

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 158**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A24B 15/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2012 PCT/SE2012/050336**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.11.2016 WO2012134380**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2012 E 12765290 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2691096**

54 Título: **Bolsita que contiene nicotina en forma de sal libre**

30 Prioridad:

29.03.2011 SE 1150273
31.03.2011 US 201161470264 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.12.2016

73 Titular/es:

NYZ AB (50.0%)
SE-118 85 Stockholm, SE y
WM17 HOLDING AG (50.0%)

72 Inventor/es:

NILSSON, PER-GUNNAR

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 595 158 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

Bolsita que contiene nicotina en forma de sal libre

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a un producto para el reparto oral de nicotina que contiene un núcleo que comprende un polvo de al menos una sal de nicotina libre, al menos un agente de ajuste de pH y al menos una carga, y una bolsita insoluble en agua, en donde dicha bolsita es permeable para la saliva y partes disueltas en ella del polvo, en donde dicho producto en contacto con agua purificada da un pH de al menos 6. La invención también se refiere a un método para fabricar dicho producto.

Antecedentes de la invención

- 10 Los artículos para fumar, (por ejemplo, cigarrillos y cigarros) están hechos de tabaco. La administración de nicotina desde el tabaco mediante el fumado proporciona satisfacción. Sin embargo fumar se asocia con riesgos para la salud que no están relacionados necesariamente con la administración de nicotina en sí misma. Los factores de riesgo importantes son sustancias que se forman o se liberan durante la combustión del tabaco, tales como nitrosaminas carcinogénicas, monóxido de carbono y productos de alquitrán.

- 15 Como fumar tabaco tiene riesgos para la salud es deseable formular medios alternativos para administrar nicotina de una forma placentera para facilitar la reducción o cese del fumado. La nicotina es una sustancia fuertemente adictiva y está aceptado generalmente que la dificultad para dejar de fumar resulta del hecho de que los fumadores son dependientes de la nicotina. Es por lo tanto deseable ser capaz de proporcionar nicotina con una baja cantidad de otros componentes peligrosos potenciales. La técnica anterior ha sugerido, como una alternativa a fumar, un número de diferentes formas de administración de nicotina tales como chicle, parche, pulverizador nasal, pastillas y bolsitas orales.

- 20 Cuando se fuma un cigarrillo, la nicotina se absorbe casi inmediatamente en la sangre del fumador y alcanza rápidamente el cerebro. La rápida absorción da al fumador una rápida satisfacción. Por lo tanto, en el tratamiento con productos que contienen nicotina es deseable una rápida absorción de la nicotina. Es por lo tanto deseable proporcionar un producto de nicotina que reparta rápidamente nicotina al usuario y provea así al usuario con el efecto deseado.

- 25 También es deseable proporcionar un producto de nicotina que de un reparto casi completo de la nicotina al usuario para evitar residuos innecesarios.

- 30 La base de nicotina se oxida fácilmente y las formulaciones que contienen base de nicotina pueden tener problemas con la volatilidad de la nicotina. Un número de diferentes formulaciones donde la base de nicotina ha formado una combinación con otros componentes se ha desarrollado para resolver los problemas de estabilidad y volatilidad de la base de nicotina. La base de nicotina por ejemplo se ha unido a, adsorbido a, absorbido en, encerrado en o formado un complejo o cualquier otra unión no covalente con otros componentes, tales como almidón, sales de alginato, beta-ciclodextrina y celulosa.

- 35 El documento WO 2010/104464 A1 describe una matriz de sal de alginato que atrapa una sustancia activa biológica, tal como nicotina en la matriz. La nicotina, que puede proporcionarse como una sal de nicotina, se disuelve en una disolución acuosa junto con la sal de alginato y otros componentes, tales como componentes tampón. Cuando la disolución se seca, la nicotina, junto con otros componentes disueltos, estará atrapada en la matriz de alginato. La matriz proporcionará una protección para la nicotina y puede usarse también para regular el reparto de nicotina desde la matriz.

- 40 El documento US 2005/0053665 A1 describe nicotina que se absorbe en o adsorbe a celulosa de origen distinto de semillas. Esta celulosa proporciona una alta superficie interna y externa. De esta forma una alta concentración de base de nicotina libre de líquido, u otra forma líquida, semisólida o sólida de nicotina se transfieren a productos sólidos, químicamente estables. En los productos, la nicotina prevalece en una forma base fácilmente biodisponible y no ionizada.

- 45 El documento WO 92/01445 describe un dispositivo osmótico que consiste en un compartimiento, tal como una masa sólida o un comprimido, que está encerrada en una pared que es permeable a un fluido acuoso. El compartimiento contiene sal de nicotina y otros componentes que inician una reacción química entre la sal de nicotina y el fluido acuoso para producir base de nicotina. La pared no es permeable para la base de nicotina pero la base de nicotina se reparte desde el compartimiento a través de un pasaje en la pared. La liberación de base de nicotina desde el producto puede continuar durante varias horas.

- 50 Una rápida velocidad de liberación de nicotina no ha sido normalmente la principal preocupación para las combinaciones de nicotina y en muchos casos la aproximación ha dado por resultado una velocidad de liberación bastante moderada de nicotina. Además, una combinación de nicotina o un dispositivo osmótico necesita un método de fabricación bastante intrincado. Es por lo tanto deseable proporcionar una formulación de nicotina con una

estabilidad química satisfactoria y baja volatilidad del componente de nicotina sin comprometer las demandas para un rápido reparto de nicotina y un sencillo método de fabricación.

5 “Snus” o rapé es una mezcla de tabaco a partir de la que el consumidor forma una porción y la pone bajo el labio superior. De forma alternativa, la mezcla de tabaco está ya pre-dividida en bolsitas que se colocan bajo el labio superior. El uso de “snus” normalmente da por resultado niveles de nicotina en sangre con una concentración en sangre de nicotina en estado estacionario bastante alta, aunque no proporciona los niveles pico obtenidos a partir del fumado. La razón para esto es que la nicotina se libera demasiado lentamente desde el producto “snus”.

10 Además, el “snus” normalmente reparte solo una fracción de la nicotina disponible al usuario. Después de un uso de 30 minutos, para un número de productos de “snus”, el reparto de nicotina es a menudo menor de 50%, para algunos productos menos de 25% de la cantidad disponible de nicotina.

Un producto de nicotina similar a las bolsitas de tabaco “snus”, pero con una fuente más pura de nicotina que el tabaco, y una liberación más rápida y más completa de nicotina podría ser una ayuda importante en la reducción o cese del fumado.

15 En resumen, es deseable proporcionar un producto mejorado para la reducción o el cese del fumado. Un producto similar a las bolsitas de tabaco “snus”, pero sin las desventajas asociadas con las bolsitas de tabaco “snus”, podría ser una opción atractiva. El producto debería dar un rápido y casi completo reparto de nicotina, estar libre de otros componentes dañinos, resolver los problemas de estabilidad y volatilidad de la base de nicotina y finalmente ser barato y sencillo de fabricar.

Compendio de la invención

20 La invención se refiere a un producto para el reparto oral de nicotina que contiene un núcleo que comprende un polvo de al menos una sal de nicotina libre, al menos un agente de ajuste de pH y al menos una carga, y una bolsita insoluble en agua, en donde dicha bolsita es permeable para la saliva y las partes disueltas en ella del polvo, en donde dicha forma de dosificación en contacto con agua purificada da un pH de al menos 6. La invención se refiere también a un método para fabricar dicho producto.

25 La nicotina está generalmente o bien en forma de base o en forma salina. La base de nicotina se absorbe fácilmente a través de las membranas mucosas. Desafortunadamente, la base de nicotina es altamente inestable y es difícil de contener usando materiales de envasado convencionales. Las sales de nicotina, por el contrario, son generalmente estables. Las sales de nicotinas, sin embargo, no se absorben fácilmente a través de las membranas mucosas. Mientras los problemas de vida útil y envasado podrían superarse incorporando una sal de nicotina en el producto, dicho producto habría tenido una velocidad de absorción de nicotina indeseablemente baja a través de las membranas mucosas. Este problema puede resolverse incorporando un agente de ajuste de pH que convierte la sal de nicotina en base de nicotina *in situ*.

35 Muchas sales de nicotina se conocen por ser físicamente y químicamente estables. Usando una sal de nicotina farmacéuticamente aceptable adecuada, en vez de base de nicotina, los problemas con la oxidación y la volatilidad pueden reducirse o evitarse. Usando una sal de nicotina no es necesario formar una combinación entre la nicotina y otros componentes en el polvo para proteger la nicotina de la oxidación y alta volatilidad. La sal de nicotina puede estar libre, es decir, solo necesita mezclarse junto con los demás componentes en el polvo. Además, la sal de nicotina será razonablemente soluble en agua para obtener una rápida disolución de la sal de nicotina en un líquido acuoso, tal como la saliva en la cavidad oral. Para un experto en la técnica las sales de nicotina adecuadas que poseen estas propiedades pueden seleccionarse fácilmente.

40 El polvo además contiene uno o más agentes de ajuste de pH. Estos aseguran que cuando el polvo se disuelve en la saliva, se obtiene un pH local suficientemente alto. Dicho pH local alto es importante para asegurar que la nicotina disuelta no está protonada y por tanto puede absorberse de forma efectiva a través de la mucosa oral.

45 En algunas realizaciones podría ser que las sales de nicotina y los agentes de ajuste de pH necesiten estar separados los unos de los otros durante el almacenamiento del producto. Un pH alto puede tener un efecto negativo en la estabilidad de una sal de nicotina de otra forma estable. En estos casos el agente de ajuste de pH puede encapsularse o incrustarse por ejemplo con un polímero antes de mezclarlo con la sal de nicotina separándolo así físicamente de la sal de nicotina durante el almacenaje.

50 El polvo contiene además una o más cargas para asegurar que la cantidad de polvo en una dosis unitaria es adecuada. Las cargas pueden tener además una función secundaria tal como ser por ejemplo un edulcorante o un aroma.

55 El polvo descrito anteriormente está contenido en una bolsita insoluble en agua que evita que las partículas de polvo abandonen la bolsita. La bolsita es permeable a líquidos acuosos tales como saliva. Esto significa que en la operación, la saliva presente en la cavidad oral puede penetrar a través de la bolsita, disolver la sal de nicotina y el agente de ajuste de pH en el núcleo, y después sacar las sustancias disueltas a través de la bolsita a la cavidad oral.

Una reacción entre el agente de ajuste de pH y la sal de nicotina da por resultado la formación de nicotina no protonada. La relación entre nicotina no protonada y protonada depende del pH local. Una vez en la cavidad oral, la nicotina puede absorberse a través de la membrana mucosa.

En un segundo aspecto la invención se refiere a un método para producir dicho producto que comprende las etapas de proporcionar los componentes usados en el polvo y mezclar los componentes. Si se necesita, el agente de ajuste de pH puede encapsularse o incrustarse con un polímero. Una etapa de secado puede ser necesaria si cualquiera de los componentes añadidos es un líquido. Dependiendo de las propiedades deseadas, la mezcla de polvo puede estar o no granulada. Si los componentes líquidos se añaden al polvo durante la fabricación es importante asegurar que los componentes líquidos no disuelven, en grado significativo, la sal de nicotina ya que esto puede dar por resultado una estabilidad química menor. El polvo se coloca entonces dentro de la bolsita que se sella.

Es posible obtener por primera vez un producto que comprende una mezcla en polvo con una sal de nicotina libre que da un reparto rápido y casi completo de nicotina que permanece disponible para el consumidor, está libre de otros componentes dañinos, resuelve los problemas de estabilidad y volatilidad y finalmente es barata y sencilla de fabricar. Con el producto el consumidor obtendrá una satisfacción más rápida en comparación con otros diversos productos disponibles en el mercado actualmente, tales como chicles de nicotina.

Breve descripción de los dibujos

En las dos figuras posteriores, se presenta la liberación de nicotina desde los productos según la invención descrita además de los productos de referencia.

La Figura 1 muestra la nicotina liberada después de hasta 64 minutos de tiempo de uso (en porcentaje de la cantidad de nicotina en el producto no usado). El ensayo es un estudio *ex vivo* donde los usuarios cambian la posición del producto bajo el labio superior con la lengua cada cuatro minutos.

La Figura 2 muestra la nicotina liberada después de hasta 64 minutos de tiempo de uso (en porcentaje de la cantidad de nicotina en el producto no usado). El ensayo es un estudio *in vitro* donde el producto se ha colocado en un papel de filtro humedecido con o bien 4,0 g o 20,0 g de agua purificada.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término sal de nicotina “libre” quiere decir que la sal de nicotina en el producto durante el almacenaje, antes del uso por el consumidor, no forma ninguna combinación con ningún otro componente en el producto. Proporcionando la nicotina como una sal adecuada, la fuente de nicotina no es volátil o propensa a la oxidación y por lo tanto es estable durante el almacenaje eliminando la necesidad de una combinación.

El término “agente de ajuste de pH” quiere decir una o más sustancias añadidas con el propósito de ajustar y controlar el pH de un líquido acuoso, tal como saliva, cuando el producto que contiene el agente de ajuste de pH se disuelve o dispersa en dicho líquido acuoso.

El término “agente de ajuste de pH encapsulado o incrustado” quiere decir un agente de ajuste de pH que se ha encapsulado o incrustado para separarlo físicamente de la sal de nicotina y dar así un producto que es químicamente estable durante su tiempo previsto de almacenaje.

El término “pH local” quiere decir el pH en un líquido acuoso cerca del producto, tal como el pH en saliva cerca del producto en uso.

El término “carga” quiere decir un material que aumenta el volumen del polvo. En una realización la carga está presente para aumentar el volumen de las bolsitas que se usan bajo el labio. Una carga puede tener también una función secundaria tal como ser un edulcorante o un aroma.

El término sal de nicotina “físicamente y químicamente estable” quiere decir una sal de nicotina que es físicamente y químicamente estable durante su tiempo de almacenaje previsto.

El término sal de nicotina “soluble en agua” quiere decir una sal de nicotina que tiene una solubilidad acuosa que es adecuada para su uso previsto. Una alta solubilidad en agua a menudo implica una alta velocidad de disolución en un líquido acuoso.

El término “farmacéuticamente aceptable” quiere decir un material no tóxico que no disminuye la efectividad de la actividad biológica de los ingredientes activos, es decir, la nicotina. Dichos excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica (véase por ejemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, A. R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Company (1990) y handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª edición, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press (2000)).

Producto

La invención se refiere a un producto para reparto oral de nicotina que contiene un núcleo que comprende un polvo de una o más sales de nicotina libres, uno o más agentes de ajuste de pH, una o más cargas, y una bolsita insoluble en agua, en donde dicha bolsita es permeable a la saliva y partes disueltas en ella del polvo, en donde dicho producto en contacto con agua purificada da un pH de al menos 6.

Si el producto es capaz de repartir la nicotina rápidamente y casi completamente a la cavidad oral en condiciones normales de usuario las siguientes demandas deben cumplirse.

En primer lugar, el polvo debe formularse por supuesto para liberar nicotina cuando se somete a un líquido acuoso. Una formulación donde la nicotina está estrechamente unida en por ejemplo un complejo, o una formulación que comprende una sal de nicotina con una solubilidad acuosa muy baja puede tener una liberación de nicotina insatisfactoria también en presencia de grandes cantidades de líquido acuoso. Es obvio que las formulaciones con dicha baja velocidad de liberación intrínseca de nicotina tienen velocidades de liberación de nicotina insatisfactorias en la cavidad oral en condiciones normales de usuario.

En segundo lugar, la formulación debe tener una liberación de nicotina satisfactoria también cuando la cantidad de líquido acuoso, tal como saliva en la cavidad oral, es limitado. Diferentes formulaciones pueden tener diferentes exigencias en las cantidades de líquido acuoso necesario para un rápido y casi completo reparto de nicotina. Ciertas formulaciones, que pueden liberar nicotina rápidamente en presencia de grandes cantidades de un líquido acuoso, pueden no repartir de forma satisfactoria nicotina en la cavidad oral en condiciones normales de usuario ya que la cantidad de saliva disponible es demasiado limitada.

En tercer lugar, la bolsita debe tener un diseño adecuado y estar hecha de un material que permita un flujo fácil de saliva en la bolsita y un flujo fácil de saliva y partes disueltas en ella del polvo fuera de la bolsita.

La base de nicotina se oxida fácilmente y las formulaciones con base de nicotina pueden tener problemas con la volatilidad de la nicotina. Por otro lado, muchas sales de nicotina se conocen por ser químicamente estables. Usando una sal de nicotina farmacéuticamente aceptable adecuada, en vez de base de nicotina, los problemas con la oxidación y la volatilidad de la nicotina pueden evitarse. Usar una sal de nicotina físicamente y químicamente estable no es necesario para formar una combinación con otro componente en el producto para mejorar la estabilidad de almacenaje, es decir, la sal de nicotina puede estar libre.

La sal de nicotina será razonablemente soluble en agua para obtener una disolución rápida y completa en la cantidad limitada de saliva que entra en el núcleo cuando se usa el producto. La saliva va entrando en el núcleo a través de la bolsita, disuelve la sal de nicotina, y la nicotina disuelta se saca del núcleo, a través de la bolsita, con la saliva.

Para un experto en la técnica las sales de nicotina adecuadas que poseen estas propiedades pueden seleccionarse fácilmente. Ejemplos de sales de nicotina adecuadas son hidrocloreto de nicotina, dihidrocloreto de nicotina, monotartrato de nicotina, bitartrato de nicotina, dihidrato de bitartrato de nicotina, sulfato de nicotina, monohidrato de cloruro de nicotina y zinc y salicilato de nicotina, y mezclas de las mismas. En particular, el dihidrato de bitartrato de nicotina es adecuado para usar en el polvo de la invención.

La cantidad de sal de nicotina en una porción puede ser de 0,1 mg a 10 mg de nicotina calculada como base de nicotina ($C_{10}H_{14}N_2$, CAS núm. 54-11-5) tal como 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0 o 9,0 mg de nicotina.

Los agentes de ajuste de pH serán unos farmacéuticamente aceptables y proporcionan un pH de 6 o superior cuando el polvo en el producto se disuelve o dispersa en agua purificada. Ejemplos de dichos agentes de ajuste de pH son carbonatos que incluyen moncarbonato, bicarbonato y sesquicarbonato, acetatos, glicinatos, gluconatos, boratos, glicerofosfatos o citratos de metales alcalinos o amonio, sistemas fosfato que incluyen monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato y trihidrogenofosfato, hidróxidos metálicos tales como hidróxido sódico e hidróxido de potasio, y mezclas de los mismos. Un ejemplo de un sistema de ajuste de pH adecuado es bicarbonato sódico y carbonato sódico, y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones podría ser que las sales de nicotina y los agentes de ajuste de pH en el producto necesiten estar separados los unos de los otros durante el almacenaje. Un alto pH puede tener un efecto negativo en la estabilidad de la sal de nicotina estable de otra forma. En estos casos el agente de ajuste de pH puede encapsularse o incrustarse por ejemplo con un polímero antes de mezclarlo con los demás componentes. Dicho encapsulado o incrustado protegerá la sal de nicotina de los componentes alcalinos en el agente de ajuste de pH. La sal de nicotina y el agente de ajuste de pH se mezclarán solo, durante el uso, cuando la saliva se disuelve y se liberan los componentes en la cavidad oral.

La absorción de nicotina desde la cavidad oral, es decir, la absorción transmucosa, a la circulación sistémica es dependiente del pH local de la saliva dentro y cerca del producto en uso. La nicotina se absorberá

- predominantemente a través de la mucosa en la forma no protonada. Por lo tanto, es preferible con un pH local que da por resultado una alta fracción de la nicotina no protonada. El pKa de la nicotina es aproximadamente 7,8 que significa, por ejemplo, que a un pH de aproximadamente 8,8 aproximadamente el 90% de la nicotina está en la forma no protonada. Ajustando el pH, el pH local de la saliva puede aumentarse y por lo tanto la absorción de nicotina se aumenta en comparación a si no se realizase el ajuste de pH. Teóricamente, cuanto mayor es el pH local, mayor es la fracción de nicotina no protonada. Sin embargo, un pH demasiado alto será irritante para la mucosa oral. Por lo tanto teniendo en cuenta los aspectos mencionados anteriormente, un límite superior práctico del pH puede ser por ejemplo aproximadamente pH 10.
- Los agentes de ajuste de pH ajustan el pH a por encima de 6 cuando el polvo se disuelve o dispersa en agua purificada. Por ejemplo, puede ser deseable obtener un pH de aproximadamente 8,5 tal como 7,5 a 9,5.
- Así la sal de nicotina en el polvo está en una forma estable física y química hasta que el producto se usa por un consumidor y entra en contacto con la saliva. La saliva presente en la cavidad oral penetra a través de la bolsita, disuelve la sal de nicotina y el agente de ajuste de pH en el núcleo, y después de eso saca las sustancias disueltas a través de la bolsita a la cavidad oral. Una reacción entre el agente de ajuste de pH y la sal de nicotina en la saliva da por resultado la formación de nicotina no protonada que puede penetrar en la mucosa oral y absorberse.
- El producto también contiene una o más cargas. La carga aumenta el volumen de las bolsitas. Por ejemplo, si una bolsita es demasiado pequeña puede pegarse al labio y ser difícil eliminarla después del uso. Ejemplos de cargas incluyen polisacáridos, polioles, azúcares, fibras naturales, celulosa microcristalina, celulosa y derivados de celulosa, y mezclas de los mismos. La carga puede tener también una función secundaria, tal como por ejemplo como edulcorante o aroma.
- Las cargas con una función secundaria pueden dar al polvo propiedades mejoradas cuando llega a la fabricación del producto o la experiencia del polvo y los efectos del polvo en el consumidor. El tipo de componentes y la cantidad de los diferentes componentes en el polvo pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas del producto final, por ejemplo, para obtener un sabor atractivo o un buen flujo de energía. Típicamente, la mezcla puede comprender una o más cargas que tienen una función como edulcorante o aroma.
- En comparación con los productos basados en tabaco, la mezcla en polvo está libre de nitrosaminas además de otros componentes peligrosos potenciales que normalmente pueden encontrarse en el tabaco.
- Ejemplos de edulcorantes incluyen mono-, di-, tri- y polisacáridos, polioles tales como manitol, maltitol y xilitol, edulcorantes naturales y sintéticos tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, maltosa, fructosa, sacarina, aspartama, acesulfamo, sucralosa, sacarina y ciclamatos, y mezclas de los mismos.
- Ejemplos de aromas incluyen bergamota, eucalipto, naranja, mandarina, cítricos, limón, menta piperita, menta, mentol, regaliz, gaulteria, tabaco, café, vainilla, lima, manzana, melocotón y mezclas de los mismos.
- El polvo puede o no estar granulado. Una granulación puede aumentar el tamaño de partícula del polvo que puede por ejemplo disminuir la pulvulencia o mejorar el flujo de polvo. Un ejemplo de un agente de granulación es polivinilpirrolidona tal como Kollidon 25.
- Otros ejemplos de excipientes se conocen bien en la técnica y pueden encontrarse en Handbook of Pharmaceutical Excipients editado por Rowe, R. C. et al., edición 4º suplemento, Pharmaceutical Press, Londres 2003, que se incorpora en esta memoria por referencia.
- El polvo se llena en bolsitas y se mantiene en la bolsita mediante un sellado. Una bolsita ideal tendrá las siguientes características: será químicamente y físicamente estable, será farmacéuticamente aceptable, será insoluble en agua, será fácil de llenar con polvo y sellar y proporcionará una capa de membrana semi-permeable que evita que el polvo abandone la bolsa pero permite que la saliva y los componentes disueltos en ella del polvo en la bolsita, tal como nicotina, pasar libremente a través de dicha bolsita.
- El material de la bolsita puede ser de cualquier material adecuado, por ejemplo tela tejida o no tejida (por ejemplo, algodón, lana, etc.), celulosa no tejida sellable con calor u otro material polimérico tal como material polimérico sintético, semi-sintético o natural. Un ejemplo de material de bolsita adecuado es papel hecho de pulpa y una pequeña cantidad de agente de resistencia a la humedad.
- La bolsita se coloca en la cavidad oral por el usuario. La saliva entra en la bolsita, y la nicotina y otros componentes que son solubles en saliva comienzan a disolverse y se sacan con la saliva de la bolsita a la cavidad oral donde la nicotina se absorbe.
- El producto puede comprender de 50 a 1000 mg de dicho polvo, tal como 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 o 950 mg.

Método

La invención también se refiere a un método para fabricar el producto según la invención.

La fabricación del polvo en el núcleo comprende las etapas de proporcionar polvos de al menos una sal de nicotina libre, al menos un agente de ajuste de pH y al menos una carga y mezclar los componentes. La mezcla puede realizarse en un mezclador convencional. Una o más etapas de cribado pueden ser ventajosas para mejorar la homogeneidad de la mezcla.

Si se necesita, el agente de ajuste de pH puede encapsularse o incrustarse con por ejemplo un polímero antes de la mezcla con la sal de nicotina. Esto puede realizarse añadiendo una disolución de polímero al agente de ajuste de pH y después de eso evaporar el disolvente para formar un polvo que consiste en el agente de ajuste de pH encapsulado o incrustado con el polímero.

Si cualquiera de los componentes es un líquido pueden necesitarse etapas de fabricación adicionales. Típicamente, varios aromas son líquidos o disoluciones líquidas y entonces puede haber una necesidad de una etapa de secado. Además, dependiendo de las propiedades deseadas el polvo puede estar granulado o no. Si la mezcla de polvo está granulada, por ejemplo para mejorar las propiedades de flujo de polvo, se añade una etapa de granulación. Si, opcionalmente, se añaden componentes líquidos al polvo durante la fabricación es importante asegurarse que los componentes líquidos no disuelven, en un grado significativo, la sal de nicotina ya que esto puede dar por resultado una menor estabilidad química. Finalmente, el polvo se coloca dentro de la bolsita que se sella.

Mediante dicha forma sencilla y controlada de fabricación del producto es posible obtener de una forma barata y sencilla un producto efectivo con excelente estabilidad de almacenaje.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente invención y no deberían considerarse como limitantes del alcance de la invención. Un experto en la técnica, a la luz de la presente descripción, aprecia que muchos cambios pueden hacerse en las realizaciones específicas que se describen y aún obtienen un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención.

En los Ejemplos 1 a 8, están presentes un número de composiciones según la invención descrita y se describen los procesos de fabricación. En el Ejemplo 1 se presentan las mezclas de polvo, en los Ejemplos 2 a 8 se presentan cargas granuladas (incluyendo los Ejemplos 7 y 8 donde el agente de ajuste de pH se ha encapsulado con un polímero).

En el Ejemplo 9 se presentan medidas de pH, en el Ejemplo 10 se presentan velocidades de liberación de nicotina, y en el Ejemplo 11 se presenta la estabilidad durante el almacenaje para un número de cargas.

Ejemplo 1

Un número de composiciones según la invención descrita se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Composiciones según la invención descrita (mg por bolsita).

	A	B	C	F	G	I	J	K	L
Dihidrato de bitartrato de nicotina	3,1 (*)	3,1	3,1	9,2 (**)	9,2	9,2	15,4 (***)	15,4	15,4
Maltitol	220,9	-	-	119,8	118,9	108,9	104,3	-	479,3
Manitol	-	220,9	-	-	-	-	104,3	229,3	-
Avicel PH 200	-	-	20,9	95,0	95,0	95,0	-	229,3	479,3
Bicarbonato sódico	21,0	21,0	21,0	16,5	16,5	16,5	11,5	11,5	11,5
Carbonato sódico	5,0	5,0	5,0	9,5	9,5	9,5	14,5	14,5	14,5
Acesulfamo K	-	-	-	-	0,9	0,9	-	-	-
Mentol Durarome	-	-	-	-	-	10	-	-	-
PESO DE LLENADO DIANA	250	250	50	250	250	250	250	500	1000

(*) Corresponde a base de nicotina 1 mg por bolsita

(**) Corresponde a base de nicotina 3 mg por bolsita

(***) Corresponde a base de nicotina 5 mg por bolsita

Los productos con composiciones según la Tabla 1 se fabrican de la siguiente forma: los componentes se proporcionan como polvos. Los polvos se mezclan y se criban para formar mezclas de polvo. Las mezclas de polvo se llenan manualmente en bolsitas. Los pesos de llenado diana por bolsita se presentan en la Tabla 1. La bolsita está hecha a partir de papel de fibra larga.

Ejemplo 2

10,0 g de Kollidon 25 (polivinilpirrolidona) se disuelve en 18,0 g de etanol. Se añaden 13,0 g de aroma de limón (Firmenich), 2,5 g de glicerol y 0,5 g de mentol para formar una disolución de granulación homogénea.

Los siguientes componentes sólidos se mezclan y se criban para formar una mezcla en polvo: 12,3 g de dihidrato de bitartrato de nicotina, 185,3 g de manitol, 0,4 g de acesulfamo K, 16,0 g de bicarbonato sódico y 10,0 g de carbonato sódico.

La disolución de granulación se añade lentamente a la mezcla en polvo bajo agitación. El granulado se criba y se coloca en una bandeja. El polvo se seca a 60°C toda la noche y después de eso se criba.

El polvo se llena manualmente en bolsitas (peso de llenado diana 250 mg de polvo por bolsita). La bolsita está hecha de papel de fibra larga.

Ejemplo 3

70,0 g de Kollidon 25 se disuelven en 105,0 g de etanol. Se añaden 17,5 g de aroma de limón (Firmenich), 7,0 g de aroma de menta piperita fresca (Firmenich), 3,5 g de aroma de mandarina (Firmenich) y 1,4 g de mentol para formar una disolución de granulación homogénea.

Los siguientes componentes sólidos se mezclan en un mezclador planetario y se mezclan adicionalmente mediante cribado para formar una mezcla en polvo: 43,0 g de dihidrato de bitartrato de nicotina, 192,5 g de Avicel PH200, 447,3 g de manitol, 1,8 g de acesulfamo K, 56,0 g de bicarbonato sódico y 35,0 g de carbonato sódico.

La disolución de granulación se añade lentamente a la mezcla en polvo bajo agitación en un mezclador planetario. El granulado se criba y se coloca en una bandeja. El polvo se seca a condiciones ambiente toda la noche y después de eso se criba.

El polvo se llena en bolsitas (peso de llenado diana 250 mg de polvo por bolsita) usando una máquina de llenado de bolsitas interna. La bolsita está hecha de papel de fibra larga.

Ejemplo 4

70,0 g de Kollidon 25 se disuelven en 105,0 g de etanol. Se añaden 21,0 g de aroma de limón (Firmenich), 8,4 g de aroma de menta piperita fresca (Firmenich), 4,2 g de aroma de mandarina (Firmenich) y 1,8 g de mentol para formar una disolución de granulación homogénea.

Los siguientes componentes sólidos se mezclan en un mezclador planetario y se mezclan adicionalmente mediante cribado para formar una mezcla en polvo: 43,0 g de dihidrato de bitartrato de nicotina, 385,0 g de Avicel PH200, 248,5 g de maltitol, 2,3 g de acesulfamo K, 56,0 g de bicarbonato sódico y 35,0 g de carbonato sódico.

La disolución de granulación se añade lentamente a la mezcla en polvo bajo agitación en un mezclador planetario. Se añaden 20 g adicionales de etanol después de la adición del líquido de granulación. El granulado se criba y se coloca en una bandeja. El polvo se seca en condiciones ambiente toda la noche y después de eso se criba.

El polvo se llena en bolsitas (peso de llenado diana 250 mg de polvo por bolsita) usando una máquina de llenado de bolsita interna. La bolsita está hecha de papel de fibra larga.

Ejemplo 5

70,0 g de Kollidon 25 se disuelve en 105,0 g de etanol. Se añaden 21,0 g de aroma de limón (Firmenich), 8,4 g de aroma de menta piperita fresca (Firmenich) y 4,2 g de aroma de mandarina (Firmenich) para formar una disolución de granulación homogénea.

Los siguientes componentes sólidos se mezclan en un mezclador planetario y se mezclan adicionalmente mediante cribado para formar una mezcla en polvo: 43,0 g de dihidrato de bitartrato de nicotina, 385,0 g de Avicel PH200, 236,3 g de maltitol, 2,3 g de acesulfamo K, 56,0 g de bicarbonato sódico, 35,0 g de carbonato sódico y 14,0 g de mentol Durarome.

La disolución de granulación se añade lentamente a la mezcla en polvo bajo agitación en un mezclador planetario. Se añaden 10 g adicionales de etanol después de la adición del líquido de granulación. El granulado se criba y se coloca en una bandeja. El polvo se seca en condiciones ambiente toda la noche y después de eso se criba.

- 5 El polvo se llena en bolsitas (peso de llenado diana 250 mg de polvo por bolsita) usando una máquina de llenado de bolsitas interna. La bolsita está hecha de papel de fibra larga.

Ejemplo 6

70,0 g de Kollidon 25 se disuelve en 105,0 g de etanol. Se añaden 21,0 g de aroma de limón (Firmenich), 8,4 g de aroma de menta piperita fresca (Firmenich) y 4,2 g de aroma de mandarina (Firmenich) para formar una disolución de granulación homogénea.

- 10 Los siguientes componentes sólidos se mezclan en un mezclador planetario y se mezclan adicionalmente por cribado para formar una mezcla de polvo: 21,5 g de dihidrato de bitartrato de nicotina, 385,0 g de Avicel PH200, 257,6 g de maltitol, 2,3 g de acesulfamo K, 73,5 g de bicarbonato sódico, 17,5 g de carbonato sódico y 14,0 g de mentol Durarome.

- 15 La disolución de granulación se añade lentamente a la mezcla en polvo bajo agitación en un mezclador planetario. Se añaden 10 g adicionales de etanol después de la adición del líquido de granulación. El granulado se criba y se coloca en una bandeja. El polvo se seca en condiciones ambiente toda la noche y se criba después de eso.

El polvo se llena en bolsitas (peso de llenado diana 250 mg de polvo por bolsita) usando una máquina de llenado de bolsitas interna. La bolsita está hecha de papel de fibra larga.

Ejemplo 7

- 20 El agente de ajuste de pH encapsulado se fabrica de la siguiente forma: se mezclan 480,0 g de bicarbonato sódico y 300,0 g de carbonato sódico. Se disuelven 60,0 g de Eudragit L100 en 342 g de etanol. La disolución de granulación se añade lentamente a la mezcla en polvo bajo agitación en un mezclador planetario. El granulado se criba y se coloca en una bandeja. El polvo se seca en condiciones ambiente toda la noche y se criba después de eso.

- 25 70,0 g de Kollidon 25 se disuelven en 105,0 g de etanol. Se añaden 21,0 g de aroma de limón (Firmenich), 8,4 g de aroma de menta piperita fresca (Firmenich) y 4,2 g de aroma de mandarina (Firmenich) para formar una disolución de granulación homogénea.

- 30 Los siguientes componentes sólidos se mezclan en un mezclador planetario y se mezclan adicionalmente por cribado para formar una mezcla en polvo: 43,0 g de dihidrato de bitartrato de nicotina, 385,0 g de Avicel PH200, 229,3 g de maltitol, 2,3 g de acesulfamo K, 98,0 g de agente de ajuste de pH encapsulado y 14,0 g de mentol Durarome.

La disolución de granulación se añade lentamente a la mezcla en polvo bajo agitación en un mezclador planetario. El granulado se criba y se coloca en una bandeja. El polvo se seca en condiciones ambiente toda la noche y se criba después de eso.

- 35 El polvo se llena en bolsitas (peso de llenado diana 250 mg de polvo por bolsita) usando una máquina de relleno de bolsitas interna. La bolsita está hecha de papel de fibra larga.

Ejemplo 8

70,0 g de Kollidon 25 se disuelve en 80,0 g de etanol. Se añaden 21,0 g de aroma de limón (Firmenich), 8,4 g de aroma de menta piperita fresca (Firmenich) y 4,2 g de aroma de mandarina (Firmenich) para formar una disolución de granulación homogénea.

- 40 Los siguientes componentes sólidos se mezclan en un mezclador planetario y se mezclan adicionalmente mediante cribado para formar una mezcla en polvo: 43,0 g de dihidrato de bitartrato de nicotina, 385,0 g de Avicel PH200, 229,3 g de maltitol, 2,3 g de acesulfamo K y 14,0 g de mentol Durarome.

- 45 La disolución de granulación se añade lentamente a la mezcla en polvo bajo agitación en un mezclador planetario. El granulado se criba y se coloca en una bandeja. El polvo se seca en condiciones ambiente toda la noche y se criba después de eso.

El granulado obtenido se mezcla con agente de ajuste de pH encapsulado (descrito en el Ejemplo 7). Para una parte de polvo granulado, se añaden 0,126 partes de agente de ajuste de pH encapsulado.

El polvo mezclado se llena en bolsitas (peso de llenado diana 250 mg de polvo por bolsita) usando una máquina de llenado de bolsitas interna. La bolsita está hecha de papel de fibra larga.

Las composiciones de las bolsitas de nicotina fabricadas según los Ejemplos 2 a 8 anteriores se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Composiciones de las formulaciones en los Ejemplos 2 a 8 (mg por bolsita)

	2	3	4	5	6	7	8
Dihidrato de bitartrato de nicotina	12,3 (*)	12,3	12,3	12,3	6,15 (**)	12,3	12,3
Manitol	185	128	-	-	-	-	-
Maltitol	-	-	71,0	67,5	73,6	65,5	65,5
Avicel PH 200	-	55,0	110	110	110	110	110
Bicarbonato sódico	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	-	-
Carbonato sódico	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	-	-
Agente de ajuste de pH encapsulado (***)	-	-	-	-	-	28,0	28,0
Acesulfamo K	0,40	0,50	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65
Glicerol	2,50	-	-	-	-	-	-
Aroma de limón	13,0	5,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Aroma de menta piperita fresca	-	2,00	2,40	2,40	2,40	2,40	2,40
Aroma de mandarina	-	1,00	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20
Mentol	0,50	0,40	0,50	-	-	-	-
Mentol Durarome	-	-	-	4,00	4,00	4,00	4,00
Kollidon PVP25	10,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0

(*) Corresponde a base de nicotina 4 mg por bolsita

5 (**) Corresponde a base de nicotina 2 mg por bolsita

(***) 16,0 mg de bicarbonato sódico, 10,0 mg de carbonato sódico y 2,0 mg de Eudragit L100.

Ejemplo 9

10 El pH se determina para productos según la invención descrita. Se añade una bolsita a 15,0 g de agua purificada. La muestra se remueve o agita y después de al menos 30 minutos el pH se mide usando un pH metro convencional. Los productos investigados se describen en los Ejemplos anteriores.

Tabla 3. pH para productos según la invención descrita

	pH
1F	9,0; 9,0
1I	8,9; 9,1
3	8,46; 8,52; 8,47; 8,46
4	8,63; 8,62
6	8,44; 8,53
7	8,34
8	8,14

Se ve que el pH para los productos investigados está por encima de pH 6.

Ejemplo 10

Se presenta la liberación de nicotina desde los productos según la invención descrita. Como una referencia, la liberación de nicotina a partir de los productos no según la invención descrita, determinada con los mismos métodos, también se presenta.

Muestras investigadas

Los productos según la invención descrita se describen en los Ejemplos 1 a 8 y en las Tablas 1 y 2.

Los dos productos de referencia fabricados a partir de polvos que contienen nicotina llenos en unas bolsitas también se ensayan. La fuente de nicotina sin embargo no es una sal de nicotina como en la invención descrita, sino combinaciones de nicotina.

El primer producto de referencia es un producto disponible comercialmente, "Menta Zonnica 4 mg" comprada en Suecia. Tres cargas de Zonnica se han investigado. La formulación se basa en una combinación de nicotina-celulosa y contiene 4 mg de nicotina por bolsita. Los documentos WO 2007/104573 y WO 2010/031552 se refieren a dicha combinación de nicotina-celulosa para la preparación de una composición de bolsita de nicotina. En las solicitudes de patente se afirma que una combinación de nicotina-celulosa es especialmente adecuada para usar en composiciones de rapé, de por sí una composición de rapé por un lado libera nicotina relativamente rápido y permite así un rápido comienzo del efecto de la nicotina, y por otro lado permite al contenido de nicotina liberarse completamente o casi completamente después de la aplicación a la cavidad oral. Es por lo tanto de interés comparar la liberación de nicotina desde los productos según la invención descrita con la liberación de nicotina para un producto según la invención descrita en los documentos WO 2007/104573 y WO 2010/031552.

El segundo producto de referencia se basa en un complejo de polacrilex de nicotina (Amberlite IRP 64). Este complejo está disponible comercialmente y se usa en productos de nicotina para la reducción y el cese del fumado. Se compró de Cambrex y contiene 15% de nicotina. En la Tabla 4, se presentan las composiciones para dos cargas de referencia basadas en el complejo de polacrilex de nicotina (R1 y R2). Ambas cargas se fabricaron de forma interna de forma similar a como se describe en los Ejemplos 2-6 con la importante excepción de que un complejo de nicotina, y no una sal de nicotina, se usó.

Tabla 4. Composiciones del producto de referencia basado en un complejo de polacrilex de nicotina (mg por bolsita)

	10R1	10R2
Polacrilex de nicotina	42,0 (*)	42,0
Palmitato de ascorbilo	4,0	4,0
Manitol	152	122
Avicel PH 200	-	30,0
Bicarbonato sódico	15,0	15,0
Carbonato sódico	9,00	9,00
Acesulfamo K	0,30	0,30
Glicerol	2,50	2,50
Aroma de limón	12,0	12,0
Mentol	0,50	0,50
Kollidon PVP25	15,0	15,0

(*) Corresponde a 6,3 mg de base de nicotina por bolsita

Métodos experimentales

Una bolsita de nicotina se coloca normalmente bajo el labio superior donde solo una cantidad limitada de saliva está disponible para liberar la nicotina. Por lo tanto cuando se intenta imitar la velocidad de liberación de nicotina *in vitro* es una ventaja usar condiciones experimentales donde solo una cantidad limitada de líquido acuoso está presente. Por otro lado, cuando diferentes productos de nicotina se comparan *in vitro*, el orden de las velocidades de liberación

obtenidas de la nicotina puede no reflejar el orden de las velocidades de liberación de nicotina bajo condiciones normales del usuario.

Dos métodos experimentales se han utilizado para determinar el reparto de nicotina; un método *ex vivo* y un método *in vitro*. Para ambos métodos, hubo una cantidad limitada de líquido acuoso para el reparto disponible de la nicotina de la bolsita.

Ex vivo. *Ex vivo* es una técnica experimental donde el experimento se realiza *in vivo* y la cantidad residual del componente activo en el producto se analiza *in vitro*. En el actual experimento, la bolsita se mantiene bajo el labio superior durante un cierto tiempo. Después de eso se saca y la nicotina residual en la bolsita se analiza. Esto se realiza para diferentes tiempos de uso (usando una bolsita nueva cada vez).

Durante el uso, el diferente manejo de la bolsita por el usuario puede dar por resultado diferentes velocidades de liberación de nicotina. Por lo tanto, el manejo de la bolsita durante el uso debería estandarizarse. Dos aproximaciones diferentes se han aplicado. En la primera aproximación la bolsita se coloca "en la parte delantera" bajo el labio superior y se mantiene en esa posición durante el uso. En la segunda aproximación el producto se coloca bajo el labio superior ligeramente en el lado izquierdo o en el lado derecho. El producto se mueve entonces al lado contrario del labio superior cada cuatro minutos. En la segunda aproximación está disponible más saliva para la bolsita.

Después de usar la bolsita se coloca inmediatamente en un tubo que contiene 15,0 g de agua purificada y se agita hasta que toda la nicotina residual en la bolsita se disuelve en la fase acuosa (tiempo mínimo 30 min).

In vitro. A una placa de Petri de 140 mm, se añade una cierta cantidad (4,0 g o 20,0 g) de agua purificada. Un papel de filtro de 110 mm (Munktell grado 00R) se coloca en la mitad de la placa. Se asegura de que el papel de filtro está completamente humedecido por el agua purificada y que todas las burbujas de aire se eliminan. La bolsita se coloca plana en la mitad del papel de filtro durante un cierto tiempo. La bolsita absorbe algo de agua que disuelve la sal de nicotina y la nicotina se libera de la bolsita en la fase acuosa externa. Después del uso la bolsita se coloca inmediatamente en un tubo que contiene 15,0 g de agua purificada y se agita hasta que la nicotina residual en la bolsita se disuelve en la fase acuosa (tiempo mínimo 30 min).

Método analítico. El contenido residual de nicotina en cada bolsita de nicotina individual se determina de la misma forma para las muestras *ex vivo* e *in vitro*: la fase acuosa que contiene nicotina en el tubo de ensayo se diluye a una concentración adecuada. La absorbancia UV de la disolución se determina a 260 nm. La concentración de nicotina se calcula usando una curva de calibrado y se calcula la cantidad residual de nicotina en la bolsita. El método UV no es específico para la nicotina. Por lo tanto, otras sustancias en la bolsita que también tienen absorción a 260 nm pueden introducir un error mínimo en la determinación de nicotina.

El contenido en nicotina se determina también de la misma forma para un número de bolsitas de nicotina no usadas de la misma carga. A partir de la siguiente ecuación la fracción de nicotina liberada en el momento t se calcula:

$$X_{\text{liberado}}(t) = (N_{\text{no usado}} - N_{\text{usado}}(t)) / N_{\text{no usado}}$$

$X_{\text{liberado}}(t)$ es la fracción de nicotina liberada por la bolsita usada en el momento t

$N_{\text{no usada}}$ es la cantidad promedio de nicotina en bolsitas no usadas de la carga

$N_{\text{usada}}(t)$ es la cantidad residual de nicotina en la bolsita usada en el momento t

Resultados

En la Tabla 5 posterior se presentan $X_{\text{liberado}}(6)$ y $X_{\text{liberado}}(16)$ (la fracción de nicotina liberada para una bolsita usada después de 6 minutos y 16 minutos de tiempo de uso). Por ejemplo, cuando se analiza y se calcula según los métodos descritos anteriormente, la carga de referencia Zonnica 09E56 ha liberado el 21 por ciento del contenido de nicotina después de 16 minutos en el ensayo *ex vivo* donde la bolsita se mueve cada cuatro minutos por el usuario.

Tabla 5. La nicotina liberada después de 6 y 16 minutos de tiempo de uso para las condiciones experimentales descritas anteriormente (en porcentaje de la cantidad promedio de nicotina en bolsitas no usadas por la carga)

Carga	Comentarios (*)	Ex vivo (**)				In vitro			
		Posición fija		Movida cada 4 minutos		4,0 g de agua		20,0 g de agua	
		6 min	16 min	6 min	16 min	6 min	16 min	6 min	16 min
Zonnic 09E56	Referencia	-	-	11	21	11	23	16	28
Zonnic 10H23	Referencia	-	-	-	-	14	24	21	34
Zonnic 10H24	Referencia	-	-	-	-	14	26	23	31
10R1	Referencia	-	-	-	-	-	-	28	32
10R2	Referencia	-	-	-	-	-	-	17	24
1F	Invencción	-	-	-	-	-	-	80	88
1I	Invencción	-	-	-	-	-	-	70	85
2	Invencción	-	-	-	-	-	-	82	93
3	Invencción	-	-	15	41	19	32	60	86
4	Invencción	8	21	22	33	33	44	59	78
5	Invencción	-	-	-	-	-	-	55	79
6	Invencción	-	-	-	-	-	-	51	71
7	Invencción	-	-	-	-	-	-	40	74
8	Invencción	-	-	-	-	-	-	48	64

(*) "Referencia" significa muestras de referencia. "Invencción" significa muestra según la invención descrita.

(**) Valores promedio para dos usuarios (mismos usuarios en todos los experimentos)

5 (-) no medido

Para todas las condiciones experimentales, la liberación de nicotina para los productos según la invención descrita es más rápida que para los productos de referencia, tanto el producto de referencia basado en la combinación nicotina-celulosa como el producto de referencia basado en el complejo de polacrilex de nicotina.

10 Bajo las condiciones experimentales usadas en el ensayo *in vitro* con 20,0 g de agua purificada se obtiene la liberación de nicotina más rápida. Después de 16 minutos de tiempo de uso la liberación de nicotina es casi completa para los productos según la invención descrita, y en todos los casos, excepto uno, está por encima de 70%. Por otro lado para los productos de referencia, la liberación de nicotina está más cerca de 30-35% bajo las mismas condiciones experimentales. Esto muestra que para un reparto casi completo de nicotina desde la bolsita se necesita una menor cantidad de líquido o un menor tiempo para los productos según la invención descrita en comparación con los productos de referencia.

15 Para algunos de los productos la liberación de nicotina se midió también a otros tiempos de uso, hasta 64 minutos. Se anticipa que un tiempo de uso normal para una bolsita es aproximadamente 30 a 60 minutos. Es deseable que el reparto de nicotina sea tan completo como sea posible después de un tiempo de uso normal. En la Figura 1 el reparto de nicotina para tiempos de uso hasta 64 minutos se presentan para las cargas descritas en el Ejemplo 3 (denominado TO-025 en la Figura) y el Ejemplo 4 (denominado TO-042 en la Figura), además de la carga Zonnic 09E56. Las condiciones experimentales son un estudio *ex vivo* con dos participantes y los resultados se presentan como valores promedio de los dos participantes. Son los mismos dos participantes que en la Tabla 5. Los participantes se instruyeron para cambiar la posición de la bolsita cada cuatro minutos del lado izquierdo al lado derecho del labio superior. Se ve que la liberación de nicotina para las muestras según la invención descrita es, en general, mayor que para las muestras Zonnic. En particular, para los tiempos de uso 32 minutos y 64 minutos el reparto de nicotina es más completo para las formulaciones según la invención descrita que para Zonnic.

En la Figura 2 el reparto de nicotina para tiempos de uso hasta 64 minutos se presentan para la carga descrita en el Ejemplo 3 (denominado TO-025 en la Figura) y la carga Zonnic 09E56. Las condiciones experimentales son un estudio *in vitro* tanto con 4,0 g de agua como con 20,0 g de agua. El mismo patrón que en el estudio *ex vivo* emerge. La liberación de nicotina es más rápida y más completa para el producto según la invención descrita que para el producto Zonnic.

Ejemplo 11

Los productos según la invención descrita se han almacenado a 25°C/60% de HR durante hasta 3 meses. Los productos de degradación de la nicotina se determinaron por cromatografía líquida de fase inversa. El contenido de productos de degradación en una bolsita se determinó en una columna Gemini C18 usando una fase móvil que consiste en tampón fosfato a pH 10,0 y acetonitrilo.

El emparejamiento del tiempo de retención de los productos de degradación en las muestras y tiempos de retención para:

- Disolución blanco (solo fase móvil)
- Muestras con los mismos excipientes, pero sin ningún dihidrato de bitartrato de nicotina
- Muestras de dihidrato de bitartrato de nicotina

sirve como un ensayo de identidad para los productos de degradación.

Las siguientes muestras se investigaron:

Tabla 6. Composiciones de las muestras investigadas (mg/bolsita)

	Componentes	11A	11B
P(*)	Dihidrato de bitartrato de nicotina	9,22	9,22
P	Maltitol	80,9	78,9
P	Avicel PH 200	95,0	95,0
P	Bicarbonato sódico	16,5	-
P	Carbonato sódico	9,5	-
P	Ajustador de pH encapsulado (***)	-	28,0
P	Mentol Durarome	10,0	10,0
P	Acesulfamo K	0,85	0,85
GL(**)	Gaulteria (Borgwaldt)	7,0	7,0
GL	Mentol cítrico fresco (Borgwaldt)	1,0	1,0
GL	Kollidon 25	20,0	20,0

(*) Componentes del polvo

(**) Componentes del líquido de granulación

(***) 16,5 mg de bicarbonato sódico, 9,5 mg de carbonato sódico o 2,0 mg de Eudragit L 100

Las dos cargas se fabricaron de la siguiente forma:

El agente de ajuste de pH encapsulado se fabricó según el método descrito en el Ejemplo 7.

Los componentes líquidos (GL) se mezclaron (junto con etanol que corresponde a 30 mg/bolsita) a una disolución homogénea. Los componentes en polvo (P) se mezclaron en un mezclador planetario y se cribaron. El líquido de granulación se añadió lentamente a la mezcla en polvo bajo agitación. El granulado se cribó y se secó en una bandeja bajo condiciones ambiente.

El polvo se llena en bolsitas (peso de llenado diana 250 mg de polvo por bolsita) usando una máquina de llenado de bolsitas interna. La bolsita está hecha de papel de fibra larga. Las bolsitas llenas se almacenaron en recipientes de plástico permeables a la humedad.

Los siguientes resultados se obtuvieron:

- 5 Tabla 7. Productos de degradación observados después de almacenaje a 25°C/60% de HR

Condiciones de almacenaje (meses/temperatura (°C)/humedad relativa)	Suma de productos de degradación (%)	
	Carga 11A	Carga 11B
1/25/60	p.d.n.o.	p.d.n.o.
2/25/60	p.d.n.o.	p.d.n.o.

(*) Productos de degradación no observados

No se observaron productos de degradación de la nicotina en ninguna de las muestras almacenadas a 25°C/60% de HR después de uno o tres meses de almacenaje. Todos los picos observados en los cromatogramas podrían referirse a dihidrato de bitartrato de nicotina, excipientes o fase móvil.

- 10 Esto muestra que la sal de nicotina, dihidrato de bitartrato de nicotina, es estable también en el producto según la invención descrita.

REIVINDICACIONES

1. Un producto para reparto oral de nicotina que contiene un núcleo que comprende un polvo de
 - a) al menos una sal de nicotina libre
 - b) al menos un agente de ajuste de pH
 - 5 c) al menos una cargay una bolsita insoluble en agua, en donde dicha bolsita es permeable para la saliva y partes disueltas en ella del polvo, en donde dicho producto al contacto con agua purificada da un pH de al menos 6.
2. El producto según la reivindicación 1, en donde dicha sal de nicotina es soluble en agua.
- 10 3. El producto según las reivindicaciones 1-2, en donde dicha sal de nicotina se selecciona del grupo que consiste en hidrocloreto de nicotina, dihidrocloreto de nicotina, monotartrato de nicotina, bitartrato de nicotina, dihidrato de bitartrato de nicotina, sulfato de nicotina, monohidrato de cloruro de zinc y nicotina y salicilato de nicotina, y mezclas de los mismos.
4. El producto según la reivindicación 3, en donde dicha sal de nicotina es dihidrato de bitartrato de nicotina.
- 15 5. El producto según las reivindicaciones 1-4, en donde dicho agente de ajuste de pH se selecciona del grupo que consiste en carbonatos que incluyen moncarbonato, bicarbonato y sesquicarbonato, acetatos, glicinatos, gluconatos, boratos, glicerofosfatos o citratos de metales alcalinos o amonio, sistemas fosfato que incluyen monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato y trihidrogenofosfato, hidróxidos metálicos tales como hidróxido sódico e hidróxido de potasio, y mezclas de los mismos.
- 20 6. El producto según la reivindicación 5, en donde dicho agente de ajuste de pH es bicarbonato sódico o carbonato sódico, y mezclas de los mismos.
7. El producto según las reivindicaciones 5-6, en donde dicho agente de ajuste de pH se encapsula o incrusta.
8. El producto según la reivindicación 7, en donde dicho agente de ajuste de pH se encapsula o incrusta con un polímero que separa físicamente el agente de ajuste de pH de la sal de nicotina.
- 25 9. El producto según las reivindicaciones 1-8, en donde dicha carga se selecciona del grupo que consiste en polisacáridos, polioles, azúcares, fibras naturales, celulosa microcristalina, celulosa y derivados de celulosa, y mezclas de los mismos.
10. El producto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho producto comprende al menos una carga que es un agente edulcorante o aromatizante.
- 30 11. El producto según la reivindicación 10 en donde dicho edulcorante se selecciona del grupo que consiste en mono-, di-, tri- y polisacáridos, polioles tales como manitol y maltitol, edulcorantes naturales y sintéticos tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, maltosa, fructosa, sacarina, aspartama, acesulfamo, sucralosa, sacarina y ciclamatos, y mezclas de los mismos.
12. El producto según la reivindicación 10 en donde dicho agente aromatizante se selecciona del grupo que consiste en bergamota, eucalipto, naranja, mandarina, cítricos, limón, menta piperita, menta, mentol, regaliz, gaulteria, tabaco, café, vainilla, lima, manzana, melocotón y mezclas de los mismos.
- 35 13. El producto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha bolsita se fabrica a partir del material seleccionado del grupo que consiste en materiales de membrana farmacéuticamente aceptables.
14. El producto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho producto comprende nicotina en una cantidad de 0,1 a 10 mg por dosis unitaria calculada como base de nicotina.
- 40 15. El producto según la reivindicación 14, en donde dicho producto comprende nicotina en una cantidad de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0 o 9,0 mg por dosis unitaria calculada como base de nicotina.
16. El producto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho producto comprende de 50 mg a 1000 mg de dicho polvo.
- 45 17. El producto según la reivindicación 16, en donde dicho producto comprende 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 o 950 mg de dicho polvo.
18. El producto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho polvo está granulado.
19. Un método para fabricar un producto que comprende las etapas de

a) proporcionar un polvo de al menos una sal de nicotina libre y al menos un agente de ajuste de pH y al menos una carga, y una bolsita insoluble en agua

b) obtener un producto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

5 20. El método según la reivindicación 19 en donde dicho método comprende las etapas adicionales de encapsular o incrustar el agente de ajuste de pH.

21. El método según las reivindicaciones 19-20 en donde dicho método comprende la etapa adicional de granular el polvo.

Fig. 1

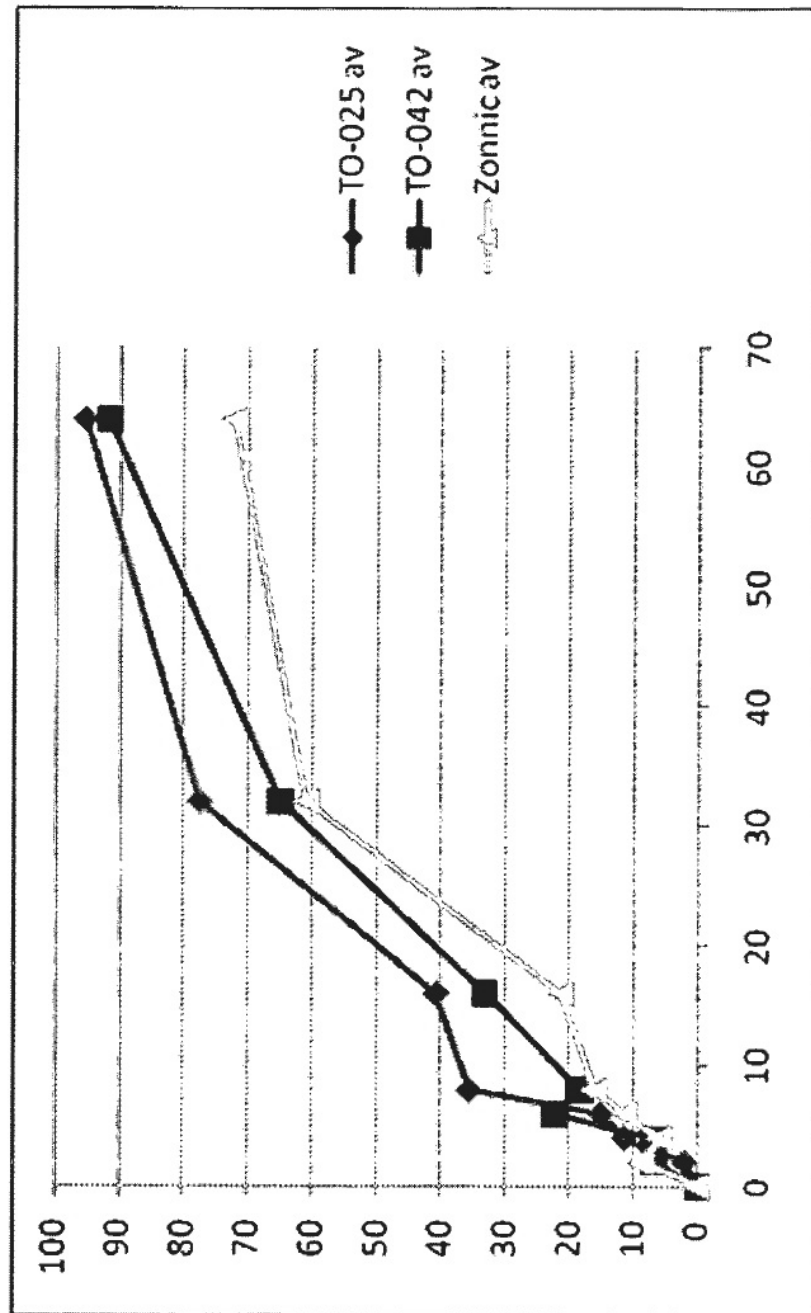


Fig. 2

