

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 362**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/68** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/465** (2006.01)

**A61P 25/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2018 PCT/EP2018/062749**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2018 WO18219650**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2018 E 18726951 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024 EP 3634389**

54 Título: **Composiciones de goma de mascar que contienen nicotina**

30 Prioridad:

**30.05.2017 SE 1750679**

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

**11.11.2024**

73 Titular/es:

**ENORAMA PHARMA AB (100.0%)  
Södergatan 3  
211 34 Malmö, SE**

72 Inventor/es:

**RUDRARAJU, VARMA y  
RAJESH, YELCHURI**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 986 362 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

Composiciones de goma de mascar que contienen nicotina

## 5 Campo de la invención

La solicitud se refiere a un producto de goma de mascar para suministrar nicotina a un sujeto. La presente solicitud también proporciona un sistema para suministrar nicotina, así como un método para la producción de dicho producto de goma de mascar.

10

## Antecedentes de la invención

En los últimos años, con el reconocimiento de los efectos nocivos del tabaquismo, se han llevado a cabo numerosas campañas y programas por parte de organismos gubernamentales y diversos grupos sanitarios y otras organizaciones interesadas para difundir información sobre los efectos adversos para la salud derivados del consumo de tabaco. Además, y como resultado de este reconocimiento de los efectos nocivos, ha habido muchos programas dirigidos a intentar reducir la incidencia del tabaquismo.

15

La nicotina es un compuesto orgánico y es el principal alcaloide del tabaco. La nicotina es el principal ingrediente adictivo del tabaco utilizado en cigarrillos, puros, rapé y similares. Sin embargo, la nicotina también es un fármaco adictivo y los fumadores muestran característicamente una fuerte tendencia a recaer después de haber dejado de fumar con éxito durante un tiempo. La nicotina es el segundo fármaco más consumido del mundo, después de la cafeína del café y el té.

20

El principal problema del tabaquismo son sus enormes implicaciones para la salud. Hoy en día se calcula que las enfermedades relacionadas con el tabaquismo causan aproximadamente 3-4 millones de muertes al año. De hecho, el tabaquismo excesivo se reconoce actualmente como uno de los principales problemas de salud en todo el mundo. Esta seria consecuencia del tabaquismo ha instado a muchas asociaciones médicas y autoridades sanitarias a tomar medidas muy enérgicas contra el consumo de tabaco.

25

30

Una forma de reducir el consumo de tabaco es proporcionar nicotina de otra forma o manera que no sea fumando y se han desarrollado algunos productos para satisfacer esta necesidad. Las formulaciones que contienen nicotina son actualmente los tratamientos dominantes para la dependencia del tabaco.

35

40

Existen varias maneras y formas de productos sustitutivos de la nicotina disponibles en el mercado como ayuda para las personas que están dispuestas a dejar de fumar. Se han descrito varios métodos y medios para disminuir el deseo de un sujeto de consumir tabaco, que comprenden el paso de administrar al sujeto nicotina o un derivado de la misma tal como se describe en, por ejemplo, la patente de EE. UU. No. 5,810,018 (aerosol oral de nicotina), patente de EE. UU. No. 5,939,100 (microesferas que contienen nicotina) y patente de EE. UU. No. 4,967,773 (pastillas para chupar que contienen nicotina) y gomas de mascar que contienen nicotina.

45

Se ha informado de gotas nasales que contienen nicotina (Russell et al., British Medical Journal, Vol. 286, p. 683 (1983); Jarvis et al., Brit. J. of Addiction, Vol. 82, p. 983 (1987)). Las gotas nasales, sin embargo, son difíciles de administrar y no son convenientes para su uso en el trabajo o en otras situaciones públicas. Las formas de administrar nicotina mediante su administración directa en la cavidad nasal por pulverización se conocen en la patente de EE. UU. No. 4,579,858, patente alemana No. 32 41 437 y la publicación internacional No. WO/9312764. No obstante, puede producirse una irritación nasal local con el uso de formulaciones nasales de nicotina. La dificultad en la administración también provoca la imprevisibilidad de la dosis de nicotina administrada.

50

Se ha informado del uso de parches cutáneos para la administración transdérmica de nicotina (Rose, en Pharmacologic Treatment of Tobacco Dependence, (1986) pp. 158-166, Harvard Univ. Press). Los parches cutáneos que contienen nicotina y que se utilizan mucho hoy en día pueden causar irritación local, además, la absorción de la nicotina es lenta y se ve afectada por el flujo sanguíneo cutáneo.

55

También se conocen dispositivos de inhalación parecidos a un cigarrillo para la absorción de vapores de nicotina, como se sugiere en la patente de EE. UU. No. 5,167,242. Dichos medios y métodos abordan los problemas asociados a la adicción a la nicotina.

60

Un producto de éxito que se utiliza como sustituto del tabaco y/o como ayuda para dejar de fumar y que está basado en la nicotina es la goma de mascar Nicorette™. Este producto fue una de las primeras formas de sustitución de la nicotina que aprobó la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y sigue siendo uno de los productos sustitutivos de la nicotina más utilizados. La goma de mascar Nicorette™ se comercializa en aproximadamente 60 países desde hace varios años. En esta goma de mascar, la nicotina está presente en forma de un complejo con un intercambiador de cationes insoluble (polacrilex) que está disperso en una base de goma.

65

La nicotina se libera lentamente de la goma de mascar debido a la masticación y alcanzará niveles plasmáticos similares a los de fumar un cigarrillo al cabo de aproximadamente 30 minutos, dependiendo de la técnica de

masticación, es decir, lenta o activa. Las patentes relacionadas con este producto son, por ejemplo, la patente de EE. UU. No. 3,877,468, 3,901,248 y 3,845,217.

5 WO 98/23165 divulga un goma de mascar en cuyo recubrimiento puede haber nicotina. Este concepto puede proporcionar una liberación rápida de la nicotina del goma de mascar recubierto, pero no una absorción oral suficientemente rápida de la nicotina. La fracción de la nicotina liberada que no se absorbe inmediatamente será eliminada en el tracto gastrointestinal (G.I.) por la saliva, lo que posiblemente provoque hipo y otros efectos secundarios gastrointestinales. Una vez absorbida por vía gastrointestinal, esta nicotina ingerida será sometida a un metabolismo de primer paso.

10 WO 00/13662 divulga un goma de mascar para la administración sistémica, por vía oral, de un activo por medio del cual dicho activo es administrado por la composición de goma de mascar de forma bifásica. El suministro bifásico se obtiene gracias a la matriz de goma como tal, no a ningún recubrimiento. WO 00/19977 divulga un goma de mascar sustancialmente libre de humedad y posiblemente recubierta para el suministro de un principio activo. No se menciona que el posible recubrimiento tenga un agente amortiguador. En WO 02/102357, asignado a Pharmacia AB, se divulga un producto de goma de mascar que contiene nicotina y que comprende al menos un recubrimiento, en donde el recubrimiento está amortiguado.

15 En WO 00/35298 se dan a conocer métodos para producir una goma de mascar de la que se dice que libera un agente activo de forma controlada, modificando físicamente las propiedades de liberación del agente activo mediante recubrimiento y secado.

20 En US 4,828,845, asignada a Warner-Lambert, se divulga un procedimiento para producir una goma de mascar recubierto, por el que se aplican al menos tres disoluciones de recubrimiento, una tras otra, mediante pulverización sobre un núcleo de goma de mascar.

25 En WO2006124366, de Warner-Lambert, se divulga una goma de mascar que produce un efecto duradero del agente aromatizante, dominante respecto al efecto del agente aromatizante en el núcleo, pero un mayor control de la liberación del fármaco y de los excipientes no activos mediante el empleo de polímeros como HPMC, HPC en el recubrimiento. WO 2009/141321 A2 divulga una composición de goma de mascar para su uso en la terapia de sustitución de nicotina que proporciona una rápida liberación de nicotina con una alta tasa de absorción oral.

30 Sin embargo, las gomas de mascar de nicotina típicas conocidas hasta ahora han resultado ser formas de dosificación que liberan nicotina con bastante lentitud y, por lo tanto, no son ideales para promover una rápida absorción transmucosa. Además, incluso cuando se suministraron gomas de mascar con liberación rápida de nicotina, se observó que la liberación rápida de nicotina no se traducía en una absorción oral rápida de la nicotina.

35 Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de un sistema mejorado de suministro de nicotina a partir de la goma de mascar para suprimir las ansias de nicotina del consumidor adecuadamente en las áreas de liberación y adsorción mejoradas de nicotina a través de la mucosa oral imitando simultáneamente el sabor de la nicotina.

40 Breve descripción de la invención

45 Por lo tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar composiciones de goma de mascar mejoradas y estables que contengan nicotina, que superen los inconvenientes de la técnica anterior y satisfagan con suficiente rapidez el ansia que experimenta la mayoría de los fumadores.

50 La presente invención proporciona una goma de mascar estable para su uso en la terapia de sustitución de nicotina que comprende: i) un núcleo que tiene a) una región granular que comprende una base de goma de mascar comprimible apta para comprimirse a temperatura ambiente, al menos un activo nicotínico y, opcionalmente, uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables; y b) una región extragranular que comprende agentes amortiguadores y, opcionalmente, uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables; ii) una capa de recubrimiento interior que comprende al menos un poliol; y iii) un recubrimiento exterior aromatizado presente sobre la capa de poliol y que rodea el núcleo.

55 La presente invención proporciona gomas de mascar de nicotina que pueden fabricarse mediante técnicas de tableteado y, por lo tanto, no requieren el equipo específico (por ejemplo, extrusión de masa fundida) necesario en la fabricación de gomas de mascar convencionales.

60 Además, en otra realización, la presente invención proporciona composiciones de goma de mascar eficientes y eficaces para su uso en la terapia de sustitución de nicotina, que proporcionan una liberación rápida de nicotina en la cavidad oral y una absorción oral de nicotina rápida, pero no tóxica y farmacéuticamente aceptable, y que se caracterizan por comprender una base de goma de mascar comprimible que permite fabricar la goma de mascar tableteando al menos un activo nicotínico y al menos un agente amortiguador.

65 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones de goma de mascar estables que contienen nicotina y al método de preparación de las mismas.

5 La presente invención proporciona una goma de mascar para su uso en la terapia de sustitución de nicotina que comprende: i) un núcleo que tiene a) una región granular que comprende una base de goma de mascar comprimible  
apta para comprimirse a temperatura ambiente, al menos un activo nicotínico y, opcionalmente, uno o más  
10 ingredientes farmacéuticamente aceptables; y b) una región extragranular que comprende agentes amortiguadores  
y, opcionalmente, uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables; ii) una capa de recubrimiento interior que  
comprende al menos un poliol; y iii) un recubrimiento exterior aromatizado presente sobre la capa de poliol y que  
rodea el núcleo.

Los presentes inventores han descubierto que el contacto entre el activo nicotínico y el agente amortiguador pone  
15 potencialmente en peligro la estabilidad de la composición; y al minimizar el mismo la presente invención  
proporciona un producto nuevo y mejorado con mejor estabilidad y perfil de liberación.

Además, el amortiguador en el núcleo garantiza que, durante la masticación del núcleo del producto de goma de  
mascar, el agente o sustancia amortiguadora adecuada produzca un aumento del pH de la saliva que se traduzca  
20 en un aumento de la absorción transmucosa de nicotina en la cavidad oral. Además, como la absorción  
transmucosa de nicotina en la cavidad oral de acuerdo con la invención es más rápida, se tragará menos nicotina  
para llegar al tracto gastrointestinal (G.I.). La nicotina que llega al tracto gastrointestinal será sometida a un  
metabolismo de primer paso que reduce la cantidad total de nicotina intacta absorbida.

Tal como se utiliza en la presente, el término "estable" significa que la formulación tiene un periodo de validez  
25 farmacéutico aceptable de al menos 12 meses, preferiblemente de al menos 24 meses, cuando se almacena a 25  
grados °C y a una humedad relativa del 60 % en un envase farmacéutico convencional. Por lo tanto, en una  
realización de la invención, las gomas de mascar son química y físicamente estables y tienen una vida en mostrador  
de al menos 12 meses, preferiblemente de al menos 24 meses, cuando se almacenan a 25 grados °C y a una  
30 humedad relativa del 60 %.

Tal como se utiliza en la presente, el término "nicotina" o "activo nicotínico" incluye sales de nicotina  
farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, bitartrato de nicotina, clorhidrato de nicotina, diclorhidrato de nicotina  
o sulfato de nicotina, en particular bitartrato de nicotina; y complejos y resinas de nicotina farmacéuticamente  
35 aceptables, por ejemplo, polacrilex de nicotina.

Típicamente, las gomas de mascar de nicotina de la presente invención comprenden el activo nicotínico en una  
cantidad equivalente de 0,1 a 10 mg, preferiblemente de 0,5 a 5 mg de base libre de nicotina.

No sólo la cantidad de nicotina liberada de las distintas partes del producto de goma de mascar tiene el valor  
40 conocido en la técnica, sino que además, de acuerdo con la presente invención, la absorción transmucosa  
específica de la nicotina desde la cavidad oral hasta la circulación sistémica del sujeto se rige en gran medida por  
uno o varios agentes amortiguadores, que dan cuenta de la provisión de un ajuste adecuado del pH del líquido de  
la cavidad oral.

Los amortiguadores adecuados se seleccionan entre carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales  
alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos, citratos de metales alcalinos o fosfatos de metales alcalinos, o  
cualquier mezcla de los mismos. Preferiblemente, se trata de carbonato de sodio, carbonato de potasio,  
bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de calcio, citrato de potasio o fosfato dipotásico, o  
cualquier mezcla de los mismos. Más preferiblemente, el agente amortiguador es carbonato de sodio, bicarbonato  
50 de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, citrato de potasio y fosfato dipotásico, o cualquier mezcla  
de los mismos. Especialmente, se trata de carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio o  
bicarbonato de potasio, o cualquier mezcla de los mismos.

Una realización del agente amortiguador se caracteriza por utilizar dos agentes amortiguadores diferentes en la  
55 composición de la goma de mascar, por ejemplo, una mezcla de un bicarbonato de metal alcalino con un carbonato  
de metal alcalino, tal como una mezcla de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

La disolución de uno o más agentes amortiguadores en la región extragranular del núcleo proporciona un ajuste  
60 optimizado del pH del líquido en la cavidad oral. Dicha amortiguación del núcleo genera un producto de goma de  
mascar recubierto que proporciona una cinética de absorción de nicotina mejorada en comparación con los  
productos de goma de mascar conocidos en la técnica.

Para aumentar aún más la capacidad amortiguadora sin aumentar correspondientemente el pH, se puede utilizar,  
65 en determinadas realizaciones, un segundo agente amortiguador o auxiliar del primer agente amortiguador, tales  
como, por ejemplo, agentes amortiguadores de bicarbonato de sodio o de potasio. El segundo agente amortiguador  
o auxiliar puede seleccionarse del grupo que consiste en los bicarbonatos de metales alcalinos que se prefieren

para este fin. Por lo tanto, otras realizaciones de la invención pueden comprender una mezcla de carbonato o fosfato de metal alcalino y bicarbonato de metal alcalino.

5 La cantidad del agente o agentes amortiguadores en la composición de la goma de mascar es preferiblemente suficiente en las realizaciones específicas para elevar el pH de la saliva por encima de 7, como se ha especificado anteriormente, para mantener transitoriamente el pH de la saliva en la cavidad oral por encima de 7, por ejemplo, pH 7-11.

10 La presente invención proporciona productos de goma de mascar estables que contienen nicotina y que comprenden al menos un núcleo de goma amortiguado y una o más capas de recubrimiento que rodean el núcleo, en donde ninguna de las capas de recubrimiento es una película de recubrimiento.

15 Los presentes inventores también han descubierto que las capas de recubrimiento que rodean el núcleo de la goma de mascar son fundamentales para la liberación eficaz de nicotina de la composición y su rápida absorción transmucosa en la cavidad oral del sujeto. Por lo tanto, otra característica de la presente invención es la selección y aplicación juiciosas de los distintos tipos de capas de recubrimiento que rodean el núcleo de la goma de mascar, con lo que se diseñan composiciones de goma de mascar sin película de recubrimiento. Como resultado se obtiene un producto de goma de mascar superior y rentable que proporciona una alta tasa de liberación de nicotina de la goma de mascar y un entorno en la mucosa oral que potencia la absorción oral de la nicotina.

20 Además, la presencia de un recubrimiento aumenta la estabilidad de la goma de mascar al dificultar el acceso de agua y oxígeno al núcleo de goma de mascar sin recubrir. Normalmente, se tienen en cuenta los recubrimientos de poliol, de los que se prefieren las fórmulas de recubrimiento libres de azúcar.

25 Por lo tanto, las gomas de mascar de la invención están recubiertas con un recubrimiento que comprende al menos un poliol, preferible y sorprendentemente xilitol. Normalmente, la cantidad de recubrimiento es de aproximadamente el 5-50 %, preferiblemente del 10-30 %, de la goma de mascar sin recubrir. Típicamente, una mezcla de recubrimiento sin azúcar comprende un poliol (por ejemplo, maltitol, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, lactitol o isomalt) un aglutinante, ya sea, por ejemplo (a) una goma (por ejemplo, goma arábica, goma tragacanto, goma guar, goma acacia, goma xantana, ácido alginico, sales de ácido alginico, por ejemplo, alginato de sodio, goma gellan, goma glucomanana, goma carragenina, goma karaya, goma garrofin o goma tara, en particular la goma arábica), o b) un aglutinante de tipo proteico, tal como la gelatina; y opcionalmente aromas, tintes y trazas de cualquier agente de glaseado utilizado (especialmente talco y/o cera de Carnauba).

35 En la invención, las gomas de mascar de la presente invención están recubiertas con un recubrimiento que comprende un poliol como se ha definido anteriormente, en particular xilitol, y una goma como se ha definido anteriormente, en particular goma xantana. Normalmente, el poliol está presente en una cantidad del 70-95 %, especialmente del 80-90 %, de la masa total del recubrimiento. Normalmente, la goma está presente en una cantidad del 0,05-5 %, especialmente del 0,1-1 %, de la masa total del recubrimiento.

40 Las gomas de mascar de la presente invención comprenden además al menos un recubrimiento aromatizado. Estos recubrimientos permiten añadir un gran porcentaje de sabores, lo que ayuda a prolongar la sensación de sabor.

45 Los agentes aromatizantes pueden comprender uno o varios agentes aromatizantes o saborizantes sintéticos o naturales.

50 Los agentes aromatizantes pueden seleccionarse entre aceites esenciales que incluyan destilaciones, extracciones con disolventes o expresiones en frío de flores picadas, hojas, piel o fruta entera despulpada que contengan mezclas de alcoholes, ésteres, aldehídos y lactonas; esencias que incluyan disoluciones diluidas de aceites esenciales o mezclas de productos químicos sintéticos combinados para igualar el sabor natural de la fruta, por ejemplo, fresa, frambuesa y grosella negra; sabores artificiales y naturales de cervezas y licores, por ejemplo, coñac, whisky, ron, ginebra, jerez, oporto y vino; tabaco, café, té, cacao y menta; zumos de frutas, incluyendo el zumo expulsado de frutas lavadas y limpiadas, tales como el limón, la naranja y la lima; hierbabuena, menta, gaulteria, canela, cacao, vainilla, regaliz, mentol, eucalipto, frutos secos de anís (por ejemplo, cacahuates, cocos, avellanas, castañas, nueces, nueces de kola), almendras, pasas; y polvo, harina o partes de materias vegetales, incluidas partes de plantas de tabaco, por ejemplo, del género Nicotiana, en cantidades que no contribuyan significativamente al nivel de nicotina, y jengibre.

60 En una realización típica, las gomas de mascar de la presente invención están recubiertas con un recubrimiento aromatizado que comprende además un aglutinante seleccionado preferiblemente de, pero sin limitarse a, el grupo formado por hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, alginato de sodio, polietilenglicol, pululano, goma tragacanto, goma guar, goma acacia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímero de metilmetacrilato, polímero de carboxivinilo, amilosa, almidón con alto contenido en amilosa, almidón con alto contenido en amilosa hidroxipropilado, dextrina, pectina, quitina, quitosano, gelatina, zeína, gluten, aislado de proteína de soya, aislado de proteína de suero, caseína y

mezclas de los mismos.

5 En una realización preferida de la invención, las gomas de mascar de la presente invención están recubiertas con un recubrimiento aromatizado que comprende un agente aromatizante como se ha definido anteriormente, en particular sabor menta; y un aglutinante como se ha definido anteriormente, en particular hipromelosa. Normalmente, el aglutinante está presente en una cantidad del 0,5-10 %, especialmente del 3-5 %, de la masa total del recubrimiento.

10 Los gomas de mascar de la presente composición pueden comprender además un recubrimiento duro exterior sobre el recubrimiento aromatizado mediante el cual se evita el sabor desagradable del API o de otro excipiente en el recubrimiento aromatizado que afecta directamente a la mucosa oral.

15 Los gomas de mascar de la presente composición pueden comprender además un recubrimiento brillante exterior sobre el recubrimiento aromatizado o el recubrimiento duro exterior.

Además, las capas de recubrimiento de las gomas de mascar de la presente invención no suelen incluir ningún activo nicotínico ni agentes amortiguadores.

20 La presente invención proporciona productos de goma de mascar estables que contienen nicotina y que comprenden al menos un núcleo de goma amortiguado y una o más capas de recubrimiento que rodean el núcleo, en donde dicho agente amortiguador en el núcleo está restringido a la región extragranular y en donde ninguna de las capas de recubrimiento es una película de recubrimiento.

25 En la invención, las gomas de mascar de la presente invención comprenden un núcleo que comprende una base de goma, nicotina activa, agentes amortiguadores y otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Dicho núcleo comprende además una región granular y otra extragranular; y dichos agentes amortiguadores se limitan típicamente a la región extragranular. Dicho núcleo de goma se recubre además con un recubrimiento de polirol, seguido de un recubrimiento aromatizado y un recubrimiento brillante exterior.

30 Cuando el activo nicotínico y el agente o agentes amortiguadores se incorporan a la masa de goma de mascar de acuerdo con la presente invención, es posible emplear una amplia variedad de composiciones de goma de mascar y cantidades de la base de goma de mascar.

35 La cantidad de goma base en la goma de mascar de acuerdo con la invención es de aproximadamente el 15-85 % en peso del núcleo total de la goma de mascar. La cantidad de base de goma empleada para conseguir la liberación lenta de nicotina más deseable suele situarse en los rangos más altos cuando se emplea nicotina en sí misma o cuando se utiliza una forma absorbida.

40 La base de goma puede ser de cualquier naturaleza convencional conocida en la técnica. Por ejemplo, puede comprender una base de goma de origen natural o sintético fácilmente disponible en una fuente comercial. Las bases de gomas naturales incluyen, por ejemplo, chicle, gomas de jelutong, leche caspi, soh, siak, katiau, sorwa, massaranduba balata, purguo, malaya, y melocotón, cautchouc natural y resinas naturales, tales como damar y mastix. Las bases de gomas sintéticas son una mezcla de: elastómeros (polímeros, sustancias masticantes), plastificante (resina, elastómeros, disolvente, resina hidrófoba), material de relleno (texturizante, adyuvante insoluble en agua), suavizante (grasa), emulsionante, cera, antioxidante y agentes antiadherentes (polímero vinílico, resina hidrófila). Otros ejemplos de bases de gomas son las gomas que incluyen el agar, el alginato, la goma arábica, la goma de algarrobo, el carragenano, la goma ghatti, la goma guar, la goma karaya, la pectina, la goma tragacanto, la goma garrofín, la goma gellan y la goma xantana.

50 Opcionalmente, pueden añadirse otros aditivos al núcleo de la goma de mascar y/o a las capas de recubrimiento de la goma de mascar.

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

60 Algunos ejemplos de agentes gelificantes son la goma arábica, el almidón, la gelatina, el agar y la pectina.

Los potenciadores se añaden esencialmente para mejorar, es decir, aumentar, la absorción transmucosa desde la cavidad oral.

65 Los edulcorantes se añaden esencialmente para mejorar el sabor.

Los edulcorantes comprenden uno o varios azúcares sintéticos o naturales, es decir, cualquier forma de hidratos

de carbono apta para ser utilizada como edulcorante, así como los denominados edulcorantes artificiales, tales como la sacarina, la sacarina de sodio, el aspartamo, por ejemplo, NutraSweet.RTM., acesulfamo K o acesulfamo, acesulfamo de potasio, taumatina, glicirricina, sucralosa, dihidrocalcona, alitamo, miraculina, monelina, stevside.

5

Los edulcorantes adecuados pueden seleccionarse del grupo formado por los alcoholes de azúcar, tales como el sorbitol, el xilitol, los azúcares simples, incluidos los azúcares extraídos de la caña de azúcar y de la remolacha azucarera (sacarosa), la dextrosa (también llamada glucosa), la fructosa (también llamada leavulosa) y la lactosa (también llamada azúcar de la leche); sorbitol, manitol, glicerol, xilitol, jarabe de maltitol (o hidrolizado de almidón hidrogenado), isomalt, lactitol; y mezclas de azúcares, incluido el jarabe de glucosa, por ejemplo, hidrolizados de almidón, que contienen una mezcla de dextrosa, maltosa y una serie de azúcares complejos, jarabe de azúcar invertido, por ejemplo, sacarosa invertida por invertasa (también llamada sucrasa o sacarasa) que contiene una mezcla de dextrosa y fructosa, jarabes con alto contenido en azúcares, tales como la melaza y la miel que contienen una mezcla de leavulosa particular, dextrosa, maltosa, lactitole, sacarosa, resinas, dextrina y azúcares superiores; y malta o extractos de malta.

10

15

Los aditivos colorantes pueden seleccionarse entre tintes autorizados como aditivos alimentarios.

20

Los aditivos estabilizantes pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en antioxidantes, incluyendo la vitamina E, es decir, tocoferol, ácido ascórbico, piro-sulfito de sodio, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido edético y sales de edetato; y conservantes, incluyendo ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico y ácido sórbico. Las realizaciones preferidas comprenden un antioxidante como estabilizador, y aún más preferiblemente el antioxidante vitamina E y/o hidroxitolueno butilado (BHT).

25

Se pueden componer diferentes productos de goma de mascar en función de las preferencias de los consumidores y de la finalidad de uso, con respecto al nivel de nicotina, la distribución de la nicotina y otros aditivos.

30

La presente invención proporciona además gomas de mascar de nicotina que pueden fabricarse mediante técnicas de tableteado y, por lo tanto, no requieren el equipo específico (por ejemplo, extrusión de masa fundida) necesario en la fabricación de gomas de mascar convencionales.

35

El término "tableteado" incluye, por un lado, preferiblemente las técnicas convencionales de tableteado, pero también, por otro lado, cualquier técnica sofisticada. Todos tienen en común la aplicación de fuerza, es decir, la compresión de la mezcla de todos los componentes de la goma de mascar.

40

Los productos de goma de mascar recubiertos de acuerdo con la invención pueden mantenerse en varias fases de producción en función del número total de núcleos y del número total de capas de recubrimiento que deban incluirse.

45

Se divulga un método típico para la producción de la goma de mascar recubierta de acuerdo con la invención. El método comprende los siguientes pasos:

45

- a) Proporcionar un núcleo de goma de mascar que contenga nicotina y que esté amortiguado,
- b) proporcionar al menos una capa de recubrimiento, y
- c) recubrir el núcleo de goma de mascar amortiguada con al menos una capa de recubrimiento.

50

En una realización típica de la invención, la composición del núcleo puede formarse simplemente mezclando, enrollando y marcando o comprimiendo la base de la goma de mascar con el activo nicotínico, por ejemplo, el complejo nicotina-intercambiador de iones, o la nicotina como una base libre o como una sal. Antes de añadir cualquier componente sólido, excepto la base de goma, es conveniente moler y dimensionar primero el componente sólido, para garantizar una buena distribución.

55

En la presente invención, la goma de mascar que contiene nicotina se preparó mediante los siguientes pasos:

55

- a) El activo nicotínico se dispersa en agente aromatizante líquido;
- b) A continuación, la dispersión obtenida en el paso a) se adsorbe sobre la base de goma;
- c) La base de goma adsorbida con nicotina activa obtenida en el paso b) se mezcla a continuación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener una masa uniforme de flujo libre;
- d) A continuación, la mezcla obtenida en el paso c) se granula y se comprime para formar tabletas.

60

Los gomas de mascar producidos por compresión, es decir, las gomas tableteadas, se fabrican con una base de goma especial.

65

Tal base de goma proporciona una rápida hidratación del bolo alimenticio en la boca. Para la granulación pueden utilizarse mezcladoras de alta velocidad para obtener partículas de la mezcla del tamaño correcto. A continuación, esta mezcla se comprime en una tableteadora.

De acuerdo con el método divulgado en la invención, el recubrimiento del núcleo de goma de mascar amortiguado y con al menos una capa del al menos un recubrimiento comprende los siguientes pasos

- 5 a) recubrimiento con prensa, y/o  
 b) recubrimiento de poliol, y/o  
 c) recubrimiento por pulverización, y/o  
 c) recubrimiento por fusión.

10 La presente invención, tal como se describe en la presente, proporciona un método ventajoso de dosificación de principios activos en una gran cantidad de composición de goma de mascar, que facilita una dosificación exacta de los principios activos en una serie de tabletas. Esta media hace posible la producción a gran escala de tabletas de goma de mascar que contienen principios activos farmacéuticos con mejores resultados en cuanto a la distribución de los principios activos en las tabletas y, por lo tanto, una mayor uniformidad en el contenido de principio activo en una serie de tabletas de goma de mascar.

15 A continuación, el producto puede analizarse y envasarse aún más. El análisis de la absorción y el efecto de la nicotina de acuerdo con la invención puede realizarse de acuerdo con un procedimiento estándar conocido en la técnica, por ejemplo, utilizando un bioanálisis para la determinación de la nicotina o sus metabolitos en el plasma de un sujeto.

20 La presente invención proporciona composiciones de goma de mascar eficientes y eficaces para su uso en la terapia de sustitución de nicotina, que proporcionan una liberación rápida de nicotina en la cavidad oral y una absorción oral de nicotina rápida, pero no tóxica y farmacéuticamente aceptable, y que se caracterizan por comprender una base de goma de mascar comprimible que permite fabricar la goma de mascar tableteando al menos un activo nicotínico y al menos un agente amortiguador.

25 La absorción oral rápida, pero no tóxica y farmacéuticamente aceptable, de la nicotina se caracteriza, además, por el suministro *in vivo* de dosis totales elevadas de nicotina en la boca de un paciente durante un periodo de 30 minutos, por ejemplo, mediante un suministro de al menos el 80 %, preferiblemente al menos el 90 % y más preferiblemente al menos el 95 %, de la cantidad original de nicotina en la goma de mascar durante 30 minutos.

30 Preferiblemente, la liberación rápida de nicotina se caracteriza por una liberación *in vitro* de al menos el 60 % en 5 minutos (250 masticaciones), de al menos el 75 % (más preferiblemente al menos el 85 %) en 10 minutos (500 masticaciones) y de más del 90 % en 30 minutos (1500 masticaciones) del valor del ensayo de nicotina. Los principios, las realizaciones preferidas y los modos de funcionamiento de la presente invención se han descrito en la memoria descriptiva anterior.

40 Los siguientes ejemplos ilustran mejor la invención.

**Ejemplos:**

**Ejemplo: Composición de la goma de mascar de nicotina polacrilex**

45 I) Preparación del núcleo de goma amortiguado:

Componente	% p/p
Nicotina polacrilex al 20 %	0,69
Base de goma	76,0
Carbonato de sodio anhidro	1,02
Hidrogenocarbonato de sodio	0,51
Sílice coloidal hidratada	1,67
Estearato de magnesio	1,67
Sabor menta	0,83
Acesulfamo de potasio	0,45

Procedimiento:

50 a) El polacrilex de nicotina se dispersa manualmente en el sabor menta y se adsorbe a una parte de la base de

goma,

b) Se añade sílice coloidal a la mezcladora del paso a) y se amasa durante el tiempo suficiente a la velocidad adecuada para formar gránulos,

5 c) Los demás ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se mezclan con la parte restante de la base de goma,

d) A continuación, la masa extragranular obtenida en el paso c) se mezcla con los gránulos adsorbidos de API del paso b),

e) A continuación, la mezcla obtenida en el paso d) se lubrica y se comprime.

10 II) Preparación del sub-recubrimiento:

Componente	% p/p
Xilitol	10,5
Goma xantana	0,06
Talco	0,20
tinte	0,30
Agua purificada	--

Procedimiento:

15 f) La goma xantana se disuelve en la cantidad necesaria de agua purificada bajo agitación continua hasta obtener una disolución viscosa clara,

g) Se añaden xilitol, talco y el tinte a la disolución del paso f) y se agita continuamente.

20 III) Preparación del recubrimiento aromatizado:

Componente	% p/p
Sabor menta	0,75
Xilitol	2,75
Hipromelosa	0,67
Talco	0,03
Tinte	0,1
Agua purificada	--

Procedimiento:

25 h) La hipromelosa se disuelve en la cantidad necesaria de agua purificada bajo agitación continua para obtener una disolución viscosa clara,

i) Los ingredientes restantes se añaden a la disolución del paso h) de uno en uno y se agitan continuamente.

IV) Preparación de gomas de mascar recubiertas:

30 j) Los núcleos de goma que contienen API obtenidos en el paso e) se transfieren a una bandeja de recubrimiento y la dispersión de recubrimiento obtenida en el paso g) se pulverizó sobre los núcleos, y los núcleos recubiertos se secaron.

k) La dispersión de recubrimiento obtenida en el paso i) se pulverizó sobre los núcleos de goma recubiertos de poliol obtenidos en el paso j).

35 l) A continuación, los núcleos de goma recubiertos del paso k) se recubrieron con una disolución Insta Glow en agua purificada.

REIVINDICACIONES

1. Una goma de mascar estable para su uso en la terapia de sustitución de nicotina, que comprende:
- 5 i) un núcleo que tiene a) una región granular que comprende una base comprimible de goma de mascar apta para tableteado a temperatura ambiente, al menos un activo nicotínico y, opcionalmente, uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables; y b) una región extragranular que comprende agentes amortiguadores y, opcionalmente, uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- 10 ii) una capa de recubrimiento interior que comprende al menos un poliol; y  
iii) un recubrimiento exterior aromatizado presente sobre la capa de poliol y que rodea el núcleo.
2. Una goma de mascar para su uso de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizada porque** comprende el al menos un activo nicotínico en una cantidad correspondiente de 0,1 a 10 mg de base libre de nicotina.
- 15 3. Una goma de mascar para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el activo nicotínico se selecciona del grupo que consiste en sales de nicotina farmacéuticamente aceptables, y complejos y resinas de nicotina libres de celulosa farmacéuticamente aceptables.
- 20 4. Una goma de mascar para uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde el activo nicotínico es nicotina polacrilex.
5. Una goma de mascar para uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde el agente amortiguador se selecciona del grupo que consiste en carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos, citratos de metales alcalinos o fosfatos de metales alcalinos, o cualquier mezcla de los mismos.
- 25 6. Una goma de mascar para su uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde el recubrimiento comprende un poliol seleccionado del grupo que consiste en maltitol, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, lactitol, isomalt o cualquier mezcla de los mismos.
- 30 7. Una goma de mascar para su uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición de goma de mascar comprende además al menos uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en estabilizantes, conservantes, por ejemplo, antioxidantes; suavizantes, espesantes, emulsionantes, deslizantes, lubricantes, edulcorantes, gelificantes, potenciadores, colorantes, vitaminas, minerales, flúor y agentes blanqueadores de dientes, y mezclas de los mismos.
- 35 8. Un método de preparación de una goma de mascar estable para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en terapia de sustitución de nicotina, en donde el método comprende los siguientes pasos:
- 40 i. El activo nicotínico se dispersa en agente aromatizante líquido;  
ii. A continuación, la dispersión obtenida en el paso i) se adsorbe sobre la base de goma;  
iii. A continuación, los núcleos de goma de mascar adsorbidos de activos nicotínicos obtenidos en el paso ii) se mezclan con otros excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener una masa uniforme de flujo libre;
- 45 iv. A continuación, la mezcla obtenida en el paso iii) se granula y se comprime para formar tabletas.