



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 969**

51 Int. Cl.:
A61K 31/465 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03724037 .1**
96 Fecha de presentación : **15.04.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1549633**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.07.2005**

54 Título: **Método y composición de liberación controlada que contiene nicotina.**

30 Prioridad: **28.05.2002 US 166236**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es: **Cambrex Charles City, Inc.**
1205 Eleventh Street
Charles City, Iowa 50616, US

72 Inventor/es: **Walling, John, A.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 285 969 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

Método y composición de liberación controlada que contiene nicotina.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a un procedimiento para producir una composición que contiene nicotina que tiene una velocidad de liberación de nicotina controlada. Más particularmente, esta invención se refiere a un procedimiento para producir un producto que comprende nicotina y una resina de intercambio de cationes, teniendo el producto de este tipo una velocidad de liberación de nicotina de al menos 70% durante un período de 10 minutos.

Antecedentes de la invención

La nicotina es un alcaloide bien conocido y detalladamente caracterizado que se puede aislar a partir de hojas secas de *Nicotiana tabacum*. Sus numerosos usos comerciales incluyen aplicaciones tales como fumigantes, insecticidas y similares. Es terapéuticamente valiosa en el tratamiento del síndrome de abandono del hábito de fumar. Este tratamiento se basa en el hecho de que la administración de nicotina al cuerpo se ha logrado fácilmente por el procedimiento de fumar, por ejemplo, cigarrillos, pipas o cigarros puros. El fumador experimenta una sensación satisfactoria de tal administración. Sin embargo, el hábito de fumar se puede asociar con peligros para la salud no necesariamente asociados con la propia administración de nicotina.

Como resultado, se han ideado procedimientos sin fumar para administrar nicotina al cuerpo. Esos procedimientos incluyen gomas de mascar que contienen nicotina, parches dérmicos impregnados con nicotina, inhaladores de nicotina y similares. Una diversidad de patentes ha descrito productos de este tipo.

La Patente de EE.UU. N° 4.692.462 describe un sistema de liberación transdérmica de fármaco que tiene un reservorio de fármaco compuesto, en parte, de una resina de intercambio de iones. El reservorio de fármaco también contiene agua y por lo tanto tiene un tiempo de almacenamiento estable desventajosamente corto.

El documento WO 94/08572 es similar a la Patente 4.692.462 anteriormente identificada pero tiene un componente no acuoso, que aumenta el tiempo de almacenamiento estable.

La Patente de EE.UU. 3.901.248 describe una composición sustituta del hábito de fumar mascable que comprende una base de goma de mascar y nicotina en combinación con ciertas resinas de intercambio de cationes insolubles en la saliva. Cuando se masca dicha composición, se libera nicotina en cantidades pequeñas y reducidas a la boca, dentro de los primeros pocos minutos de mascado. La composición es marginalmente eficaz para inducir la sensación placentera de fumar que es típicamente deseada por aquellas personas comprometidas en la terapia que incorpora goma de mascar de este tipo.

El documento WO-A-94/27576 describe composiciones de suministro de fármaco nasal que contiene nicotina. Se suministra inmediatamente una primera pulsación de nicotina, seguida de una segunda pulsación que se suministra de manera controlada durante un período de 12 horas.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un producto de nicotina que tiene una velocidad de liberación de nicotina de no menos de 70% durante un período de 10 minutos así como un procedimiento para producir un producto de este tipo. Se produce un producto de este tipo mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

- (a) preparar una solución acuosa de un poliol orgánico según se define más adelante;
- (b) mezclar dicha solución acuosa del poliol orgánico con una resina de intercambio de cationes que se selecciona entre el grupo que consiste en (i) un tipo de resina metacrílica, débilmente ácida que contiene grupos funcionales carboxílicos, (ii) un tipo de resina de poliestireno, fuertemente ácida que contiene grupos funcionales sulfónicos y (iii) un tipo de resina de poliestireno, de acidez intermedia que contiene grupos funcionales fosfónicos que forman de este modo una mezcla de resinas de intercambio de cationes que tienen algunos de sus sitios de intercambio de iones parcialmente bloqueados con dicho poliol;
- (c) mezclar con dicha mezcla de la etapa (b) una solución acuosa de nicotina para formar una mezcla de resinas de intercambio de cationes revestida de nicotina; y
- (d) eliminar el agua de dicha mezcla.

Resulta la composición de nicotina que tiene una velocidad de liberación de nicotina de no menos de 70% durante un período de 10 minutos.

En conformidad con la presente invención, se describen un procedimiento, un producto de un procedimiento de este tipo y una composición que resulta de este procedimiento. La composición contiene nicotina. La nicotina en

ES 2 285 969 T3

la composición de este documento tiene una velocidad de liberación de no menos de 70% durante un período de 10 minutos. El método por el que se determina dicha velocidad de liberación se describe con más detalle en U.S.P Official Monograph, Volumen 25, páginas 1225 y 1226.

5 El producto producido mediante el procedimiento según la presente invención contiene, además de la nicotina anteriormente descrita, una resina de intercambio de cationes y un poliol orgánico.

10 Cualquier resina de intercambio de iones catiónicos de calidad farmacéutica usada para unir moléculas aniónicas en los sitios de intercambio de iones puede ser empleada en esta invención. Ejemplos de materiales catiónicos de este tipo son: los que llevan un grupo ácido carboxílico, tales como un tipo de resina débilmente ácida que contiene grupos funcionales carboxílicos (estas resinas se derivan típicamente de polímeros o copolímeros de ácido metacrílico o poli(ácido metacrílico)); el tipo de resinas fuertemente ácidas que contienen grupos funcionales sulfónicos (esas resinas se derivan típicamente de polímeros de estireno o copolímeros de estireno y divinilbenceno); o el tipo de resinas de acidez intermedia que contienen grupos funcionales de ácido fosfónico (estas resinas se derivan típicamente de polímeros de estireno o copolímeros de estireno y divinilbenceno).

15 Resinas de intercambio de iones catiónicos son bien conocidas en la técnica y la presente invención abarca todas ellas. Resinas de intercambio de cationes representativas de uso en conformidad con la presente invención se describen en la Patente de EE.UU. N° 3.901.258. Las resinas de intercambio de cationes preferidas son las conocidas en la técnica como las resinas de Amberlite® e incluyen, por ejemplo, Amberlite® IR-20, Amberlite® IRP-69, Amberlite® IRP-64, Amberlite® IRP-58, Amberlite® IRC-50, Amberlite® IRP-69, etc.

20 El producto en conformidad con la presente invención también contiene un poliol orgánico. El poliol orgánico es un hidrocarburo C₂ a C₁₂ lineal o ramificado no tóxico que tiene al menos 2 grupos hidroxilo o un hidrocarburo C₅ a C₁₂ cíclico o heterocíclico no tóxico que tiene al menos 2 grupos hidroxilo. Los compuestos primeros se ilustran por alcoholes polihídricos tales como 1,3-carbohidratos tales como glucosa, sacarosa, etc.

30 Para llevar a cabo el procedimiento en conformidad con la presente invención, es necesario combinar el poliol orgánico con la resina de intercambio de cationes para formar una mezcla (suspensión). Cualquier forma de mezclado es aceptable. Sin embargo, es importante que la relación de resina de intercambio de cationes a poliol orgánico sea de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1. Preferiblemente, la relación de resina de intercambio de cationes a poliol orgánico es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1, lo más preferiblemente aproximadamente 2,5:1.

35 A la mezcla (suspensión) formada según se describe anteriormente, se agrega una solución acuosa de nicotina. La concentración de nicotina en dicha solución acuosa de nicotina es de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 40% en peso, preferiblemente aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso, lo más preferiblemente aproximadamente 15% en peso. Sin embargo, se debería destacar que el porcentaje en peso de nicotina en agua según se usa en la presente invención es algo arbitrario, puesto que el agua ya está presente en el procedimiento. Según se ha expuesto en este documento para este procedimiento, dicha concentración de nicotina puede ser de aproximadamente 40 5% a aproximadamente 40% en peso, pero también podría ser hasta aproximadamente 50% o más alta.

45 La relación de resina de intercambio de cationes a nicotina es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1. Preferiblemente, la relación de resina de intercambio de cationes a nicotina es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 6:1, lo más preferiblemente, aproximadamente 4:1.

50 La mezcla, que es una suspensión acuosa de la resina de intercambio de cationes que incorpora nicotina y el poliol orgánico se seca a continuación para eliminar el agua. El secado de este tipo se puede llevar a cabo por cualquier medio convencional, es decir, secado por una purga de nitrógeno, secado bajo vacío, etc. Sin embargo, se debería destacar que el secado de la mezcla a temperaturas que excedan de 75 - 80°C causa una pérdida desventajosa de nicotina y debería evitarse.

La mezcla seca se tamiza típicamente a un tamaño de partícula sustancialmente uniforme antes de usarse.

55 Los siguientes Ejemplos demuestran el procedimiento de la presente invención y las composiciones resultantes de un procedimiento de este tipo. Esos Ejemplos no deberían ser considerados como limitantes de la invención en ningún sentido.

Procedimiento Nicotina/Resina

60 Un matraz de fondo redondeado encamisado, de 3 bocas de 1 litro provisto de calentamiento/refrigeración externos, agitación mecánica y una entrada de gas de nitrógeno se carga con resina de Amberlite® IRP-64 (61,0 gramos) y una solución de poliol (24,0 gramos) y agua (146,4). La mezcla se agita durante al menos 2 horas a 20-25°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añade a continuación una solución de nicotina (15 gramos) y agua (36,6 gramos) a la mezcla y se continúa la agitación durante 1 hora adicional.

65 Tras la terminación del procedimiento anterior, se reconfigura el matraz para destilación a vacío. Se destila agua de la mezcla de reacción a una temperatura que no exceda de 70°C y a $\geq 84,7$ kPa de vacío. El procedimiento se detiene cuando se deja de recoger agua como destilado. En ese punto, la mezcla de reacción (el residuo que queda en

ES 2 285 969 T3

el matraz) es una masa solidificada. Este material sólido se transfiere a un plato de secado y se seca adicionalmente a vacío a 50-60°C con purga de nitrógeno. La mezcla se considera seca cuando un análisis por Karl Fisher muestra que el contenido de agua es <5%.

5 Un cierto número de polioles ilustrativos de la invención fueron procesados individualmente en el anterior Procedimiento Nicotina/Resina. Se analizaron las mezclas secas que contenían esos diferentes polioles para determinar la concentración de nicotina y la velocidad de liberación de nicotina según el procedimiento expuesto en U.S.P. Official Monograph, Volumen 25, páginas 1225 y 1226. Los resultados para los polioles ilustrativos se reseñan a continuación en la Tabla 1.

TABLA 1

Ejemplo	Composición	Análisis	Nicotina liberada
		% de nicotina en la muestra	%
1	Nicotina y glicerol	15,31	71
2	Nicotina y sorbitol	15,61	72
3	Nicotina y 1,6-hexanodiol	14,93	74
4	Nicotina y 1,2-propanodiol	15,62	72
5	Nicotina e inositol	14,40	76
6	Nicotina y sacarosa	15,63	77
Comparativo	Nicotina sin polioliol	15,44	65

35 Aun cuando los resultados anteriores de los Ejemplos anteriores parecen inequívocos, es decir, los polioles realzan la velocidad de liberación de nicotina de la mezcla nicotina/resina, se llevó a cabo un estudio de precisión para establecer la precisión de este método de U.S.P. Se muestra a continuación en la Tabla 2.

TABLA 2

	% de nicotina en la muestra		% de nicotina liberada	
	Sorbitol	Sin polioliol	Sorbitol	Sin polioliol
	15,48	15,47	73,45	65,9
	15,21	15,53	69,27	65,9
	16,04	15,45	70,75	65,1
	15,76	15,42	71,83	62,4
	15,45	15,45	71,50	63,8
	15,73	15,31	72,85	66,1
<i>media</i>	<i>15,61</i>	<i>15,44</i>	<i>72</i>	<i>65</i>
<i>desv. típ.</i>	<i>0,29</i>	<i>0,07</i>	<i>1,50</i>	<i>1,50</i>
<i>% rsd</i>	<i>1,85%</i>	<i>0,48%</i>	<i>2,09%</i>	<i>2,31%</i>

ES 2 285 969 T3

Los datos en la Tabla 2 muestran que la velocidad de liberación de nicotina para la muestra que contiene sorbitol de 72% es reproducible. Aunque una muestra dio una medición de 69,3 esto está dentro de la fluctuación normal del método ($\pm 2\%$). Se debería destacar que este fallo aparente se remedió tras la repetición del análisis, que es un procedimiento normal para las muestras que presentan una velocidad de liberación de $<70\%$.

5

La velocidad de liberación para la muestra sin poliol de la Tabla 1 también se confirma mediante este estudio de precisión que siempre dio un valor de $<70\%$.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 285 969 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de nicotina que tiene una velocidad de liberación de nicotina de no menos de 70% que comprende una resina de intercambio de cationes revestida de nicotina que se selecciona entre el grupo que consiste en:
- (i) un tipo de resina metacrílica, débilmente ácida que contiene grupos funcionales carboxílicos,
 - (ii) un tipo de resina de poliestireno, fuertemente ácida que contiene grupos funcionales sulfónicos y
 - 10 (iii) un tipo de resina de poliestireno, de acidez intermedia que contiene grupos funcionales fosfónicos,
- 15 teniendo dicha resina de intercambio de cationes algunos de sus sitios de intercambio de iones parcialmente bloqueados por un poliol orgánico en la que dicho poliol orgánico es un hidrocarburo C_2 a C_{12} lineal o ramificado que tiene al menos 2 grupos hidroxilo o un hidrocarburo C_5 a C_{12} cíclico o heterocíclico que tiene al menos 2 grupos hidroxilo y en la que la relación de resina de intercambio de cationes a poliol orgánico es de 1:1 a 5:1.
- 20 2. La composición según la reivindicación 1, en la que la concentración de poliol orgánico en dicha solución acuosa de poliol orgánico es de 5% en peso a 60% en peso.
- 30 3. La composición según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en la que la concentración de nicotina en dicha solución acuosa de nicotina es de 5% en peso a 40% en peso.
- 40 4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la relación de resina de intercambio de cationes a nicotina es de 2:1 a 10:1.
- 50 5. La composición según la reivindicación 4, en la que la relación de resina de intercambio de cationes a nicotina es de 3:1 a 6:1.
- 60 6. La composición según la reivindicación 4, en la que la relación de resina de intercambio de cationes a nicotina es aproximadamente 4:1.
- 70 7. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la relación de resina de intercambio de cationes a poliol orgánico es de 2:1 a 4:1.
- 80 8. La composición según la reivindicación 7, en la que la relación de resina de intercambio de cationes a poliol orgánico es aproximadamente 2,5:1.
- 90 9. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho poliol orgánico es fructosa, sacarosa o glicerina.
- 100 10. Un procedimiento para la preparación de una composición de nicotina que tiene una velocidad de liberación de nicotina de no menos de 70% que comprende las etapas de:
- (a) preparar una solución acuosa de un poliol orgánico, en la que dicho poliol orgánico es un hidrocarburo C_2 a C_{12} lineal o ramificado que tiene al menos 2 grupos hidroxilo o un hidrocarburo C_5 a C_{12} cíclico o heterocíclico que tiene al menos 2 grupos hidroxilo,
 - (b) mezclar dicha solución acuosa del poliol orgánico con una resina de intercambio de cationes que se selecciona entre el grupo que consiste en (i) - un tipo de resina metacrílica, débilmente ácida que contiene grupos funcionales carboxílicos, (ii) - un tipo de resina de poliestireno, fuertemente ácida que contiene grupos funcionales sulfónicos y (iii) - un tipo de resina de poliestireno, de acidez intermedia que contiene grupos funcionales fosfónicos que forman de este modo una mezcla de resinas de intercambio de cationes que tienen algunos de sus sitios de intercambio iónico parcialmente bloqueados con dicho poliol, en la que la relación de resina de intercambio de cationes a poliol orgánico es de 1:1 a 5:1,
 - (c) mezclar con dicha mezcla de la etapa (b) una solución acuosa de nicotina para formar una mezcla de resina de intercambio de cationes revestida de nicotina y
 - (d) eliminar agua de dicha mezcla para producir dicha composición de nicotina que tiene una velocidad de liberación de nicotina de no menos de 70%.
- 110 11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que la concentración de poliol orgánico en dicha solución acuosa de poliol orgánico es de 5% en peso a 60% en peso.
- 120 12. El procedimiento según la reivindicación 10 ó la reivindicación 11, en el que la concentración de nicotina en dicha solución acuosa de nicotina es de 5% en peso a 40% en peso.

ES 2 285 969 T3

13. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que la relación de resina de intercambio de cationes a nicotina es de 2:1 a 10:1.

5 14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que la relación de resina de intercambio de cationes a nicotina es de 3:1 a 6:1.

15. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que la relación de resina de intercambio de cationes a nicotina es aproximadamente 4:1.

10 16. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en el que la relación de resina de intercambio de cationes a poliol orgánico es de 2:1 a 4:1.

15 17. El procedimiento según la reivindicación 16, en el que la relación de resina de intercambio de cationes a poliol orgánico es aproximadamente 2.5:1.

18. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, en el que dicho poliol orgánico es fructosa, sacarosa o glicerina.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65