

Las bolsitas sin tabaco o con bajo contenido en tabaco cargadas de nicotina son productos de sustitución que pueden ayudar a aliviar las ansias asociadas con fumar cigarrillos, puros u otros productos de suministro de nicotina. Al fumar cigarrillos o utilizar sistemas de suministro de nicotina basados en la inhalación, es decir, el llamado vapeo, el vapor de nicotina se absorbe rápidamente a través de los pulmones hacia el torrente sanguíneo, alcanzando el cerebro a los diez segundos de la inhalación. Este último produce una sensación de satisfacción casi instantánea, que dura también algún tiempo después de fumar/inhalar.

Las bolsitas sin tabaco o con bajo contenido en tabaco cargadas de nicotina están pensadas para su uso en la boca colocando la bolsita debajo del labio, permitiendo así la liberación y absorción de nicotina a través de la mucosa oral. Las bolsitas suelen estar compuestas por un material de membrana permeable a la saliva y contienen materiales de relleno en partículas, nicotina o derivados de la nicotina y otros ingredientes, tales como aromatizantes. Los materiales en partículas pueden comprender, entre otros, polisacáridos o materiales celulósicos.

La nicotina es un alcaloide que tradicionalmente se obtenía de las hojas de tabaco, pero que ahora también puede suministrarse en forma totalmente sintética. Está disponible tanto en forma nicotina en base libre como en forma de diferentes sales de nicotina que se producen a partir de la interacción entre la nicotina y un ácido. Las sales de nicotina más habituales son las sales cloruro, sulfato, benzoato y tartrato.

El suministro de bolsitas sin tabaco o con bajo contenido en tabaco en las que la nicotina se suministra en forma de sal en una formulación en polvo es conocido. El suministro de sales de nicotina en tales formulaciones se utiliza en parte debido al alto grado de estabilidad del sistema frente a la degradación química y/o la evaporación.

Con el fin de proporcionar la salida de la nicotina en base libre desde las formulaciones que contienen sales de nicotina, las formulaciones contienen cantidades significativas de sales tamponantes para aumentar la alcalinidad de la formulación. El aumento de la alcalinidad desplaza la constante de disociación de la nicotina, de tal manera que la forma de base libre se prepara en solución (tal como en la boca del usuario) a partir de la forma iónica de la nicotina en las sales. La nicotina en base libre sin carga presenta una mayor permeabilidad a través de la mucosa oral hacia el torrente sanguíneo en comparación con su forma iónica, lo que es fundamental para el consumo.

En concreto, el pH de las bolsitas sin tabaco cargadas de nicotina suele oscilar entre 6,9 y 10,1, lo que se traduce en niveles de nicotina en base libre no disociada entre el 7,7 y el 99,2 %, respectivamente (Stanfil *et al.*, Nicotine & Tobacco Research, 2021, 1590-1596).

De ello se deduce que las formulaciones de sales de nicotina tienden a presentar un bajo contenido de humedad, es decir, inferior al 10 % en peso (tal como del 1-8 % en peso). Esto se debe a que un mayor contenido de humedad estimularía la formación de la nicotina en base libre *in situ*, lo que, a su vez, reduciría la estabilidad del producto porque la nicotina en base libre es volátil y lábil a la degradación oxidativa. Cuando la nicotina se oxida, produce una coloración amarillo-marrón que a menudo resulta poco atractiva para los consumidores y también produce un sabor desagradable. De hecho, algunas fórmulas incluyen grandes cantidades de edulcorante (como el maltitol) para estimular la salivación. Sin embargo, la sobreproducción de saliva tiende a provocar que los consumidores escupan o trague, lo que afecta a la absorción de nicotina. Además, la degradación del producto es indicativa de reactividad en el sistema, lo que puede dar lugar a la presencia de compuestos no deseados (y potencialmente tóxicos).

Estos requisitos plantean problemas al usuario. Las formulaciones con bajo contenido de humedad pueden resultar duras y desagradables al tacto, mientras que una alcalinidad elevada (especialmente un pH superior a 9) puede irritar las encías del usuario. Por el contrario, los productos de nicotina húmedos muestran una mayor palatabilidad, es decir, una sensación en boca suave y agradable, cuando se utilizan en la boca.

Se han suministrado bolsitas cargadas de nicotina que contienen productos de nicotina en base libre con niveles de humedad superiores al 35 % en peso. Sin embargo, las formulaciones de este tipo requieren una estabilización que actúe contra la degradación de la nicotina y también componentes que eviten la pérdida de humedad durante el almacenamiento. Como tales, los productos húmedos de nicotina en base libre tienden a requerir el uso de un mayor número y cantidad de aditivos que los que contienen sales de nicotina.

Los documentos WO 2010/104464 y WO 2010/0114445 divulgan composiciones de nicotina en base libre que pueden estabilizarse utilizando una sal del ácido alginico, tal como el alginato de sodio (por ejemplo, Protanal LFR 5/60). La cantidad de alginato de sodio utilizada como estabilizador es considerable, y suele corresponder a la proporción nicotina:Protanal 1:2 (en peso). El documento WO2020244721 divulga una composición de nicotina en base libre en la que esta última se estabiliza utilizando una resina de intercambio iónico, por ejemplo, resina de polacrilix, tal como

Amberlite IRP64 (polímero de ácido metacrílico con divinilbenceno o sal de potasio de este último). La cantidad de resina de polacrilex utilizada como estabilizador de la nicotina se encuentra en una proporción nicotina/resina que puede variar entre 1:1,19 y 1:4. Debe entenderse que los polímeros que tienen algunos grupos carboxilato se utilizan normalmente para estabilizar la nicotina en base libre.

- 5 El documento EP 1998748 B1 divulga una composición oral de nicotina en forma de bolsita de rapé que comprende un complejo portador de nicotina microcristalina para mejorar la liberación de nicotina. El agar se presenta como un soporte alternativo.

- 10 El documento WO 2020/207735 divulga una composición de película que comprende nicotina y agar y que tiene un contenido de agua del 24 % en peso. La película se utiliza en un sistema generador de aerosoles. El agar se proporciona como agente espesante.

El documento WO 2020/245431 divulga una composición de nicotina que comprende un disolvente no acuoso, agua, nicotina y compuestos aromatizantes para su uso en un sistema generador de aerosoles. La composición de nicotina puede comprender agar como agente gelificante.

- 15 El documento US 8469036 B2 divulga una composición oral que comprende tabaco y polímeros oralmente compatibles, tales como celulosa y agar. El agar se utiliza como agente gelificante para aportar firmeza y estabilidad a la composición.

Conaghey *et al.*, J. Pharma., 1998, 215-224, divulgan la influencia de parámetros en las tasas de liberación de nicotina a partir de vehículos de gel a base de agar. El agar se utiliza para conferir propiedades de gel a las resinas de intercambio iónico.

- 20 Para evitar la pérdida de humedad en las formulaciones de nicotina en base libre durante el almacenamiento, es habitual el uso de humectantes, tales como alcoholes de azúcar. El documento US 2020/0383372 divulga varias composiciones de nicotina en base libre con resina de polacrilex que tienen un contenido de humedad superior al 15 %, de forma más habitual aproximadamente del 30 %. Los humectantes preferidos incluyen alcoholes de azúcar de glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, alginato, pectina, goma xantana, almidón modificado, hidroxipropilcelulosa y triacetina.

- 25 Sin embargo, la humedad presente en el producto plantea retos significativos para la formulación. La humedad actúa no sólo como un disolvente de la nicotina que facilita el transporte difusivo desde la formulación hasta la mucosa oral, sino también como un medio para reacciones químicas que pueden acelerar significativamente la tasa de degradación química y el deterioro del producto. De hecho, las formulaciones de nicotina con alto contenido de humedad pueden seguir siendo inestables, especialmente si el contenido de humedad supera el 30 % en peso. Como se ha descrito anteriormente, la degradación de la nicotina provoca la decoloración del producto. Además, es importante evitar la degradación de la nicotina y la evaporación de la humedad durante el almacenamiento, lo que puede causar discrepancias entre la carga de nicotina real y la declarada (mg de nicotina por g). Esto reduce la caducidad del producto.

- 30 La inestabilidad física también es un problema habitual de los productos húmedos. La inestabilidad física puede incluir decoloración, pegajosidad, apelmazamiento, transiciones de fase, tales como disolución-recristalización y evaporación. La decoloración y la degradación química pueden estar relacionadas entre sí. El apelmazamiento del polvo puede requerir un tamizado adicional para controlar el tamaño de partícula tras la composición, lo que genera costes adicionales durante el procesamiento.

- 35 La inestabilidad física y química puede conducir a la acumulación de subproductos tóxicos de la degradación de la nicotina, así como a experiencias negativas con el producto debido a cambios de color (el producto blanco se vuelve amarillo, marrón o rosado), la formación de polvo debido al secado y la filtración a través de la bolsita, el endurecimiento del producto y el deterioro de la sensación en boca, así como la alteración del perfil de liberación de nicotina.

- 40 Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar composiciones de nicotina sin tabaco o con bajo contenido en tabaco que sean adecuadas para su uso en bolsitas y en las que la nicotina tenga un alto grado de estabilidad química, la composición tenga un alto grado de estabilidad física, el pH esté a un nivel cómodo para el usuario y que contengan un grado relativamente alto de humedad.

- 45 Existe una necesidad adicional de proporcionar una composición de nicotina húmeda sin tabaco o con bajo contenido en tabaco para proporcionar tanto una liberación rápida de la nicotina (y, por lo tanto, una rápida absorción en el torrente sanguíneo) como para mejorar la experiencia organoléptica general del usuario.

Existe además la necesidad de proporcionar tales productos que puedan fabricarse de manera sencilla, fiable y rentable.

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende:

- 5
  - a. de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso de nicotina en forma de base libre;
  - b. un material celulósico nativo en una cantidad de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 60 % en peso;
  - c. agua en una cantidad de al menos el 35 % en peso;
  - d. una o más sales de control del pH en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso;
- 10
  - e. un agente de control de la liberación que comprende agar agar y/o derivados del agar agar en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso;
  - f. ingredientes adicionales opcionales, preferentemente en una cantidad de hasta aproximadamente el 12 % en peso. Todos los porcentajes en peso se expresan como porcentaje del peso de la composición en su conjunto.

15 En un segundo aspecto, la invención proporciona el uso de agar agar como agente de control de liberación de nicotina en una composición que comprende:

- a. del 0,2 % en peso al 5 % en peso de nicotina en forma de base libre;
  - b. un material celulósico nativo en una cantidad del 35 % en peso al 60 % en peso;
  - c. agua en una cantidad de al menos el 35 % en peso;
  - d. una o más sales de control del pH en una cantidad del 0,5 % en peso al 3 % en peso;
- 20
  - e. agar agar en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso, en el que la proporción entre agar agar y nicotina es de 0,1:1 a 1,2:1; y
  - f. ingredientes adicionales opcionales, preferentemente en una cantidad de hasta el 12 % en peso.

En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona el uso como agente estabilizador de nicotina de agar agar en una composición que comprende:

- 25
  - a. de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso de nicotina en forma de base libre;
  - b. un material celulósico nativo en una cantidad de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 60 % en peso;
  - c. agua en una cantidad de al menos el 35 % en peso;
- 30
  - d. una o más sales de control del pH en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso;
  - e. un agente de control de la liberación que comprende agar agar en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso;
- 35
  - f. ingredientes adicionales opcionales, preferentemente en una cantidad de hasta aproximadamente el 12 % en peso.

Preferentemente, la composición comprende además ingredientes adicionales, en una cantidad del 1 % en peso al 10 % en peso o, más preferentemente, en una cantidad del 1 % en peso al 8 % en peso. Los ingredientes adicionales pueden comprender uno o más aditivos seleccionados entre aromatizantes, potenciadores del sabor, edulcorantes y conservantes.

40 Los edulcorantes están presentes preferentemente en una cantidad del 1 % en peso al 3 % en peso. Los edulcorantes pueden comprender compuestos seleccionados entre azúcares (tales como sacarosa, fructosa, glucosa, dextrosa, maltosa, lactosa, galactosa), alcoholes de azúcar (tales como xilitol, maltitol, sorbitol, eritritol) y/o sustitutos del azúcar (tales como aspartamo, sacarina, sucralosa, alulosa, acesulfamo K, ciclamato o glucósidos de esteviol).

45 Preferentemente, los edulcorantes incluyen un alcohol de azúcar en una cantidad inferior al 3 % en peso, preferentemente inferior al 2 % en peso, por ejemplo, entre el 1 % en peso y el 2 % en peso. Además, o como alternativa, el edulcorante puede comprender un sustituto del azúcar en una cantidad inferior al 1 % en peso,

preferentemente inferior al 0,5 % en peso, por ejemplo, entre el 0,05 % en peso y el 0,3 % en peso. Los edulcorantes preferidos son el xilitol y/o el acesulfamo de potasio.

5 Los conservantes pueden comprender uno o más conservantes seleccionados entre cloruro de calcio, sales del ácido sórbico (tal como sorbato de potasio), sales del ácido benzoico (tal como benzoato de sodio), sales nitrato, sales nitrito, sales sulfato, sales sulfito y sales propionato. Preferentemente, los conservantes están en una cantidad inferior a aproximadamente el 1 % en peso, preferentemente entre el 0,1 % en peso y el 0,5 % en peso, tal como entre aproximadamente el 0,25 % en peso y aproximadamente el 0,35 % en peso.

10 Las sales de control del pH pueden comprender sales tamponantes, tales como sales carbonato o sesquicarbonato; sales acetato, glicinato, acetato, glicinato, gluconato, borato, glicerofosfato o citrato; sales fosfato. Se prefiere una combinación de cloruro de amonio y bicarbonato de sodio. Cuando el cloruro de amonio está presente, puede estarlo en una cantidad entre el 0,05 % en peso y el 1 % en peso, preferentemente entre el 0,1 % en peso y el 0,5 % en peso, por ejemplo, entre el 0,15 % en peso y el 0,25 % en peso. Si hay bicarbonato de sodio, puede estar presente en una cantidad inferior al 1 % en peso, preferentemente entre el 0,1 % en peso y el 0,5 % en peso, por ejemplo, entre el 0,2 % en peso y el 0,3 % en peso.

15 Preferentemente, la composición contiene más del 40 % en peso de agua, por ejemplo, entre el 40 % en peso y el 50 % en peso de agua, preferentemente entre el 44 % en peso y el 48 % en peso de agua.

Preferentemente, el material celulósico nativo comprende celulosa en polvo y/o celulosa microcristalina (MCC), siendo preferible la MCC.

20 La composición comprende preferentemente agar agar en una cantidad inferior a aproximadamente el 1 % en peso, preferentemente inferior al 0,7 % en peso de la composición. De hecho, la composición puede comprender agar agar en una cantidad de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 0,7 % en peso, preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso.

25 La proporción entre agar agar y nicotina es inferior a aproximadamente 1,3:1. La proporción entre agar agar y nicotina es de 0,1:1 a 1,2:1, preferentemente de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 1:1, más preferentemente de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 0,8:1.

Algunas realizaciones pueden incluir hoja de tabaco en una cantidad inferior al 5 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 1 % en peso al 3 % en peso.

Se prefiere que el pH de la composición, medido por el procedimiento Coresta n.º 69 de 2017, sea de 6 a 9, preferentemente de 7 a 9 y más preferentemente de 7 a 8,5.

30 Preferentemente, los potenciadores del sabor presentes se seleccionan del grupo que comprende cloruro de sodio, sales glutamato, sales de glicina, sales del ácido inosínico y sales de 5'-ribonucleótidos. Cuando el cloruro de sodio está presente, se prefiere que esté en una cantidad inferior al 8 % en peso, preferentemente entre el 1 % en peso y el 7 % en peso de la composición.

35 La composición incluye preferentemente compuestos aromatizantes en una cantidad inferior al 5 % en peso de la composición total, por ejemplo, inferior al 3 % en peso de la composición o entre el 0,5 % en peso y el 3 % en peso de la composición.

Las cantidades preferidas de nicotina en la composición están comprendidas entre el 0,2 % en peso y el 3 % en peso, o entre el 0,2 % en peso y el 2 % en peso.

40 En algunas realizaciones, la composición puede consistir fundamentalmente en los componentes descritos anteriormente.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una bolsita permeable al agua o a la saliva que contiene una composición como la descrita anteriormente. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un envase que contiene una pluralidad de esas bolsitas.

45 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un proceso para formar una composición que contiene nicotina, tal como la descrita anteriormente, comprendiendo el proceso:

a. combinar en un mezclador un material celulósico nativo en una cantidad del 40 % en peso al 60 % en peso de la composición prevista con polvo de agar agar en una cantidad del 0,2 % en peso al 2 % en peso de la composición prevista, formando así una composición precursora;

b. añadir agua a la composición precursora y mezclar a una temperatura superior a 50 °C;

50 c. añadir a la composición precursora nicotina en forma de base libre, en una cantidad comprendida entre el 0,2 % en peso y aproximadamente el 2 % en peso de la composición final prevista, mientras la temperatura es superior a 50 °C;

d. dejar enfriar la mezcla.

Puede añadirse más agua entre las etapas (c) y (d).

Preferentemente, en las etapas (b) y (c), la mezcla del precursor se realiza a una temperatura superior a aproximadamente 60 °C, preferentemente superior a aproximadamente 70 °C, preferentemente superior a 80 °C.

- 5 En la etapa (b), el agua puede suministrarse al precursor a una temperatura superior a aproximadamente 70 °C, preferentemente superior a aproximadamente 80 °C. De hecho, en la etapa (b), el agua puede suministrarse al precursor en forma de vapor.

Cuando se añade más agua entre las etapas (c) y (d), puede estar a una temperatura superior a aproximadamente 70 °C, preferentemente superior a aproximadamente 80 °C. De hecho, puede estar en forma de vapor.

- 10 Opcionalmente, la mezcla precursora se calienta mientras está en el mezclador, por ejemplo, durante la etapa (b) y/o (c) y/o durante o después de cualquier adición de agua posterior a la etapa (c).

Opcionalmente, se añade más agua a la composición después de la etapa (d).

Preferentemente, cualquiera de los siguientes componentes puede añadirse a la mezcla precursora antes de la etapa (b):

- 15 e. una o más sales de control del pH en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso de la composición prevista;
- f. ingredientes adicionales, preferentemente en una cantidad de hasta aproximadamente el 12 % en peso de la composición prevista.

- 20 El agar agar es un complejo polisacárido coloidal, hidrófilo y desecado, extraído de algas rojas (Rhodophyceae). Se cree que la estructura es una compleja gama de cadenas de polisacáridos con enlaces  $\alpha(1\rightarrow3)$  y  $\beta(1\rightarrow4)$  alternados. El agar agar puede separarse en una fracción gelificante natural, la agarosa, y una fracción no gelificante sulfatada, la agarpectina. El agar agar es soluble en agua caliente para formar una solución viscosa, pero es poco soluble en agua fría y etanol (al 95 %). Una solución acuosa al 1 % p/v forma una gelatina rígida al enfriarse.

- 25 Cuando se utiliza el término "tabaco", los inventores se refieren a cualquier parte, tales como hojas, tallos y pedúnculos, de cualquier miembro del género *Nicotiana*. El tabaco puede estar entero, desmenuzado, trillado, cortado, molido, curado, envejecido, fermentado o tratado de otro modo, por ejemplo, granulado o encapsulado.

Las realizaciones de la presente invención se describirán a continuación con referencia a los siguientes dibujos:

la figura 1 muestra un gráfico de los perfiles de liberación de nicotina según el uso de la presente invención y los ejemplos comparativos;

- 30 la figura 2 muestra un gráfico de los perfiles de liberación de nicotina según el uso de la presente invención y los ejemplos comparativos;

la figura 3 muestra fotografías de una bolsita y una composición según el uso de la presente invención y los ejemplos comparativos.

- 35 En relación con una realización de la presente invención, se proporciona una formulación de nicotina sin tabaco (o, en algunos casos, con bajo contenido en tabaco) para su uso en bolsitas para un uso oral. La formulación tiene un alto contenido en agua y contiene nicotina en su forma de base libre. La composición incluye un relleno celulósico y también el uso de agar agar como agente de liberación de nicotina para favorecer la liberación de nicotina desde la composición cuando se sitúa (por ejemplo, en una bolsita) en la cavidad oral de un usuario.

La composición puede tener una formulación general como la que se describe a continuación:

- 40 a. de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso de nicotina en forma de base libre;
- b. un material celulósico nativo, tal como la celulosa microcristalina, en una cantidad de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 60 % en peso;
- c. agua en una cantidad de al menos el 35 % en peso;
- 45 d. una o más sales de control del pH, tales como una combinación de cloruro de amonio y bicarbonato de sodio en una cantidad de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 6 % en peso;
- e. un agente de control de la liberación que comprende agar agar o un derivado del mismo en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso;

f. ingredientes adicionales opcionales, tales como aromatizantes, potenciadores del sabor, edulcorantes y conservantes, preferentemente en una cantidad de hasta aproximadamente el 12 % en peso.

Todos los porcentajes en peso se basan en el peso total de la composición.

5 La cantidad de nicotina en la composición varía según la potencia deseada del producto. En algunas realizaciones, la cantidad de nicotina está comprendida entre el 0,2 % en peso y el 3 % en peso, o entre el 0,2 % en peso y el 2 % en peso.

10 La celulosa nativa útil en la presente invención puede comprender celulosa en polvo y/o celulosa microcristalina. Algunos ejemplos de celulosa en polvo que pueden utilizarse en la invención son Arbocel (RTM) suministrada por J. Rettenmaier & Söhne GmbH; Elcema; KC Flock (RTM) suministrada por Nippon Paper Industries Co. Ltd.; Microcel 3E-150 suministrada por Roquette Freres; Sanacel (RTM) suministrada por CFF GmbH; Sanacel Pharma (RTM) suministrada por CFF GmbH; Sancel-W suministrada por NB Entrepreneurs Company; o Solka-Floc (RTM) suministrada por J. Rettenmaier USA LP.

15 Algunos ejemplos de celulosa microcristalina que pueden utilizarse en la invención incluyen Avicel (RTM) PH suministrada por Dupont Nutrition and Biosciences, Inc.; cellets (RTM) suministrada por Pharmatrans Sanaq AG; Celphere (TM) suministrada por Asahi Kasei Corporation; Ceolus (TM) KG suministrada por Asahi Kasei Corporation; Emcocel (RTM) suministrada por JRS Pharma GmbH; MCC Sanaq (RTM) suministrada por Pharmatrans Sanaq AG; Pharmacel (RTM) suministrada por DFE Pharma GmbH; Tabulose (RTM) suministrada por Roquette Freres; Vivapur (RTM) suministrada por JRS Pharma GmbH.

20 Si bien el contenido de agua de la composición debe ser de al menos el 35 % en peso, se prefiere que la composición contenga una mayor proporción de agua. Se tiende a conseguir una mayor palatabilidad para el usuario, incluida una mayor suavidad, cuando el contenido de agua de la composición es superior al 40 % en peso. Las composiciones preferidas tienen un contenido de agua superior al 42 % en peso, por ejemplo, entre el 44 % en peso y el 48 % en peso de agua.

25 La composición contiene sales de control del pH para proporcionar un pH óptimo de la composición mientras se utiliza en la boca de un usuario. Se prefiere que el pH de la composición, medido según el procedimiento Coresta n.º 69 de 2017, sea de 6 a 9, preferentemente de 7 a 9 y más preferentemente de 7 a 8,5. Esto puede lograrse proporcionando agentes de ajuste del pH, tales como el bicarbonato de sodio o sales tamponantes, tales como una combinación de cloruro de amonio y bicarbonato de sodio. Las cantidades típicas de sales de control del pH están comprendidas entre el 0,2 % en peso y el 2 % en peso, preferentemente entre el 0,2 % en peso y el 1 % en peso. Otras sales tamponantes pueden seleccionarse entre, por ejemplo, sales carbonato o sesquicarbonato; sales acetato, glicinato, acetato, glicinato, gluconato, borato, glicerofosfato o citrato; sales fosfato.

30 Los aromatizantes contenidos en la composición no están limitados, pero preferentemente incluyen compuestos flavonoides para estimular el sistema olfativo del usuario, normalmente en una cantidad inferior a aproximadamente el 3 % de la composición total. Tales compuestos están disponibles en el mercado y son bien conocidos por los expertos en la materia.

El sabor de la composición puede mejorarse mediante la inclusión de edulcorantes o potenciadores del sabor.

40 Los edulcorantes pueden incluir edulcorantes a base de azúcar, tales como sacarosa, fructosa, glucosa, dextrosa, maltosa, lactosa, galactosa; alcoholes de azúcar, tales como xilitol, maltitol, sorbitol, eritritol; u otros sustitutos del azúcar, tales como aspartamo, sacarina, sucralosa, alulosa, acesulfamo K, ciclamato o glucósidos de esteviol. Los edulcorantes pueden estar presentes solos, aunque se utilizan preferentemente combinados (por ejemplo, un alcohol de azúcar y un sustituto del azúcar). Una combinación preferida es la de xilitol y acesulfamo K. Las cantidades de edulcorante presentes en la composición dependen de las propiedades de los edulcorantes elegidos, como comprenderá un experto en la materia, pero suelen oscilar entre el 1 % en peso y el 3 % en peso en total.

45 Los potenciadores del sabor pueden incluir cloruro de sodio, sales del ácido glutámico (tal como glutamato de sodio), sales de glicina, sales del ácido inosínico y sales de 5'-ribonucleótidos (tal como uno o más ribonucleótidos disódicos). Las cantidades de potenciador del sabor presentes en la composición dependen de las propiedades del potenciador del sabor elegido, como comprenderá un experto en la materia, pero suelen oscilar entre el 1 % en peso y el 8 % en peso en total.

50 Los conservantes pueden incluir conservantes antimicrobianos, tales como sales del ácido sórbico (tales como sorbato de sodio o de potasio), sales del ácido benzoico, sales nitrato, sales nitrito, sales sulfato, sales sulfito y sales propionato. También pueden utilizarse como conservantes sales como el cloruro de sodio.

Todas las composiciones pueden contener una pequeña cantidad de tabaco, por ejemplo, entre el 1 % en peso y el 5 % en peso, especialmente cuando están contenidas en una bolsita.

55 Los inventores han descubierto sorprendentemente que la presencia de agar agar en la composición actúa como un eficaz estabilizador de la nicotina y como agente de control de la liberación. Sin querer ceñirse a ninguna teoría

concreta, se postula que la nicotina puede estar parcialmente unida dentro de un gel de agar agar que puede formarse durante la fabricación. Esto parece proporcionar tanto una composición de nicotina altamente estable, que, a pesar del uso de nicotina en base libre y altos niveles de humedad, es capaz de mantener una larga caducidad. Además, el perfil de liberación de nicotina de la composición es rápido y consistente, proporcionando un excelente rendimiento del producto. Este rendimiento se consigue a pesar de que la composición contiene una cantidad relativamente pequeña de agar agar. El agar agar está presente preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 1,2 % en peso. Está presente en una proporción de agar agar a nicotina de 0,1:1 a aproximadamente 1,2:1, preferentemente de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 1:1, más preferentemente de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 0,8:1. Se trata de una proporción significativamente inferior a la que se requeriría para los agentes estabilizadores de la técnica anterior.

En la presente invención puede utilizarse cualquier agar agar de calidad alimentaria o farmacéutica. Algunos ejemplos concretos son Rokoagar (RTM) RGM 600 y RGM 800, suministrados por Industrias Roko, S.A.

La composición general puede ser la siguiente:

- 15 a. de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso de nicotina en forma de base libre;
- b. celulosa microcristalina, en una cantidad de aproximadamente el 35 % en peso a aproximadamente el 60 % en peso;
- c. agua en una cantidad de al menos el 35 % en peso y preferentemente superior al 40 % en peso;
- 20 d. sales tamponantes de cloruro de amonio en una cantidad del 0,05 % en peso y del 1 % en peso y de bicarbonato de sodio en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso;
- e. un agente de control de la liberación que comprende agar agar en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso;
- f. ingredientes adicionales opcionales, tales como:
- 25 a. aromatizantes en una cantidad del 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso,
- b. potenciadores del sabor, tales como el cloruro de sodio, en una cantidad comprendida entre el 2 % en peso y el 8 % en peso,
- c. edulcorantes, tales como el xilitol, en una cantidad comprendida entre el 1 % en peso y el 2 % en peso y/o acesulfamo de potasio en una cantidad comprendida entre el 0,05 % en peso y el 1 % en peso; y
- 30 d. conservantes, tales como el sorbato potásico, en una cantidad de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso;
- e. tabaco en una cantidad del 0 % en peso al 3 % en peso.

Además, se describe un proceso para la fabricación de composiciones de nicotina sin tabaco o con bajo contenido en tabaco. El proceso consiste en mezclar en un recipiente (tal como un autoclave) la celulosa nativa en una parte del 30 % en peso al 60 % en peso de la composición final prevista y el agar agar en una parte del 0,1 % en peso al 2 % en peso de la composición final, cada uno en forma de polvo o granulado. Uno o varios de los demás componentes sólidos de la composición, tales como sales de control del pH, potenciadores del sabor, edulcorantes o conservantes, también pueden añadirse en esta fase del proceso, aunque lo ideal es que el tabaco destinado a incluirse en la composición final no se añada hasta que se haya completado el resto de la composición.

A continuación, se añade a la composición al menos una parte del agua (preferentemente al menos el 10 % en peso de la composición final prevista) y se calienta la composición. El calentamiento puede producirse de varias maneras. El recipiente de mezcla puede calentarse, por ejemplo, mediante un colector de calefacción. Además, o como alternativa, el agua puede calentarse antes de su introducción en el recipiente de mezcla o parte o toda el agua puede añadirse en forma de vapor. La temperatura de la mezcla precursora resultante debe ser de al menos 50 °C, preferentemente de al menos 60 °C y más preferentemente de al menos 70 °C. El precursor se calienta de forma que el agar agar se disuelva al menos parcialmente en el agua. Sin querer ceñirse a ninguna teoría concreta, se postula que la baja concentración de agar agar, unida al cizallamiento aplicado durante la mezcla, permite obtener una disolución suficiente del agar agar a tales temperaturas.

Mientras se mezcla la mezcla precursora calentada, se añade la nicotina al precursor en una cantidad del 0,2 % en peso al 2 % en peso de la composición final. En esta fase, pueden añadirse otros componentes líquidos de la composición, tales como aromatizantes.

Opcionalmente, una segunda porción de agua (preferentemente al menos el 10 % en peso de la composición final prevista) se añade entonces a la composición y ésta se calienta, de nuevo, hasta al menos 50 °C, preferentemente al menos 60 °C y más preferentemente al menos 70 °C.

- 5 A continuación, se deja enfriar el precursor, preferentemente mientras se sigue mezclando. La composición resultante puede apartarse. Sin querer ceñirse a ninguna teoría concreta, se cree que el agar agar forma un gel que encapsula, al menos parcialmente, la nicotina presente, estabilizándola y proporcionando también excelentes propiedades de liberación.

- 10 En una etapa de acabado opcional, puede añadirse más agua a la composición resultante, preferentemente con el agua a temperatura ambiente. Esta etapa sirve para dar un mayor contenido a la composición cuando sea necesario. En algunas realizaciones, los potenciadores del sabor, los edulcorantes o los conservantes pueden añadirse en esta fase, además o como alternativa a su adición en fases anteriores del proceso.

La composición final puede mezclarse opcionalmente con tabaco en una cantidad de hasta el 5 % en peso de la composición final. La composición es suave al tacto, produce poco polvo y no se apelmaza. El producto es de color blanco. En las realizaciones preferidas, se envasa en bolsitas permeables a la saliva listas para su administración oral.

## 15 Ejemplos

Se produjeron varias composiciones según el procedimiento descrito anteriormente.

|                      | Ejemplo 1      | Ejemplo comparativo 1 | Ejemplo comparativo 2 |
|----------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Ingrediente</b>   | <b>p/p (%)</b> |                       |                       |
| Agua                 | 46 %           | 46 %                  | 46 %                  |
| MCC                  | 42,13 %        | 24,50 %               | 41,80 %               |
| Cloruro de sodio     | 5,30 %         | 4,00 %                | 6,00 %                |
| Aromas               | 3 %            | 1,59 %                | 3,8 %                 |
| Xilitol              | 1,72 %         | 1,80 %                | 0,50 %                |
| Nicotina             | 0,60 %         | 0,60 %                | 0,60 %                |
| Agar agar            | 0,30 %         | 20 %                  | -                     |
| Sorbato de potasio   | 0,30 %         | 0,30 %                | 0,20 %                |
| Acesulfamo K         | 0,20 %         | 0,15 %                | 0,15 %                |
| Cloruro de amonio    | 0,20 %         | 0,10 %                | 0,60 %                |
| Bicarbonato de sodio | 0,25 %         | 0,26 %                | 0,35 %                |

Se envasaron porciones de 0,7 g de cada una de las composiciones acabadas en una bolsita permeable a la saliva y se ensayaron de acuerdo con la siguiente prueba de liberación:

- 20 Una sola persona evita la ingesta de nicotina durante 10 horas antes del inicio del experimento y evita la ingesta de comida o bebida 1 hora antes del inicio del experimento. Antes del procedimiento, la persona que se somete a la prueba se enjuaga la boca con agua y espera 10 minutos.

- 25 Se toma una bolsita y se mide el peso antes de colocarla bajo el labio de la persona que realiza la prueba. La bolsita se mantiene en su sitio, sin moverse, durante 5 minutos. A continuación, se retira la bolsita, se introduce en 50 cm<sup>3</sup> de agua destilada y se agita durante 30 minutos. Se toma una muestra y se analiza su contenido en nicotina mediante HPLC.

A continuación, el probador espera al menos una hora antes de repetir el experimento, manteniendo la bolsita en su sitio durante 10, 20, 30 y 40 minutos en repeticiones sucesivas.

Los resultados de las pruebas de liberación se representan en la figura 1. Como puede observarse, se aprecia un ligero aumento de la velocidad de liberación y de la liberación total de nicotina a lo largo de 40 minutos con la inclusión de un 20 % en peso de agar agar. Sin embargo, como puede verse sorprendentemente, una proporción relativamente pequeña de agar agar en la composición (el 0,3 % en peso, con el 0,6 % en peso de nicotina) proporciona un aumento muy significativo tanto de la velocidad de liberación como de la liberación total a lo largo de 40 minutos.

5

Se prepararon y probaron otras composiciones idénticas a las del ejemplo 1, pero que contenían diferentes estabilizadores en lugar de agar agar, según el mismo procedimiento. Los estabilizadores utilizados en estos ejemplos se muestran en la tabla siguiente:

| Ejemplo               | Estabilizador                 |
|-----------------------|-------------------------------|
| Ejemplo comparativo 3 | Alginato de sodio             |
| Ejemplo comparativo 4 | Carboximetilcelulosa sódica   |
| Ejemplo comparativo 5 | Quitano                       |
| Ejemplo comparativo 6 | Pectina                       |
| Ejemplo comparativo 7 | Metilcelulosa                 |
| Ejemplo comparativo 8 | Goma guar                     |
| Ejemplo comparativo 9 | Aceite vegetal-glicerol (2:1) |

- 10 Los resultados de las pruebas de liberación se representan en el gráfico de la figura 2, con el gráfico del ejemplo 1 superpuesto. De la gráfica se desprende claramente que el agar agar proporciona la mayor liberación total de nicotina durante un período de 40 minutos y también proporciona una liberación significativamente más rápida durante los primeros 10 minutos de uso. Esto proporciona importantes ventajas a los usuarios que desean dejar de fumar.

#### Prueba del pH - Procedimiento Corresta n.º 69, 2017

- 15 Se calibra un electrodo de pH utilizando al menos dos tampones de pH (4,00 y 7,00 o 7,00 y 10,00) para producir una calibración de dos puntos que cubrirá el intervalo de pH de los productos analizados. La calibración se realiza conjuntamente con las mediciones de las muestras y a 23 °C. La pendiente de calibración debe estar dentro del 95 %-105 % antes de que el electrodo pueda utilizarse para mediciones de muestras. El electrodo debe enjuagarse, antes y después de cada medición, con agua.
- 20 Se deja que las muestras para el ensayo alcancen la temperatura ambiente antes de la preparación. A continuación, las muestras se mezclan con agua a una concentración del 5 % en peso y se agitan o remueven durante 30 minutos. A continuación, se utiliza el electrodo de pH para determinar el pH del agua de la mezcla de la muestra.

#### Ejemplos comparativos 10 a 12

- 25 En los ejemplos comparativos 10-12 se enumeran productos comerciales basados en una sal de nicotina y con bajo contenido de humedad, es decir, inferior al 10 % en peso. Por lo general, estos productos tienen una caducidad larga de al menos 12 meses. Sin embargo, la decoloración y el apelmazamiento aumentan al aumentar el contenido de humedad. Los productos muy secos pueden producir polvo durante el almacenamiento y ser difíciles de manipular durante el envasado. Los productos de baja humedad suelen presentar una palatabilidad mala (sensación seca en boca) y muestran una liberación retardada de nicotina. El aspecto de las muestras se presenta en la figura 3.

- 30 Ejemplo comparativo 10

| Composición | Características                  |
|-------------|----------------------------------|
| Nicotina    | Contenido en nicotina: 16,6 mg/g |
| MCC         | Contenido de humedad: 5,94 %     |
| Maltitol    | Caducidad: 15 meses              |

### ES 3 010 302 T3

| Composición           | Características                |
|-----------------------|--------------------------------|
| Bicarbonato de sodio  | Color (almacenamiento): Blanco |
| Aromas                | Apelmazamiento: No             |
| Glicerol              | Palatabilidad: Mala            |
| Polivinilpirrolidona  | Liberación: Lenta              |
| Acesulfamo de potasio | Formación de polvo: Sí         |
|                       | pH: 8,71                       |

Ejemplo comparativo 11

| Composición           | Características                |
|-----------------------|--------------------------------|
| Nicotina              | Contenido en nicotina: 15 mg/g |
| MCC                   | Contenido de humedad: 4,79 %   |
| Maltitol              | Caducidad: 12 meses            |
| Hidroxipropilcelulosa | Color (almacenamiento): Blanco |
| Bicarbonato de sodio  | Apelmazamiento: No             |
| Acesulfamo de potasio | Palatabilidad: Mala            |
| Aromas                | Liberación: Lenta              |
|                       | Formación de polvo: Sí         |
|                       | pH: 8,39                       |

Ejemplo comparativo 12

| Composición          | Características                        |
|----------------------|----------------------------------------|
| Nicotina             | Contenido en nicotina: 17 mg/g         |
| MCC                  | Contenido de humedad: 8,31 %           |
| Maltitol             | Caducidad: 10 meses                    |
| Base de chicle       | Color (almacenamiento): Blanco cremoso |
| Bicarbonato de sodio | Apelmazamiento: Moderado               |
| Glicerol             | Palatabilidad: Mala                    |
| Propilenglicol       | Liberación: Lenta                      |

| Composición | Características        |
|-------------|------------------------|
| Aromas      | Formación de polvo: Sí |
|             | pH: 9,61               |

#### Ejemplos comparativos 13 a 17

En los ejemplos comparativos 13-17 se enumeran productos comerciales basados en nicotina en base libre y con un alto contenido de humedad, es decir, superior al 40 % en peso. Casi todos los productos presentan apelmazamiento y diversos grados de decoloración. Los ejemplos comparativos 13 a 16 son variaciones del mismo producto del mismo fabricante, que varían principalmente con respecto a los aromas, los modificadores de la liberación y los edulcorantes utilizados. Los productos de estos ejemplos contienen cloruro de calcio. Normalmente, el cloruro cálcico se utiliza como excipiente con propiedades aglutinantes del agua y como conservante antimicrobiano. El aspecto de las muestras se presenta en la figura 3.

#### Ejemplo comparativo 13

| Composición                         | Características                           |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|
| Nicotina                            | Contenido en nicotina: 14 mg/g            |
| Agua                                | Contenido de humedad: 44,89 %             |
| MCC                                 | Caducidad: 12 meses                       |
| Fibra vegetal                       | Color (almacenamiento): Crema amarillento |
| Glicerol                            | Apelmazamiento: Visible                   |
| Bicarbonato de sodio                | Palatabilidad: Buena                      |
| Cloruro de calcio                   | Liberación: Rápida                        |
| Cloruro de sodio                    | Formación de polvo: No                    |
| Aromas                              | pH: 8,65                                  |
| Mono-/diglicéridos de ácidos grasos |                                           |
| Acesulfamo de potasio               |                                           |

#### Ejemplo comparativo 14

| Composición   | Características                           |
|---------------|-------------------------------------------|
| Nicotina      | Contenido en nicotina: 14 mg/g            |
| Agua          | Contenido de humedad: 44,89 %             |
| MCC           | Caducidad: 12 meses                       |
| Fibra vegetal | Color (almacenamiento): Crema amarillento |
| Glicerol      | Apelmazamiento: Visible                   |

### ES 3 010 302 T3

| Composición                         | Características        |
|-------------------------------------|------------------------|
| Bicarbonato de sodio                | Palatabilidad: Buena   |
| Cloruro de calcio                   | Liberación: Rápida     |
| Cloruro de sodio                    | Formación de polvo: No |
| Aromas                              | pH: 8,7                |
| Mono-/diglicéridos de ácidos grasos |                        |
| Acesulfamo de potasio               |                        |

#### Ejemplo comparativo 15

| Composición                         | Características                           |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|
| Nicotina                            | Contenido en nicotina: 14 mg/g            |
| Agua                                | Contenido de humedad: 44,89 %             |
| MCC                                 | Caducidad: 10 meses                       |
| Fibra vegetal                       | Color (almacenamiento): Crema amarillento |
| Glicerol                            | Apelmazamiento: Visible                   |
| Bicarbonato de sodio                | Palatabilidad: Buena                      |
| Cloruro de calcio                   | Liberación: Rápida                        |
| Cloruro de sodio                    | Formación de polvo: No                    |
| Aromas                              | pH: 9,12                                  |
| Mono-/diglicéridos de ácidos grasos |                                           |
| Sacarina                            |                                           |

#### Ejemplo comparativo 16

| Composición   | Características                           |
|---------------|-------------------------------------------|
| Nicotina      | Contenido en nicotina: 8 mg/g             |
| Agua          | Contenido de humedad: 41,86 %             |
| MCC           | Caducidad: 12 meses                       |
| Fibra vegetal | Color (almacenamiento): Crema amarillento |
| Glicerol      | Apelmazamiento: Visible                   |

## ES 3 010 302 T3

| Composición          | Características        |
|----------------------|------------------------|
| Bicarbonato de sodio | Palatabilidad: Buena   |
| Cloruro de calcio    | Liberación: Rápida     |
| Cloruro de sodio     | Formación de polvo: No |
| Aromas               | pH: 8,4                |

### Ejemplo comparativo 17

| Composición           | Características                |
|-----------------------|--------------------------------|
| Nicotina              | Contenido en nicotina: 14 mg/g |
| Agua                  | Contenido de humedad: 49,70 %  |
| MCC                   | Caducidad: 12 meses            |
| Xilitol               | Color (almacenamiento): Blanco |
| Glicerol              | Apelmazamiento: No             |
| Bicarbonato de sodio  | Palatabilidad: Buena           |
| Alginato de sodio     | Liberación: Rápida             |
| Cloruro de amonio     | Formación de polvo: No         |
| Cloruro de sodio      | pH: 8,92                       |
| Aromas                |                                |
| Acesulfamo de potasio |                                |

### Ejemplos comparativos 18 y 19

- 5 En los ejemplos comparativos 18 y 19 se enumeran productos comerciales a base de nicotina en base libre y con un contenido de humedad intermedio, es decir, inferior al 10-30 % en peso. Estos productos tienen una caducidad de aproximadamente 6-12 meses. Ambos productos presentan signos de decoloración y apelmazamiento. El ejemplo comparativo 16, rico en alcohol de azúcar, es especialmente propenso al apelmazamiento, que se endurece con el tiempo, lo que disminuye significativamente la palatabilidad del producto. El aspecto de las muestras se presenta en la figura 3.
- 10

### Ejemplo comparativo 18

| Composición | Características                |
|-------------|--------------------------------|
| Nicotina    | Contenido en nicotina: 15 mg/g |
| Agua        | Contenido de humedad: 29,56 %  |
| Fibra       | Caducidad: 12 meses            |

| Composición           | Características                         |
|-----------------------|-----------------------------------------|
| Xilitol               | Color (almacenamiento): Amarillo-marrón |
| Eritritol             | Apelmazamiento: Fuerte                  |
| Bicarbonato de sodio  | Palatabilidad: Mala                     |
| Alginato de sodio     | Liberación:                             |
| Sorbato de potasio    | Formación de polvo: No                  |
| Cloruro de sodio      | pH: 9,94                                |
| Aromas                |                                         |
| Acesulfamo de potasio |                                         |

## Ejemplo comparativo 19

| Composición           | Características                |
|-----------------------|--------------------------------|
| Nicotina              | Contenido en nicotina: 13 mg/g |
| Agua                  | Contenido de humedad: 16,65 %  |
| Fibra vegetal         | Caducidad: 6 meses             |
| Xilitol               | Color (almacenamiento): Blanco |
| Glicerol              | Apelmazamiento: Moderado       |
| Bicarbonato de sodio  | Palatabilidad: Buena           |
| Alginato de sodio     | Liberación:                    |
| Cloruro de amonio     | Formación de polvo: No         |
| Cloruro de sodio      | pH: 8,8                        |
| Aromas                |                                |
| Acesulfamo de potasio |                                |

## Ejemplo 2

- 5 El ejemplo 2 representa un ejemplo de una formulación para su uso en la presente invención. El producto presenta un alto contenido de humedad y una gran estabilidad de la nicotina durante al menos 12 meses de almacenamiento. No se observan signos de decoloración, apelmazamiento o polvo después del almacenamiento.

## Ejemplo 2

| Componentes           | % p/p          | Características                |
|-----------------------|----------------|--------------------------------|
| Nicotina (base libre) | 0,8 % en peso  | Contenido en nicotina: 8 mg/g  |
| Agua                  | 45 % en peso   | Contenido de humedad: 45 %     |
| MCC                   | 42,2 % en peso | Caducidad: 12 meses            |
| Agar agar             | 0,3 % en peso  | Color (almacenamiento): Blanco |
| Bicarbonato de sodio  | 0,25 % en peso | Apelmazamiento: No             |
| Cloruro de amonio     | 0,2 % en peso  | Palatabilidad: Buena           |
| Cloruro de sodio      | 5,3 % en peso  | Liberación: Rápida             |
| Aromas                | 2,75 % en peso | Formación de polvo: No         |
| Xilitol               | 1,7 % en peso  | pH: 8,5                        |
| Sorbato de potasio    | 0,3 % en peso  |                                |
| Acesulfamo de potasio | 0,2 % en peso  |                                |

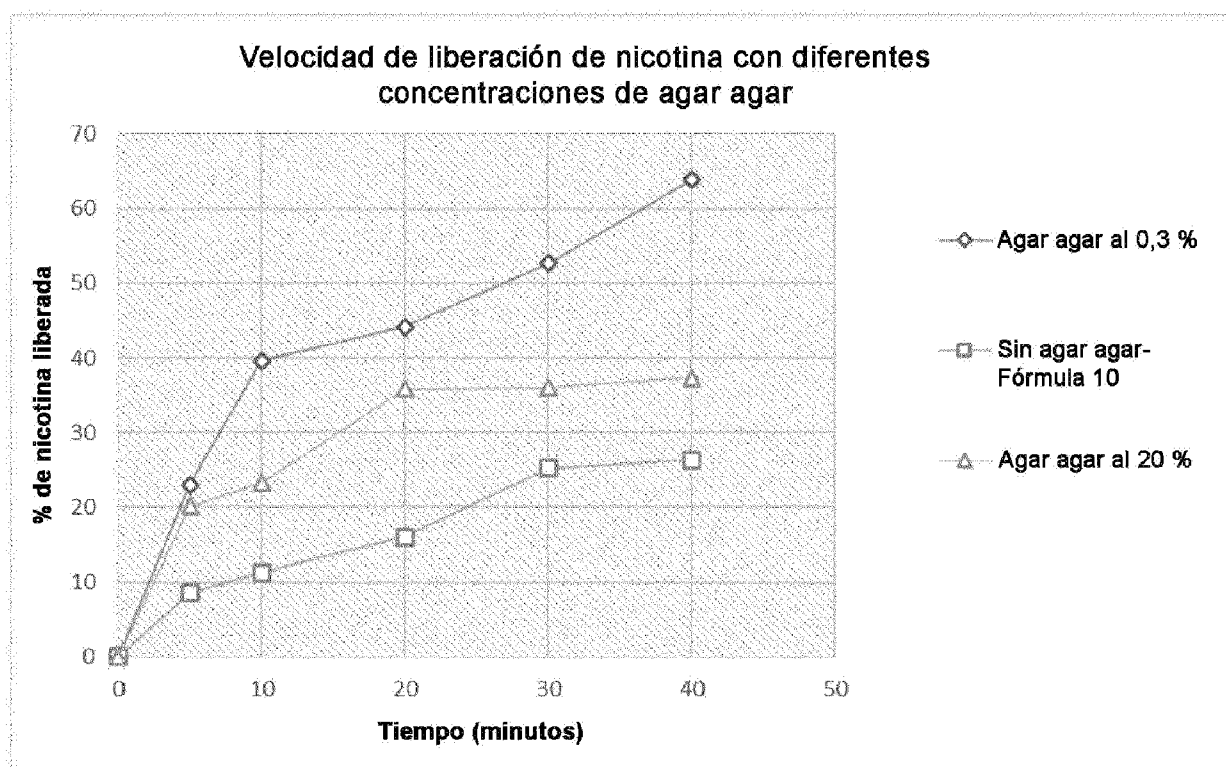
Los ejemplos muestran que las composiciones para su uso en la presente invención proporcionan un producto blando y blanco que evita el apelmazamiento y, por lo tanto, es agradable al paladar y fácil de envasar y fabricar. También tiene una caducidad considerable y suministra nicotina de forma rápida y constante al usuario.

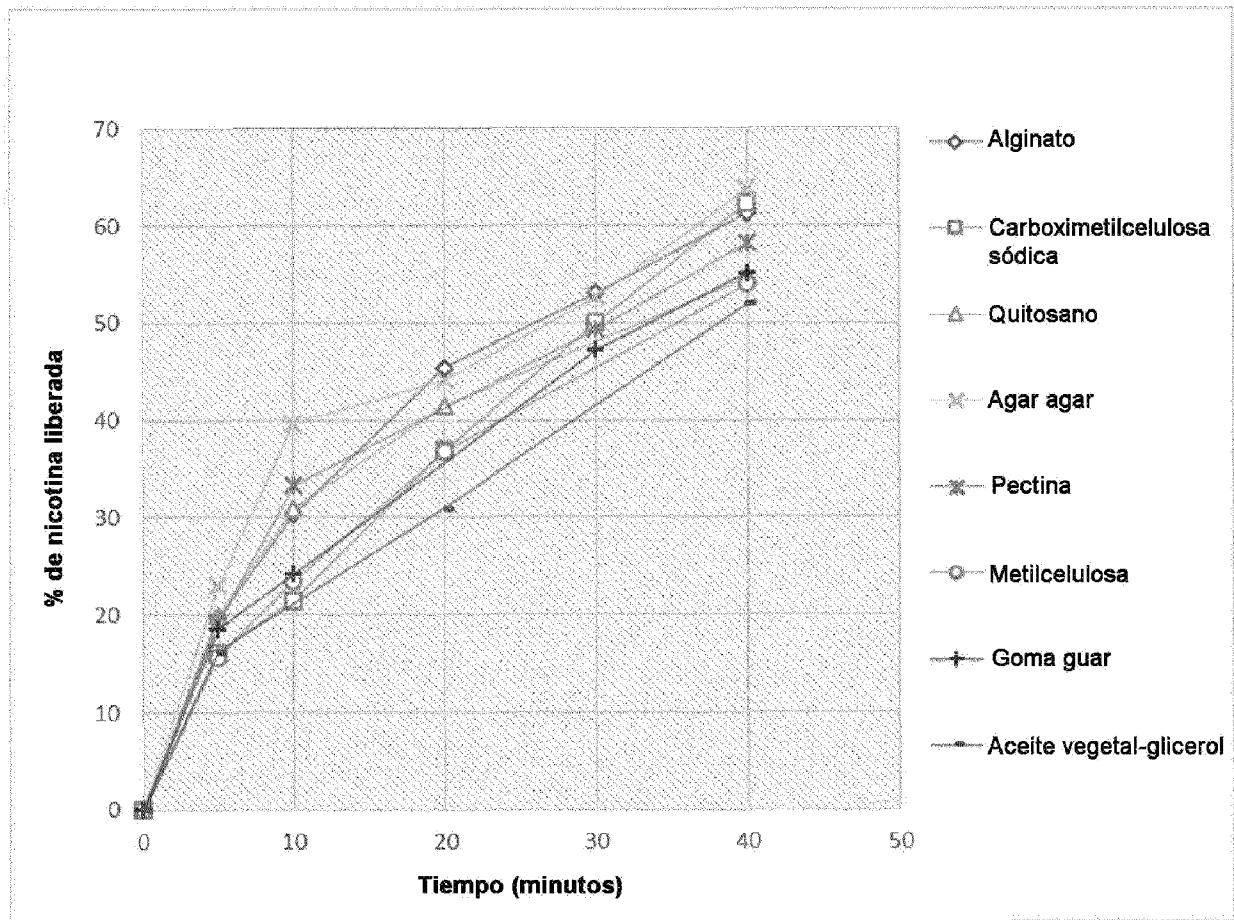
- 5 La invención se define en las reivindicaciones siguientes.

# REIVINDICACIONES

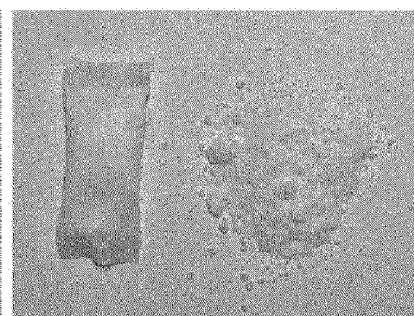
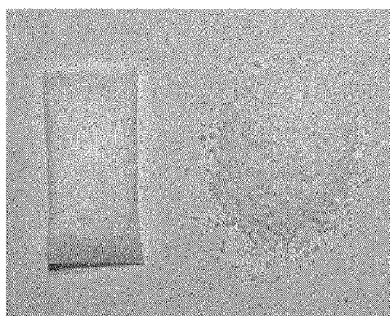
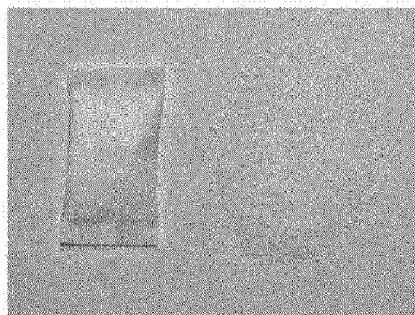
1. EL uso de agar agar como agente de control de la liberación de nicotina en una composición que comprende:
  - a. del 0,2 % en peso al 5 % en peso de nicotina en forma de base libre;
  - b. un material celulósico nativo en una cantidad del 35 % en peso al 60 % en peso;
  - 5 c. agua en una cantidad de al menos el 35 % en peso;
  - d. una o más sales de control del pH en una cantidad del 0,5 % en peso al 3 % en peso;
  - e. agar agar y/o derivados del agar agar en una cantidad del 0,1 % en peso al 2 % en peso, siendo la proporción entre agar agar y nicotina de 0,1:1 a 1,2:1; y
  - f. ingredientes adicionales opcionales, preferentemente en una cantidad de hasta el 12 % en peso.
- 10 2. Un uso según la reivindicación 1, en el que la composición comprende además ingredientes adicionales, preferentemente en una cantidad del 1 % en peso al 10 % en peso o, más preferentemente, en una cantidad del 1 % en peso al 8 % en peso.
3. Un uso según las reivindicaciones 1 o 2, en el que los ingredientes adicionales de la composición comprenden uno o más aditivos seleccionados entre aromatizantes, potenciadores del sabor, edulcorantes y conservantes.
- 15 4. Un uso según las reivindicaciones 2 o 3, en el que los ingredientes adicionales comprenden edulcorantes presentes en una cantidad del 1 % en peso al 3 % en peso, opcionalmente en el que los edulcorantes comprenden compuestos seleccionados entre azúcares (tales como sacarosa, fructosa, glucosa, dextrosa, maltosa, lactosa, galactosa), alcoholes de azúcar (tales como xilitol, maltitol, sorbitol, eritritol) y/o sustitutos del azúcar (tales como aspartamo, sacarina, sucralosa, alulosa, acesulfamo K, ciclamato o glucósidos de esteviol).
- 20 5. Un uso según la reivindicación 4, en el que el alcohol de azúcar está presente en una cantidad inferior al 3 % en peso, preferentemente inferior al 2 % en peso, tal como entre el 1 % en peso y el 2 % en peso y/o en el que el sustituto del azúcar está presente en una cantidad inferior al 1 % en peso, preferentemente inferior al 0,5 % en peso, tal como entre el 0,05 % en peso y el 0,3 % en peso, opcionalmente en el que el alcohol de azúcar comprende xilitol y/o el sustituto del azúcar comprende acesulfamo de potasio.
- 25 6. Un uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que los ingredientes adicionales comprenden además uno o más conservantes seleccionados entre cloruro de calcio, sales del ácido sórbico (tales como sorbato de potasio), sales del ácido benzoico (tales como benzoato de sodio), sales nitrato, sales nitrito, sales sulfato, sales sulfito y sales propionato, opcionalmente en el que el sorbato de potasio está presente en una cantidad inferior al 1 % en peso, preferentemente entre el 0,1 % en peso y el 0,5 % en peso, tal como entre el 0,25 % en peso y el 0,35 % en peso.
- 30 7. Un uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que las sales de control del pH comprenden sales tamponantes, tales como una combinación de cloruro de amonio y bicarbonato de sodio, opcionalmente en el que el cloruro de amonio está presente en una cantidad entre el 0,05 % en peso y el 1 % en peso, preferentemente entre el 0,1 % en peso y el 0,5 % en peso, por ejemplo, entre el 0,15 % en peso y el 0,25 % en peso;
- 35 y/o en el que el bicarbonato de sodio está presente en una cantidad inferior al 1 % en peso, preferentemente entre el 0,1 % en peso y el 0,5 % en peso, por ejemplo, entre el 0,2 % en peso y el 0,3 % en peso.
8. Un uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la composición comprende más del 40 % en peso de agua, por ejemplo, entre el 40 % en peso y el 50 % en peso de agua, preferentemente entre el 44 % en peso y el 48 % en peso de agua.
- 40 9. Un uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el material de relleno comprende celulosa en polvo y/o celulosa microcristalina (MCC).
10. Un uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la composición comprende agar agar en una cantidad inferior a 1 % en peso, preferentemente inferior al 0,7 % en peso, opcionalmente en una cantidad del 0,2 % en peso al 0,7 % en peso, más preferentemente en una cantidad del 0,2 % en peso al 0,5 % en peso.
- 45 11. Un uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la proporción entre el agar agar y la nicotina es de 0,1:1 a 1:1, más preferentemente de 0,1:1 a 0,8:1.
12. Un uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la composición comprende además hojas de tabaco en una cantidad inferior al 5 % en peso, preferentemente del 1 % en peso al 3 % en peso.

- 5
13. Un uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el pH de la composición medido por el procedimiento Coresta n.º 69, 2017, es de 6 a 9, preferentemente de 7 a 9 y más preferentemente de 7 a 8,5.
14. Un uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13, en el que los potenciadores del sabor se seleccionan del grupo que comprende cloruro de sodio, sales glutamato, sales de glicina, sales del ácido inosínico y sales de 5'-ribonucleótidos, opcionalmente en el que el cloruro de sodio está presente en una cantidad inferior al 8 % en peso, preferentemente entre el 1 % en peso y el 7 % en peso.
15. Un uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la cantidad de nicotina está comprendida entre el 0,2 % en peso y el 3 % en peso, o entre el 0,2 % en peso y el 2 % en peso.

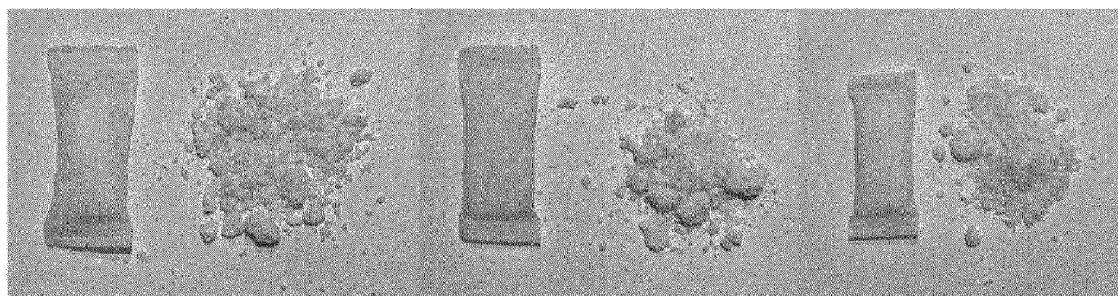




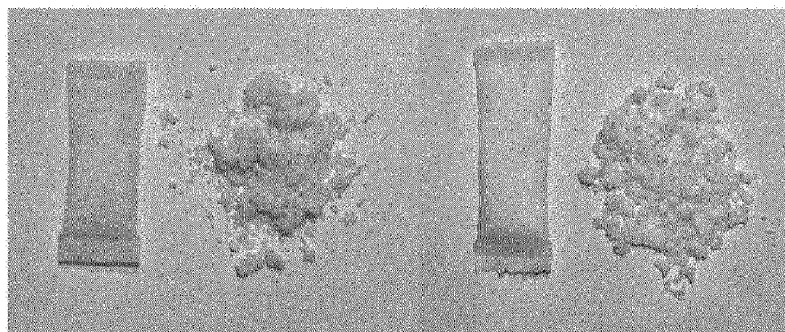
|                        |                        |                        |
|------------------------|------------------------|------------------------|
| Ejemplo comparativo 10 | Ejemplo comparativo 11 | Ejemplo comparativo 12 |
|------------------------|------------------------|------------------------|



|                        |                        |                        |
|------------------------|------------------------|------------------------|
| Ejemplo comparativo 13 | Ejemplo comparativo 14 | Ejemplo comparativo 15 |
|------------------------|------------------------|------------------------|



|                        |                        |
|------------------------|------------------------|
| Ejemplo comparativo 16 | Ejemplo comparativo 17 |
|------------------------|------------------------|



|                        |                        |           |
|------------------------|------------------------|-----------|
| Ejemplo comparativo 18 | Ejemplo comparativo 19 | Ejemplo 2 |
|------------------------|------------------------|-----------|

