

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 113**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2012** **PCT/US2012/061023**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013** **WO13059592**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2012** **E 12783465 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020** **EP 2768479**

54 Título: **Excipientes para composiciones terapéuticas que contienen nicotina**

30 Prioridad:

21.10.2011 US 201113278877

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

10.03.2021

73 Titular/es:

MODORAL BRANDS INC. (100.0%)
401 North Main Street
Winston-Salem NC 27101-3804, US

72 Inventor/es:

BORSCHKE, AUGUST JOSEPH y
HOLTON, JR., DARRELL

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 811 113 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

Excipientes para composiciones terapéuticas que contienen nicotina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen nicotina.

5 Antecedentes de la invención

Las afecciones, enfermedades o trastornos del sistema nervioso central (SNC) pueden ser inducidos por fármacos; pueden atribuirse a predisposición genética, infección o trauma; o pueden ser de etiología desconocida. Comprenden trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades neurológicas y enfermedades mentales; e incluyen enfermedades neurodegenerativas, trastornos del comportamiento, trastornos cognitivos y trastornos cognitivos afectivos. Las manifestaciones clínicas de varias afecciones, enfermedades o trastornos del SNC se han atribuido a la disfunción del SNC (es decir, trastornos resultantes de niveles inapropiados de liberación de neurotransmisores, propiedades inapropiadas de los receptores de neurotransmisores y/o interacción inapropiada entre neurotransmisores y receptores de neurotransmisores).

Los compuestos nicotínicos, tales como la nicotina, pueden afectar a los receptores acetilcolinérgicos nicotínicos (nAChRs). Existen subtipos de nAChRs tanto en el SNC como en el sistema nervioso periférico (SNP), pero la distribución de subtipos es heterogénea. Por ejemplo, ciertos subtipos que son predominantes en el cerebro de los vertebrados, otros predominan en los ganglios autónomos y otros en la unión neuromuscular. La activación de nAChRs por compuestos nicotínicos resulta en la liberación de neurotransmisores. Véase, por ejemplo, Dwoskin *et al.*, Exp. Opin. Ther. Patents, 10: 1561-1581 (2000); Schmitt *et al.*, Annual Reports in Med. Chem., 35: 41-51 (2000); Huang *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 127: 14401-14414 (2006); Arneric *et al.*, Biochem. Pharmacol., 74: 1092-1101 (2007) and Millar, Biochem. Pharmacol., 78: 766-776 (2009).

Se ha sugerido que la administración de nicotina y otros compuestos nicotínicos puede tener diversos efectos farmacológicos. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 5,583,140 de Bencherif *et al.*; 5.723.477 de McDonald *et al.*; 7.001.900 de Jacobsen *et al.*; 7.135.484 de Dart *et al.* y 7.214.686 de Bencherif *et al.*; Pub. de Patente de EE.UU. N.º 2010/0004451 de Ahmad *et al.* y la Solicitud de Patente de EE.UU. N.º de Serie 12/775.910 de Borschke, presentada el 7 de mayo de 2010. Como resultado, se ha sugerido que la nicotina y otros compuestos nicotínicos pueden exhibir utilidad como ingredientes activos en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones, enfermedades y trastornos, incluidos los que afectan el SNC. Además, se ha propuesto la administración de nicotina y compuestos nicotínicos para el tratamiento de ciertas otras afecciones, enfermedades y trastornos. Véanse, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. Nos. 5.604.231 de Smith *et al.*; 5.811.442 de Bencherif *et al.*; 6.238.689 de Rhodes *et al.* y 6.489.349 de Bencherif *et al.*, que se incorporan al presente documento como referencia. Además, se ha empleado la administración de nicotina en un esfuerzo por ayudar a los fumadores de cigarrillos a dejar de fumar (es decir, como ayuda para dejar de fumar). Por ejemplo, la nicotina ha sido un ingrediente activo de varios tipos de productos denominados "terapia de reemplazo de nicotina" o "NRT". Véase, por ejemplo, el antecedente de la técnica establecido en la Solicitud de Patente de EE.UU. N.º de Serie 12/769.335 de Brinkley *et al.*, presentada el 28 de abril de 2010.

Se ha propuesto administrar nicotina usando un parche transdérmico. Se han comercializado tipos representativos de parches transdérmicos que contienen nicotina bajo los nombres comerciales "Habitrol", "Nicoderm", "Nicorette", "Nicorette CQ", "Nicotinell" y "ProStep". Véanse también, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. Nos. 4.597.961 de Etscom; 5.298.257 de Bannon *et al.*; 5.603.947 de Wong *et al.*; 5.834.011 de Rose *et al.*; 6.165.497 de Osborne *et al.* y 6.676.959 de Anderson *et al.*, que se incorporan al presente documento como referencia. También se ha sugerido que la administración transdérmica de nicotina puede ir acompañada de la ingestión de otros tipos de productos que contienen nicotina. Véanse, por ejemplo, la Patente de EE.UU. 5.593.684 de Baker *et al.*; La Pub. de Patente de EE.UU. N.º 2009/0004249 de Gonda; y Fagerstrom, Health Values, 18:15 (1994).

Una forma particularmente popular de proporcionar la administración oral de nicotina ha sido mediante el uso de chicle de mascar que contenga nicotina. Los productos de chicle de mascar que contienen nicotina se han comercializado con los nombres comerciales "Nicorette", "Nicotinell" y "Zonnic". Véanse también, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. Nos. 3.845.217 de Ferno *et al.*; 3.877.468 de Lichtneckert *et al.*; 3.901.248 de Lichtneckert *et al.*; 6.344.222 de Cherukuri *et al.*; 6.358.060 de Pinney *et al.*; 6.773.716 de Ream *et al.* y 6.893.654 de Pinney *et al.*; y la Pub. de Patente de EE.UU. N.º 2004/0191322 de Hansson.

Otra forma que se ha empleado para proporcionar la administración oral de nicotina ha sido mediante el uso de tipos de productos en pastillas o comprimidos que contienen nicotina. Los tipos de productos en pastillas, minipastillas, comprimidos y microcomprimidos que contienen nicotina se han comercializado con los nombres comerciales "Commit", "Nicorette", "Nicotinell" y "NiQuitin". Véase también, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. Nos. 5.110.605 de Acharya; 5.733.574 de Dam; 6.280.761 de Santus; 6.676.959 de Andersson *et al.* y 6.248.760 de Wilhelmsen; las Pub. de Patente de EE.UU. Nos. 2001/0016593 de Wilhelmsen y 2010/0004294 de Axelsson *et al.*

La nicotina también se ha administrado en forma de aerosoles nasales u orales. Varias formas ejemplo de administrar nicotina en forma de aerosol nasal se exponen en las Patentes de EE.UU. Nos. 4.579.858 de Ferno *et al.*; 5.656.255 de Jones y 6.596.740 de Jones, que se incorporan al presente documento como referencia. Varias formas ejemplo de administrar nicotina en forma de un aerosol oral, tal como para la administración bucal, se ponen de manifiesto en la Patente de EE.UU. 6.024.097 de Von Wielligh; las Pub. de Patente de EE.UU. Nos. 2003/0159702 de Lindell *et al.*; 2007/0163610 de Lindell *et al.* y 2009/0023819 de Axelsson; el documento EP 1458388 de Lindell *et al.*; y en el documento PCT WO 2008/037470 de Axelsson *et al.* Los aerosoles que contienen nicotina se han comercializado con los nombres comerciales "Nicotrol NS", "Quit" y "Zonnic".

Se han propuesto varias otras formas de administrar nicotina con el fin de proporcionar un efecto terapéutico. Por ejemplo, se ha sugerido que la nicotina se puede incorporar en películas que se disuelven por vía oral (por ej., las Patentes de EE.UU. Nos. 6.709.671 de Zerbe *et al.*; 7.025.983 de Leung *et al.*; y 7.491.406 de Leung *et al.*; y las Patentes de EE.UU. Nos. 2006/0198873 de Chan *et al.*; 2006/0204559 de Bess *et al.* y 2010/0256197 de Lockwood *et al.*); dispositivos osmóticos orales (por ej., la Patente de E.U. N.º 5.147.654 de Place *et al.*); almohadillas de chicle (por ej., la Patente de EE.UU. N.º 6.319.510 de Yates); parches orales (por ej., la Publicación de Patente de EE. UU. N.º 2006/0240087 de Houze *et al.*); formas de tipo tabaco en bolsitas o saquitos (por ej., la Patente de EE.UU. N.º 4.907.605 de Ray *et al.* y la Publicación de la Patente de EE.UU. N.º 2009/0293895 de Axelsson *et al.*); bálsamo labial (p. ej., Patente de EE. UU. N.º 7.105.173 de Rolling) y bebidas (p. ej., Patentes de EE.UU. N.º 6.268.386 de Thompson; 7.115.297 de Stillman y 7.435.749 de Knight). También se ha sugerido que la nicotina se puede administrar utilizando varios tipos de dispositivos de inhalación y sistemas de suministro de vapor (por ej., las Patentes de EE.UU. Nos. 4.284.809 de Ray; 4.800.903 de Ray *et al.*; 6.234.169 de Bulbrook *et al.* y 6.874.507 de Farr; y las Publicaciones de Patente de EE. UU. Nos. 2006/0018840 de Lechuga-Ballesteros y 2009/0005423 de Gonda; y el documento EP 1618803 de Hon).

El documento WO 2004/056363 A2 describe un material particulado que contiene nicotina para la liberación de nicotina, el material comprende una combinación de nicotina o una sal, complejo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma y una celulosa microcristalina.

El documento US 2001/016593 A1 describe un elemento farmacológico, generalmente configurado en forma de comprimido, para la administración por vía transmucosa de nicotina. El elemento está hecho para efectuar las respuestas fisiológicas y psicológicas equivalentes de fumar un cigarrillo.

El documento US 5.662.920 describe un método para la terapia para dejar de fumar que utiliza una pastilla de nicotina mejorada para satisfacer el ansia transitoria. La pastilla contiene nicotina, un edulcorante no nutritivo y un excipiente absorbente.

El documento US 5.362.496 describe un método para tratar afecciones que responden a la terapia de nicotina, y particularmente para la terapia para dejar de fumar y para reducir el ansia de nicotina. El método utiliza el suministro transdérmico de nicotina para obtener niveles plasmáticos de nicotina de línea base junto con la administración por vía transmucosa de nicotina para satisfacer el ansia transitoria.

El documento WO 2008/069921 A1 describe una forma de dosificación sólida por vía transmucosa oral, útil en el tratamiento de la adicción a la nicotina o como un sustituto o reemplazo de la nicotina. En virtud de la formulación en combinación con nicotina, se entrega una cantidad efectiva de nicotina por vía transmucosa al receptor.

El documento WO 2007/104574 A2 describe el uso de una combinación de nicotina-celulosa y una base de chicle para la preparación de una composición de chicle de mascar para lograr un inicio rápido del efecto de la nicotina después del inicio de la masticación de la composición de chicle de mascar por parte de un sujeto. Sería deseable proporcionar una composición capaz de suministrar o administrar un ingrediente activo para fines terapéuticos, particularmente por medio de administración nasal u oral. Por ejemplo, sería deseable proporcionar una formulación que incorpore al menos un ingrediente activo y al menos un excipiente.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición que contiene nicotina de acuerdo con la reivindicación 1.

La composición de la invención comprende una mezcla íntima de al menos un ingrediente no activo y un soporte poroso (por ej., un soporte que tiene una forma sólida, y preferiblemente una forma de partículas). El ingrediente no activo es un material que posee la capacidad de alterar el pH del sistema biológico al que se administra, es decir, un material básico y/o un agente amortiguador del pH que está sorbido sobre y se proporciona en contacto íntimo con un soporte particulado poroso (por ej., celulosa microcristalina). Como resultado, una composición adaptada para la administración oral del compuesto nicotínico (por ej., para la absorción bucal del compuesto nicotínico) puede mejorarse utilizando un excipiente que esté compuesto de material básico y/o agente amortiguador del pH en combinación con celulosa microcristalina, en donde el compuesto nicotínico se emplea en una cantidad suficiente para proporcionar un efecto terapéutico deseado, y el excipiente que está compuesto de material básico y/o agente amortiguador del pH en contacto íntimo con la celulosa microcristalina se emplea en una cantidad suficiente para mejorar la absorción del compuesto nicotínico dentro del sistema biológico al que se administra la composición.

Al colocar el soporte poroso en contacto íntimo con el ingrediente no activo, el ingrediente no activo se separa físicamente o se segrega de la nicotina en la composición terapéutica resultante. Proporcionar el ingrediente no activo, es decir, una base o agente amortiguador del pH, en contacto íntimo con el soporte poroso puede proporcionar varios beneficios, que incluyen: (1) reducir o eliminar la capacidad del ingrediente no activo para reaccionar o interactuar de otro modo de una manera desventajosa con el componente de nicotina durante el almacenamiento de las composiciones terapéuticas de la invención; (2) mejorar la facilidad de manejo del ingrediente no activo (por ej., colocando dicho ingrediente en forma de un material particulado fluido); y (3) mejorar el control y la mensurabilidad de la cantidad de ingrediente no activo usado en una composición terapéutica de la invención. Estos beneficios se pueden lograr en ciertas realizaciones de la invención mientras se permite que el ingrediente no activo se libere o se disperse de la composición terapéutica de la invención de manera oportuna.

Las composiciones de la presente invención, incluidas las composiciones que incorporan otros ingredientes excipientes farmacéuticamente aceptables, se pueden proporcionar en formas adecuadas para la administración a sujetos humanos, particularmente en formas adaptadas para la ingestión oral, y lo más preferiblemente en formas adaptadas para la administración bucal del ingrediente activo. Los formatos y configuraciones ejemplares para la administración oral de composiciones que contienen nicotina para fines terapéuticos incluyen tipos de productos como chicles, comprimidos, pastillas, minipastillas, microcomprimidos, películas y bolsas.

Típicamente, se incorpora una composición que incorpora celulosa microcristalina en una relación íntima con el material básico y/o el agente amortiguador del pH en una formulación que también incorpora al menos una forma de compuesto nicotínico. Por ejemplo, el compuesto nicotínico puede ser nicotina, y la forma de nicotina puede estar como una base libre (por ejemplo, como una mezcla de base de nicotina libre y un soporte particulado poroso como la celulosa microcristalina), una sal de nicotina (por ejemplo, como tartrato de nicotina o bitartrato de nicotina u otra sal de nicotina de un ácido orgánico), como un complejo de nicotina y resina (por ejemplo, nicotina-polacrilex), o como un solvato u otra forma adecuada.

La invención proporciona una composición farmacéutica que contiene nicotina que comprende una fuente de nicotina y una mezcla de un soporte poroso y un ingrediente no activo sorbido sobre el soporte poroso, estando el ingrediente no activo en forma de una base o un agente amortiguador del pH, en donde la composición está en una forma farmacéuticamente aceptable adaptada para la administración oral o nasal de la composición. El ingrediente no activo es típicamente una base o un agente amortiguador del pH que amortigua en un rango de pH básico o una combinación de los mismos, con ejemplos de ingredientes no activos que incluyen carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato trisódico y combinaciones de los mismos. La mezcla puede comprender al menos aproximadamente 70 por ciento en peso del soporte poroso (tal como celulosa microcristalina) y hasta aproximadamente 30 por ciento en peso del ingrediente no activo, basado en el peso total de la mezcla. La mezcla de soporte poroso e ingrediente no activo puede incluir además un revestimiento protector externo, tales como diversos materiales de revestimiento entérico conocidos en la técnica (por ejemplo, polímeros acrílicos tales como los disponibles bajo el nombre comercial EUDRAGIT). Como se señaló anteriormente, la fuente de nicotina puede tener una forma de base libre, y la base de nicotina libre también puede estar sorbido sobre un segundo soporte poroso, tal como la celulosa microcristalina.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a la composición de la invención para usar en el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que responde a la estimulación de receptores acetilcolinérgicos nicotínicos en un sujeto humano que necesita tratamiento.

Las afecciones ejemplares que pueden tratarse usando las composiciones de la presente invención dependen del ingrediente activo que se emplea. Por ejemplo, los ingredientes activos que se caracterizan como compuestos nicotínicos pueden usarse para tratar una amplia variedad de enfermedades y trastornos, incluidas diversas enfermedades y trastornos que afectan al sistema nervioso central. Adicionalmente, las composiciones que incorporan compuestos nicotínicos (por ej., nicotina) se pueden usar como ayudas para dejar de fumar.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La presente invención implica proporcionar una composición que pueda usarse con fines terapéuticos. Es decir, la composición puede usarse para tratar la causa o los síntomas asociados con una enfermedad o dolencia, o de otro modo proporcionar el bienestar del sujeto al que se administra la composición. La composición puede usarse como una composición farmacéutica o como un suplemento dietético. La composición incorpora al menos un ingrediente activo, y la composición se puede adaptar adecuadamente para la administración nasal u oral de ese ingrediente activo.

El ingrediente activo es un compuesto que se puede caracterizar como un compuesto nicotínico. Varios compuestos nicotínicos, y métodos para su administración, se exponen en la Solicitud de Patente de EE.UU. N.º Ser. 12/775.910, presentada el 7 de mayo de 2010, de Borschke. Como se usa en este documento, "compuesto nicotínico" o "fuente de nicotina" a menudo se refiere al compuesto nicotínico natural o sintético no unido de un material vegetal, lo que significa que el compuesto está al menos parcialmente purificado y no está contenido dentro de una estructura vegetal, tal como una hoja de tabaco. Lo más preferiblemente, la nicotina es natural y se obtiene como un extracto de una especie de *Nicotiana* (por ej., tabaco). La nicotina puede tener la forma enantiómera S(-)-nicotina, R(+)-nicotina o una mezcla de S(-)-nicotina y R(+)-nicotina. Lo más preferiblemente, la nicotina está en forma de S(-)- nicotina (p. ej., en

una forma que es prácticamente toda S(-)-nicotina) o una mezcla racémica compuesta principal o predominantemente de S(-)-nicotina (p. ej., una mezcla compuesta de aproximadamente 95 partes en peso de S(-)-nicotina y aproximadamente 5 partes en peso de R(+)-nicotina). Lo más preferiblemente, la nicotina se emplea en forma prácticamente pura o en una forma esencialmente pura. La nicotina altamente preferida que se emplea tiene una pureza mayor que aproximadamente 95 por ciento, más preferiblemente mayor que aproximadamente 98 por ciento, y lo más preferiblemente mayor que aproximadamente 99 por ciento, en peso. A pesar del hecho de que la nicotina se puede extraer de las especies de *Nicotiana*, es altamente preferido que la nicotina (y la composición y los productos producidos de acuerdo con la presente invención) estén práctica o esencialmente ausentes de otros componentes obtenidos o derivados del tabaco.

Los compuestos nicotínicos pueden incluir nicotina en forma de base libre, en forma de sal, como un complejo o como un solvato. Véase, por ejemplo, el tratamiento sobre la nicotina en forma de base libre en la Pub. de Patente de EE.UU. N.º 2004/0191322 de Hansson. Al menos una porción del compuesto nicotínico puede emplearse en forma de un complejo de nicotina con una resina, donde la nicotina está unida a una resina de intercambio iónico, como nicotina-polacrilex. Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.º 3.901.248 de Lichtneckert *et al.* Al menos una porción de la nicotina se puede emplear en forma de sal. Se pueden proporcionar sales de nicotina utilizando los tipos de ingredientes y técnicas establecidos en la Patentes de EE.UU. Nos. 2.033.909 de Cox *et al.* y 4.830.028 de Lawson *et al.*, y Perfetti, Beitrage Tabakforschung Int., 12: 43-54 (1983). Véase, también, la Solicitud de Patente de EE.UU. N.º de Serie 12/769.335 de Brinkley *et al.*, presentada el 28 de abril de 2010, que se incorpora a la presente memoria como referencia. Adicionalmente, las sales de nicotina han estado disponibles en fuentes como Pfaltz and Bauer, Inc. y K&K Laboratories, División de ICN Biochemicals, Inc.

Las sales de nicotina farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen sales de nicotina de tartrato (por ej., tartrato de nicotina y bitartrato de nicotina), cloruro (por ej., clorhidrato de nicotina y diclorhidrato de nicotina), sulfato, perclorato, ascorbato, fumarato, citrato, malato, lactato, aspartato, salicilato, tosilato, succinato, piruvato y similares; hidratos de sales de nicotina (por ej., cloruro de zinc y nicotina monohidrato), y similares. Los ácidos orgánicos adicionales que pueden formar sales con nicotina incluyen ácido fórmico, acético, propiónico, isobutírico, butírico, alfa-metilbutírico, isovalérico, beta-metilvalérico, caproico, 2-furoico, fenilacético, heptanoico, octanoico, nonanoico, oxálico, malónico y glicólico, así como otros ácidos grasos que tienen cadenas de carbono de hasta aproximadamente 20 átomos de carbono.

En muchas realizaciones, el compuesto nicotínico estará presente en múltiples formas. Por ejemplo, la nicotina se puede emplear dentro de la composición como una mezcla de al menos dos sales (por ej., dos sales de ácidos orgánicos diferentes, tal como una mezcla de bitartrato de nicotina y levulinato de nicotina), como al menos dos sales que están segregadas dentro de la composición, en una forma de base libre y en forma de sal, en una forma de base libre y una forma de sal que están segregadas dentro de la composición, en una forma de sal y en una forma de complejo (p. ej., un complejo con una resina tal como nicotina-polacrilex), en una forma de sal y en una forma de complejo que están segregadas en la composición, en una forma de base libre y una forma de complejo, en una forma de base libre y una forma de complejo que están segregadas dentro de la composición, o similares. Como tal, cada unidad o pieza de dosificación individual (por ej., pieza de chicle, pastilla, bolsita, tira de película, etc.) puede incorporar al menos dos formas de nicotina.

Un compuesto nicotínico, en particular como un compuesto tal como la nicotina, también se puede emplear en combinación con otros llamados alcaloides del tabaco (es decir, alcaloides que se han identificado como naturales en el tabaco). Por ejemplo, la nicotina, como se emplea de acuerdo con la presente invención, puede emplearse en combinación con nornicotina, anatabina, anabasina y similares, y combinaciones de las mismas. Véase, por ejemplo, Jacob *et al.*, Am. J. Pub. Health, 5: 731-736 (1999).

Las composiciones de la invención poseen lo más preferiblemente una forma que es farmacéuticamente efectiva y aceptable. Es decir, lo más preferiblemente la composición no incorpora en un grado apreciable, o no incorpora intencionalmente, cantidades significativas de componentes de tabaco distintos de la nicotina. Como tales, las composiciones farmacéuticamente eficaces y aceptables no incluyen tabaco en partes o trozos, componentes de tabaco procesados, o muchos de los componentes del tabaco tradicionalmente presentes en cigarrillos, puros, pipas o formas de productos de tabaco sin humo que contienen tabaco. Las composiciones altamente preferidas que se obtienen al extraer nicotina natural del tabaco incluyen menos que 5 por ciento en peso de componentes del tabaco que no sean nicotina, más a menudo menos que aproximadamente 0,5 por ciento en peso, con frecuencia menos que aproximadamente 0,25 por ciento en peso, y típicamente están completamente carentes o desprovistas de componentes del tabaco, componentes del tabaco procesados o componentes derivados del tabaco, distintos de la nicotina, basado en el peso total de la composición.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar convenientemente disponibles en una forma de dosificación unitaria, por lo que las formulaciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos generalmente conocidos en las técnicas farmacéuticas. Tales métodos de preparación comprenden combinar (por diversos métodos) un agente activo con un soporte adecuado u otro componentes auxiliar, que puede consistir en uno o más ingredientes. La combinación del ingrediente activo con el uno o más componentes auxiliares se trata a continuación físicamente para proporcionar la formulación en una forma adecuada para la administración (por ej., conformando una pastilla o un comprimido).

Las composiciones farmacéuticas de la invención que contienen nicotina pueden incorporar varios excipientes farmacéuticamente aceptables. Por "excipiente farmacéuticamente aceptable" se entiende un excipiente que puede usarse para facilitar el almacenamiento, la administración y/o el efecto curativo de un agente activo (por ej., un compuesto nicotínico). Los excipientes son farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no indebidamente perjudiciales para el receptor de los mismos; y también pueden reducir los efectos secundarios indeseables del agente activo. Véase, Wang *et al.*, J. Parent. Drug Assn., 34 (6): 452-462 (1980), que se incorpora al presente documento como referencia. Ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados para su uso en las composiciones según la invención se enumeran en Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins (2006); en Physician's Desk Reference, 64ª ed., Thomson PDR (2010); y en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª ed., Eds. Raymond C. Rowe *et al.*, Pharmaceutical Press (2009).

Los diversos excipientes pueden variar, y la selección y la cantidad de cada excipiente pueden depender de factores tales como la forma y función final del producto que se desea. Véanse, por ejemplo, los tipos de ingredientes, cantidades relativas y combinaciones de ingredientes, formulaciones que contienen nicotina y procedimientos de preparación para productos que contienen nicotina establecidos en las Patentes de EE.UU. Nos. 5.512.306 de Carlsson *et al.*; 5.525.351 de Dam; 5.549.906 de Santus; 5.711.961 de Reiner *et al.*; 5.811.126 de Krishnamurthy; 5.939.100 de Albrechtsen *et al.*; 6.024.981 de Khankari *et al.*; 6.083.531 de Humbert-Droz *et al.*; 6.090.401 de Gowan, Jr. *et al.*; 6.110.495 de Dam; 6.248.760 de Wilhelmsen; 6.280.761 de Santus; 6.426.090 de Ream *et al.*; 6.569.463 de Patel *et al.*; 6.583.160 de Smith *et al.*; 6.585.997 de Moro *et al.*; 6.676.959 de Andersson *et al.*; 6.893.654 de Pinney *et al.*; 7.025.983 de Leung *et al.* y 7.163.705 de Johnson *et al.*; Pub. de Pat. De EE.UU. Nos. 2003/0176467 de Andersson *et al.*; 2003/0235617 de Martino *et al.*; 2004/0096501 de Vaya *et al.*; 2004/0101543 de Liu *et al.*; 2004/0191322 de Hansson; 2005/0053665 de Ek *et al.*; 2005/0123502 de Chan *et al.*; 2008/0038209 de Andersen *et al.*; 2008/0286341 a Andersson *et al.*; 2009/0023819 de Axelsson; 2009/0092573 de Andersen; 2010/0004294 de Axelsson *et al.* y 2010/0061940 de Axelsson *et al.*, véase, también, la Solicitud de Patente de EE.UU. N.º de Serie 12/769.335 de Brinkley *et al.*, presentada el 28 de abril de 201.

Los tipos representativos de excipientes que son particularmente útiles para la fabricación de productos que contienen nicotina incluyen cargas o soportes para ingredientes activos (por ej., policarbófilo de calcio, celulosa microcristalina, almidón de maíz, dióxido de silicio o carbonato de calcio), espesantes, formadores de película y aglutinantes (por ej., hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acacia, alginato de sodio, chicle de xantano y gelatina), agentes amortiguadores del pH y agentes de control del pH (p. ej., óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio o mezclas de los mismos), antiadherentes (por ejemplo, talco), deslizantes (por ejemplo, sílice coloidal), edulcorantes naturales o artificiales (por ej., sacarina, acesulfamo K, aspartamo, sucralosa, isomaltosa, lactosa, manitol, sorbitol, xilitol y sacarosa), humectantes (por ej., glicerina), conservantes y antioxidantes (p. ej., benzoato de sodio y palmitato de ascorbilo), tensioactivos (p. ej., polisorbato 80), sabores naturales o artificiales (p. ej., menta, canela, cereza u otros sabores de frutas), colorantes o pigmentos (p. ej., dióxido de titanio o D&C Yellow N.º 10) y lubricantes o compuestos auxiliares de procesado (p. ej., estearato de calcio o estearato de magnesio). Ciertos tipos de productos que contienen nicotina también pueden tener recubrimientos externos compuestos de ingredientes capaces de proporcionar recubrimientos externos aceptables (por ej., un recubrimiento externo puede estar compuesto de ingredientes tales como cera de carnaúba y formas farmacéuticamente aceptables de lacas, composiciones de glaseado y agentes de pulido de superficies).

Las composiciones representativas que incorporan nicotina como ingrediente activo pueden tener varios tipos de formatos y configuraciones, y como resultado, el carácter, naturaleza, comportamiento, consistencia, forma, conformación, tamaño y peso de la composición pueden variar. La forma de una composición representativa puede ser generalmente esférica, cilíndrica (por ej., desde la forma general de un disco aplanado hasta la forma general de una barra fina relativamente larga), helicoidal, obloide, cuadrada, rectangular o similar; o la composición puede tener la forma de una perla, polvo granular, polvo cristalino, cápsula, película, tira, gel o similares. La forma de la composición puede parecerse a una amplia variedad de tipos de productos en forma de píldora, comprimido, pastilla, minipastilla, cápsula, microcomprimido, bolsas y chicle que tradicionalmente se han empleado para la administración de productos farmacéuticos. La naturaleza general de una composición representativa puede ser suave o dura al tacto, o de suavidad o dureza intermedia; y como tal, la composición puede considerarse maleable, flexible, masticable, elástica, quebradiza o similar. Cuando se administra por vía oral, varios componentes del producto pueden considerarse fácilmente dispersables o lentos para dispersarse, o esos diversos componentes pueden disolverse a velocidades variables (por ejemplo, de relativamente rápido a relativamente lento). Como resultado, para las composiciones ingeridas por inserción en la boca del sujeto humano, la velocidad de liberación del ingrediente activo durante el uso del producto puede variar de relativamente rápida a relativamente lenta, dependiendo de factores tales como el diseño del producto y el uso del producto por el sujeto que usa ese producto. Véanse también, a modo de ejemplo, los tipos de productos propuestos en las Patentes de EE.UU. Nos. 4.655.231 de Ray *et al.*; 5.147.654 de Place *et al.*; 5.543.424 de Carlsson *et al.*; 6.268.386 de Thompson; 6.319.510 de Yates; 6.488.953 de Halliday *et al.*; 6.709.671 de Zerbe *et al.*; 7.025.983 de Leung *et al.*; 7.105.173 de Rolling; 7.115.297 de Stillman; 7.435.749 de Knight y 7.491.406 de Leung *et al.*; y las Pubs. de Patente de EE.UU. Nos. 2004/0191322 de Hansson; 2006/0198873 de Chan *et al.*; 2006/0240087 de Houze *et al.*; 2006/0204559 de Bess *et al.*; 2007/0269492 de Steen *et al.*; 2008/0020050 a Chau *et al.*; 2008/0286340 de Andersson *et al.*; 2008/0292683 de Sanghvi *et al.*, y 2009/0004248 de Bunick *et al.*

Las formulaciones de la presente invención pueden incluir formulaciones a corto plazo, de inicio rápido, de contrarrestación rápida, de liberación controlada, de liberación sostenida, de liberación retardada y de liberación pulsátil, siempre que las formulaciones logren la administración del ingrediente activo. Véase, también, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed.; Mack Publishing Company, Eaton, Pennsylvania, (1990), que se incorpora aquí como referencia.

Pueden formularse formas de dosificación sólidas para proporcionar una liberación retardada del agente activo (es decir, el compuesto nicotínico), tal como mediante la aplicación de un recubrimiento. Los recubrimientos de liberación retardada son conocidos en la técnica, y las formas de dosificación que los contienen pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido. Tales métodos generalmente implican la aplicación de una composición de recubrimiento de liberación retardada después de la preparación de la forma de dosificación sólida (por ej., un comprimido o una cápsula). La aplicación del recubrimiento puede realizarse mediante métodos tales como pulverización sin aire, recubrimiento en lecho fluido, uso de un bombo de recubrimiento o similares. Los materiales para usar como recubrimiento de liberación retardada pueden ser de naturaleza polimérica, como el material celulósico (por ejemplo, ftalato de butirato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa) y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico y sus ésteres.

Las formas de dosificación sólidas de acuerdo con la presente invención también pueden ser de liberación sostenida (es decir, liberación del agente activo durante un período prolongado de tiempo), y también pueden o no ser de liberación retardada. Las formulaciones de liberación sostenida son conocidas en la técnica y generalmente se preparan dispersando el ingrediente activo dentro de una matriz de un material gradualmente degradable o hidrolizable, tal como un plástico insoluble, un polímero hidrófilo o un compuesto graso. Alternativamente, puede recubrirse con dicho material una forma de dosificación sólida.

Los modos y métodos utilizados para formular y fabricar la composición pueden variar. Las condiciones típicas asociadas con la fabricación de tipos de productos farmacéuticos incluyen el control del calor y la temperatura (es decir, el grado de calor al que están expuestos los diversos ingredientes durante la fabricación y la temperatura del entorno de fabricación), el contenido de humedad (por ej., el grado de humedad presente dentro de ingredientes individuales y dentro de la composición final), la humedad dentro del entorno de fabricación, el control atmosférico (por ej., atmósfera de nitrógeno), el flujo de aire experimentado por los diversos ingredientes durante el proceso de fabricación y otros tipos de factores similares. Adicionalmente, varias etapas del procedimiento involucradas en la fabricación del producto pueden incluir la selección de ciertos disolventes y compuestos auxiliares de procesamiento, el uso de calor y radiación, refrigeración y condiciones criogénicas, tasas de mezcla de ingredientes y similares. Las condiciones de fabricación también pueden controlarse debido a la selección de la forma de varios ingredientes (por ej., sólido, líquido o gaseoso), el tamaño de partícula o la naturaleza cristalina de los ingredientes en forma sólida, la concentración de los ingredientes en forma líquida o similares. Los ingredientes pueden procesarse en la composición deseada mediante técnicas tales como la extrusión, compresión, pulverización y similares.

De acuerdo con la presente invención, un soporte y un ingrediente no activo se combinan para formar una mezcla íntima que se emplea como excipiente. El ingrediente no activo más preferiblemente es un material que posee la capacidad de alterar el pH del sistema biológico al que es administrado. El soporte para ese material no activo puede variar. El soporte lo más preferiblemente es un material soporte particulado poroso, tal como un material celulósico microcristalino, sílice o silicato de calcio. Los ejemplos de materiales de celulosa microcristalina son aquellos que han estado disponibles bajo los nombres comerciales Avicel en FMC Corporation (por ej., los grados DG, CE-15, HFE-102, PH-100, PH-102, PH-103, PH-105, PH-112, PH-113, PH-200, PH-300 y PH-302); Vivapur de IRS PHARMA GmbH & Co. KG (por ej., los grados 12, 14, XLM200, 101, 102, 103, 105, 112, 200, 301 y 302); Vivacel en J. Rettenmaier & Sohne GmbH (por ej., los grados 12, 20, 101 y 102) y Emocel en IRS PHARMA GmbH & Co. KG (por ejemplo, los grados 50M, 90M, LM50, XLM90, HD90 y LP200). Véanse también, por ejemplo, los tipos de materiales microcristalinos establecidos en la Pub. de Patente de EE.UU. N.º 2004/0191322 de Hansson y en el documento EP 1578422 de Hansson. Los tamaños de partículas de los materiales soportes particulados porosos (por ej., celulosa microcristalina) pueden variar, y ciertos materiales representativos tienen tamaños de partículas en el intervalo de aproximadamente 15 micrómetros a aproximadamente 250 micrómetros de diámetro.

El ingrediente no activo es una composición que tiene una estructura química diferente del ingrediente activo con el que se combina para proporcionar una composición terapéutica de acuerdo con la presente invención. En ciertas realizaciones, el ingrediente no activo es una base o un agente amortiguador del pH que tampona en un intervalo de pH básico o una combinación de los mismos. En otras realizaciones, el ingrediente no activo es un ácido o un agente amortiguador del que tampona en un intervalo de pH ácido o una combinación de los mismos.

La sustancia básica del ingrediente no activo puede variar. Ejemplos de bases fuertes son hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y mezclas de los mismos. Ejemplos de bases débiles son carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y mezclas de los mismos. Véanse, también, los diversos tipos de agentes amortiguadores del pH que se exponen en el documento EP 1458388 de Lindell *et al.*, que se incorpora al presente documento como referencia. El ingrediente no activo que se combina en contacto íntimo con el soporte (por ej., sorbido sobre un material particulado poroso como la celulosa microcristalina) puede emplearse como un ingrediente único (por ej., como hidróxido de sodio o como bicarbonato de sodio) o como una combinación de al menos dos ingredientes (por ej., como una mezcla de carbonato de sodio y bicarbonato de sodio). Además, el ingrediente no activo que se

combina en contacto íntimo con el soporte (p. ej., sorbido sobre un material como la celulosa microcristalina) puede emplearse como un ingrediente amortiguador del pH único (p. ej., como dihidrógeno-fosfato de sodio) o como una combinación de al menos dos ingredientes (p. ej., como una mezcla de carbonato de sodio y dihidrógeno-fosfato de sodio).

- 5 La sustancia ácida del ingrediente no activo puede variar. Ejemplos de materiales ácidos incluyen ácido cítrico, ácido málico, ácido oxálico, ácido levulínico y mezclas de los mismos. Ejemplos de agentes amortiguadores del pH incluyen citrato de sodio, acetato de sodio, fosfato monopotásico y similares. El ingrediente no activo que se combina en contacto íntimo con el soporte (por ej., sorbido sobre un material poroso como la celulosa microcristalina) puede emplearse como un ingrediente único (por ej., como ácido cítrico o ácido málico) o como una combinación de al menos
- 10 dos ingredientes (p. ej., como una mezcla de ácido málico y ácido cítrico). Además, el ingrediente no activo que se combina en contacto íntimo con el soporte (p. ej., sorbido sobre un material como la celulosa microcristalina) puede emplearse como un único ingrediente amortiguador del pH (p. ej., como citrato de sodio) o como una combinación de al menos dos ingredientes (p. ej., como una mezcla de citrato de sodio y ácido cítrico).

- 15 La cantidad de ingrediente no activo (por ej., material básico y/o agente amortiguador del pH, o material ácido y/o agente amortiguador del pH) que se sorbe en el soporte o material sustrato puede variar. Típicamente, el material sustrato (es decir, el material soporte particulado poroso) que actúa como un soporte para el material básico y/o el agente amortiguador del pH (o el material ácido y/o el agente amortiguador del pH) es el componente predominante, en peso, de la mezcla resultante. Típicamente, el material sustrato comprende al menos aproximadamente el 70 por ciento, usualmente al menos aproximadamente el 80 por ciento, a menudo al menos aproximadamente el 90 por
- 20 ciento, y con frecuencia al menos aproximadamente el 95 por ciento, del peso de la mezcla, basado en el peso combinado del material sustrato y el material básico y/o el agente amortiguador del pH (o el peso combinado del material sustrato y el material ácido y/o el agente amortiguador del pH); mientras que la cantidad de material básico y/o agente amortiguador del pH típicamente comprende hasta aproximadamente el 30 por ciento, usualmente al menos aproximadamente el 20 por ciento, a menudo hasta aproximadamente el 10 por ciento, y con frecuencia hasta
- 25 aproximadamente el 5 por ciento, del peso de la mezcla, basado en el peso combinado del material sustrato y el material básico y/o el agente amortiguador del pH (o el peso combinado del material sustrato y el material ácido y/o el agente amortiguador del pH).

- La manera en que el material básico del ingrediente no activo y/o el agente amortiguador del pH (o el material ácido y/o el agente amortiguador del pH) se sorbe sobre el material sustrato puede variar. Por ejemplo, la mezcla íntima de
- 30 ingredientes puede producirse usando técnicas modificadas adecuadamente del tipo establecido en la Pub. de Solicitud de Patente de EE.UU. N.º 2004/0191322 de Hansson. Típicamente, el ingrediente no activo se disuelve o dispersa en un líquido adecuado (p. ej., varios disolventes tales como un líquido que tiene un carácter acuoso, una disolución de agua/etanol o similares), la disolución o dispersión líquida y el material soporte particulado se ponen en contacto entre sí y el líquido se elimina (por ejemplo, mediante secado por pulverización, secado al vacío, secado al
- 35 aire, calentamiento o similares) para proporcionar un material sólido. Es muy preferido que la mezcla íntima resultante de ingrediente no activo y soporte particulado no incorpore (es decir, esté prácticamente carente del) el ingrediente activo con el que se pretende combinar la mezcla íntima durante la formulación de la composición terapéutica final.

- El método para producir una mezcla de sustancia básica del ingrediente no activo y/o agente amortiguador del pH sorbido sobre un sustrato poroso implica proporcionar una disolución de sustancia básica y/o agente amortiguador del
- 40 pH en un disolvente líquido para proporcionar una disolución, proporcionar el material sustrato poroso, combinar el material sustrato y la disolución líquida, y separar el disolvente de la mezcla resultante para proporcionar una mezcla sólida seca. El líquido típicamente es un líquido que tiene un carácter acuoso. A menudo, la disolución líquida y el sustrato que se combinan pueden someterse a mezclado y/o calentamiento ligeramente por encima de las condiciones ambientales. Típicamente, el líquido se puede aplicar al sustrato usando técnicas de pulverización. Adicionalmente,
- 45 es deseable agitar, agitar por volteo, agitar mediante sacudidas o mezclar (p. ej., usando recubrimientos en bombos, mezcladores de agitación por volteo, agitadores por cizalla o similares) el sustrato mientras la disolución líquida y el sustrato se ponen en contacto entre sí, para ayudar a proporcionar una aplicación uniforme de la disolución líquida al sustrato. A menudo, la eliminación del líquido se puede proporcionar mediante técnicas de secado, y durante el secado la mezcla se puede calentar a temperaturas ligeramente superiores a la temperatura ambiente.

- 50 En ciertas realizaciones, la mezcla de soporte poroso e ingrediente no activo sorbido puede procesarse adicionalmente antes de la incorporación en una composición que contenga nicotina. Por ejemplo, se puede aplicar un material de recubrimiento a la mezcla para proporcionar una barrera protectora para mejorar la estabilidad durante el almacenamiento, para cambiar las propiedades de disolución o absorción del material sorbido no activo cuando se
- 55 ingiere, y similares. Los materiales de recubrimiento ejemplares incluyen composiciones de polímeros acrílicos tales como los disponibles con el nombre comercial EUDRAGIT disponible en Evonik Industries AG.

- Las formas y métodos para incorporar el material excipiente (por ej., un material compuesto por una mezcla íntima de celulosa microcristalina y material básico y/o agente amortiguador del pH) en la composición que contiene nicotina pueden variar. La ubicación del material excipiente dentro de la composición que contiene nicotina también puede
- 60 variar. El material excipiente puede ubicarse en toda la composición o formulación terapéutica, o en regiones seleccionadas de la formulación (por ej., de manera homogénea en toda la composición, en un recubrimiento externo de la composición o en la región de la composición ocupada por nicotina o en una(s) capa(s) seleccionadas de una

composición laminada). Como tales, ciertas regiones de la formulación pueden estar esencialmente desprovistas del material excipiente, o puede existir un gradiente de concentración de material excipiente dentro o a lo largo de la formulación, o una determinada región de la formulación puede tener una concentración relativamente alta de material excipiente en relación con otras regiones de esa formulación. Las composiciones que contienen nicotina pueden coextruirse, laminarse o conformarse para tener formas de tipo emparedado; y, por lo tanto, puede controlarse la ubicación de la nicotina, el material excipiente y otros ingredientes para proporcionar las características deseadas, tales como rendimiento, comportamiento, interacción o no interacción con otros ingredientes, estabilidad de almacenamiento y similares. Además, las mezclas de ingredientes componentes se pueden formular y fabricar en configuraciones de tipo núcleo/envoltura (por ej., tipos de productos de chicle o pastillas que tienen una región interna y al menos una capa superior adicional), teniendo las diversas regiones de dichos productos diferentes composiciones o propiedades globales. Así, por ejemplo, el material excipiente puede tener una concentración relativamente alta hacia la región interna del producto, o una concentración relativamente alta hacia la región externa del producto.

En uso, las composiciones de la presente invención se administran típicamente en una forma adaptada para la administración bucal, sublingual o nasal. En ciertas realizaciones, las composiciones están en una forma particularmente adecuada para la ingestión oral. Por ejemplo, las composiciones que contienen nicotina pueden administrarse y emplearse usando los modos y métodos típicamente usados para la administración de tipos tradicionales de productos en forma de chicle, pastilla y bolsa que contienen nicotina, y aunque mucho menos preferidos, los aerosoles.

Un tipo particularmente preferido de una composición representativa que incorpora nicotina como ingrediente activo, y que proporciona nicotina en una forma no inhalable, tiene la forma de una chicle u otro tipo de producto masticable similar. Las formas de producto de chicle incluyen base de chicle (por ej., típicamente los tipos de bases de chicle farmacéuticamente aceptables disponibles de fuentes tales como Gum Base Co. S.p.a., Wm. J. Wrigley Jr. Company o Gumlink A/S). Véanse, por ejemplo, los tipos de chicles que contienen nicotina, formulaciones de chicle, formatos y configuraciones de chicle, características de chicle y técnicas para formular o fabricar chicles establecidas en las Patentes de EE.UU. Nos. 3.845.217 de Ferno *et al.*; 3.877.468 de Lichtneckert *et al.*; 3.901.248 de Lichtneckert *et al.*; 5.154.927 de Song *et al.*; 6.322.806 de Ream *et al.*; 6.344.222 de Cherukuri *et al.*; 6.355.265 de Ream *et al.*; 6.358.060 de Pinney *et al.*; 6.773.716 de Ream *et al.*; 6.893.654 de Pinney *et al.*; 7.101.579 de Athanikar *et al.*; 7.163.705 de Johnson *et al.* y 7.208.186 de Norman *et al.*; las Pubs. de Patente de EE.UU. Nos. 2004/0194793 de Lindell *et al.*; 2006/0099300 de Andersen *et al.*; 2006/0121156 de Andersen *et al.*; 2006/0165842 de Andersen *et al.*; 2006/0204451 de Salini; 2006/0246174 de Andersen *et al.*; 2006/0275344 de Mody *et al.*; 2007/0014887 de Cherukuri *et al.*; 2007/0269386 de Steen *et al.*; 2009/0092573 de Andersen y 2010/0061940 de Axelsson *et al.* La cantidad de composición contenida dentro de cada pieza o unidad de tipo de producto de chicle puede variar. Por ejemplo, una unidad representativa para productos de chicle generalmente pesa al menos aproximadamente 0,5 g, a menudo al menos aproximadamente 1 g, y frecuentemente al menos aproximadamente 1,5 g; mientras que el peso de una unidad representativa para tales productos generalmente no excede de aproximadamente 3 g, a menudo no excede de aproximadamente 2,5 g, y frecuentemente no excede de aproximadamente 2 g. El período de tiempo durante el cual se puede masticar un trozo de chicle puede variar; y típicamente, cada trozo de chicle se mastica durante al menos aproximadamente 5 minutos, a menudo al menos aproximadamente 10 minutos, mientras que cada trozo de chicle se mastica durante aproximadamente 40 minutos, a menudo hasta aproximadamente 30 minutos.

Otro tipo particularmente preferido de una composición representativa que incorpora nicotina como ingrediente activo, y que proporciona nicotina en una forma no inhalable, tiene la forma de pastilla, minipastilla, comprimido, microcomprimido u otro producto de tipo comprimido. Véanse, por ejemplo, los tipos de pastillas, formulaciones de pastillas, formatos y configuraciones de pastillas, que contienen nicotina, características y técnicas de pastillas para formular o fabricar pastillas establecidas en las Patentes de EE.UU. Nos. 4.967.773 de Shaw; 5.110.605 de Acharya; 5.733.574 de Dam; 6.280.761 de Santus; 6.676.959 de Andersson *et al.*; 6.248.760 de Wilhelmsen y 7.374.779 de Chen *et al.*; Pubs. de Patente Nos. 2001/0016593 de Wilhelmsen; 2004/0101543 de Liu *et al.*; 2006/0120974 de Mcneight; 2008/0020050 de Chau *et al.*; 2009/0081291 de Gin *et al.* y 2010/0004294 de Axelsson *et al.*; y documento PCT WO 91/09599 de Carlsson *et al.* La cantidad de la composición de la invención contenida dentro de cada pieza o unidad de tipo de producto en forma de pastilla puede variar. Por ejemplo, una unidad representativa para productos tipo pastillas generalmente pesa al menos aproximadamente 100 mg, a menudo al menos aproximadamente 200 mg, y frecuentemente al menos aproximadamente 300 mg; mientras que el peso de una unidad representativa para tales productos generalmente no excede de aproximadamente 1,5 g, a menudo no excede de aproximadamente 1 g, y frecuentemente no excede de aproximadamente 0,75 g.

Otro tipo particularmente preferido de una composición representativa que incorpora nicotina como ingrediente activo, y que proporciona nicotina en una forma no inhalable, tiene la forma de un tipo de producto en forma de bolsa o bolsita. Véanse, por ejemplo, los tipos de materiales de bolsa y formulaciones que contienen nicotina establecidas en la Pub. de Patente de EE.UU. N.º 2009/0293895 de Axelsson *et al.*, que se incorpora a la presente memoria como referencia. Véanse también, por ejemplo, los tipos de materiales en forma de bolsa y las técnicas de fabricación de bolsas (por ej., técnicas de llenado y sellado de bolsas) establecidas en la Pub. de Patente de EE.UU. 2010/0018539 de Brinkley *et al.* La cantidad de composición contenida dentro de cada bolsa puede variar. Por ejemplo, un producto de bolsa representativo generalmente contiene al menos aproximadamente 75 mg, a menudo al menos aproximadamente 100 mg, y frecuentemente al menos aproximadamente 150 mg, de composición de acuerdo con la invención; mientras que la cantidad de composición contenida en una sola bolsa representativa generalmente no excede de aproximadamente

500 mg, a menudo no excede de aproximadamente 400 mg, y frecuentemente no excede de aproximadamente 300 mg.

La cantidad de ingrediente activo dentro de la composición global puede variar. Para una composición destinada al consumo oral mediante inserción en la boca del sujeto (p. ej., Una pieza masticable de producto de chicle, una pastilla, un producto de bolsa o similar), la cantidad de nicotina dentro de cada pieza o unidad de dosificación típicamente es al menos aproximadamente 0,5 mg, generalmente es al menos 1 mg, a menudo es al menos aproximadamente 1,5 mg y frecuentemente es al menos aproximadamente 2 mg; mientras que la cantidad de nicotina dentro de cada pieza típicamente no excede de aproximadamente 10 mg, generalmente no excede de aproximadamente 8 mg, a menudo no excede de aproximadamente 6 mg, y con frecuencia no excede de aproximadamente 5 mg, calculados como base de nicotina. Los tipos ejemplares de tales productos pueden incorporar aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg y aproximadamente 4 mg de nicotina por pieza o unidad, calculada como base de nicotina.

Otro tipo de composición representativa que incorpora nicotina como ingrediente activo tiene la forma de un aerosol. Típicamente, tales aerosoles se aplican dentro de la nariz o la boca para su absorción a través de la mucosa nasal u oral, en lugar de un vapor o un aerosol fino que se inhala hacia los pulmones. Véanse, por ejemplo, los tipos de materiales de pulverización y formulaciones de pulverización que contienen nicotina establecidos en las Patentes de EE.UU. Nos. 4.579.858 de Femo *et al.*; 5.656.255 de Jones; 6.024.097 de Von Wielligh y 6.596.740 de Jones; Pubs. de Patente Nos. 2003/0159702 de Lindell *et al.*; 2007/0163610 de Lindell *et al.* y 2009/0023819 de Axelsson; EP 1458388 de Lindell *et al.*; y PCT WO 2008/037470 de Axelsson *et al.* Los productos de pulverización preferidos producen pulverizaciones o nieblas utilizando nebulizadores u otros tipos de dispositivos para producir aerosoles por medios mecánicos. Los productos de pulverización preferidos emplean disolventes o vehículos líquidos (por ej., agua o mezclas de agua/etanol) que contienen nicotina y la mezcla íntima de material básico y soporte particulado; y es muy preferido que esas formulaciones se agiten bien por sacudidas o se agiten de cualquier otra manera antes de su uso. La concentración de la nicotina dentro de la formulación de pulverización líquida puede variar, pero típicamente está en el intervalo de aproximadamente 0,5 por ciento a aproximadamente 5 por ciento, a menudo de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 3 por ciento, basado en el peso total de la formulación líquida y calculado como nicotina base.

Aunque las composiciones de la invención son preferiblemente no inhalables, es posible formular las combinaciones indicadas anteriormente de un compuesto nicotínico y una mezcla íntima de soporte particulado y material básico de ingrediente no activo y/o agente amortiguador del pH en una forma capaz de administración pulmonar utilizando diversos tipos de dispositivos de inhalación y sistemas de administración de vapor diseñados para administrar un agente activo a los pulmones en lugar de la administración bucal, sublingual o nasal. Véanse, por ejemplo, los tipos de formulaciones inhalables y dispositivos y sistemas de administración de vapores establecidos en las Patentes de EE.UU. Nos. 4.284.809 de Ray; 4.800.903 de Ray *et al.*; 5.167.242 de Turner *et al.*; 6.098.632 de Turner *et al.*; 6.234.169 de Bulbrook *et al.* y 6.874.507 de Farr; las Pubs. de Patente Nos. 2004/0034068 de Warchol *et al.*; 2006/0018840 de Lechuga-Ballesteros; 2008/0302375 de Andersson *et al.* y 2009/0005423 de Gonda; y el documento EP 1618803 de Hon.

La dosis del ingrediente activo (es decir, todas las diversas formas de nicotina) es esa cantidad efectiva para tratar algunos síntomas o prevenir la aparición de los síntomas de la afección, enfermedad o trastorno que padece el sujeto o paciente. Por "cantidad efectiva", "cantidad terapéutica" o "dosis efectiva" se entiende la cantidad suficiente para provocar los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, dando como resultado una prevención o tratamiento eficaz de la afección, enfermedad o trastorno. Por lo tanto, una cantidad efectiva de ingrediente activo es una cantidad suficiente para entrar en regiones relevantes del cuerpo (que, por ej., incluyen el paso a través de la barrera hematoencefálica del sujeto), para unirse a sitios receptores relevantes en el SNC y el SNP del sujeto, y/o provocar efectos neurofarmacológicos (por ej., provocar la secreción de neurotransmisores, lo que resulta en una prevención o tratamiento eficaz de la afección, enfermedad o trastorno). La prevención del trastorno se manifiesta, por ejemplo, al retrasar la aparición de los síntomas de la afección, enfermedad o trastorno. El tratamiento del trastorno se manifiesta, por ejemplo, por una disminución de los síntomas asociados con la afección, enfermedad o trastorno o una mejora de la recurrencia de los síntomas del mismo.

Para las composiciones de la presente invención, la dosis diaria prevista del ingrediente activo puede variar. La dosis global de ingrediente activo puede depender de factores como el peso del sujeto que ingiere la composición, el tipo de afección, enfermedad o trastorno que se está tratando, el estado o la gravedad de la afección, enfermedad o trastorno que se está tratando, el efecto farmacológico deseado u otros factores similares. Típicamente, la cantidad de ingrediente activo de nicotina, calculada como base de nicotina, administrada a un sujeto por día es de al menos aproximadamente 2 mg, a menudo es de al menos aproximadamente 4 mg y con frecuencia es de al menos aproximadamente 10 mg. Típicamente, la cantidad de ingrediente activo de nicotina administrada a un sujeto por día no excede aproximadamente de 60 mg, a menudo no excede aproximadamente de 50 mg, y con frecuencia no excede aproximadamente de 40 mg. Véase también, por ejemplo, los tipos de regímenes de dosificación y técnicas de administración establecidos en las Patentes de EE.UU. Nos. 5.593.684 de Baker *et al.* y 6.660.754 de Kyle *et al.*; y la Pubs. de Patente de EE.UU. Nos. 2004/0006113 de Sachs; 2005/0214229 de Pinney *et al.*; 2008/0124283 de Andersen y 2009/0293895 de Axelsson *et al.*

Las composiciones de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de una amplia variedad de afecciones, enfermedades y trastornos que responden a la estimulación de uno o más tipos de receptores acetilcolinérgicos nicotínicos (nAChRs). Las composiciones pueden usarse para tratar esos tipos de afecciones, enfermedades y trastornos que se ha informado que pueden tratarse mediante el uso o la administración de nicotina como agonista de los nAChRs, tales como enfermedades neurodegenerativas, trastornos del comportamiento, trastornos cognitivos y trastornos cognitivos afectivos. Como tales, las composiciones se pueden usar para tratar diversas afecciones, enfermedades y trastornos del SNC, y las composiciones también se pueden usar como productos que contienen nicotina, tales como productos auxiliares para dejar de fumar (es decir, como componentes de NRT).

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de ejemplos representativos de la presente invención que pueden emplearse para proporcionar la ingestión oral de nicotina con fines terapéuticos, tales como NRT.

Ejemplo 1

Se proporcionan aproximadamente 180 mL de agua desionizada a temperatura ambiente. En ese agua se disuelven aproximadamente 20 g de hidróxido de sodio. Como tal, se obtiene una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10 por ciento.

Se obtiene celulosa microcristalina disponible comercialmente. La celulosa microcristalina está disponible bajo el nombre comercial Vivapur 101 en JRS PHARMA GmbH & Co. ICF. Se proporcionan aproximadamente 9,9 g de la celulosa microcristalina en forma seca a temperatura ambiente, y a ese material particulado seco se aplica por pulverización, aproximadamente 1 g de la disolución de hidróxido de sodio al 10 por ciento. La disolución de hidróxido de sodio se pulveriza sobre las partículas secas usando una botella de pulverización de aerosoles Nalgene Cat. N.º 2430-0200 mientras el material particulado se somete a mezclado, y como tal la disolución se aplica uniformemente al material particulado. Luego, la mezcla se seca al aire a temperatura ambiente para producir un producto seco que tiene un peso de aproximadamente 10 g. La primera muestra resultante de mezcla íntima de celulosa microcristalina e hidróxido de sodio es de color blanco, está compuesta de aproximadamente 99 partes de celulosa microcristalina y aproximadamente 1 parte de hidróxido de sodio, y es un material en polvo fino, seco y de flujo libre. El excipiente representativo resultante es esencialmente puro (es decir, la mezcla íntima está compuesta de celulosa microcristalina e hidróxido de sodio, y carece prácticamente de otros materiales excipientes y del ingrediente activo de una composición terapéutica con la que se puede combinar ese excipiente). El excipiente representativo puede manipularse fácilmente (por ej., para almacenamiento, pesaje, mezclado y similares) para su uso como excipiente, y puede usarse en combinación con otros excipientes y en combinación con componentes de ingredientes activos de composiciones terapéuticas.

Una segunda muestra compuesta de material tipo celulosa microcristalina se prepara generalmente de la misma manera utilizada para proporcionar la primera muestra, excepto que aproximadamente 9,8 g de la celulosa microcristalina tiene aplicada a la misma aproximadamente 2 g de la disolución de hidróxido de sodio previamente descrita. La segunda muestra resultante de celulosa microcristalina y material de hidróxido de sodio es de color blanco, está compuesta de aproximadamente 98 partes de celulosa microcristalina y aproximadamente 2 partes de hidróxido de sodio, y es un material en polvo fino, seco y de flujo libre.

El pH de 50 mL de agua desionizada se mide a temperatura ambiente usando un medidor de pH de la serie 510 de Fisher Science Education, y se determina que el pH del agua es 6,93.

Se incorporan aproximadamente 2,5 g de la celulosa microcristalina en aproximadamente 50 mL de agua desionizada, y el pH de esa mezcla líquida se mide después de aproximadamente 1 minuto después del mezclado. Se determina que el pH de la mezcla resultante, a temperatura ambiente, es 5,96.

Se incorporan aproximadamente 2,5 g de la primera muestra de celulosa microcristalina e hidróxido de sodio en aproximadamente 50 mL de agua desionizada, y el pH de esa mezcla líquida se mide después de aproximadamente 1 minuto después de mezclar. Se determina que el pH de la mezcla resultante, a temperatura ambiente, es 11,01.

Se incorporan aproximadamente 2,5 g de la segunda muestra de celulosa microcristalina e hidróxido de sodio en aproximadamente 50 mL de agua desionizada, y el pH de esa mezcla líquida se mide después de aproximadamente 1 minuto después del mezclado. Se determina que el pH de la mezcla resultante, a temperatura ambiente, es 11,12.

Se proporciona una disolución de ácido levulínico en agua. Se agrega suficiente ácido levulínico al agua desionizada a temperatura ambiente para proporcionar una disolución acuosa que contiene aproximadamente un 1 por ciento de ácido levulínico. Se mide el pH de esa disolución a temperatura ambiente y se determina que es 3,28.

Se incorporan aproximadamente 2,5 g de la celulosa microcristalina en aproximadamente 50 mL de la disolución acuosa de ácido levulínico mencionada anteriormente, y el pH de esa mezcla líquida se mide después de aproximadamente 1 minuto después del mezclado. Se determina que el pH de la mezcla resultante, a temperatura ambiente, es 3,33.

Se incorporan aproximadamente 2,5 g de la primera muestra mencionada de celulosa microcristalina e hidróxido de sodio en aproximadamente 50 mL de la disolución acuosa de ácido levulínico mencionada anteriormente, y el pH de

esa mezcla líquida se mide después de aproximadamente 1 minuto después de mezclar. Se determina que el pH de la mezcla resultante, a temperatura ambiente, es 9,00.

- 5 Se incorporan aproximadamente 2,5 g de la segunda muestra mencionada de celulosa microcristalina e hidróxido de sodio en aproximadamente 50 mL de la disolución acuosa de ácido levulínico mencionada anteriormente, y el pH de esa mezcla líquida se mide después de aproximadamente 1 minuto después de mezclar. Se determina que el pH de la mezcla resultante, a temperatura ambiente, es 10,04.

Ejemplo 2

Se proporcionan aproximadamente 180 mL de agua desionizada a temperatura ambiente. En ese agua se disuelven unos 20 g de carbonato de sodio. Como tal, se obtiene una disolución acuosa de carbonato de sodio al 10 por ciento.

- 10 Se obtiene celulosa microcristalina disponible comercialmente. La celulosa microcristalina está disponible bajo el nombre comercial Vivapur 101 en JRS PHARMA GmbH & Co. KF. Se proporcionan aproximadamente 9,5 g de la celulosa microcristalina en forma seca a temperatura ambiente, y a esa partícula seca se aplican por pulverización aproximadamente 5 g de la disolución de carbonato de sodio al 10 por ciento. La disolución de carbonato de sodio se pulveriza sobre el material particulado seco usando una botella de pulverización de aerosoles Nalgene Cat. N.º 2430-0200 mientras el material particulado se somete a mezclado, y como tal la disolución se aplica uniformemente al material particulado. Luego, la mezcla se seca a temperatura ambiente para producir un producto seco que tiene un peso de aproximadamente 10 g. La muestra resultante de mezcla íntima de celulosa microcristalina y carbonato sódico es de color blanco, está compuesta por aproximadamente 95 partes de celulosa microcristalina y aproximadamente 5 partes de carbonato sódico, y es un material en polvo fino, seco y de flujo libre. El excipiente representativo resultante es esencialmente puro (es decir, la mezcla íntima está compuesta de celulosa microcristalina y carbonato de sodio, y carece prácticamente de otros materiales excipientes y del ingrediente activo de una composición terapéutica con la que ese excipiente se puede combinar).
- 15
- 20

Ejemplo 3

- 25 Se proporcionan aproximadamente 180 mL de agua desionizada a temperatura ambiente. En ese agua se disuelven unos 20 g de ácido cítrico. Como tal, se obtiene una disolución acuosa de ácido cítrico al 10 por ciento.

- Se obtiene celulosa microcristalina disponible comercialmente. La celulosa microcristalina está disponible bajo el nombre comercial Vivapur 101 en JRS PHARMA GmbH & Co. KF. Se proporcionan aproximadamente 9,5 g de la celulosa microcristalina en forma seca a temperatura ambiente, y a material particulado seco se aplican por pulverización aproximadamente 5 g de la disolución de ácido cítrico al 10 por ciento. La disolución de ácido cítrico se pulveriza sobre el material particulado seco usando una botella de pulverización de aerosoles Nalgene Cat. N.º 2430-0200 mientras el material particulado se somete a mezclado, y como tal la disolución se aplica uniformemente al material particulado. Luego, la mezcla se seca a temperatura ambiente para producir un producto seco que tiene un peso de aproximadamente 10 g. La muestra resultante de mezcla íntima de celulosa microcristalina y ácido cítrico es de color blanco, está compuesta por aproximadamente 95 partes de celulosa microcristalina y aproximadamente 5 partes de ácido cítrico, y es un material en polvo fino, seco y de flujo libre. El excipiente representativo resultante es esencialmente puro (es decir, la mezcla íntima está compuesta de celulosa microcristalina y ácido cítrico, y carece prácticamente de otros materiales excipientes y del ingrediente activo de una composición terapéutica con la que ese excipiente se puede combinar).
- 30
- 35

Ejemplo 4

- 40 Se proporcionan aproximadamente 180 mL de agua desionizada a temperatura ambiente. En ese agua se disuelven cantidades iguales de carbonato y bicarbonato de sodio (es decir, aproximadamente 10 g de carbonato de sodio y 10 g de bicarbonato de sodio. Como tal, se obtiene una disolución acuosa de carbonato de sodio al 5 por ciento y de bicarbonato de sodio al 5 por ciento.

- Se obtiene celulosa microcristalina disponible comercialmente. La celulosa microcristalina está disponible bajo el nombre comercial Vivapur 101 en JRS PHARMA GmbH & Co. KF. Se proporcionan aproximadamente 9,5 g de la celulosa microcristalina en forma seca a temperatura ambiente, y a ese material particulado seco se aplica por pulverización aproximadamente 5 g de la disolución acuosa de carbonato sódico/bicarbonato sódico. La disolución se pulveriza sobre el material particulado seco usando una botella de pulverización de aerosoles Nalgene Cat. N.º 2430-0200 mientras el material particulado se somete a mezclado, y como tal la disolución se aplica uniformemente al material particulado. Luego, la mezcla resultante se seca a temperatura ambiente para producir un producto seco que tiene un peso de aproximadamente 10 g. La muestra resultante de mezcla íntima de celulosa microcristalina, bicarbonato y carbonato sódicos es de color blanco, está compuesta de aproximadamente 95 partes de celulosa microcristalina, aproximadamente 2,5 partes de bicarbonato sódico y aproximadamente 2,5 partes de carbonato sódico, y es un material en polvo fino, seco y de flujo libre. El excipiente representativo resultante es esencialmente puro (es decir, la mezcla íntima está compuesta de celulosa microcristalina, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio, y carece prácticamente de otros materiales excipientes y del ingrediente activo de una composición terapéutica con la que ese excipiente se puede combinar).
- 45
- 50
- 55

Ejemplo 5

Se proporcionan aproximadamente 180 mL de agua desionizada a temperatura ambiente. En ese agua se disuelven unos 20 g de fosfato trisódico. Como tal, se obtiene una disolución acuosa de fosfato trisódico al 10 por ciento.

5 Se obtiene celulosa microcristalina disponible comercialmente. La celulosa microcristalina está disponible bajo el nombre comercial Vivapur 101 en JRS PHARMA GmbH & Co. KF. Se proporcionan aproximadamente 9 g de la celulosa microcristalina en forma seca a temperatura ambiente, y a ese material particulado seco se aplican por pulverización aproximadamente 10 g de la disolución de fosfato trisódico al 10 por ciento. La disolución de fosfato trisódico se pulveriza sobre el material particulado seco usando una botella de pulverización de aerosoles Nalgene Cat. N.º 2430-0200 mientras el material particulado se somete a mezclado, y como tal la disolución se aplica
10 uniformemente al material particulado. Luego, la mezcla se seca a temperatura ambiente para producir un producto seco que tiene un peso de aproximadamente 10 g. La muestra resultante de mezcla íntima de celulosa microcristalina y fosfato trisódico es de color blanco, está compuesta por aproximadamente 90 partes de celulosa microcristalina y aproximadamente 10 partes de fosfato trisódico, y es un material en polvo fino, seco y de flujo libre. El excipiente representativo resultante es esencialmente puro (es decir, la mezcla íntima está compuesta de celulosa microcristalina y fosfato trisódico, y carece prácticamente de otros materiales excipientes y del ingrediente activo de una composición
15 terapéutica con la que ese excipiente se puede combinar).

Ejemplo 6

Se produce un chicle en general similar en forma y conformación a un chicle que contiene nicotina que incorpora 4 mg de nicotina y disponible comercialmente como Nicorette Original Gum (distribuido por GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, LP) utilizando un ingrediente activo generalmente similar (por ej., nicotina-polacrilex) y generalmente
20 ingredientes excipientes utilizados para la fabricación del chicle comercial (p. ej., colorante, saborizantes, glicerina, base de chicle y sorbitol), excepto que el carbonato de sodio dentro del chicle que contiene nicotina se reemplaza por la mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio que se prepara de acuerdo con el Ejemplo 2. Se incorpora suficiente mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio en el chicle que contiene nicotina de manera que la
25 cantidad de carbonato de sodio dentro del chicle que contiene nicotina proporcionada por la mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio es igual a la cantidad de carbonato de sodio que estaría originalmente presente dentro de la formulación original de chicle que contiene comercial no modificado. Como tal, se proporciona en forma de chicle una composición que incorpora un ingrediente activo y un ingrediente no activo en contacto íntimo con un material soporte de celulosa microcristalina.

30 Ejemplo 7

Se produce un chicle recubierto en general similar en forma y conformación a un chicle que contiene nicotina que incorpora 4 mg de nicotina y comercialmente disponible como chicle recubierto de nicotina (distribuido por Walgreen Co.) usando un ingrediente activo generalmente similar (por ej., nicotina-polacrilex) y en general ingredientes
35 excipiente utilizados para la fabricación del chicle comercial (p. ej., acacia, acesulfamo, potasio, cera de carnauba, colorante, saborizantes, base de chicle, hidroxipropilcelulosa, óxido de magnesio, bicarbonato de sodio, talco, dióxido de titanio y xilitol), excepto que el carbonato de sodio dentro del chicle que contiene nicotina es reemplazado por la mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio que se prepara de acuerdo con el Ejemplo 2. Se incorpora suficiente mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio en el chicle que contiene nicotina de manera que la
40 cantidad de carbonato de sodio dentro del chicle que contiene nicotina procedente de la mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio es igual a la cantidad de carbonato de sodio que estaría originalmente presente dentro de la formulación original de chicle comercial no modificado que contiene nicotina.

Ejemplo 8

Se produce un chicle recubierto en general similar en forma y conformación a un chicle que contiene nicotina que incorpora 4 mg de nicotina y comercialmente disponible como Zonnix (distribuido por Nicotinum AB) utilizando
45 ingredientes excipientes en general similares a los utilizados para la fabricación del chicle comercial, excepto que el carbonato de sodio dentro del chicle que contiene nicotina es reemplazado por la mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio que se prepara de acuerdo con el Ejemplo 2. Se incorpora suficiente mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio en el chicle que contiene nicotina tal que la cantidad de carbonato de sodio dentro del chicle que contiene nicotina procedente de la mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio es igual
50 a la cantidad de carbonato de sodio que estaría originalmente presente en la formulación original del chicle comercial no modificado que contiene nicotina.

Ejemplo 9

Se produce una pastilla en general similar en forma y conformación a una pastilla que contiene nicotina que incorpora 2 mg de nicotina y disponible comercialmente como Nicotine Polacrilex Lozenge (distribuida por CVS Pharmacy, Inc.)
55 utilizando ingredientes excipientes en general similares a los utilizados para la fabricación de la pastilla comercial, excepto que el carbonato de sodio dentro de la pastilla que contiene nicotina es reemplazado por la mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio que se prepara de acuerdo con el Ejemplo 2. Se incorpora suficiente mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio en la pastilla que contiene nicotina tal que la cantidad de carbonato de

sodio dentro de la pastilla que contiene nicotina procedente de la mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio es igual a la cantidad de carbonato de sodio que estaría originalmente presente en la formulación original de la pastilla comercial que contiene nicotina no modificada. Como tal, se proporciona en forma de pastilla una composición que incorpora un ingrediente activo y un ingrediente no activo en contacto íntimo con un material soporte de celulosa microcristalina.

Ejemplo 10

Se produce una pastilla en general similar en forma y conformación a una pastilla que contiene nicotina que incorpora 2,5 mg de nicotina usando ingredientes de excipientes y condiciones de procesamiento en general similares a las utilizadas para la fabricación de la pastilla establecida en la Tabla 1 del Ejemplo 3 de la Pub. de Patente de EE.UU. N.º 2010/0004294 de Axelsson *et al.*, excepto que el carbonato de sodio dentro de la pastilla que contiene nicotina es reemplazado por la mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio que se prepara de acuerdo con el Ejemplo 2. Se incorpora suficiente mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio en la pastilla que contiene nicotina tal que la cantidad de carbonato de sodio dentro de la pastilla que contiene nicotina procedente de la mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio es igual a la cantidad de carbonato de sodio que estaría originalmente presente en la formulación original de pastilla que contiene nicotina no modificada del ejemplo citado de la referencia de patente.

Ejemplo 11

Se produce una pastilla en general similar en forma y conformación a una pastilla que contiene nicotina que incorpora 2,5 mg de nicotina usando ingredientes de excipientes y condiciones de procesamiento en general similares a las usadas para la fabricación de la pastilla establecida en la Tabla 1 del Ejemplo 3 de la Pub. de Patente de EE.UU. N.º 2010/0004294 de Axelsson *et al.*, excepto que el carbonato de sodio dentro de la pastilla que contiene nicotina es reemplazado por la mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio que se prepara de acuerdo con el Ejemplo 2. Se incorpora suficiente mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio en la pastilla que contiene nicotina tal que la cantidad de carbonato de sodio dentro de la pastilla que contiene nicotina procedente de la mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio es igual a la cantidad de carbonato de sodio que estaría originalmente presente en la formulación original de pastilla que contiene nicotina no modificada del ejemplo citado de la referencia de patente.

Además, antes de ponerse en contacto con los otros ingredientes de la pastilla para formar la pastilla, la mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio se recubre con una disolución del material de recubrimiento EUDRAGIT® L100 disuelto en etanol y se seca, utilizando la manera expuesta en general en el ejemplo citado de la referencia de patente. Como tal, la pastilla contiene un ingrediente activo de sal de nicotina sorbido en celulosa microcristalina, y un ingrediente separado en forma de un excipiente recubierto compuesto de carbonato de sodio sorbido sobre celulosa microcristalina.

Ejemplo 12

Se produce un tipo de producto en bolsa similar en forma y conformación a una bolsa que contiene nicotina disponible comercialmente como Zonnic (distribuido por Nicovum A.B.) usando un material tipo bolsa en general similar, ingrediente activo e ingredientes excipientes utilizados para la fabricación de la bolsa comercial, excepto que el fosfato trisódico del producto tipo bolsa es reemplazado por la mezcla de celulosa microcristalina/fosfato trisódico que se prepara de acuerdo con el Ejemplo 5. Se incorpora suficiente mezcla de celulosa microcristalina/fosfato trisódico en el producto tipo bolsa que contiene nicotina tal que la cantidad de fosfato trisódico dentro del producto tipo bolsa que contiene nicotina procedente de la mezcla de celulosa microcristalina/fosfato trisódico es igual a la cantidad de fosfato trisódico que estaría originalmente presente dentro de la formulación original de producto tipo bolsa que contiene nicotina no modificado disponible comercialmente.

Ejemplo 13

Se producen productos de tipo bolsa en general similares en forma y conformación a bolsas que contienen nicotina establecidos como composición de bolsa de tabaco J en el Ejemplo 1 del documento PCT WO 2007/104573 de Axelsson *et al.*, usando ingredientes excipientes en general similares a los utilizados para la fabricación de esos productos de tipo bolsa, excepto que el carbonato de sodio y el bicarbonato de sodio dentro de lo descrito se reemplazan por la mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio/bicarbonato de sodio que se prepara de acuerdo con el Ejemplo 4. Se incorpora suficiente mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio/bicarbonato de sodio en el producto tipo bolsa que contiene nicotina tal que la cantidad de carbonato de sodio y bicarbonato de sodio dentro del producto d tipo bolsa que contiene nicotina procedente de la mezcla de celulosa microcristalina/carbonato de sodio/bicarbonato de sodio es igual a la cantidad de carbonato de sodio y bicarbonato de sodio que estaría originalmente presente en la formulación original del producto tipo bolsa que contiene nicotina no modificado del ejemplo citado de la referencia de patente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que contiene nicotina, que comprende:
una fuente de nicotina; y
una mezcla de un soporte poroso y un ingrediente no activo sorbido sobre el soporte poroso, estando el
5 ingrediente no activo en forma de una base o un agente amortiguador,
en donde el ingrediente no activo está físicamente separado o segregado de la nicotina en la composición por
medio del contacto íntimo entre el soporte poroso y el ingrediente no activo, proporcionado disolviendo o
dispersando el ingrediente no activo en un líquido para dar una disolución o dispersión, poniendo en contacto la
disolución o dispersión con el soporte poroso, y eliminando el líquido para proporcionar el ingrediente no activo
10 sorbido sobre el soporte poroso; y
en donde la composición está en una forma farmacéuticamente aceptable adaptada para el suministro oral o
nasal de la composición.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el ingrediente no activo es carbonato de sodio,
bicarbonato de sodio o una combinación de los mismos.
- 15 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el ingrediente no activo es fosfato trisódico.
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la fuente de nicotina está en forma de una base
libre, una sal, un complejo o un solvato.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la fuente de nicotina es nicotina-polacrilex,
nicotina en forma de base libre, tartrato de nicotina o bitartrato de nicotina.
- 20 6. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el soporte poroso comprende celulosa
microcristalina.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la fuente de nicotina está en forma de base
libre, y la base libre de nicotina se sorbe sobre un segundo soporte poroso.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la composición está en una forma adaptada
25 para la ingestión oral.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, en donde la composición está en una forma seleccionada
del grupo que consiste en un producto de chicle, pastilla, comprimido y bolsa.
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el ingrediente no activo es una base o un
agente amortiguador que amortigua en un intervalo de pH básico o una combinación de los mismos, y el soporte
30 poroso comprende celulosa microcristalina.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la mezcla comprende al menos
aproximadamente el 70 por ciento en peso del soporte poroso y hasta aproximadamente el 30 por ciento en peso
del ingrediente no activo, basado en el peso total de la mezcla.
12. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la mezcla de soporte poroso e ingrediente no
35 activo comprende además un recubrimiento externo.
13. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la fuente de nicotina se selecciona del grupo
que consiste en nicotina en forma de base libre, una sal de nicotina, un complejo con resina de nicotina, y mezclas
de los mismos; el ingrediente no activo es una base; y la composición está en una forma farmacéuticamente
aceptable adaptada para la ingestión oral de la composición.
- 40 14. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso en el tratamiento de un
sujeto humano que tiene una afección, enfermedad o trastorno que responde a la estimulación de los receptores
acetilcolinérgicos nicotínicos, en donde la composición debe administrarse por vía oral o nasal a dicho sujeto
humano.
- 45 15. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica debe
administrarse a un sujeto humano como ayuda para dejar de fumar.