



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0711692-6 A2**

(22) Data de Depósito: 18/04/2007
(43) Data da Publicação: 06/12/2011
(RPI 2135)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 47/18
A61K 31/465
A61K 9/00
A61P 1/04
A61P 25/16
A61P 25/28
A61P 25/34

(54) **Título:** PRODUTO FARMACÊUTICO PARA DISTRIBUIÇÃO INTRA-ORAL DE NICOTINA COMPREENDENDO TROMETAMOL COMO AGENTE DE TAMPONAMENTO

(30) **Prioridade Unionista:** 16/05/2006 SE 0601089-6

(73) **Titular(es):** Mcneil AB

(72) **Inventor(es):** Andreas Hugerth, Anette Schluter, Asa Walthermo, Bengt Bosson, Darek Dymitrowics, Frederik Nicklasson, Katarina Lindell, Kristina Thyresson, Magnus Palsson, Per Steen, Roland Olsson, Seema K. Mody

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT SE2007000364 de 18/04/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/133140de 22/11/2007

(57) **Resumo:** PRODUTO FARMACÊUTICO PARA DISTRIBUIÇÃO INTRA-ORAL DE NICOTINA COMPREENDENDO TROMETAMOL COMO AGENTE DE TAMPONAMENTO. A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica oral para distribuição de nicotina em qualquer forma a um indivíduo através de captação transmucosal na cavidade oral compreendendo nicotina em qualquer forma, em que a referida formulação oral é tamponada com pelo menos trometamol. Também considerado é um método para a distribuição oral de nicotina em qualquer forma, um método para a redução do desejo de fumar ou uso de tabaco, bem como métodos para a fabricação da formulação oral, o uso da formulação oral para obtenção de captação transmucosal da nicotina na cavidade oral de um indivíduo o uso de nicotina para a produção de uma formulação oral para o tratamento de uma doença selecionada do grupo consistindo em dependência de tabaco ou nicotina, mal de Alzheimer, doença de Crohn, mal de Parkinson, síndrome de Tourette, colite ulcerativa e controle de peso após parar de fumar.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PRODUTO FARMACÊUTICO PARA DISTRIBUIÇÃO INTRA-ORAL DE NICOTINA COMPREENDENDO TROMETAMOL COMO AGENTE DE TAMPONAMENTO**".

5 Campo Técnico

A presente invenção refere-se à formulações farmacêuticas con-
tendo nicotina para distribuição intra-oral de nicotina a um indivíduo. As for-
mulações compreendem o tampão trometamol. Também considerados são
um método e um sistema para a distribuição de nicotina, bem como uso e
10 produção das referidas formulações.

Antecedentes da Invenção

A dependência de tabaco e redução do mesmo é um objetivo
desejável. Em anos recentes, com o reconhecimento dos efeitos prejudiciais
do fumo de tabaco, têm havido numerosas campanhas e programas por a-
15 gências governamentais e vários grupos de saúde e outras organizações de
interesse para difundir informação sobre os efeitos adversos para a saúde
resultantes do fumo de tabaco. Além disso, e como um resultado desse re-
conhecimento dos efeitos prejudiciais, têm havido muitos programas dirigi-
dos a tentativas de redução da incidência do fumo.

20 A nicotina é um composto orgânico e é o principal alcalóide do
tabaco. A nicotina é o principal ingrediente que causa dependência no taba-
co usado em cigarrilhas, cigarros, rapé e semelhantes. A nicotina é também
uma droga que causa dependência e fumantes mostram, caracteristicamen-
te, uma forte tendência à reincidência após terem parado de fumar com su-
25 cesso durante um período de tempo. A nicotina é a segunda droga mais u-
sada no mundo, após a cafeína do café e chá.

O principal problema com o fumo de tabaco são suas enormes
implicações sobre a saúde. Estima-se que doenças relacionadas ao fumo
causem cerca de 3-4 milhões de mortes por ano. De acordo com o Centers
30 for Disease Control and Prevention, cigarette smoking among adults - United
States, 1995. MMWR 1997; 46: 1217 – 1220, cerca de 500.000 pessoas nos
EUA morrem todo ano como um resultado do uso de tabaco. Na verdade, o

consumo excessivo de cigarro é agora reconhecido como um dos principais problemas de saúde no mundo todo. Essa consequência terrível do fumo de tabaco tem levado muitas associações médicas e autoridades de saúde a tomar ações muito fortes contra o uso de tabaco.

5 Mesmo embora o fumo de tabaco esteja diminuindo em muitos países em desenvolvimento, hoje é difícil ver como as sociedades poderiam se livrar da segunda droga mais usada no mundo. A incidência do fumo ainda está se elevando em muitos países, especialmente nos países menos desenvolvidos.

10 A coisa mais vantajosa que um fumante, que consome muitos cigarros pode fazer é parar de fumar completamente ou pelo menos reduzir seu consumo de cigarros. A experiência mostra, contudo, a maioria dos fumantes descobre que isso é extremamente difícil uma vez que, na maioria das vezes, o fumo de tabaco resulta em um distúrbio de dependência de
15 ânsia. A Organização Mundial de Saúde ("OMS") tem, em sua Classificação Internacional de Doenças, um diagnóstico denominado Dependência do Tabaco. Outros como Associação Americana Psiquiátrica denominam o vício como Dependência de Nicotina. Geralmente é aceito que essas dificuldades ao parar de fumar resultam do fato de que aqueles fumantes que consomem
20 mais cigarros são dependentes de nicotina. Os fatores de risco mais importantes relacionados à saúde são, contudo, substâncias que são formadas durante a combustão do tabaco, tais como produtos de alcatrão, monóxido de carbono, aldeídos e ácido hidrociânico.

Efeitos da Nicotina

25 A nicotina é um alcalóide venenoso que causa dependência, $C_{10}H_{14}N_2$, derivado da planta de tabaco. A nicotina é também usada como um inseticida. Aproximadamente 40 miligramas de nicotina como uma única dose podem matar um adulto (Merck Index). A administração de nicotina (por exemplo, na forma do fumo de um cigarro, cigarrilha ou charuto)
30 pode proporcionar uma sensação agradável ao fumante. Contudo, o fumo tem perigos para a saúde e, portanto, é desejável formular um modo alternativo de administração de nicotina de uma maneira agradável e inofensiva

que pode ser usada para facilitar a retirada do fumo e/ou usada como uma reposição para o fumo.

Quando se fuma um cigarro, a nicotina é rapidamente absorvida no sangue do fumante e atinge o cérebro em torno de dez segundos após inalação. A rápida captação de nicotina dá ao consumidor uma rápida satisfação ou prazer. A satisfação usualmente dura o período em que se fuma o cigarro e durante um período de tempo depois disso. A natureza venenosa, tóxica, carcinogênica e viciante do fumo tem fornecido uma forte motivação para o desenvolvimento de métodos, composições e dispositivos os quais podem ser usados para parar o hábito de fumar cigarros.

Produtos de Reposição de Nicotina

Uma forma de reduzir o fumo é fornecer nicotina em uma outra forma ou maneira que não através do fumo e alguns produtos foram desenvolvidos para preencher essa necessidade. Formulações contendo nicotina são, atualmente, os tratamentos dominantes para a dependência de tabaco.

Os sucessos na obtenção de redução da incidência de fumo são relativamente pobres usando os produtos presentemente conhecidos. O presente estado da técnica envolve abordagens comportamentais e abordagens farmacológicas. Mais de 80% dos fumantes de tabaco que inicialmente abandonam o fumo após usar alguma abordagem comportamental ou farmacológica para reduzir unicamente a incidência do fumo geralmente reincidem e retornam ao hábito de fumar para sua primeira taxa de fumo dentro de um período de tempo de cerca de um ano.

Como um auxílio para aqueles que desejam parar de fumar, existem algumas maneiras e formas de produtos de reposição de nicotina disponíveis no mercado. Vários métodos e meios foram descritos para diminuir o desejado de um indivíduo de usar tabaco, os quais compreendem a etapa de administração, ao indivíduo, de nicotina ou um derivado da mesma conforme descrito, por exemplo, na Patente U.S. Número 5.810.018 (spray oral contendo nicotina), Patente U.S. Número 5.939.100 (microesferas contendo nicotina) e Patente U.S. Número 4.967.773 (comprimidos de nicotina).

Gotas nasais contendo nicotina foram reportadas (Russell e ou-

5 tros, British Medical Journal. Vol. 286, página 683 (1983); Jarvis e outros, Brit. J. of Addiction. Vol. 82, página 983 (1987)). Gotas nasais, contudo, são difíceis de administrar e não são convenientes para uso no trabalho ou em outras situações públicas. Formas de administração de nicotina por meio de

5 distribuição diretamente à cavidade nasal através de pulverização são conhecidas da Patente U.S. Número 4.579.858, DE 32 41 437 e WO/93 127 64. Pode haver irritação nasal local, contudo, com o uso de formulações nasais de nicotina. A dificuldade na administração também resulta em incapacidade de prever a dose de nicotina administrada.

10 O uso de emplastos para a pele para a administração transdérmica de nicotina foi reportado (Rose, em *Pharmacologic Treatment of Tobacco Dependence*, (1986) páginas 158-166, Harvard Univ. Press). Emplastos para a pele contendo nicotina que são usados amplamente hoje causam irritação local e a absorção de nicotina é lenta e afetada pelo fluxo sanguíneo cutâneo.

15

Também, dispositivos de inalação semelhantes a um cigarro são conhecidos para a captação de vapores de nicotina, conforme sugerido na Patente U.S. Número 5.167.242. Os referidos meios e métodos se dirigem aos problemas associados ao vício de nicotina.

20 Um produto de sucesso que é usado como um substituto para o fumo e/ou como um auxiliar para parar de fumar e o qual é baseado em nicotina é a goma mastigáveis Nicorette®. Esse produto foi uma das primeiras formas de reposição de nicotina que foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) e ainda é um dos produtos de reposição de nicotina mais

25 usados. A goma mastigáveis Nicorette® tem estado no mercado em cerca de 60 países durante vários anos. Nessa goma mastigáveis, a nicotina está presente na forma de um complexo com um permutador de cátions insolúvel (polacrilex) que está disperso em uma base de goma. A nicotina é lentamente liberada da goma em virtude da mastigação e atingirá níveis plasmáticos

30 similares ao fumo de um cigarro após cerca de 30 minutos, dependendo da técnica de mastigação, isto é, lenta ou ativa. Patentes referentes a esse produto são, por exemplo, Patente U.S. Número 4.877.468, Patente U.S. Núme-

ro 3.901.248 e Patente U.S. Número 3.845.217.

Técnica Anterior e Problemas da Mesma

O WO 02/102357 descreve uma goma mastigáveis contendo nicotina revestida. Essa goma proporciona absorção transmucosal aperfeiçoada de nicotina na cavidade oral. Desse modo, é obtida mais do que uma
5 sensação de satisfação semelhante ao cigarro, e uma redução rápida do desejo de fumar. Os tampões propostos em WO 02/102357 possuem sabores desagradáveis, e contudo, um ou mais agentes flavorizante precisam ser adicionados à goma de forma a camuflar as sabores desagradáveis.

10 Problemas com os sabores desagradáveis de tampões podem surgir com todas as outras formulações farmacêuticas contendo nicotina para distribuição oral, tais como sprays bucais, tabletes mastigáveis, tabletes, comprimidos, cápsulas, microgéis cheios de lipídio, filmes orais e diferentes formulações do tipo bala.

15 Assim, há uma necessidade de melhorar formulações farmacêuticas contendo nicotina para distribuição oral de forma a evitar sabores desagradáveis dos tampões usados.

Sumário da Invenção

Quando de formulação de um produto médico destinado a dis-
20 solver na cavidade oral, as características organolépticas são essenciais. Em muitos casos, há uma necessidade de obter pH ótimo na cavidade oral para ser capaz de obter captação suficiente do ingrediente ativo. Usando um agente de tamponamento no produto, o referido pH pode ser ajustado. Contudo, agentes de tamponamento mais comumente usados possuem sabores
25 desagradáveis distintas. Portanto, um ou mais agentes flavorizante são usualmente adicionados à formulação para camuflar esses sabores desagradáveis. Além disso, agentes flavorizante também são usados na formulação para obter um produto com um sabor agradável. A possibilidade de usar um agente de tamponamento sem sabor característico facilita o trabalho de for-
30 mulação e reduz a complexidade do processo flavorizante. O agente de tamponamento trometamol não possui sabor intrínseco e, conseqüentemente, descobriu-se que o uso de trometamol em produtos para captação oral é

benéfico.

Em vista das desvantagens precedentes conhecidas na técnica quando de tentativa de distribuir nicotina a um indivíduo de modo a obter uma captação transmucosal de nicotina na cavidade oral do indivíduo, a presente invenção proporciona um produto novo e aperfeiçoado, sistemas e métodos para obtenção de captação transmucosal de nicotina na cavidade oral do indivíduo, ao mesmo tempo em que evita sabores desagradáveis do tampão usado.

Um objetivo da presente invenção é proporcionar um produto eficiente e eficaz, bem como métodos e sistemas para captação de nicotina em um indivíduo e evitar as desvantagens de tais produtos e métodos previamente conhecidos.

Assim, a presente invenção proporciona um método para a distribuição de nicotina em qualquer forma a um indivíduo compreendendo administração, a um indivíduo, de uma formulação oral contendo nicotina em qualquer forma à cavidade oral do indivíduo e, se necessário, deixar a nicotina em qualquer forma na formulação oral ser liberada na saliva na cavidade oral e ser absorvida na circulação sistêmica do indivíduo, bem como um método para a produção da referida formulação oral. Em um spray bucal, a nicotina está diretamente disponível, portanto, ela não precisa ser liberada como tal na saliva conforme mencionado acima. Conseqüentemente, a frase "se necessário", é inserida na sentença precedente e em sentenças correspondentes abaixo e nas reivindicações.

A presente invenção também proporciona um método para obtenção de redução do desejo de fumar ou usar material contendo tabaco e/ou para proporcionar uma sensação de satisfação pelo fumo sem fumar, compreendendo as etapas de substituição, pelo menos parcialmente, do material contendo tabaco pela referida formulação oral acima, administração, a um indivíduo, de uma formulação oral contendo nicotina em qualquer forma à cavidade oral do indivíduo e, se necessário, deixar a nicotina em qualquer forma da formulação oral ser liberada na saliva na cavidade oral e absorvida pelo indivíduo.

Além disso, a presente invenção proporciona um sistema para a distribuição de nicotina em qualquer forma a um indivíduo compreendendo a referida formulação oral e pelo menos um outro meio para obtenção de redução do desejo de fumar ou usar tabaco, bem como um sistema para obtenção de redução do desejo de fumar ou de outro modo usar tabaco e/ou para proporcionar uma sensação de satisfação pelo fumo sem fumar, compreendendo uma formulação oral conforme descrito acima e pelo menos um outro método para obtenção de redução do desejo de fumar ou de outro modo usar tabaco. O referido sistema pode ser um sistema em que pelo menos o outro método é selecionado do grupo consistindo em administração através de sprays bucais, sprays nasais, emplastos transdérmicos, dispositivos de inalação, comprimidos, tabletes e métodos parenterais, métodos subcutâneos e métodos transmucosais; ou outro uso de tabaco.

Usando trometamol como o único tampão ou como o principal tampão na referida formulação oral, os problemas antes mencionados com sabores desagradáveis provenientes dos tampões usados são resolvidos.

Trometamol, quimicamente conhecido como 2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol, é também denominado trometamina, tris(hidroxi-metil)aminometano e TRIS. Ele é conhecido como um "tampão biológico" e um "alcanizante", veja por exemplo, Merck Index, 13ª Edição, 2001.

Enemas contendo nicotina compreendendo trometamol como tampão são conhecidos, veja Italian Journal of Gastroenterology & Hepatology 30(3): 260-5, Junho de 1998. Os referidos enemas se destinam ao tratamento de colite ulcerativa, isto é, para tratamento local. Isso difere, em essência, do presente uso, o qual é para tratamento sistêmico e para um uso totalmente diferente.

A US 5.783.207 descreve um dispositivo semelhante a pirulito compreendendo uma matriz contendo nicotina presa a um elemento para segurar, de modo que a nicotina pode ser administrada à cavidade oral chupando a matriz. A matriz pode conter um tampão, tal como trometamol. A '207 reivindica explicitamente o uso de gomas mastigáveis, tabletes, com-

primidos e outras formas de dosagem não presas a um elemento para segurar. Isso significa que a '207 ensina formas de dosagem diferentes não compreendendo um elemento para segurar. A presente invenção não abrange formas de dosagem semelhantes a pirulito ou outras formas de dosagem compreendendo um elemento para segurar. Todas as modalidades da presente invenção são tais que, uma vez que ela tenha sido aplicada na cavidade oral, elas não precisam ser adicionalmente manipuladas por qualquer elemento fora da cavidade oral durante a fase de administração.

O WO 01/30288 descreve, em listas de itens produzidos, nicotina e trometamol para uso em formulações para distribuição mucosal, tais formulações tendo um agente de dissolução com o qual, por exemplo, a nicotina está em um tipo específico de solução sólida. Na presente invenção, a nicotina não está em tal solução sólida.

A formulação oral de acordo com a presente invenção é tampoadada com pelo menos trometamol de uma forma tal que, quando de administração da formulação, o pH da saliva é aumentado em 0,2-4 unidades de pH ou, de preferência, aumentado em 0,5-2 unidades de pH. O agente de tamponamento trometamol pode ser suplementado com um ou mais tampões selecionados do grupo consistindo em um carbonato (incluindo bicarbonato ou sesquicarbonato), glicina, fosfato, glicerofosfato ou citrato de um metal alcalino (tal como potássio e sódio), por exemplo, citrato trissódico e de tripotássio, ou amônio e misturas dos mesmos. A principal razão para suplementação de trometamol com outros tampões conforme acima é aumentar a capacidade de tamponamento em peso dos tampões adicionados.

25 Descrição Detalhada da Invenção

Definições

Conforme usado aqui, o termo "formulação oral" ou similar se destina a significar todas as formulações que são adequadas para ser colocadas na cavidade oral para distribuição de nicotina essencialmente ao tecido da cavidade oral.

O termo "distribuição intra-oral" aqui se destina a significar distribuição à circulação sanguínea sistêmica por meio de absorção de um princí-

pio ativo através de qualquer tecido da cavidade oral.

O termo "redução completa" ou "completa" se destina aqui a significar redução completa ou substancialmente completa.

5 O termo "liberação controlada" se destina a significar uma liberação de nicotina de uma formulação oral na cavidade oral do indivíduo, pelo que chupar ativamente ou outra manipulação da formulação oral controla a quantidade de nicotina liberada.

10 O termo "liberação lenta" se destina a significar que a nicotina é liberada da formulação oral quando se chupa ou de outra manipulação durante um período de tempo, por exemplo, vários minutos a uma hora.

O termo "fórmula unitária" se destina a significar uma unidade de formulação oral.

15 O termo "transitório" se destina a significar uma alteração não permanente, quando do que o estado relevante, por exemplo, estado biológico ou fisiológico, após um determinado período de tempo retornará para seu valor ou comportamento antes da referida alteração.

Os termos "bucal" e "bucalmente" se destinam aqui a se referir a toda ou qualquer parte do tecido da cavidade oral.

20 O termo "elemento para segurar" se refere a um elemento preso a uma forma de dosagem para tornar possível remoção e inserção seletivas da forma de dosagem dentro e fora da cavidade oral. Um exemplo de tal elemento para segurar é um bastão de um pirulito.

Formulações Oraís Úteis

25 A maioria das formas de dosagem destinadas à distribuição oral de nicotina se beneficiam do uso de trometamol como o único ou principal agente de tamponamento. Essas formulações incluem, por exemplo, sprays bucais, gomas mastigáveis, tabletes, tabletes fundidos, comprimidos, doces caramelizados, doces mastigáveis, gomas, cápsulas, filmes orais e líquidos, bem como formulações em pó para inalação intra-oral e pulmonar.

30 Formulações particulares são sprays bucais. Essas são formas de dosagem distintas que são úteis para obtenção de uma captação rápida de nicotina através da mucosa da cavidade oral. Sprays bucais podem, em

particular , ser pulverizados sob a língua. O Exemplo 3 abaixo descreve a fabricação de um spray bucal de acordo com a invenção.

5 A quantidade de base de goma em uma goma mastigáveis de acordo com a invenção é cerca de 15-80% em peso do núcleo de goma total e, de preferência, cerca de 40-80%. A quantidade de base de goma empregada para liberação lenta de nicotina está usualmente nas faixas superiores quando nicotina é empregada per se ou quando uma forma absorvida é usada.

10 A base de goma pode ser de qualquer natureza convencional conhecida na técnica. Por exemplo, ela pode compreender uma base de goma de origem natural ou sintética prontamente disponível de uma fonte comercial. Bases de goma naturais incluem, por exemplo, chiclete, gomas de "jelutong", "lechi de caspi-", "soh-", "siak-", "katiau-", "sorwa-", "balata-", "pendare-", "malaya-" e goma de pêssego, "cautchouc" natural e resinas naturais, tais como "dammar" e "mastix". Bases de goma sintéticas são uma mistura de:

- elastômeros (por exemplo, polímeros e/ou substâncias mastigáveis)
- plastificantes (por exemplo, resinas, elastômeros e/ou solventes)
- 20 - enchedores (por exemplo, texturizadores e/ou adjuvantes insolúveis em água)
- amaciantes (por exemplo, gorduras)
- emulsificantes
- 25 - ceras
- antioxidantes e
- agentes antiaderência (por exemplo, polímeros de vinila e/ou resinas hidrofílicas).

30 Outros exemplos de bases de goma são gomas incluindo Ágar, alginato, goma arábica, goma de alfarroba, carrageenana, goma ghatti, goma guar, goma karaya, pectina, goma tragacanto, goma de semente de alfarroba, goma gelana e goma xantana.

Exemplos de agentes de gelificação compreendem goma arábica, amido, gelatina, Ágar e pectina.

Quando a nicotina em qualquer forma e o agente ou agentes de tamponamento são incorporados na massa de goma mastigáveis de acordo com a presente invenção, é possível empregar uma ampla variedade de composições de goma mastigáveis e quantidades da base de goma mastigáveis. Diferentes produtos de goma mastigáveis podem ser compostos, dependendo da preferência do consumidor e da finalidade de uso, com relação ao nível de nicotina, distribuição de nicotina e outros aditivos.

Ainda abaixo seguem Exemplos sobre gomas mastigáveis, tabletes, tabletes fundidos, sprays bucais, cápsulas moles, doces caramelizados, filmes orais, gomas e doces mastigáveis úteis de acordo com a presente invenção. Com base nos referidos Exemplos, também outras modalidades úteis são consideradas. A presente invenção, no entanto, não abrange dispositivos semelhantes a pirulito ou outros dispositivos os quais o usuário precisa segurar durante a administração. Tais dispositivos, inter alia, uma vez que apresentam o risco de causar danos aos dentes, não respondem pela precisão na dosagem da nicotina e apresentam uma associação indesejada a doces. Todas as formas de dosagem da presente invenção são tais que, uma vez que elas tenham sido aplicadas à cavidade oral, elas não precisam ser manipuladas por qualquer elemento de fora da cavidade oral para remoção e inserção seletivas das formas de dosagem dentro e fora da cavidade oral.

O Agente de Tamponamento

A absorção de nicotina da cavidade oral para a circulação sistêmica é dependente do pH da saliva, do pH do plasma sanguíneo e da pKa da nicotina, a qual é cerca de 7,8. Admitindo um pH da saliva de 6,8, apenas cerca de 10% da nicotina estarão na forma de base livre. Assim, de forma a promover a absorção de nicotina em uma forma de base livre, a qual é a forma predominantemente absorvida através da mucosa, o pH da saliva deve ser aumentado. Em um pH de 8,8, cerca de 90% da nicotina estarão, então, na forma de base livre.

Assim, de acordo com a invenção, a formulação oral é tamponada através do uso de substâncias, agentes ou outros meios os quais compreendem, pelo menos parcialmente, trometamol.

5 O tamponamento é projetado de modo a obter um tamponamento transitório da saliva de um indivíduo durante fusão, desintegração ou dissolução da formulação oral. Uma vez que a alteração é transitória, o pH, então, retornará para seu valor normal após um determinado período de tempo.

10 Empregando a referida alteração, aqui um aumento, no referido pH da saliva, a captação transmucosal de nicotina na cavidade oral é alterada, por exemplo, aumentada, comparado com a captação de nicotina quando a saliva não é tamponada de acordo com a invenção. Também, uma vez que a captação transmucosal de nicotina na cavidade oral de acordo com a invenção é mais rápida do que para a nicotina que não é tamponada de acordo com a invenção, menos nicotina será engolida para atingir o trato gastrointestinal (G.I.). A nicotina que atinge o trato G.I. será submetida a metabolismo de primeiro passe o qual reduz a quantidade total de nicotina intacta absorvida. Isso significa que a biodisponibilidade da nicotina que não é co-administrada com um tampão geralmente será menor do que quando administrada junto com um tampão.

20 Outras modalidades da invenção incluem formas de dosagem orais tamponadas com trometamol em combinação com outros tampões, de preferência selecionados do grupo consistindo em um carbonato, incluindo bicarbonato ou sesquicarbonato, glicinato, fosfato, glicerofosfato ou citrato de um metal alcalino, tal como potássio ou sódio ou amônio e misturas dos mesmos.

25 Outras modalidades podem incluir combinações de trometamol com citrato de tripotássio ou trissódico e misturas dos mesmos. Várias proporções úteis entre trometamol e tais agentes são fornecidas nos exemplos abaixo.

30 Ainda outras modalidades podem abranger o uso de trometamol junto com diferentes sistemas de fosfato, tais como fosfato trissódico, hidro-

geno fosfato dissódico; e fosfato de tripotássio, hidrogeno fosfato de dipotássio e hidróxido de cálcio, glicinato de sódio; e misturas dos mesmos.

Carbonatos, glicinatos e fosfatos de metal alcalino são agentes de tamponamento adicionais preferidos.

5 De forma a aumentar a capacidade de tamponamento ainda sem aumento correspondente no pH, em modalidades específicas, pode-se usar um segundo ou agente de tamponamento auxiliar com o primeiro agente de tamponamento tal como, por exemplo, tampões de bicarbonato de sódio ou potássio. Desse modo, seria tentado manter um sabor agradável. O segundo
10 ou agente de tamponamento auxiliar pode ser selecionado do grupo consistindo em bicarbonatos de metal alcalino que são preferidos para essa finalidade. Assim, outras modalidades da invenção podem compreender trome- tamol e uma mistura de um carbonato ou fosfato de metal alcalino e bicarbo- nato de metal alcalino. Proporções de mistura úteis são fornecidas nos E-
15 xemplos abaixo.

A quantidade do agente ou agentes de tamponamento na formu-
lação oral é, de preferência, suficiente nas modalidades específicas para
eivar o pH da saliva para acima de 7, conforme especificado acima, para
manter transitoriamente o pH da saliva na cavidade oral acima de 7, por e-
20 xemplo, pH de 7-10.

A nicotina pode ser administrada em diferentes formas, por e-
xemplo, em diferentes complexos ou sais. A quantidade de tampão requeri-
da para obter um aumento no pH das diferentes formas de nicotina adminis-
trada é prontamente calculada por aqueles versados na técnica. A extensão
25 e duração do aumento no pH é dependente do tipo e quantidade do(s) agen- te(s) de tamponamento usado(s), bem como onde é ainda descrito nos pa- rágrafos abaixo.

O Ingrediente Ativo

De acordo com a invenção, a presente formulação oral compre-
30 ende nicotina em qualquer forma (por exemplo, base livre, sal ou complexo).

Por nicotina, entenda-se nicotina, 3-(1-metil-2-pirrolidinil)-piri- dina, sua forma de base, incluindo nicotina sintética, bem como extratos de

nicotina de plantas de tabaco ou partes das mesmas, tal como o gênero *Nicotiana* sozinho ou em combinação; ou sais farmacologicamente aceitáveis.

5 A nicotina estará em uma forma solúvel na saliva para facilitar a liberação da nicotina na saliva na cavidade oral e, ainda, a subsequente captação da nicotina na saliva na cavidade oral na circulação sistêmica do indivíduo. Quando a nicotina prevalece na forma de complexo de resinato de nicotina, NRC, sua solubilidade é modificada na presença de um tampão.

10 Em modalidades preferidas, a nicotina em qualquer forma é selecionada do grupo consistindo na forma de base livre de nicotina, um sal de nicotina, um derivado de nicotina, tal como um permutador de cátions de nicotina, um complexo de inclusão de nicotina ou nicotina em qualquer ligação não covalente, nicotina ligada a zeólitos, nicotina ligada à celulose ou microesferas de amido e misturas dos mesmos.

15 Numerosos sais de nicotina são conhecidos e podem ser usados, por exemplo, os sais apresentados na Tabela 1, de preferência monotartrato, tartarato de hidrogênio (também denominado bitartrato ou dihidrato de bitartrato), citrato, malato e/ou cloridrato.

Tabela 1: Possíveis ácidos usados para formação de sal de nicotina

Ácido	Proporção molar* de ácido:nicotina
Fórmico	2:1
Acético	3:1
Propiônico	3:1
Butírico	3:1
2-metilbutírico	3:1
3-metilbutírico	3:1
Valérico	3:1
Láurico	3:1
Palmítico	3:1
Tartárico	2:1
Cítrico	2:1
Málico	2:1
Oxálico	2:1

Ácido	Proporção molar* de ácido:nicotina
Benzóico	1:1
Gentísico	1:1
Gálico	1:1
Fenilacético	3:1
Salicílico	1:1
Ftálico	1:1
Pícrico	2:1
Sulfossalicílico	1:1
Tânico	1:5
Péctico	1:3
Algínico	1:2
Clorídrico	2:1
Cloroplatínico	1:1
Silicotungstico	1:1
Pirúvico	2:1
Glutâmico	1:1
Aspártico	1:1

*Recomendado no momento de produção

O complexo de inclusão pode ser uma ciclodextrina, tal como β -ciclodextrina.

5 Permutadores de cátions adequados são fornecidos na Tabela 2 abaixo e são ainda descritos na Patente U.S. Número 3.845.217. Preferidos são permutadores de cátions de nicotina de poliacrilatos, tal como a coleção Amberlite da Rohm & Haas.

Tabela 2: Permutadores de cátions representativos

Nome	Tipo de polímero reticulado	Fabricante
Amberlite IRC 50	Divinilbenzeno-ácido me-tacrílico	Rohm & Haas
Amberlite IRP 64	Divinilbenzeno-ácido me-tacrílico	Rohm & Haas
Amberlite IRP 64M	Divinilbenzeno-ácido me-tacrílico	Rohm & Haas

Nome	Tipo de polímero reticulado	Fabricante
BIO-REX 70	Divinilbenzeno-ácido a- crílico	BIO-RAD Lab.
Amberlite IR 118	Estireno-divinilbenzeno	Rohm & Haas
Amberlite IRP 69	Estireno-divinilbenzeno	Rohm & Haas
Amberlite IRP 69M	Estireno-divinilbenzeno	Rohm & Haas
BIO-REX 40	Fenólico	BIO-RAD Lab.
Amberlite IR 120	Estireno-divinilbenzeno	Rohm & Haas
Dowex 50	Estireno-divinilbenzeno	Dow Chemical
Dowex 50W	Estireno-divinilbenzeno	Dow Chemical
Duolite C 25	Estireno-divinilbenzeno	Chemical Process Co
Lewatit S 100	Estireno-divinilbenzeno	Farbenfabriken Bayer
Ionac C 240	Estireno-divinilbenzeno	Ionac Chem.
Wofatit KP S 200	Estireno-divinilbenzeno	I.G. Faber Wolfen
Amberlyst 15	Estireno-divinilbenzeno	Rohm & Haas
Duolite C-3	Fenólico	Chemical Process
Duolite C-10	Fenólico	Chemical Process
Lewatit KS	Fenólico	Farbenfabriken Bayer
Zerolit 215	Fenólico	The Permutit Co.
Duolite ES-62	Estireno-divinilbenzeno	Chemical Process
BIO-REX 63	Estireno-divinilbenzeno	BIO-RAD Lab.
Duolite ES-63	Estireno-divinilbenzeno	Chemical Process
Duolite ES-65	Fenólico	Chemical Process
Ohelex 100	Estireno-divinilbenzeno	BIO-RAD Lab.
Dow Chelating Resin- A-1	Estireno-divinilbenzeno	Dow Chemical Com- pany
CM Sephadex C-25	Dextrana	Pharmacia Fine Chemi- cals
SE Sephadex C-25	Dextrana	Pharmacia Fine Chemi- cals

Um ou mais aditivos podem ser adicionados à presente formulação oral. Aditivos são ainda descritos no parágrafo Outros aditivos à formulação oral abaixo.

Quantidade e Distribuição da Nicotina na Formulação Oral

A nicotina em qualquer forma de acordo com a invenção é formulada para proporcionar ao indivíduo uma dose para obter um efeito. O efeito pode ser proporcionar uma sensação de satisfação pelo fumo sem fumar. Outro efeito da nicotina administrada em qualquer forma pode ser
5 uma redução do desejo de fumar ou usar tabaco.

O efeito também pode ser uma combinação de redução do referido desejo e proporcionar uma sensação de satisfação sem fumar. A quantidade de nicotina deverá ser suficiente para proporcionar tal efeito em um indivíduo. Essa quantidade pode, naturalmente, variar de pessoa para pes-
10 soa.

De acordo com a invenção, modalidades da formulação oral compreendem modalidades em que nicotina em qualquer forma está presente em uma quantidade de 0,05 - 8 mg, calculado como a forma de base livre de nicotina por dose unitária da formulação oral. Isso pode, em diferentes
15 modalidades, incluir 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 8 mg, calculado como a forma de base livre de nicotina por dose unitária.

Outras modalidades preferidas podem conter modalidades onde a nicotina em qualquer forma está presente em uma quantidade de 0,5-6 mg, calculado como a forma de base livre de nicotina por dose unitária da
20 formulação oral.

Outras modalidades mais preferidas contêm a nicotina em qualquer forma em uma quantidade de 0,5-5 mg, calculado como a forma de base livre de nicotina por dose unitária da formulação oral.

A nicotina em qualquer forma pode ser distribuída nas formulações orais em diferentes modalidades. Diferentes distribuições da nicotina através das formulações orais implicará em administração da nicotina ao indivíduo de diferentes formas. Isso pode, então, proporcionar várias possibilidades para ajustar a composição da formulação oral de acordo com diferentes necessidades dos diferentes indivíduos, dependendo do desejo de
25 fumar ou usar tabaco do indivíduo. Nos Exemplos abaixo, são divulgadas diferentes dessas modalidades.
30

Outros Aditivos à Formulação Oral

Outros aditivos podem ser adicionados opcionalmente à formulação oral. Aditivos opcionais compreendem pelo menos um ou mais aditivos selecionados do grupo consistindo em solventes, tais como etanol e água; co-solventes, tal como propileno glicol; estabilizantes, tais como conservantes, por exemplo, antioxidantes; amaciantes, tais como sorbitol e glicerina; agentes de espessamento, tal como dióxido de silício coloidal; agentes aglutinantes, tal como goma xantana; agentes de enchimento, tais como manitol, isomalte, pó de cacau e Crospovidona; solubilizantes, tais como Polissorbato 80 e Atmos 300; borrachas, barreiras lipídicas, tais como ésteres de ácido graxo de sacarose e óleos vegetais hidrogenados; agentes de formação de filme, tais como gelatina suína, Pululana, carrageenana, pectina, goma de semente de alfarroba e goma xantana; emulsificantes, tais como pectina, lecitina de soja, monoestearato de glicerol, óleo de mamona e poloxâmero; agentes de deslizamento, tal como dióxido de silício coloidal; lubrificantes, tal como estearato de magnésio; agentes de revestimento, tais como óleo de mamona e sorbitol; veículos de fusão, tais como óleos vegetais; adoçantes, flavorizantes, aromáticos, agentes refrescantes, intensificadores, agentes de coloração, vitaminas, minerais, flúor, refrescantes de hálito, agentes para branqueamento dos dentes e misturas dos mesmos. De acordo com a invenção, pelo menos um de tais aditivos é opcionalmente adicionado ao produto.

Intensificadores podem ser adicionados essencialmente para aumentar a captação transmucosal de nicotina a partir da cavidade oral.

Adoçantes são adicionados essencialmente para melhorar o sabor. Adoçantes compreendem um ou mais açúcares naturais ou sintéticos, isto é, qualquer forma de carboidratos adequado para uso como adoçante, bem como os assim denominados adoçantes artificiais, tais como sacarina, sacarina sódica, aspartame, por exemplo, NutraSweet®, acessulfame ou Acessulfame K, acessulfame de potássio, taumatina, glicirrizina, sucralose, dihidrochalcona, alitame, miraculina, monelina, estevsida e neotame.

Adoçantes adequados podem ser selecionados do grupo consistindo em álcoois, tais como sorbitol, xilitol, açúcares simples, incluindo açú-

cares extraídos de cana-de-açúcar e beterraba sacarínica (sacarose), dextrose (também denominada glicose), frutose (também denominada leavulose) e lactose (também denominada açúcar de leite); sorbitol, manitol, glicérol, xilitol, eritritol, xarope de maltitol (ou hidrolisato de amido hidrogenado),
5 isomalte, lactitol; e misturas de açúcares, incluindo xarope de glicose, por exemplo, hidrolisatos de amido, contendo uma mistura de dextrose, maltose e uma série de açúcares complexos, xarope de açúcar invertido, por exemplo, sacarose invertida por invertase (também denominada sucrase ou sacrase) contendo um mistura de dextrose e frutose, xaropes com elevado teor
10 de açúcar, tais como treacle e mel contendo uma mistura de leavulose, dextrose, maltose, lactitola, sacarose, resinas, dextrina e açúcares superiores em partículas; e malte ou extratos de malte.

O flavorizante e aditivos aromáticos podem compreender um ou mais agentes para disfarce de sabor, flavorizantes ou aromatizantes sintéticos ou naturais. Agentes flavorizantes e aromáticos podem ser selecionados
15 de óleos essenciais, incluindo destilações, extrações de solvente ou essências de flores picadas, folhas, casca ou fruta inteira em polpa compreendendo misturas de álcoois, ésteres, aldeídos e lactonas; essências, incluindo soluções diluídas de óleos essenciais ou misturas de produtos químicos sintéticos misturadas para terem o aroma natural da fruta, por exemplo, morango,
20 cereja e amora; café, chá, cacau e menta; sucos de fruta, incluindo suco extraído de frutas lavadas, raspadas, tais como limão, laranja e lima; hortelã-pimenta, menta, gaultéria, canela, cacau, baunilha, licor, mentol, eucalipto, anis, amêndoas (por exemplo, amendoins, coco, avelã, castanha, noz, cola),
25 amêndoas, uva-seca; e pó, farinha ou partes de material vegetal, incluindo partes de planta de tabaco, por exemplo, do gênero *Nicotiana*, em quantidades que não contribuem significativamente para o nível de nicotina, e gengibre.

Agentes de coloração podem ser selecionados do grupo consistindo em antioxidantes incluindo vitamina E, isto é, tocoferol, ácido ascórbico,
30 pirossulfito de sódio, butil hidróxi tolueno, hidroxianisol butilado, ácido edético e sais de edetato; e conservantes, incluindo ácido cítrico, ácido tartá-

rico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzóico e ácido sórbico. Modalidades preferidas compreendem um antioxidante com o estabilizante e, ainda mais preferivelmente, o antioxidante vitamina E e/ou hidróxi tolueno butilado (BHT).

5 Método para Distribuição de Nicotina em qualquer Forma a um Indivíduo

A invenção pode ser usada para distribuir nicotina ao indivíduo (pessoa) em uma variedade de formas. De acordo com uma modalidade da invenção, um método para distribuição de nicotina em qualquer forma a um indivíduo compreende as etapas de:

- 10 a) administração, a um indivíduo, de uma formulação oral contendo nicotina em qualquer forma de acordo com a invenção à cavidade oral do indivíduo e
- b) se necessário, deixar a nicotina em qualquer forma na formulação oral ser liberada na saliva na cavidade oral e absorvida no plasma
- 15 sanguíneo do indivíduo.

O método para distribuição de nicotina em qualquer forma pode ainda compreender as etapas de:

- c) administração da nicotina em qualquer forma de uma maneira sustentada durante um período de tempo ao indivíduo. Tal período de tempo
- 20 pode ser pelo menos 5, 10, 20, 30 ou 40 minutos.

Método para Obtenção de Redução do Desejo de Fumar ou Usar Tabaco

Outra característica da invenção é a capacidade de usar a invenção para reduzir o desejo de fumar. Um método para obtenção de redução do desejo de fumar ou usar material contendo tabaco e/ou para proporcionar uma sensação de satisfação pelo fumo sem fumar de acordo com a

25 invenção compreende as etapas de:

- a) substituição, pelo menos parcialmente, do material contendo tabaco por uma formulação oral contendo nicotina,
- b) administração, a um indivíduo, de uma formulação oral
- 30 contendo nicotina em qualquer forma à cavidade oral do indivíduo e
- c) se necessário, deixar a nicotina em qualquer forma no revestimento da formulação oral ser liberada na saliva na cavidade oral e absorvi-

da pelo indivíduo.

Em outra modalidade, o método de acordo com a invenção pode ainda compreender as etapas de administração da nicotina em qualquer forma de uma maneira sustentada durante um período de tempo ao indivíduo. Tal período de tempo pode ser pelo menos 5, 10, 20, 30 ou 40 minutos.

Outras modalidades do método para distribuição de nicotina a um indivíduo podem compreender as etapas de combinação de administração da formulação oral com pelo menos um outro método para obtenção de redução do desejo de fumar ou usar tabaco.

Material contendo tabaco pode ser material usado, por exemplo, para fumar, cheirar ou mascar e pode compreender uma cigarrilha, cigarro, charuto, rapé, tabaco em pó úmido e tabaco mastigáveis.

Redução Sustentada do Desejo de Fumar ou Usar Tabaco

A invenção também pode ser usada para reduzir o desejo de fumar ou usar tabaco. Ainda, para continuar o prazer ou sensação de satisfação do indivíduo e evitar que a ânsia retorne, um alívio sustentado da ânsia pode ser obtido após o alívio inicial da ânsia. Um alívio sustentado da ânsia é obtido usando a formulação oral de uma forma tal a permitir uma captação sustentada de nicotina. O alívio sustentado da ânsia e/ou prazer ou sensação de satisfação do indivíduo continuará na medida em que o indivíduo mantém nos níveis plasmáticos sanguíneos de nicotina em um nível alto o bastante para atingir essa sensação.

O indivíduo pode obter isso usando a formulação oral durante um período de tempo, tal como 5, 10, 20, 30 ou 40 minutos ou mais, por exemplo, uma liberação lenta da nicotina causada por uma liberação controlada, por exemplo, através de uso individual.

Cessação do Desejo de Fumar ou Usar Tabaco

Para alguns usuários, pode ser um objetivo terminar o uso de nicotina completamente, em virtude de diversas razões, por exemplo, saúde, econ micas, sociais ou comportamentais. Essa cessação de fumar ou do desejo de usar tabaco pode ser obtida diminuindo adicionalmente a quantidade de nicotina de qualquer forma gradual com o tempo. Em uma modali-

dade específica da invenção, o método descrito acima para obtenção de alívio da ânsia pode ainda compreender as etapas de diminuição da quantidade de nicotina na formulação oral descrita acima gradualmente com o tempo, de modo a obter um alívio completo da ânsia por tabaco. Esse método resulta em um processo de largar o vício gradualmente com o tempo.

Diferentes tipos de fumantes atingem a sensação de ânsia reduzida em diferentes níveis plasmáticos de nicotina. Isso pode, naturalmente afetar os tipos individuais de programas de administração de uma formulação oral de acordo com a invenção. Diferentes tipos de fumantes incluem, por exemplo, aqueles que procuram por picos ou fumantes que anseiam por um nível plasmático de nicotina constantemente estando acima do nível para sintomas de abstinência.

Uma estratégia pode ser diminuir a frequência da formulação oral administrada. Outras modalidades incluem variação da dose da nicotina nas referidas formulações orais, bem como a combinação desses dois. Também, a estratégia pode incluir uma formulação oral substancialmente sem nicotina em qualquer forma. Tal formulação oral pode ser administrada ao final do período de tratamento, quando a ânsia é baixa ou substancialmente ausente.

20 Sistemas para Distribuição de Nicotina e para Obtenção de Alívio de Ânsia

De acordo com a invenção, há um sistema para a distribuição de nicotina em qualquer forma a um indivíduo, particularmente para obtenção de alívio de ânsia. Tal sistema compreende uma formulação oral de acordo com a invenção e pelo menos um outro meio para obtenção de redução do desejo de fumar.

Outro sistema de acordo com a invenção também pode ser um sistema para obtenção de redução do desejo de fumar ou usar tabaco e/ou para proporcionar uma sensação de satisfação pelo fumo sem fumar. Tal sistema compreende uma formulação oral de acordo com a invenção e pelo menos um outro método ou meio para obtenção de redução do desejo de fumar ou usar tabaco. Outros métodos e meios também podem ser um método concomitante ou concorrente selecionado do grupo consistindo em ad-

ministração através de sprays bucais, sprays nasais, emplastos transdérmicos, dispositivos de inalação, comprimidos, tabletes e métodos parenterais, métodos subcutâneos e métodos transmucosais; ou uso de tabaco.

5 Em uma modalidade específica, o pelo menos um outro método compreende administração de nicotina.

Uso da Formulação Oral

10 O uso da formulação oral de acordo com a invenção pode incluir obtenção de uma redução rápida e/ou sustentada e/ou completa do desejo de fumar e usar tabaco ou proporcionar uma sensação de satisfação pelo fumo sem fumar, conforme descrito acima.

15 A dose da nicotina é escolhida para proporcionar ao indivíduo uma percepção sensorial individual e satisfação com um efeito da nicotina em qualquer forma. O uso de uma formulação oral pode também ser um único uso de acordo com a invenção ou uma combinação com outros meios ou métodos conhecidos no campo de abuso de drogas. Especificamente, a presente invenção pode ser usada em combinação com outros meios conforme descrito acima nos métodos nos parágrafos acima.

20 O uso pode proporcionar uma redução rápida do desejo de fumar ou usar tabaco.

Outras modalidades implicarão em um uso que proporciona uma redução lenta do desejo de fumar ou usar tabaco.

Uso para Terapia e Tratamento

25 A formulação oral de acordo com a invenção pode ser usada em terapia e tratamento. A referida terapia pode ser um tratamento de uma doença selecionada do grupo consistindo em dependência de tabaco ou nicotina, mal de Alzheimer, doença de Crohn, mal de Parkinson, síndrome de Tourette, colite ulcerativa e controle de peso após parar de fumar.

Nicotina também pode ser usada para uma formulação oral de acordo com a invenção para o tratamento das referidas doenças.

30 Ainda, nicotina pode ser usada na produção de uma formulação oral contendo nicotina de acordo com a invenção para o tratamento das referidas doenças.

Produção da Fórmula Oral

As formulações orais de acordo com a presente invenção são basicamente produzidas de acordo com métodos conhecidos na técnica. Métodos de produção exemplificativos, mas não limitativos, são fornecidos
5 abaixo sob Exemplos.

Nos Exemplos abaixo, são descritos a mistura, enrolamento e formação de sulcos para corte, bem como a compressão de gomas mastigáveis.

Os Exemplos abaixo também fornecem informação sobre a fabricação de outras modalidades da presente invenção.
10

Convenientemente, as composições de aditivos de acordo com a invenção, por exemplo, o sistema de tampão, são feitas simultaneamente, de acordo com procedimentos conhecidos na técnica para formulação, por exemplo, dos tampões. Dependendo das propriedades físicas do sistema de
15 tampão incorporado, pode ser conveniente adicionar o sistema de tampão com a parte líquida ou com a parte sólida da composição. No caso de sistemas de tamponamento disponíveis como pós finos, naturalmente, pode ser mais conveniente adicionar esses pós com a parte sólida em pó de outros aditivos.

20 O produto final pode, então, ser analisado e ainda embalado.

Análise de Nicotina

A análise da captação de nicotina e efeito de acordo com a invenção pode ser feita de acordo com procedimentos padrão conhecidos na técnica, por exemplo, usando bioanálise para a determinação de nicotina ou
25 seus metabólitos no plasma de um indivíduo.

Exemplos

Os Exemplos abaixo nas modalidades da presente invenção são ilustrativos e não limitativos. Aqueles versados na técnica podem, com base nos exemplos a seguir, considerar também outras modalidades da presente
30 invenção. Tamanhos de lote para a fabricação das formulações abaixo podem ser modificados de acordo com a necessidade real e as instalações de produção atuais. Se não de outro modo estabelecido, os procedimentos e

equipamento conhecido na técnica são usados na fabricação abaixo.

Exemplo 1: Tabletes

Tablete de 275 mg com 2 mg de nicotina

Ingredientes	Quantidade na composição (mg)
Dihidrato de bitartrato de nicotina	6,1
Trometamol	12,4
Manitol	216,4
Goma xantano	11,0
Crospovidona	11,0
Agentes flavorizante	9,9
Aspartame	1,6
Acessulfame K	1,1
Estearato de magnésio	5,5

Processo de Fabricação:

- 5 Os ingredientes acima são misturados. A mistura é, então, comprimida em tabletes por meio de compressão direta de acordo com métodos conhecidos na técnica.

Exemplo 2: Tabletes Fundidos

- 10 Esse é um comprimido destinado a derreter na boca, quando do que o material derretido adere à mucosa oral, onde a nicotina é depositada para entrar no tecido.

Tablete fundido de 400 mg com 2 mg de nicotina

Ingredientes	Quantidade relativa na composição (% peso/peso)
dihidrato de bitartrato de nicotina	1,5
Pó de cacau	35,0
Óleo vegetal	41,6
Trometamol	3,1
Manitol	11,8
Dióxido de titânio	2,7
Lecitina de soja	1,0
Aspartame	0,4

Ingredientes	Quantidade relativa na composição (% peso/peso)
Acessulfame K	0,2
Agentes flavorizante	2,7

Processo de Fabricação:

A fabricação como tal ocorre em temperatura ambiente. Uma parte do componente graxo, isto é, óleo vegetal, é fundida. Os componentes sólidos, isto é, o sal de nicotina, o pó de cacau, o agente de tamponamento, o manitol, o óxido de titânio, os adoçantes e os agentes flavorizante são adicionados e misturados. Uma redução do tamanho de partícula dos componentes sólidos é realizada através de trituração da mistura em um refinador de rolo. Se os componentes sólidos já têm o tamanho de partícula requerido, por exemplo, através de trituração antes da mistura com o componente graxo, refino com rolo é dispensado. Após possível tratamento no refinador de rolo, a mistura é misturada com o resto do óleo vegetal fundido ou re-fundido (se solidificado) e misturada com o resto do óleo vegetal fundido. Uma mistura do fundido é realizada em um misturador adequado. O componente líquido, isto é, lecitina de soja, é adicionado.

Os tabletes são, subseqüentemente, feitos usando técnicas adequadas, tais como moldagem, extrusão ou congelamento, incluindo pastilação, quando necessário após pré-condicionamento adequado. Também, outros métodos de fabricação adequados conhecidos na técnica podem ser usados.

Exemplo 3: Sprays Bucais

Spray de nicotina com 14,3 mg de nicotina/ml e pH de 9,0

Ingredientes	mg/ml
Base livre de nicotina	14,3
Etanol	100,0
Propileno glicol	150,0
Glicerina	25,0
Trometamol	40,5
Hidrogeno carbonato de sódio	14,3

Ingredientes	mg/ml
Poloxâmero	40,0
Levomentol	10,0
Agentes flavorizante	4,0
Refrescante	3,0
Adoçantes	3,0
Ácido clorídrico	Ad pH 9,0
Água purificada	q.s.

Processo de Fabricação:

1. Etanol é carregado a um vaso.
2. Os agentes flavorizante e poloxâmero são adicionados. Os componentes são dissolvidos durante mistura.
- 5 3. Água purificada é gentilmente adicionada enquanto se agita.
4. Tetracemindinátrio, trometamol, adoçantes são adicionados e a mistura é continuada.
5. Nicotina é adicionada à solução enquanto se agita gentilmente.
- 10 6. O pH da solução é medido. Quando necessário, o pH é ajustado para 9,0 através da adição de ácido clorídrico a 1M.
7. Água purificada é adicionada q.s. até a quantidade do lote. A solução é misturada até que uma solução clara seja obtida.

Exemplo 4: Cápsulas

- 15 Cápsulas moles de nicotina de 2 mg

Ingredientes	% (peso/peso)
Ingredientes do núcleo:	
Base livre de nicotina	2,2%
Triglicerídeos de cadeia média	87,5%
Flavorizantes e adoçantes	7,8%
Trometamol	2,0%
Dióxido de silício coloidal	0,5%
Ingredientes do envoltório interno:	
Éster de ácido graxo de sacarose	60,0%
Óleo vegetal hidrogenado	40,0%
Ingredientes do envoltório externo:	
Gelatina suína	80,0%

Ingredientes	% (peso/peso)
sorbitol	18,0%
glicerina	2,0%
Proporção em peso: Núcleo/envoltório interno/envoltório externo	64/30/6
Peso total da componente	142 mg

Uso:

Cápsulas de gel moles sem costura são cápsulas de gelatina moles que se distinguem por seu formato esférico e envoltório fino de gelatina sem costura. O envoltório fino torna as cápsulas adequadas para uso em produtos de dissolução oral comparado com cápsulas de gelatina moles convencionalmente produzidas que se destinam a serem mastigadas ou engolidas.

Processo de Fabricação:

Cápsulas de gel moles sem costura são fabricadas através de formação de gotículas consistindo em duas ou mais camadas concêntricas. As gotículas são formadas através de alimentação de diferentes líquidos através de bocais concêntricos. O bocal mais externo alimenta uma solução hidrofílica consistindo em gelatina e aditivos, por exemplo, plastificantes. O um ou mais bocais internos alimentam um líquido lipofílico (por exemplo, óleos, triglicerídeos), em que uma ou mais substâncias aditivas podem ser dispersas. O centro lipofílico e perímetro hidrofílico das gotículas formadas asseguram uma boa separação de fase entre o envoltório e os conteúdos do núcleo. As cápsulas formadas são, então, submetidas à etapas de processamento sequenciais, tais como resfriamento, secagem, lavagem e seleção de tamanho e formato.

Exemplo 5: Doces Caramelizados

Doce caramelizado de nicotina com 2 mg de nicotina

Ingredientes	% peso/peso)
Água purificada	-
Isomalte	78,5
Solução de maltitol a 75 %	19,5
Dihidrato de bitartrato de nicotina	0,2

Ingredientes	% peso/peso)
Trometamol	1,1
Flavorizante	0,7
Total	100,0

Peso do pedaço: 3,5 g

Nicotina/pedaço: 2 mg

Processo de Fabricação:

- 5 1. A um béquer de aço inoxidável, adicionar água purificada, isomalte e solução de maltitol. Misturar e aquecer durante mistura contínua.
2. Descontinuar o aquecimento e esfriar para 135-140°C. Adicionar dihidrato de bitartrato de nicotina e misturar até completamente disperso. Adicionar trometamol e misturar a 120°C até disperso.
3. Adicionar flavorizante, misturar até uniforme.

Ingrediente	mg/filme (parte ativa)	mg/filme (parte de tampão)
Base livre de nicotina	2,00	-
Pululana	30,0	30,0
Goma xantana	0,04	0,04
Goma de semente de alfarroba	0,08	0,08
Carrageenana	0,38	0,38
Pectina	0,27	0,27
Polissorbato 80	0,46	0,46
Atmos 300	0,46	0,46
Sucralose	2,10	2,10
Sorbitol	2,90	2,90
Mentol	1,95	1,95
Flavorizante	12,7	12,7
Agente de coloração	0,02	0,02
Trometamol	-	2,84
Anidro carbonato de sódio	-	1,23
Ácido tartárico	3,7	-
Água purificada	Cerca de 4,20	Cerca de 4,20
Sub-Total	60	60

Ingrediente	mg/filme (parte ativa)	mg/filme (parte de tampão)
Total	120	

4. Entornar em moldes, deixar esfriar.

Exemplo 6: Filmes Orais

Filme com bi-camada de nicotina com 2 mg de nicotina

Processo de Fabricação (Parte 1):

- 5 1. Misturar juntos a pululana, goma xantana, goma de semente de alfarroba, carrageenana e pectina.
2. Adicionar água morna à mistura.
3. Adicionar sucralose e sorbitol, misturar para dissolver. Esfriar para a temperatura ambiente.
- 10 4. Pré-misturar polissorbato 80, Atmos 30, agente de coloração, mentol e flavorizante e adicionar à mistura.
5. Adicionar ácido tartárico e, então, base livre de nicotina e misturar.
6. Derreter a solução de pululana sobre o substrato de espessura desejada e secar com ar quente.
- 15

Processo de Fabricação (Parte 2):

1. Misturar juntos a pululana, goma xantana, goma de semente de alfarroba, carrageenana, pectina, trometamol e carbonato de sódio.
2. Adicionar água morna à mistura.
- 20 3. Adicionar sucralose e sorbitol, misturar para dissolver. Esfriar para a temperatura ambiente.
4. Pré-misturar polissorbato 80, Atmos 30, agente de coloração, mentol e flavorizante e adicionar à mistura.
5. Derreter a solução de pululana sobre o substrato de espessura desejada e secar com ar quente.
- 25

Processo de Fabricação (Parte 3):

1. Filme fundido (ativo) e filme fundido (tampão) são depositados um sobre o outro e ligeiramente comprimidos juntos.
2. Cortar no tamanho desejado. Um tamanho de 24 mm x 33 mm

é, por exemplo, apropriado.

Se necessário, uma camada de barreira pode ser colocada entre o filme contendo ativo fundido e o filme contendo tampão fundido de forma a evitar reações químicas entre esses dois filmes.

- 5 Também, filmes orais com monocamada e multicamadas são considerados.

Exemplo 7: Chicletes

Chiclete de nicotina com 1 mg de nicotina

Ingredientes	g por pedaço
Isomalte	3,7
adoçante	1,0
Água	0,1
Pectina	0,1
Trometamol	0,025
Flavorizante	0,1
Dihidrato de bitartrato de nicotina	0,0032
Total	5 g

Processo de Fabricação:

- 10 1. Aquecer o isomalte até o ponto de fusão e adicionar adoçante e deixar a mistura esfriada.
2. À mistura esfriada, adicionar solução de pectina, trometamol e flavorizante.
- 15 3. Adicionar dihidrato de bitartrato de nicotina, misturar totalmente.
4. Fundir usando moldes de amido no formato e tamanho desejados usando métodos conhecidos na técnica.

Exemplo 8: Doces Mastigáveis

Doce mastigável de nicotina com 1 mg de nicotina

Ingredientes	g por pedaço
Isomalte	3,4
adoçante	1,0
Água	0,1

Ingredientes	g por pedaço
Óleo vegetal	0,3
Monoestearato de glicerol	0,1
Trometamol	0,025
Flavorizante	0,1
Dihidrato de bitartrato de nicotina	0,0032
Total	5 g

Processo de Fabricação:

1. Aquecer o isomalte para o ponto de fusão e adicionar adoçante e deixar a mistura esfriar.
2. À mistura esfriada, adicionar óleo vegetal, trometamol e flavorizante. Misturar bem.
3. Adicionar dihidrato de bitartrato de nicotina. Misturar bem. Fundir em moldes ou extrudar e cortar no tamanho desejado usando métodos conhecidos na técnica.

Exemplo 9: Gomas mastigáveis comprimidas

10 Exemplo 9A

Goma mastigáveis comprimida contendo nicotina com 2 mg de nicotina

Ingredientes	Quantidade na composição (mg)
Complexo de resina de nicotina (NRC) 20%	10
Base de goma mastigáveis	556
Trometamol	25
Carbonato de sódio	10
Óleo de mamona	60
Sorbitol	140
Agentes flavorizante	129
Adoçantes	5
Dióxido de silício coloidal	22,5
Estearato de magnésio	20
Talco	22,5

Processo de Fabricação:

1. O complexo de resina de nicotina é misturado com o elemento solúvel aquoso hidrofílico, isto é, sorbitol.

2. O elemento hidrofóbico, o qual é praticamente insolúvel em água, isto é, óleo de mamona, é aquecido para uma temperatura adequada até que uma solução seja obtida.

3. A mistura obtida em 1. é adicionada à solução de 2. sob agitação vigorosa.

4. A mistura acima em 3. é esfriada para abaixo da temperatura ambiente e misturada com base de goma e outros aditivos.

5. A mistura acima em 4. é, se necessário, peneirada para remover agregados e comprimida em gomas por meio de compressão direta.

Exemplo 9B:

Goma mastigáveis comprimida de nicotina com 2 mg de nicotina

Ingredientes	Quantidade na composição (mg)
Complexo de resina de nicotina a 20%	10
Base de goma mastigáveis	300
Trometamol	25
Carbonato de sódio	10
Isomalte	100
Sorbitol	497
Agentes flavorizante	30
Adoçantes	3
Dióxido de silício coloidal	5
Estearato de magnésio	20

Descrição do Processo de Fabricação:

1. Mistura: Uma mistura em pó de base de goma compreendendo base de goma, adoçantes e agente de deslizamento é misturada com ativos, agente flavorizante, agente de deslizamento, adoçantes artificiais, agentes de tamponamento e lubrificante.

2. Formação de tabletes: A mistura acima é peneirada para remover agregados se necessário e comprimida em gomas por meio de com-

pressão direta.

Exemplo 10: Gomas mastigáveis feitas através de mistura, enrolamento e formação de sulcos para corte

	2 mg	4 mg
	Fórmula unitária	Fórmula unitária
	(mg)	(mg)
Complexo de resina de nicotina a 20%	10	20
Base de goma mastigáveis	660	660
Xilitol	260	240
Trometamol	30	45
Agentes flavorizante	32	22
Levomentol	2	2
Óxido de magnésio	1	1

5 Processo de Fabricação:

Mistura, enrolamento e formação de sulcos para corte são feitos através de um procedimento convencional. Misturadores com lâmina dupla Sigma são usados para mistura da base de goma com os outros componentes da formulação. A base de goma é amolecida no misturador. Através de aquecimento (da camisa de aquecimento) e mistura, a base de goma se torna plástica. Assim, a base amolecida é misturada com os componentes líquidos e os materiais sólidos como uma mistura em pó. A massa morna é descarregada do misturador na forma de bolinhos empilhados sobre bandejas sobre um vagão e armazenada em uma área condicionada até que a próxima etapa comece. Isso é para esfriar a goma.

Após isso, o enrolamento e formação de sulcos para corte ocorrem. A goma é extrudada em uma folha espessa, a qual é enrolada por múltiplos conjuntos de rolos de calandra na espessura correta. Os rolos de formação de sulcos para corte, usualmente dois conjuntos, cortam a folha em pedaços de tamanho correto.

As folhas são, então, transferidas para uma área condicionada sobre bandejas, onde as folhas são esfriadas para torna-las frágeis o bastante para serem quebradas. As folhas de goma condicionadas são, então,

passadas para um aparelho de ruptura, o qual é um tambor giratório que divide as folhas em pedaços distintos de goma ao longo dos sulcos.

Em um estágio de seleção, gomas deformadas são descartadas. As gomas aprovadas são passadas através de um detector de metal.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica oral tamponada compreendendo nicotina caracterizada pelo fato de que ela é tamponada com pelo menos trometamol.
- 5 2. Formulação oral de acordo com a reivindicação 1 sendo tamponada de uma forma tal que, quando de administração oral da formulação oral a um indivíduo, o pH da saliva do indivíduo é aumentado em 0,2-4 unidades de pH.
- 10 3. Formulação oral de acordo com a reivindicação 2, sendo tamponada de uma forma tal que, quando de administração oral da formulação oral a um indivíduo, o pH da saliva do indivíduo é aumentado em 0,5-2 unidades de pH.
- 15 4. Formulação oral de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3 sendo tamponada com trometamol junto com um tampão selecionado do grupo consistindo em um carbonato, tal como moncarbonato, bicarbonato ou sesquicarbonato, glicinato, fosfato, glicerofosfato, acetato, gluconato ou citrato de um metal alcalino, tal como potássio ou sódio ou amônio e misturas dos mesmos.
- 20 5. Formulação oral de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4 em que a nicotina em qualquer forma é selecionada do grupo consistindo em um sal de nicotina, a forma de base livre de nicotina, um derivado de nicotina, tal como um permutador de cátions de nicotina, um complexo de inclusão de nicotina ou nicotina em qualquer ligação não covalente; nicotina ligada a zeólitos; nicotina ligada à celulose ou microesferas de amido; e
- 25 misturas dos mesmos.
6. Formulação oral de acordo com a reivindicação 5 em que o complexo de inclusão de nicotina é um complexo de ciclodextrina, tal como β -ciclodextrina.
- 30 7. Formulação oral de acordo com a reivindicação 5 em que o permutador de cátions de nicotina é um permutador de cátions de poliacrilato.
8. Formulação oral de acordo com a reivindicação 5 em que o

sal de nicotina é um monotartarato, hidrogeno tartarato, citrato, malato e/ou sal de cloridrato.

5 9. Formulação oral de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, em que a nicotina em qualquer forma está presente em uma quantidade de 0,05-8 mg calculado como a forma de base livre de nicotina por dose unitária.

10 10. Formulação oral de acordo com a reivindicação 9, em que a nicotina em qualquer forma está presente em uma quantidade de 0,1-6 mg calculado como a forma de base livre de nicotina por dose unitária.

11. Formulação oral de acordo com a reivindicação 10, em que a nicotina em qualquer forma está presente em uma quantidade de 2-5 mg calculado como a forma de base livre de nicotina por dose unitária.

15 12. Formulação oral de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11, em que o pelo menos um ou mais aditivos opcionais são selecionados do grupo consistindo em solventes, co-solventes, estabilizantes, conservantes, antioxidantes, amaciantes, agentes de espessamento, agentes aglutinantes, agentes de enchimento, solubilizantes, borrachas, barreiras lipídicas, agentes de formação de filme, emulsificantes, agentes de deslizamento, lubrificantes, agentes de revestimento, veículos de fusão, adoçantes, 20 flavorizantes, aromáticos, agentes de resfriamento, intensificadores, agentes de coloração, vitaminas, minerais, flúor, refrescantes de hálito, agentes para branqueamento dos dentes e misturas dos mesmos.

25 13. Formulação oral de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12 estando na forma de um spray bucal, uma cápsula, uma goma mastigáveis, um comprimido mastigáveis, um comprimido, um comprimido fundido, um comprimido, uma bala dura, um caramelo, uma goma, um filme oral ou uma formulação oral sem um elemento de contenção.

14. Formulação oral de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3 sendo não revestida.

30 15. Método para distribuição de nicotina em qualquer forma a um indivíduo compreendendo as etapas de:

a) administração, a um indivíduo, de uma formulação oral como

definida em qualquer uma das reivindicações 1-14 na cavidade oral do indivíduo e

b) se necessário, permitir que a nicotina em qualquer forma na formulação oral seja liberada na saliva na cavidade oral e absorvida na circulação sistêmica do indivíduo.

16. Sistema para distribuição de nicotina em qualquer forma a um indivíduo compreendendo uma formulação oral como definida em qualquer uma das reivindicações 1-14 e pelo menos um outro meio ou método para obtenção de redução do desejo de fumar ou uso de tabaco.

17. Sistema para obtenção de redução do desejo de fumar ou uso de tabaco e/ou para proporcionar uma sensação de satisfação pelo fumo sem fumar compreendendo uma formulação oral como definida em qualquer uma das reivindicações 1-14 e pelo menos um outro meio ou método para obtenção de redução do desejo de fumar ou uso de tabaco.

18. Sistema de acordo com a reivindicação 16 ou 17 em que o pelo menos um outro meio ou método é um meio ou método concomitante ou concorrente selecionado do grupo consistindo em administração através de sprays bucais, sprays nasais, emplastos transdérmicos, dispositivos de inalação, comprimidos, tabletes e métodos parenterais, métodos subcutâneos e métodos transmucosais; ou uso de tabaco.

19. Sistema de acordo com a reivindicação 18 em que o pelo menos outro meio ou método compreende administração de nicotina.

20. Uso de uma formulação oral como definida na reivindicação 1-14 para obtenção de uma redução rápida e/ou sustentada e/ou completa do desejo de fumar ou uso de tabaco e/ou para proporcionar uma sensação de satisfação pelo fumo sem fumar.

21. Uso de uma formulação oral como definida em qualquer uma das reivindicações 1-14 para distribuição de nicotina em qualquer forma a um indivíduo.

22. Tablete contendo nicotina compreendendo dihidrato de bitartrato de nicotina, trometamol, manitol ou agente de enchimento, goma xantana ou outro aglutinante, crospovidona ou outro desintegrante, um ou mais

flavorizantes e um ou mais adoçantes artificiais.

23. Tablete fundido contendo nicotina compreendendo dihidrato de bitartrato de nicotina, pó de cacau ou outro enchedor/texturizador/agente para disfarce de sabor, óleo vegetal ou outro veículo de fusão, trometamol, manitol ou outro diluente, lecitina de soja ou outro emulsificante, agente de coloração, adoçantes artificiais e agentes flavorizante.

24. Spray bucal contendo nicotina compreendendo base livre de nicotina, etanol ou um outro solvente, trometamol, poloxâmero ou outro solubilizante, tetracemindinátrio ou outro estabilizante e adoçantes artificiais.

25. Cápsula mole contendo nicotina compreendendo, no núcleo, base livre de nicotina, triglicerídeos de cadeia média ou outro veículo lipofílico, agentes flavorizante, trometamol e agente de espessamento, no envoltório interno, materiais de formação de envoltório hidrofílicos e, no envoltório externo, material de formação de envoltório e amaciantes.

26. Bala dura contendo nicotina compreendendo dihidrato de bitartrato de nicotina, isomalte, maltitol, trometamol e agente flavorizante.

27. Filme oral contendo nicotina compreendendo dihidrato de bitartrato de nicotina, goma xantana, goma de semente de alfarroba, carragenana, pectina, pululana, trometamol, polissorbato, agente adoçante artificial e agente flavorizante.

28. Goma contendo nicotina compreendendo dihidrato de bitartrato de nicotina, isomalte, pectina, trometamol, agente adoçante artificial e agente flavorizante.

29. Doce mastigável contendo nicotina compreendendo dihidrato de bitartrato de nicotina, isomalte, óleo vegetal, trometamol, agente adoçante e agente flavorizante.

30. Goma mastigáveis contendo nicotina sendo fabricada através de compressão direta compreendendo complexo de resina de nicotina, base de goma, trometamol e um ou mais de adoçantes, adoçantes artificiais, agentes de deslizamento, agentes flavorizantes e lubrificantes e opcionalmente agentes hidrofóbicos.

31. Goma de nicotina contendo nicotina sendo fabricada através

de mistura, e compreendendo complexo de resina de nicotina, base de goma, agente adoçante, agentes flavorizantes e trometamol.

32. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 22-31, em que trometamol é trocado por trometamol em combinação com um tampão selecionado do grupo consistindo em um carbonato, incluindo bicarbonato ou sesquicarbonato, glicinato, fosfato, glicerofosfato ou citrato ou um metal alcalino, tal como potássio ou sódio ou amônio, incluindo fosfato trissódico, hidrogeno fosfato dissódico; fosfato de tripotássio, hidrogeno fosfato de dipotássio e hidróxido de cálcio, glicinato de sódio; e misturas dos mesmos.

33. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14 ou de acordo com qualquer uma das reivindicações 22-32 para uso em terapia.

34. Formulação de acordo com a reivindicação 33 em que a terapia é o tratamento de uma doença selecionada do grupo consistindo em dependência de tabaco ou nicotina, mal de Alzheimer, doença de Crohn, mal de Parkinson, síndrome de Tourette, colite ulcerativa e controle de peso após parar de fumar.

35. Uso de nicotina para a produção de um produto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-14 ou qualquer uma das reivindicações 22-32 para o tratamento de uma doença selecionada do grupo consistindo em dependência de tabaco ou nicotina, mal de Alzheimer, doença de Crohn, mal de Parkinson, síndrome de Tourette, colite ulcerativa e controle de peso após parar de fumar.

36. Uso de nicotina para a produção de uma formulação oral como definido em qualquer uma das reivindicações 1-14 ou qualquer uma das reivindicações 22-32 para o tratamento de uma doença selecionada do grupo consistindo em dependência de tabaco ou nicotina, mal de Alzheimer, doença de Crohn, mal de Parkinson, síndrome de Tourette, colite ulcerativa e controle de peso após parar de fumar.

RESUMO

Patente de Invenção: "PRODUTO FARMACÊUTICO PARA DISTRIBUIÇÃO INTRA-ORAL DE NICOTINA COMPREENDENDO TROMETAMOL COMO AGENTE DE TAMPONAMENTO".

5 A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica
orla para distribuição de nicotina em qualquer forma a um indivíduo através
de captação transmucosal na cavidade oral compreendendo nicotina em
qualquer forma, em que a referida formulação oral é tamponada com pelo
menos trometamol. Também considerado é um método para a distribuição
10 oral de nicotina em qualquer forma, um método para a redução do desejo de
fumar ou uso de tabaco, bem como métodos para a fabricação da formula-
ção oral, o uso da formulação oral para obtenção de captação transmucosal
da nicotina na cavidade oral de um indivíduo o uso de nicotina para a produ-
ção de uma formulação oral para o tratamento de uma doença selecionada
15 do grupo consistindo em dependência de tabaco ou nicotina, mal de Alzhei-
mer, doença de Crohn, mal de Parkinson, síndrome de Tourette, colite ulce-
rativa e controle de peso após parar de fumar.