

ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

N° 899.037

Classif. Internat.:

A24B/A61K/C07D

Mis en lecture le:

18-06-1984

LE Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu le procès-verbal dressé le 29 février 19 84 à 15 h. 05*

au Service de la Propriété industrielle

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à Mr. Ady TRENKER
478, Avenue Dolez, Bruxelles

repr. par le Cabinet Bede à Bruxelles

un brevet d'invention pour:
de fumer

Composition à sucer permettant de cesser

Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 15 mars 19 84
PAR DELEGATION SPECIALE:
Le Directeur

L. WUYTS

899037

BREVET D'INVENTION.

Monsieur Ady TRENKER

à B-1180 Bruxelles (Belgique)

Composition à sucer permettant de cesser de fumer.

La présente invention concerne des compositions de remplacement du tabac, destinées à être sucées afin d'aider un individu soit à arrêter de fumer, soit à diminuer son envie de fumer.

5 1) Ces compositions, destinées à être sucées, contiennent de la nicotine sous forme de base ou sous forme de sels hydrosolubles d'acide inorganique ou organique.

La contenance, par comprimé, est comprise
10 entre 0,1 et 5 mg de nicotine exprimée en nicotine base et de préférence 1 mg.

La nicotine, en très petite dose, a une action stimulante sur le système nerveux central. Il semble que la sensation de plaisir éprouvée lorsqu'on fume,
15 provient essentiellement de cette action stimulante et que la nicotine soit la cause principale de dépendance vis-à-vis du tabac. Le fumeur subit 2 stimuli : l'un lié à l'habitude de porter quelque chose à la bouche et l'autre lié au besoin de nicotine.

20 Toute tentative visant l'arrêt de fumer doit tenir compte de ces deux facteurs.

C'est pourquoi nous avons mis au point des compositions de comprimés à sucer à base de nicotine.

En effet, sucer un comprimé occupe la bouche
25 du fumeur et amène une libération lente et progressive de la nicotine, ce qui permet de pallier la sensation de manque éprouvée par le fumeur.

2) Les comprimés à sucer contiennent un tampon qui permet d'amener le pH de la cavité buccale à une
30 valeur comprise entre 8 et 10 et de préférence 8,5. A ces pH, la nicotine est bien résorbée par la muqueuse buccale, condition nécessaire pour que la sensation de manque disparaisse, ce qui n'est pas le cas pour des pH acides ou neutres.

35 Les compositions de substitut du tabac sont

de préférence rendues alcalines par adjonction d'agents basifiants acceptables du point de vue pharmacologique. Ces agents basifiants sont des substances tampons solides acceptables du point du vue physiologique pour la cavité
 5 buccale ou orale, qui exercent leur effet dans cette cavité et qui doivent donc avoir un minimum de solubilité dans l'eau. Les carbonates de phosphates de métaux alcalins constituent des agents avantageux, par exemple, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, les phosphates
 10 tri-et disodiques, etc, ou des mélanges de ces substances. On utilisera de préférence le phosphate disodique. Le carbonate de calcium est exclu en tant que tampon parce qu'il n'est pas suffisamment soluble dans l'eau pour se comporter comme un tampon dans la cavité buccale.

15 Pour augmenter encore l'effet tampon, sans élever proportionnellement le pH, on peut adjoindre un second agent tampon ou agent auxiliaire tel que les bicarbonates des métaux alcalins, par exemple le bicarbonate de sodium ou de potassium.

20 La quantité de ce ou de ces agents tampons contenue dans les compositions de comprimés à sucer, doit être suffisante pour élever le pH de la salive à une valeur comprise entre 8 et 10 pendant toute la durée de dissolution des comprimés.

25 Suivant le type de tampon utilisé, la quantité globale en tampon sera comprise, en général, entre 1 et 5 % en poids de la composition globale et de préférence 3 %.

3) La vitesse à laquelle la nicotine est
 30 libérée dépend de la vitesse de dissolution du comprimé, c'est-à-dire essentiellement de sa composition pour une personne suçant normalement.

Les compositions sont telles que les temps de délitage des comprimés, déterminés suivant le test de
 35 désintégration décrit dans la Pharmacopée Européenne

Vol. III p. 104 soient compris entre 10 minutes et 1/2 heure.

En effet, pour les temps de délitage des comprimés à sucer, la nicotine est libérée lentement et
5 résorbée immédiatement par la muqueuse buccale, supprimant ainsi toute sensation de manque, ce qui représente une aide appréciable pour tout individu désirant arrêter de fumer.

Par contre, si les comprimés se dissolvent
10 trop vite, la nicotine est libérée en trop grande quantité et une partie importante s'en va dans la salive et est donc avalée sans avoir eu le temps d'être résorbée au niveau de la bouche.

De ce fait, l'effet de stimulation escompté
15 ne peut être obtenu : la sensation de manque en nicotine persiste.

La nicotine sous forme de base ou de sels doit être répartie uniformément dans l'entière-
20 primé à sucer de telle sorte qu'elle soit libérée régulièrement pendant toute la durée de dissolution du comprimé.

La base des comprimés est constituée de sucre auquel on ajoute :

- 1° un agent qui empêche le sucre de s'agglomérer, favori-
25 se la granulation humide et renforce la dureté des comprimés, par exemple le carbonate de calcium
- 2° un ou plusieurs agents tampons permettant d'élever le pH de la salive à une valeur comprise entre 8 et 10 pendant toute la durée de dissolution des comprimés
- 30 3° un agent agglutinant permettant d'augmenter le temps de délitage des comprimés par exemple : la gélatine, les gommes et plus particulièrement la gomme arabique, l'empois d'amidon, le carboxypolyméthylène (carbopol), les dérivés de la cellulose tels que la méthylcellulose,
35 l'hydroxypropyl méthylcellulose, la carboxy-

methylcellulose de sodium, etc...

4° Un agent lubrifiant par exemple : le stéarate de magnésium, l'huile de ricin durcie, etc...

La quantité de sucre de base contenue dans les compositions de l'invention se situe entre environ 40 et 95 % en poids de la composition totale et de préférence environ 80 %.

La quantité en agent qui empêche le sucre de s'agglomérer, favorise la granulation humide et renforce la dureté des comprimés contenus dans les compositions de l'invention, se situe entre environ 1 et 30 % en poids de la composition totale et de préférence environ 6 %.

La quantité en agent agglutinant qui permet d'augmenter le temps de délitage des comprimés contenus dans les compositions de l'invention se situe entre environ 0,5 et 30 % en poids de la composition totale et de préférence environ 6 %.

La quantité en agent lubrifiant contenue dans les compositions de l'invention se situe entre environ 0,1 et 10 % en poids de la composition totale et de préférence environ 2 %.

4) Exemple de fabrication d'une composition à sucer remplaçant le tabac conforme à l'invention composition 1 : pour un comprimé

25	-	hydrogénotartrate de nicotine	:	3,07 mg
	-	saccharine sodique	:	0,50 mg
	-	phosphate bisodique	:	34,50 mg
	-	hydroxypropyl méthylcellulose	:	60,00 mg
	-	carbonate de calcium léger	:	60,00 mg
30	-	saccharose (sucre)	:	946,78 mg
	-	stéarate de magnésium	:	20,00 mg

fabrication : pour 100.000 comprimés

- 1° mélanger 94,678 kg de sucre préalablement moulu avec
5,8 kg d'hydroxypropyl méthylcellulose, 6,0 kg de car-
bonate de calcium léger et 3,45 kg de phosphate biso-
dique;
5
- 2° triturer 307 g d'hydrogénotartrate de nicotine avec
50 g de saccharine sodique et ajouter tout en tritu-
rant une partie du mélange provenant de (1°) jusqu'à
obtention d'une masse assez importante;
10 terminer l'opération dans un mélangeur en ajoutant le
restant du mélange provenant de (1°) puis laisser
tourner le mélangeur pendant 30 minutes;
3° granulation humide
- préparation de la solution d'hydroxypropyl méthyl-
15 cellulose.
à 200 g d'hydroxypropyl méthylcellulose, ajouter
3 litres d'eau, mélanger et chauffer jusqu'à 80° C,
ajouter encore 6 litres d'eau tout en maintenant
l'agitation puis laisser refroidir à température
20 ambiante;
- au mélange provenant de (2°) on ajoute la solution
d'hydroxypropyl méthylcellulose refroidie et l'on
mélange l'ensemble jusqu'à obtention d'une masse
bien homogène. Cette masse obtenue est tamisée,
25 séchée puis retamisée.
4° Aux granulés obtenus, on ajoute 2 kg de stéarate de
magnésium et l'on mélange l'ensemble pendant 30 minu-
tes.
5° Les granulés lubrifiés sont comprimés, après avoir
30 choisi le type de poinçons suivant la forme désirée
des comprimés afin d'obtenir une composition à sucer.

5) Autres exemples de composition conforme à l'invention.

composition 2 : pour un comprimé

	- hydrogénotartrate de nicotine	:	3,07 mg
5	- saccharine sodique	:	0,50 mg
	- phosphate bisodique	:	34,50 mg
	- empois d'amidon (10 %)	:	10,00 mg
	- saccharose (sucre)	:	1101,50 mg
	- carbonate de calcium léger	:	54,43 mg
10	- stéarate de magnésium	:	23,00 mg

composition 3 : pour un comprimé

	- hydrogénotartrate de nicotine	:	3,07 mg
	- saccharine sodique	:	0,50 mg
15	- phosphate bisodique	:	34,50 mg
	- méthylcellulose 4.000	:	58,50 mg
	- saccharose (sucre)	:	900,00 mg
	- carbonate de calcium léger	:	118,00 mg
	- stéarate de magnésium	:	12,00 mg

20

composition 4 : pour un comprimé

	- hydrogénotartrate de nicotine	:	3,07 mg
	- saccharine sodique	:	0,50 mg
	- phosphate bisodique	:	34,50 mg
25	- gomme arabique	:	57,50 mg
	- saccharose (sucre)	:	954,00 mg
	- carbonate de calcium léger	:	54,43 mg
	- stéarate de magnésium	:	23,00 mg

composition 5 : pour un comprimé

	- hydrogénotartrate de nicotine	:	0,50 mg
	- saccharose (sucre)	:	980,00 mg
	- carbonate de calcium	:	54,00 mg
5	- phosphate bisodique	:	34,50 mg
	- carboxyméthylcellulose de sodium	:	34,50 mg
	- saccharine sodique	:	0,50 mg
	- stéarate de magnésium	:	23,00 mg

6) Les comprimés à sucer permettent d'atteindre deux objectifs : supprimer les symptômes de manque par l'apport de nicotine et remplacer l'automatisme du geste du fumeur par le fait de sucer un comprimé.

Ils agissent donc en deux étapes : dans un premier temps, sur le comportement du fumeur et, par la suite, sur sa dépendance à l'égard de la nicotine. Une étude chimique effectuée sur 65 personnes a donné de très bons résultats et confirme l'action de ces comprimés.

Au début du traitement, les comprimés peuvent provoquer une légère irritation de la gorge. Si l'on suce trop vigoureusement un comprimé ou si on le croque, la nicotine, au lieu d'être résorbée au niveau buccal, est avalée avec la salive.

De ce fait, elle peut provoquer des nausées, aigreurs ou vomissements et pour des personnes souffrant de gastrites et d'ulcères à l'estomac, elle peut en augmenter les symptômes.

REVENDICATIONS

1. Composition permettant de cesser de fumer contenant de la nicotine sous forme de base ou de sel hydrosoluble d'acide, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'unités à sucer et en ce qu'elle contient par unité une quantité de nicotine comprise dans une gamme de 0,1 à 5 mg, plus particulièrement 1 mg, exprimée en base libre.

2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée par le fait que la masse est constituée de sucre, présent en quantité d'environ 40 à environ 95 % en poids de la composition totale et de préférence en proportion de 80 %.

3. Composition suivant la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre un agent tampon solide hydrosoluble acceptable du point de vue physiologique, qui y est dispersé en quantité suffisante pour que le pH de la salive soit élevé au-dessus de sa valeur physiologique normale pendant toute la durée de dissolution du comprimé.

4. Composition suivant la revendication 3, caractérisée par le fait que l'agent tampon est présent en une quantité suffisante pour maintenir le pH à une valeur comprise entre environ 8 et environ 10 et de préférence 8,5 pendant toute la durée de dissolution du comprimé.

5. Composition suivant la revendication 3, caractérisée par le fait que la quantité d'agent tampon est comprise dans une gamme d'environ 1 à 5 % et de préférence 3 % en poids de la composition totale.

6. Composition suivant la revendication 3, caractérisée par le fait que l'agent tampon est un carbonate ou phosphate de métal alcalin et de préférence le phosphate disodique, éventuellement en association avec un bicarbonate de métal alcalin.

7. Composition suivant la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre un agent qui empêche le sucre de s'agglomérer, favorise la granulation humide et renforce la dureté des comprimés,
5 par exemple le carbonate de calcium.

8. Composition suivant la revendication 7, caractérisée par le fait que la quantité de cet agent est comprise dans une gamme d'environ 1 à 30 %, étant de préférence égale à 6 % en poids de la composition totale.

10 9. Composition suivant la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre un agent agglutinant qui permet d'augmenter le temps de délitage des comprimés, par exemple : la gélatine, les gommes, l'empois d'amidon, le carboxypolyméthylène, les
15 dérivés de la cellulose tels que la méthylcellulose, l'hydroxypropyl méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium...

10. Composition suivant la revendication 9, caractérisée par le fait que la quantité d'agent agglutinant est comprise entre environ 0,5 à environ 30 % et est de préférence égale à 6 % en poids de la composition totale.

11. Composition suivant la revendication 1 caractérisée par le fait qu'elle contient en outre un
25 agent lubrifiant, par exemple le stéarate de magnésium, ou l'huile de ricin durcie.

12. Composition suivant la revendication 11 caractérisée par le fait que la quantité d'agent lubrifiant est comprise entre environ 0,1 à environ 10 % et
30 est de préférence égale à 2 % en poids de la composition totale.

13. Procédé de production d'une composition à sucer tamponnée permettant de cesser de fumer, suivant la revendication 1, caractérisé par le fait que la nicotine ou un sel de nicotine hydrosoluble est dispersé
35

000007

10

uniformément dans une masse de sucre contenant en outre
un agent tampon solide hydrosoluble, acceptable du point
de vue physiologique pour la cavité buccale ou orale, un
agent qui empêche le sucre de s'agglomérer, favorise la
5 granulation humide et renforce la dureté des comprimés,
un agent agglutinant qui augmente le temps de délitage
des comprimés et un agent lubrifiant.

29 FEV. 1984

Bruxelles le

Ppon.: Ady TRENKER

Ppon.: CABINET BEDE, R. van Schoonbeek

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'S. Lemblanc', with a long horizontal flourish extending to the right.