

MARIN SANTACRUZ & ASOCIADOS SAS

Señor Jefe de la
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-132681- -00006-0000

Fecha: 2014-01-28 15:23:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 46

Trámite 11 Evento 378 Actuación 523

RESPUESTA AL EXAMEN DE PATENTABILIDAD FIJADA EN LISTA 43 DEL 29 DE OCTUBRE DE 2013

Referencia : Expediente No. **12-132681**
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
Denominada "Pastillas de gelatina blanda con nicotina"
Solicitante : THAKKAR, JATIN VASANT

1. Yo, Germán Marín Ruales, en mi calidad de apoderado del señor **THAKKAR, JATIN VASANT** atentamente doy respuesta al examen de patentabilidad notificado el día 29 de octubre de 2012 dentro del término legal:

2. DE LA SOLICITUD DE PATENTE - REIVINDICACIONES

2.1. Con respecto a la observación del Examinador dirigida a que las reivindicaciones 1 y sus dependientes no son concisas porque definen los componentes por su función en la formulación y no por los compuestos específicos que la constituyan, lo cual no permite a la persona experta en la materia determinar las características técnicas necesarias para llevar a cabo la función indicada; el solicitante pone a consideración del Examinador un Capítulo Reivindicatorio Modificado, en el cual se ha limitado la Reivindicación 1 a los componentes específicos y rangos específicos que constituyen la formulación.

En consecuencia, las antiguas Reivindicaciones 2, 4 a 6 fueron eliminadas.

2.2. En respuesta a la observación del Examinador dirigida a los términos "de entre", "aproximadamente" y "al menos"; el solicitante ha eliminado las expresiones "de entre" y "aproximadamente" de las reivindicaciones; sin embargo, en cuanto a la expresión "al menos" dicha expresión se eliminó de la mayoría de las reivindicaciones a excepción de las reivindicaciones 4 y 5 reenumeradas en donde el uso de este término es fundamental para indicar que del grupo de opciones que se presentan en dicha reivindicación se pueden tomar una o más de las posibilidades que allí se presentan, es decir "al menos" uno de los productos que se reclaman.

2.3. El Examinador objeta la expresión "del grupo que 2" en la reivindicación 10, se han eliminado las palabras "que 2" del paso b de la reivindicación 7 (antigua reivindicación 10), por cuanto corresponde a un error tipográfico.

En consecuencia, presento un nuevo pliego reivindicatorio en su versión en limpio y en una versión con los cambios resaltados para facilidad en el análisis.

En relación con este nuevo pliego reivindicatorio, informo que no se paga tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el mismo contiene menos de 10 reivindicaciones y en cualquier caso, menos cláusulas de las originalmente presentadas.

3. **DE LA SOLICITUD DE PATENTE - DESCRIPCIÓN**

3.1. Con respecto a la observación del Examinador dirigida a que la descripción no es clara porque la información que contiene no permite que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda comprender el problema técnico y la solución aportada por la invención, dado que las pastillas ejemplificadas contienen 5mg de nicotina y las utilizadas en los ensayos con individuos adictos al tabaco, según lo mencionado en la descripción, contienen 2mg y 4 mg de nicotina, el solicitante aclara que los ejemplos proporcionados en la especificación son pastillas que contienen 1 mg de nicotina activa y no 5 mg como lo menciona el Examinador.

En efecto, es de señalar que en los ejemplos 1 a 3 se utiliza como fuente de nicotina la "nicotina polacrilex". Tal y como se puede ver en la Farmacopea de Estados Unidos, la nicotina polacrilex es una nicotina unida a una resina de intercambio iónico; y tal y como se muestra en la descripción página 12, abajo del ejemplo 3, que la nicotina polacrilex contiene un 20% de nicotina es decir: 1 mg de nicotina polacrilex equivale a 0,2 mg de nicotina. Del mismo modo, 5 mg de nicotina polacrilex contiene 1 mg de nicotina activa. Por lo tanto, los ejemplos proporcionan preparación de pastillas que contienen 1 mg de nicotina activa (representados en 5 mg de nicotina polacrilex).

El solicitante desea señalar que los ejemplos proporcionados en la especificación son sólo para ilustración de la invención y no pretenden limitar el alcance de la presente invención. El solicitante nos informa que fabrica y vende pastillas de nicotina que contienen 1 o 2 o 4 mg de nicotina activa en todo el mundo.

No obstante lo anterior, y para aportar mayor claridad a la especificación y a la invención, el solicitante ha incorporado a la especificación los siguientes ejemplos adicionales de pastillas que contienen 2 y 4 mg de nicotina activa.

Ejemplo 4

Cada pastilla (1.500 mg) contiene:

Nicotina polacrilex	: 10 mg (Nicotina activa: 2 mg)
Gelatina (poder gelificante 170)	: 316 mg
Glicerina	: 950 mg
Agua	: 176 mg
Lecitina	: 30,4 mg
Sabor	: 6 mg
Sucralosa	: 4 mg
Colorante	: 4 mg
Metil parabeno	: 2,4 mg
Propil parabeno	: 1,2 mg
Total	:1500 mg

Ejemplo 5

Cada pastilla (1.500 mg) contiene:

Nicotina polacrilex	: 20 mg (Nicotina activa: 4 mg)
Gelatina (poder gelificante 170)	: 317 mg
Glicerina	: 950 mg
Agua	: 165 mg
Lecitina	: 25,4 mg
Sabor	: 9 mg
Sucralosa	: 6 mg
Colorante	: 4 mg
Metil parabeno	: 2,4 mg
Propil parabeno	: 1,2 mg
Total	:1500 mg

Por lo tanto, presento un nuevo Capítulo Descriptivo y solicito se tenga en cuenta esta adición dentro de la Especificación dado que no excede el alcance de la invención originalmente presentada.

4. EXAMEN DE PATENTABILIDAD – NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que las Reivindicaciones 1 a 10 no cuentan con nivel inventivo, debido a las divulgaciones contenidas en los siguientes documentos:

D1: US6110495

D2: Prospecto de información para el usuario de Nicorol Toffee 2mg pastillas blandas de nicotina (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios).

En respuesta a estas observaciones del Examinador, el solicitante presenta los siguientes comentarios:

4.1. Las pastillas objeto de la invención presentan mejor tolerancia en términos de síntomas y compatibilidad frente a las pastillas de nicotina del estado de la técnica.

La presente solicitud de patente colombiana no reclama simplemente una pastilla de nicotina que tiene una eficacia mejorada frente a la formulación conocida en el estado de la técnica; sino que más bien, se da a conocer que las pastillas de la presente invención ofrecen una mejor tolerancia, en términos de síntomas, y compatibilidad, en comparación con pastillas conocidas del mercado.

El hecho anterior se ve evidenciado en los resultados proporcionados en las tablas 9 a 12 de la Descripción originalmente presentada.

Es de señalar que la presente invención particularmente se centra en proporcionar una formulación alternativa que contiene nicotina (pastilla suave con base de gelatina) que puede superar las siguientes deficiencias y problemas asociados con las formulaciones conocidas que contienen nicotina y al mismo tiempo proporcionar la eficacia deseada, así:

- Los productos que contienen nicotina en presentación de goma de mascar se asocian con problemas como el problema de eliminación y la masticación es muy a menudo socialmente inaceptable.
- Además, gran parte de la nicotina es retenida en la goma de mascar debido a una incompleta masticación o se desperdicia en gran medida a través de

la deglución, que a su vez resulta en una baja biodisponibilidad sistémica (aproximadamente 30 a 40%).

- Por otra parte, la masticación de la goma de mascar conduce a la ruptura de la capa de polímero y resulta en la liberación excesiva de nicotina en la cavidad bucal, que a su vez provoca náuseas, mal sabor y sensación de ardor.
- Las pastillas que contienen nicotina (Pastillas convencionales) también poseen desventajas como por ejemplo que no es cómodo para la persona que utiliza este tipo de pastillas, llevar un producto duro en la cavidad bucal por un largo período de tiempo. Otra desventaja es que las pastillas tienden a romperse en pedazos, seguido de la ingestión accidental de los pedazos que a su vez da lugar a una transferencia excesiva de nicotina en el tracto gastrointestinal y provoca náuseas y sensación de ardor.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación que contiene nicotina agradable al paladar que no usa goma de mascar y que libera nicotina durante un período de tiempo prolongado de manera controlada sin causar náuseas, mal gusto y sensación de ardor. El solicitante hace referencia las páginas 5 y 6 de la especificación originalmente presentada.

En cuanto a los documentos del estado de la técnica citados por el Examinador, el solicitante presenta los siguientes comentarios:

4.2. El documento US6110495 (D1) no afecta el nivel inventivo de la presente invención por cuanto no sugiere el uso de la gelatina, ni de la glicerina, ni de la lecitina, en las proporciones reclamadas en la presente invención, para la preparación de pastillas blandas de nicotina con los resultados reportados por la invención.

El documento US6110495 divulga pastillas de confitería que contienen de **50 a 60 % de edulcorante** y no pastillas blandas. En dicho documento se describe también un método para la preparación de estas pastillas en el que el edulcorante (de 50 a 60 %) se mezcla primero con agua y luego la mezcla se calienta a una temperatura de 100°C a 130°C para obtener una solución. A esta solución, se añaden agentes gelificantes y aditivos para obtener una base. A continuación, se añade a la base un compuesto que contiene nicotina. Ver columna 19, líneas 25 a 30 (ejemplos).

A continuación, la base se vierte en moldes pre-lubricados para obtener pastillas. Estas pastillas se retiran del molde y se envasan individualmente en un paquete. De acuerdo con el método descrito en D1 columna 20, líneas 3 a 10, el "pulido" de las pastillas con un material aceitoso es necesario, para hacer que las pastillas no se peguen al material de envasado o al paquete.

Por el contrario, las pastillas suaves de la presente invención contienen un plastificante en una cantidad de 30% a 70% de la masa de la pastilla y un agente gelificante en una cantidad de 5% a 40% de la masa de la pastilla, donde los dos están presentes en una estrecha proporción que oscila entre 2,7:1 y 3:1. Esta relación es un parámetro importante y distintivo de las reivindicaciones.

Los inventores encontraron, de manera sorprendente, que cuando se mantiene la relación de un plastificante (glicerina) a un agente gelificante (gelatina) por debajo de 2,7:1, la mezcla formada se vuelve dura y se queda atascada en la boquilla durante su transferencia al envase tipo blíster. Los inventores también desarrollaron con esta invención que cuando la relación de un plastificante (glicerina) a un agente gelificante (gelatina) se mantiene por encima

de 3:1, la mezcla formada se vuelve **menos viscosa y lo que resulta en la formación de pastillas de mala calidad.**

En consecuencia, la relación de un plastificante (glicerina) a un agente gelificante (gelatina) para la preparación de las pastillas blandas que contienen compuestos de nicotina se mantiene en el rango de proporción de aproximadamente 2,7:1 a 3:1.

El agente gelificante usado en la presente invención actúa para gelificar el plastificante que **se mezcla previamente con 5 a 20% de agua.** Además, **la lecitina** que se utiliza en la presente invención **actúa como un agente de liberación o agente lubricante que impide la fricción (o adhesión) entre la pared interior de una boquilla y las pastillas.** La lecitina también **ayuda a expulsar o eliminar las pastillas sin problemas del blíster, o empaque final.**

Aún más, las pastillas reclamadas contienen de 0,05 a 10% de un edulcorante y 0,01% a 5% de un agente de sabor para enmascarar el mal sabor de la nicotina. **Los ingredientes y sus proporciones específicas dan como resultado una mezcla que es vertible directamente en las cavidades de empaque para formar pastillas sin el requisito de pulido, de secado para la eliminación de agua o la necesidad de ajustar el contenido de humedad.**

En cuanto a la reivindicación 7 (antigua reivindicación 10) es importante señalar que la relación entre el agente gelificante y el plastificante de aproximadamente 1:2,7 a 1:3, hace que este proceso sea único para la preparación de la pastillas blandas.

En el primer paso del proceso, el plastificante (glicerina) se mezcla con agua. A esta mezcla, se añade un agente gelificante (gelatina) para gelificar el plastificante. Por último, se añade el agente de liberación, compuestos que contienen nicotina y otros aditivos; lo que se mezcla a 1500 rpm para obtener una masa. Esta masa se enfría, solidifica, se derrite y se transfiere a cavidades preformadas de un blíster a través de un inyector.

De acuerdo con la invención, la adición de ingredientes específicos (tales como agente gelificante, el plastificante, y el agente de liberación) en proporciones específicas en las etapas específicas proporciona una mezcla ventajosa que no es pegajosa y puede ser embalada directamente en un blíster.

Por este procedimiento, también se llega a pastillas capaces de eyección del blíster con facilidad y capaces de ser disueltas en la cavidad bucal en aproximadamente 5 a 15 minutos.

Además, el procedimiento reivindicado para la preparación de pastillas requiere sólo 5 a 20% de agua y puede llevarse a cabo a una temperatura de 60-70°C; **lo cual evita el secado de las pastillas durante la noche o ajustar el contenido de humedad de las pastillas, así como la degradación de los ingredientes activos.**

El documento D1 describe una unidad que contiene nicotina soluble en la saliva que se prepara usando un agente gelificante tal como agar, alignina, gelatina, carragenina, goma de guar, goma árabe, goma gatti, goma tragacanto, goma karaya, goma de algarrobo, pectina y goma xantana (polisacáridos de confitería), junto con ingredientes opcionales, tales como aditivos edulcorantes, saborizantes, aromatizantes, colorantes, estabilizantes, vitaminas, minerales y sustancias tampón o agentes. (Ver columna 7, líneas 30 a 50).

De acuerdo con este documento D1, se puede producir esas pastillas por medio de muchos métodos conocidos en la técnica (ver columna 9, líneas 40 a 50).

De igual manera, en la columna 19, líneas 41 a 52 de D1 se menciona que la producción de unidades estimulantes de acuerdo con dicha invención se puede llevar a cabo mediante cualquier método producción adecuado conocido para una persona versada en la materia. Tales métodos, en particular la preparación de soluciones adecuadas de polisacáridos y/o almidones y/o la gelatina y la posterior mezcla de tales soluciones con soluciones de azúcar.

D1 divulga unas características específicas de la pastilla como perfil de textura, la firmeza, dureza, fragilidad, adhesividad, elasticidad, cohesividad y el tiempo de desintegración (Ver columna 27, líneas 15 a 65). Este documento describe que la unidad que contiene nicotina estimulante de saliva necesita ser primero fundido en un molde y luego solidificado a una temperatura y humedad relativa controladas. Ver D1 columna 19, líneas 65 a 67.

Hay un sinnúmero de razones por las cuales el documento D1 no sugiere las características de la pastilla de la presente invención. D1 no cuenta con una habilitación explícita o realización de ejemplo que muestre que las pastillas de D1 contengan una combinación de gelatina y glicerina. En segundo lugar, D1 no enseña o sugiere o muestra alguna motivación para preparar pastillas **que contengan glicerina (plastificante) y gelatina (agente gelificante) en ninguna proporción** y D1, especialmente no muestra o sugiere que la relación entre el agente gelificante y el plastificante está en el intervalo de aproximadamente **1:2,7 a 1:3.**

Incluso si una persona con experiencia ordinaria en la técnica hubiera intentado utilizar glicerina junto con la gelatina a partir de las enseñanzas del documento D1 (sobre este uso el solicitante no puede estar de acuerdo con que es obvio), él o ella estaría tentado o inducido a usar la glicerina como un edulcorante o base de azúcar para preparar un tipo convencional pastilla, no como un plastificante y sus efectos sobre la pastilla resultante. Además, D1 no enseña acerca de la incorporación de agente de liberación en la formulación de pastilla y sus efectos sobre la pastilla resultante.

Por todas estas razones, D1 no proporciona ninguna enseñanza, motivación o sugerencia acerca de la combinación de un plastificante (glicerina) y un agente gelificante (gelatina) en una proporción de 2,7:1 a 3:1, junto con un agente de liberación (lecitina).

Más aún, una persona con conocimientos generales hubiera estado motivada a incorporar la nicotina en el gel preparado con el agente gelificante y agua; en otras palabras, una persona con conocimientos en la técnica hubiera primero mezclado agua y azúcar con calentamiento; y esta persona añadiría los agentes gelificantes seguidos de la incorporación del agente activo, como en este caso la nicotina. A partir de los ejemplos suministrados en D1, una persona con conocimientos generales hubiera usado más de 50% de azúcar (edulcorante) en la pastilla como una base.

Por el contrario, en las reivindicaciones 1 y 7 la pastilla se prepara mediante el uso de una combinación de agente gelificante y el plastificante. La invención reivindicada también utiliza 0,05 a 10% de edulcorante y de 5 a 20% de agua.

La altura inventiva de la invención radica en los ingredientes combinados de manera específica (tales como agente gelificante, el plastificante, y el agente de liberación) en proporciones específicas, y en las etapas determinadas que proporcionan una mezcla que no es pegajosa y lista para el empaquetado en blíster. La invención reivindicada también proporciona pastillas capaces de eyección por el usuario final del blíster con facilidad y que son capaces de disolverse en la cavidad bucal en un periodo de 5 a 15 minutos aproximadamente.

A partir de las enseñanzas contenidas en D1 un experto en la técnica, en el momento de la invención, no hubiera estado motivado por dichas enseñanzas para determinar las cantidades óptimas de los ingredientes de la pastilla de nicotina como ahora se reclama, a través de experimentación rutinaria. Por el contrario, la memoria descriptiva y las reivindicaciones proporcionan la criticidad de seleccionar una proporción adecuada de un agente gelificante y un plastificante. Más específicamente, las pastillas de la presente invención contienen un rango específico de proporción de plastificante a agente gelificante, 2,7:1 y 3:1. Esta relación es un parámetro importante para la preparación de las pastillas blandas de la presente invención.

Además, debido a la composición reivindicada específica, las pastillas de la presente invención son capaces de disolverse en la cavidad bucal dentro del rango de 5 a 15 minutos y proporcionar los resultados deseados. Por lo tanto, el solicitante considera que la invención reivindicada implica una actividad inventiva y no es el resultado de la experimentación de rutina.

Tal como se expone en el presente documento, D1 no proporciona a un experto en la técnica, una expectativa razonable de éxito a la invención reivindicada.

4.3. El documento "Prospecto de información para el usuario de Nicorol Toffee 2mg pastillas blandas de nicotina" (D2) no afecta el nivel inventivo de la presente invención por cuanto a partir de sus enseñanzas no es posible llegar a las pastillas que ahora se reclaman en la presente invención.

En cuanto a la observación del Examinador dirigida a la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 10 debido a las divulgaciones de D2, la solicitante sostiene que el documento citado revela una pastilla que contiene nicotina, acacia, sorbitol, xilitol, fosfato monobásico de sodio dihidrato, fosfato trisódico dodecahidrato, hidróxido de sodio, talco, almidón de maíz, capol y saborizantes.

Es de señalar que la pastilla preparada de acuerdo con el documento D2 está basada en polímero de acacia y no de gelatina. Además, D2 no sugiere el uso de glicerina como plastificante en la pastilla.

Aún más, el documento D2 enseña pastillas convencionales, ya que emplea acacia y no pastillas blandas basadas en gelatina de la presente invención. Además, el papel de sorbitol en la pastilla de D2 no está definido. Teniendo en cuenta el hecho de que es una pastilla convencional, el sorbitol debe haber sido incorporado como un edulcorante y no como un plastificante. Es de señalar que una persona con experiencia ordinaria en la técnica después de referirse a D2, utilizará el polímero de acacia y definitivamente no gelatina. Además, esta persona, ni siquiera en un sentido remoto, pensaría en el uso de la combinación de un agente gelificante y un plastificante en una proporción determinada. Además, una persona con experiencia ordinaria en la técnica después de referirse D2 utilizará esencialmente compuestos de sodio en la pastilla.

Por el contrario, la pastilla de la presente invención es una pastilla blanda que contiene un plastificante y un agente gelificante en un rango estrecho que oscila entre 2,7:1 y 3:1. Esta relación es un parámetro importante y distintivo de las reivindicaciones 1 y 7.

Por lo tanto, D2 no sugiere o enseña la preparación de las pastillas suaves que contienen el compuesto de nicotina usando un plastificante (glicerina) y un agente gelificante (gelatina) en una proporción de 2,7:1 a 3:1. Aún más, D2 no sugiere o enseña la preparación de pastillas blandas.

Se afirma sinceramente que incluso mediante la combinación de las enseñanzas de D1 y D2, una persona con experiencia ordinaria en la técnica no puede llegar a la pastilla suave de la presente invención. En aras de la discusión, si se llegara a combinar las enseñanzas de D1 y D2, una persona con experiencia ordinaria en la técnica formularía una pastilla convencional que contendría una alta cantidad de base de azúcar y goma de acacia. Se afirma que, incluso en un sentido remoto, una persona con experiencia ordinaria en la técnica, no pensaría en preparar una combinación de glicerina y gelatina en una proporción específica para llegar a la pastilla blanda de la presente invención.

Adicionalmente, el solicitante advierte que el alcance de la presente invención se redujo mediante la modificación de las reivindicaciones que ahora se presenta.

4. El solicitante desea nuevamente reiterar que la patente estadounidense paralela a esta invención, fue concedida sobre los requisitos de novedad y nivel inventivo que se utilizan mundialmente a la hora de examinar patentes de invención. Copia de esta patente US8470366 se adjunta al presente documento.

5. Como resultado de los anteriores comentarios, solicito de manera respetuosa que se otorgue la patente de invención a las reivindicaciones que ahora se presentan con esta respuesta.

Del Despacho,

Señor Jefe,



GERMAN MARIN RUALES

T.P.A. No. 64239

marinsantacruz@marinsantacruz.com

PASTILLAS DE GELATINA BLANDA CON NICOTINA ÁMBITO DE DIVULGACIÓN

La presente invención se refiere a pastillas.

Concretamente, la presente invención trata sobre pastillas blandas para el tratamiento de sustitución de la nicotina.

ANTECEDENTES

En el contexto de la presente invención, una cápsula blanda hace referencia a una preparación gomosa que se puede retener y chupar en la boca.

La nicotina es un alcaloide que se encuentra en las plantas de la familia Solanaceae. La nicotina es un líquido higroscópico y oleaginoso que se puede mezclar con agua en su forma básica. La nicotina es ópticamente activa y tiene dos enantiómeros. La forma natural de la nicotina es la levógira. El enantiómero dextrógiro (nicotina [+]) tiene solamente la mitad de la actividad fisiológica que la nicotina (-). Por lo tanto, es más débil en el sentido de que hace falta una dosis mayor para obtener los mismos efectos. Cuando la nicotina entra en el cuerpo, se distribuye rápidamente a través del flujo sanguíneo y puede atravesar la barrera hematoencefálica. Una vez inhalada, esta sustancia tarda un promedio de diez segundos en llegar al cerebro. La vida media de la nicotina en el cuerpo es de dos horas aproximadamente.

La nicotina es el principal ingrediente adictivo del tabaco que se utiliza en cigarrillos, puros, rapé y otros productos que contienen nicotina. Se conoce que fumar productos que contienen tabaco de manera activa o pasiva, como cigarrillos, puros y tabaco en pipa, supone un gran riesgo para la salud del consumidor y de las personas que inhalan el humo. También se conoce que el consumo de otras formas de tabaco sin humo, como el tabaco de mascar, el tabaco de chupar o el rapé, representa un gran riesgo para la salud del consumidor.

Al fumar un cigarrillo, la nicotina se absorbe rápidamente en la sangre del fumador y llega al cerebro en los diez segundos posteriores a la inhalación. La rápida absorción de la nicotina le produce al consumidor una satisfacción o sensación de placer instantáneas. La naturaleza venenosa, tóxica, cancerígena y adictiva del tabaco ha suscitado esfuerzos para buscar métodos, compuestos y mecanismos que podrían ayudar a dejar de fumar cigarrillos.

Los fumadores y otros consumidores de tabaco a menudo intentan dejar este hábito potencialmente mortal. A pesar de que se conocen los efectos perjudiciales del tabaco, muchas

2

personas adictas a la nicotina encuentran grandes dificultades para superar su dependencia de esta sustancia. Las dificultades se deben en parte a la naturaleza altamente adictiva de la nicotina y a los fuertes síntomas de abstinencia que pueden aparecer cuando se deja de suministrar nicotina al cuerpo. El superar los síntomas de abstinencia de nicotina constituye un reto difícil para aquellos que quieren acabar con su dependencia de esta sustancia.

Existe una gran variedad de tratamientos y productos para dejar la nicotina. No obstante, en la mayoría de los casos la mera sustitución de los cigarrillos por otra fuente de nicotina puede no ser suficiente para garantizar el éxito del tratamiento para dejar de fumar. Los productos disponibles para dejar de fumar incluyen pastillas, chicles, parches transdérmicos, etc. Las pastillas y los chicles proporcionan un suministro oral de nicotina, mientras que los parches transdérmicos suministran la nicotina a través de la piel del usuario.

Los chicles de nicotina que contienen nicotina polacrilex y la nicotina transdérmica son los dos sustitutos nicotínicos más conocidos disponibles en el mercado.

El chicle de nicotina es en realidad una resina de intercambio iónico que libera nicotina lentamente cuando el paciente la masca. La nicotina se transmite directamente de la boca al sistema circulatorio mediante absorción bucal. Sin embargo, gran parte de la nicotina permanece en el chicle debido a un mascado incompleto o gran parte se desperdicia al tragar, por lo que la biodisponibilidad sistémica de la nicotina de los chicles es baja, con un promedio de un 30 o 40 %.

Además, la mayoría de los productos del mercado que sustituyen a la nicotina en el tratamiento para dejar de fumar, como los chicles o las pastillas, no tratan de manera específica el tema del enmascaramiento del sabor y los efectos secundarios de la ingesta de nicotina, como las náuseas y la sensación de ardor. Por el contrario, generalmente se centran en proporcionar un nivel de base estable de nicotina en sangre.

INFORMACIÓN EXISTENTE

Las siguientes patentes y solicitudes de patentes presentan compuestos con nicotina.

La patente estadounidense número 4967773 presenta una pastilla formada por la compresión de al menos dos componentes mezclados. Uno de estos componentes incluye lactosa o una sustancia que contiene lactosa y el otro cuenta con un portador de nicotina o un derivado de

nicotina absorbido en él, de forma que no existe contacto directo entre la nicotina y la lactosa mientras se encuentran juntas en la pastilla.

GB2230439 presenta una pastilla que sustituye al tabaco para fumar y comprende un núcleo que contiene nicotina y/o un sustituto nicotínico, y una cubierta o revestimiento alrededor de él.

GB2299756 presenta pastillas que contienen nicotina sobre una base de goma arábica o gelatina.

La patente estadounidense número 5488962 presenta una goma de mascar compuesta por tiras de 3 g. Cada tira no contiene más de un 25 % del peso de goma base y entre 0,3 y 0,4 mg de nicotina dispersa en dicha goma.

La patente estadounidense número 6183775 presenta una pastilla de liberación controlada que contiene (a) entre un 50 y un 99 % de relleno soluble; (b) entre un 0,5 y un 30 % de agente filmógeno insoluble que se selecciona del grupo formado por poliacrilatos, etilcelulosas y mezclas de estos compuestos; (c) entre un 0,5 y un 30 % de un polímero hinchable que se selecciona de un grupo formado por goma xantana, goma guar, derivados de la celulosa y mezclas de estos compuestos; y (d) nicotina o una sal o derivado de la nicotina.

La patente estadounidense número 680734 presenta una pastilla de nicotina compuesta por nicotina, manitol, xilitol, saborizante de menta, glicirricinato de amonio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, aceite vegetal hidrogenado y estearato de magnesio.

La patente estadounidense número 6344222 presenta un compuesto de goma de mascar para una administración oral y sistémica del componente de nicotina. Dicho compuesto comprende a) un componente de nicotina; b) una matriz de goma base que incluye al menos un polímero hidrófilo y un polímero hidrofóbico; y c) un tampón.

US2004151771 presenta una pastilla saborizada que comprende una matriz húmeda de liberación continua de etilcelulosa y un saborizante seleccionado de aceites esenciales, componentes de aceites esenciales y mezclas de estas sustancias, en las cuales, en un ambiente acuoso, la matriz libera de manera gradual el saborizante durante un periodo de al menos 45 minutos. El ingrediente activo utilizado es la nicotina.

US2005034738 presenta un sucedáneo del tabaco para mascar que contiene material similar a las hojas sin tabaco, un producto químico alcalino y un compuesto nicotínico capaz de ser absorbido por vía oral. El compuesto nicotínico utilizado es la nicotina polacrilex.

US2005002993 presenta un producto dulce de liberación de al menos un principio farmacéutico activo (como agentes de sustitución nicotínica), que incluye una cubierta exterior y un núcleo compuesto por un material central que es o forma una sustancia líquida o gelatinosa en la cavidad bucal, y es capaz de liberar principios farmacéuticos activos en los tejidos infectados o irritados de la garganta.

US2005123502 presenta un compuesto de administración oral que contiene un activo nicotínico, un componente policarbófilo o una sal de este componente, y un componente de ácido algínico o una sal de este componente.

US20050053665 presenta un compuesto farmacéutico nicotínico que contiene nicotina y celulosa procedente de un organismo sin semillas. Dicho compuesto puede presentarse como goma de mascar, spray bucal, bolsitas bucales, pastillas o comprimidos.

US2007269492 presenta una forma farmacéutica recubierta para administración oral que libera nicotina de cualquier tipo a través de una rápida liberación intraoral de nicotina, compuesta por al menos un núcleo, nicotina de cualquier tipo y/o un agente imitador de la nicotina, una capa de revestimiento como mínimo y, opcionalmente, al menos un aditivo.

US2007269386 presenta una fórmula farmacéutica tamponada de administración oral compuesta por nicotina que se caracteriza por estar tamponada al menos con trometamol. La formulación puede ser en forma de spray bucal, cápsulas, goma de mascar, comprimidos masticables, comprimidos, comprimidos solubles y pastillas.

La publicación internacional número WO/2009/134947 presenta un compuesto de pastillas que contienen: a) un componente granulado principal que contiene: al menos un tampón alcalino; al menos un modificador de disolución; al menos un relleno; b) nicotina polacrilex; y c) al menos un tampón alcalino. El modificador de disolución se selecciona de un grupo formado por goma xantana, goma arábiga, carbómero, carboximetil celulosa, carragenano y celulosa.

US20100004294 presenta un compuesto de pastillas para lograr un inicio rápido de la acción de la nicotina tras la aplicación de la dosis sólida en la cavidad bucal del paciente, y contienen

3

una combinación de nicotina y celulosa, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptados.

Defectos y problemas asociados con los compuestos conocidos que contienen nicotina:

- Los productos que contienen nicotina en forma de chicles se asocian con diferentes problemas, tales como el problema de eliminación y, con frecuencia, mascar chicle se considera socialmente inaceptable.
- Además, gran parte de la nicotina permanece en el chicle debido a un mascado incompleto o gran parte se pierde al tragar, lo cual da lugar a una biodisponibilidad sistémica baja (de un 30 a un 40 %).
- Por otra parte, al mascar el chicle se rompe la cubierta del polímero, lo que produce una liberación excesiva de nicotina en la cavidad bucal y esto produce náuseas, mal sabor y sensación de ardor.
- Las pastillas que contienen nicotina también presentan desventajas, tales como el hecho de que la persona que utiliza dichas pastillas no se siente cómoda con tener que mantener un producto duro en la cavidad bucal durante períodos prolongados. Otra desventaja es que las pastillas se parten en trozos pequeños que pueden tragarse accidentalmente, lo que deriva en una transferencia excesiva de nicotina en el tracto gastrointestinal y esto causa náuseas y sensación de ardor.

Por tanto, lo ideal es desarrollar una nicotina de sabor agradable que contenga una fórmula sin gomas y que libere la nicotina durante un período prolongado y de forma controlada sin causar náuseas, mal sabor o sensación de ardor.

OBJETO DE LA INVENCION

Parte de los objetos no limitantes de la presente divulgación, que al menos un modo de realización del presente satisface, son los siguientes:

Un objeto de la presente divulgación es proporcionar una fórmula que pueda ser utilizada por fumadores como sustituto de los cigarrillos o productos similares, o como ayuda para dejar de fumar, o como sustituto de la nicotina en el tratamiento para dejar de fumar.

Otro objeto de la presente divulgación es proporcionar una fórmula diseñada para que el usuario mantenga en la boca y chupe para liberar el ingrediente activo en la cavidad bucal de la manera determinada por el usuario.

Otro objeto de la presente divulgación es proporcionar una fórmula que proporcione la máxima absorción bucal de la nicotina.

Otro objeto de la presente divulgación es proporcionar una fórmula que no esté asociada con síntomas como náuseas, hipo o sensación de ardor.

Otro objeto de la presente divulgación es proporcionar una fórmula de administración oral que libere el ingrediente activo durante un período prolongado de manera controlada.

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

De acuerdo con la presente invención se presenta una pastilla blanda que contiene:

- a. principio activo de nicotina en una cantidad de entre un 0,05 % y un 1 % de la masa de la pastilla;
- b. agente gelificante en una cantidad de entre un 5 % y un 40 % de la masa de la pastilla;
- c. plastificante en una cantidad de entre un 30 % y un 70 % de la masa de la pastilla;
- d. edulcorante en una cantidad de aproximadamente un 0,05 % a un 10 % de la masa de la pastilla;
- e. agente liberador en una cantidad de entre un 0,5 % y un 30 % de la masa de la pastilla;
- f. conservante en una cantidad de entre un 0,05 % y un 2 % de la masa de la pastilla;
- g. saborizante en una cantidad de entre un 0,01 % y un 5 % de la masa de la pastilla; y
- h. agua en una cantidad de entre un 5 % y un 20 % de la masa de la pastilla, que puede disolverse en la cavidad bucal en un periodo de entre 5 y 15 minutos en función del patrón de succión del usuario.

Normalmente, el principio activo de nicotina se selecciona de un grupo que consiste en nicotina polacrilex, extracto de planta de tabaco que contenga nicotina, derivados de la nicotina, aceite de nicotina, sales de nicotina, intercambiador de cationes de nicotina, complejos de inclusión de nicotina, nicotina unida a celulosa o microesferas de almidón, metabolitos nicotínicos y combinaciones de los anteriores.

Preferentemente, el principio activo de nicotina es nicotina polacrilex o extracto de planta de tabaco que contenga nicotina.

Generalmente, el agente gelificante se selecciona de un grupo que consiste en gelatina y carragenano.

Preferentemente, el agente gelificante es gelatina.

En general, la relación entre el agente gelificante y el plastificante se ubica en el rango de 1:2.7 hasta 1:3.

Habitualmente, el plastificante se selecciona de un grupo que consiste en glicerina y sorbitol.

Preferentemente, el plastificante es glicerina.

Generalmente, el agente liberador se selecciona de un grupo compuesto por lecitina, aceite y almidón.

Preferentemente, el agente liberador es lecitina.

Generalmente, el edulcorante es al menos uno seleccionado del grupo compuesto por stevia, aspartamo, sacarina, sucralosa, sacarosa, dextrosa y lactosa.

Normalmente, el conservante es al menos una sustancia seleccionada del grupo formado por metil p-hidroxibenzoato, propil p-hidroxibenzoato, metil p-hidroxibenzoato de sodio y propil p-hidroxibenzoato de sodio.

Generalmente, el agente saborizante se selecciona de un grupo que consiste en mentol, vainillina, hierbabuena, limón, menta, fresa, banana, piña, naranja y frambuesa.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se incluye también el proceso de elaboración de las pastillas blandas, el cual comprende los siguientes pasos:

- a. introducir la glicerina y el agua medidas con precisión en un reactor, seguidas de la incorporación de gelatina y lecitina para formar una primera mezcla;
- d. introducir el principio activo de nicotina en la mezcla y mezclar durante aproximadamente 30 a 45 minutos a 1.500 rpm para formar una segunda mezcla;
- c. incorporar cantidades adecuadas de edulcorante, saborizante, colorantes y conservantes en la segunda mezcla para obtener una masa;
- d. colocar la masa en un contenedor y después dejar enfriar y solidificar; e. transferir la masa solidificada a un fusor para obtener una masa fundida; y f. trasladar la masa fundida a través de un inyector hacia las cavidades premoldeadas, dejar enfriar y envasar en blísteres.

DESCRIPCIÓN DE LA DIVULGACIÓN

De acuerdo con la presente invención se presenta una pastilla blanda que contiene:

- a. principio activo de nicotina en una cantidad de entre un 0,05 % y un 1 % de la masa de la pastilla;
- b. agente gelificante en una cantidad de entre un 5 % y un 40 % de la masa de la pastilla;
- c. plastificante en una cantidad de entre un 30 % y un 70 % de la masa de la pastilla;
- d. edulcorante en una cantidad de aproximadamente un 0,05 % a un 10 % de la masa de la pastilla;
- e. agente liberador en una cantidad de entre un 0,5 % y un 30 % de la masa de la pastilla;
- f. conservante en una cantidad de entre un 0,05 % y un 2 % de la masa de la pastilla;
- g. saborizante en una cantidad de entre un 0,01 % y un 5 % de la masa de la pastilla; y
- h. agua en una cantidad de entre un 5 % y un 20 % de la masa de la pastilla, que puede disolverse en la cavidad bucal en un periodo de entre 5 y 15 minutos en función del patrón de succión del usuario.

Normalmente, el principio activo de nicotina se selecciona de un grupo que consiste en nicotina polacrilex, extracto de planta de tabaco que contenga nicotina, derivados de la nicotina, aceite de nicotina, sales de nicotina, intercambiador de cationes de nicotina, complejos de inclusión de nicotina, nicotina unida a celulosa o microesferas de almidón, metabolitos nicotínicos y combinaciones de los anteriores.

De acuerdo con la forma de realización preferida de la presente invención, el principio activo de nicotina es la nicotina polacrilex.

De acuerdo con la otra forma de realización preferida de la presente invención, el principio activo de nicotina es extracto de planta de tabaco con contenido de nicotina.

El agente gelificante utilizado para la preparación de las pastillas blandas de acuerdo con la presente invención se selecciona del grupo que consiste en gelatina y carragenano.

De acuerdo con la forma de realización preferida de la presente invención, la gelatina se utiliza como agente gelificante, ya que el gel obtenido de la gelatina es termo-reversible. Debido a esta propiedad termo-reversible, después del enfriamiento de la solución de gelatina la viscosidad aumenta progresivamente y pasa de sólido a gel. Por otro lado, si el gel se calienta, se disuelve y una vez más se convierte en solución.

Habitualmente, el plastificante se selecciona de un grupo que consiste en glicerina y sorbitol.

De acuerdo con la forma de realización preferida de la presente invención, el plastificante utilizado es la glicerina.

El parámetro fundamental en la preparación de las pastillas blandas de acuerdo con la presente invención es la proporción de agente gelificante y plastificante. Se demostró que cuando la proporción entre el agente gelificante y la glicerina se mantiene por debajo de 1:2,7, la mezcla formada se vuelve dura y se atasca en la boquilla al transferirse hacia las cavidades del molde para formar las pastillas. También se comprobó que, cuando la proporción entre el agente gelificante y la glicerina es superior a 1:3, la mezcla formada pierde viscosidad y origina la formación de pastillas de baja calidad.

Por consiguiente, la proporción entre el agente gelificante y la glicerina para la preparación de pastillas blandas con nicotina se mantiene en un rango de entre 1:2,7 y 1:3.

Generalmente, el agente liberador se selecciona de un grupo compuesto por lecitina, aceite y almidón.

De acuerdo con la forma de realización preferida de la presente invención, el agente liberador utilizado en la preparación de las pastillas blandas de nicotina es la lecitina. La lecitina utilizada en la preparación de pastillas blandas actúa como un agente liberador o lubricante que evita la fricción (o la adherencia) entre las paredes del molde y las pastillas. De esta forma, ayuda a extraer o sacar las pastillas con suavidad de las cavidades del molde y del envase final.

El edulcorante utilizado en la preparación de las pastillas de acuerdo con la presente invención es al menos uno seleccionado del grupo compuesto por stevia, aspartamo, sacarina, sucralosa, sacarosa, dextrosa y lactosa.

Normalmente, el conservante es al menos una sustancia seleccionada del grupo formado por metil p-hidroxibenzoato, propil p-hidroxibenzoato, metil p-hidroxibenzoato de sodio y propil p-hidroxibenzoato de sodio.

El agente saborizante utilizado en la preparación de pastillas de la presente invención se selecciona de un grupo que consiste en mentol, vainillina, hierbabuena, limón, menta, fresa, banana, piña, naranja y frambuesa.

10

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se incluye también el proceso de elaboración de las pastillas blandas, el cual comprende los siguientes pasos: El primer paso es introducir la glicerina y el agua medidas con precisión en un reactor. Entonces se añade la gelatina y la lecitina medidas con precisión para formar la primera mezcla.

A esta primera mezcla se le añade el principio activo de nicotina y la preparación resultante se mezcla durante un tiempo de entre 30 y 45 minutos aproximadamente a 1.500 rpm para formar una segunda mezcla.

En el siguiente paso, se incorporan las cantidades adecuadas de edulcorante, saborizante, colorantes y conservantes en la segunda mezcla para obtener una masa. Entonces, la masa obtenida se coloca en un contenedor y después se deja enfriar y solidificar. La masa solidificada se transfiere a un fusor para obtener una masa fundida.

Finalmente, la masa fundida se traslada a través de un inyector hacia las cavidades premoldeadas, se deja enfriar y se envasa en blísteres.

Los siguientes ejemplos ilustran esta invención, pero no pretenden limitar su alcance.

Ejemplo 1

De acuerdo con la presente invención, se preparó una pastilla con la siguiente composición.

Cada pastilla (1.500 mg) contiene:

Nicotina de nicotina polacrilex (1 mg = 5 mg)	: 5 mg
Gelatina (poder gelificante 250)	: 299 mg
Glicerina	: 971,7 mg
Agua	: 170 mg
Lecitina	: 37,3 mg
Saborizante	: 3,8 mg
Sucralosa	: 1,4 mg
Colorante	: 4 mg
Metil p-hidroxibenzoato	: 2,4 mg
Propil p-hidroxibenzoato	: 1,2 mg

Ejemplo 2

Cada pastilla (1.500 mg) contiene:

Nicotina de nicotina polacrilex (1 mg = 5 mg)	: 5 mg
Gelatina (poder gelificante 170)	: 315 mg

~~11~~

Glicerina	: 950 mg
Agua	: 188 mg
Lecitina	: 30,3 mg
Saborizante	: 2,8 mg
Sucralosa	: 2 mg
Colorante	: 4 mg
Metil p-hidroxibenzoato	: 2,4 mg
Propil p-hidroxibenzoato	: 1,2 mg

Ejemplo 3

Cada pastilla (1.500 mg) contiene:

Nicotina de nicotina polacrilex (1 mg = 5 mg)	: 5 mg
Gelatina (poder gelificante 100)	: 343 mg
Glicerina	: 970 mg
Agua	: 150 mg
Lecitina	: 25,6 mg
Metil p-hidroxibenzoato	: 2,4 mg
Propil p-hidroxibenzoato	: 1,2 mg
Hierbabuena	: 1,5 mg
Mentol	: 1,3 mg
Sucralosa	: 1,5 mg
Colorante	: 4 mg

Ejemplo 4

Cada pastilla (1.500 mg) contiene:

Nicotina polacrilex	: 10 mg (Nicotina activa: 2 mg)
Gelatina (poder gelificante 170)	: 316 mg
Glicerina	: 950 mg
Agua	: 176 mg
Lecitina	: 30,4 mg
Sabor	: 6 mg
Sucralosa	: 4 mg
Colorante	: 4 mg
Metil parabeno	: 2,4 mg
Propil parabeno	: 1,2 mg
Total	: 1500 mg

Ejemplo 5

Cada pastilla (1.500 mg) contiene:

Nicotina polacrilex	: 20 mg (Nicotina activa: 4 mg)
Gelatina (poder gelificante 170)	: 317 mg
Glicerina	: 950 mg
Agua	: 165 mg
Lecitina	: 25,4 mg
Sabor	: 9 mg
Sucralosa	: 6 mg
Colorante	: 4 mg
Metil parabeno	: 2,4 mg
Propil parabeno	: 1,2 mg
Total	:1500 mg

[La nicotina polacrilex contiene un 20 % de nicotina; 1 mg de nicotina polacrilex = 0,2 mg de nicotina]

Pruebas:

Datos de estabilidad AI:

I] Temperatura: 25 °C ±2 °C; Humedad relativa: 60±5 %

Tabla número 1

Intervalo de tiempo [mes]	Peso promedio (± 7,5 %) (en mg)	Uniformidad de peso (± 7,5 %)	Análisis / uniformidad de contenido [90 % al 115 % de lo establecido en la etiqueta]
0	1509.22	Cumple	110.43 %
3	1500.87	Cumple	108.72 %
6	1503.42	Cumple	106.98 %
9	1500.51	Cumple	104.23 %
12	1501.92	Cumple	102.49 %
18	1502.51	Cumple	101.31 %
24	1506.92	Cumple	99.56 %



II] Temperatura: 30 °C ±2 °C; Humedad relativa: 65±5 %

Tabla número 2

Intervalo de tiempo [mes]	Peso promedio (± 7,5 %) (en mg)	Uniformidad de peso (± 7,5 %)	Análisis / uniformidad de contenido [90 % al 115 % de lo establecido en la etiqueta]
0	1509.22	Cumple	110.43 %
3	1509.55	Cumple	107.67 %
6	1501.97	Cumple	105.12 %
9	1509.60	Cumple	103.89 %
12	1506.87	Cumple	100.32 %

III] Temperatura: 40 °C ±2 °C; Humedad relativa: 75±5 %

Tabla número 3

Intervalo de tiempo [mes]	Peso promedio (± 7,5 %) (en mg)	Uniformidad de peso (± 7,5 %)	Análisis / uniformidad de contenido [90 % al 115 % de lo establecido en la etiqueta]
0	1509.22	Cumple	110.43 %
3	1508.34	Cumple	106.21 %
6	1505.43	Cumple	103.68 %

Con los datos de estabilidad anteriores se ha demostrado que el producto de esta invención es estable.

B] Estudio de disolución [definido por el usuario]:

Se le pidió a cada uno de los diez sujetos que chuparan las pastilla de la presente invención. El tiempo necesario para que la pastilla se disolviera totalmente en la boca fue registrado por cada uno de los sujetos.

Los resultados se incluyen en la tabla número 4

Tabla número 4

Sujeto	Tiempo de disolución [min]
1	8
2	12
3	10
4	5
5	10
6	9
7	15
8	9
9	10
10	13

Con los resultados (se muestran en la tabla número 4) se ha comprobado que el tiempo necesario para disolver la pastilla de la presente invención es de entre 5 y 15 minutos, en función de la velocidad individual de succión de la pastilla. El promedio de tiempo de disolución fue de diez minutos.

C| Determinación de la apetencia por la nicotina:

La apetencia por la nicotina se considera el factor más grave y continuado que impide que una persona consiga dejar de fumar. A la larga, la participación activa del fumador junto con la autoevaluación oportuna de la apetencia es fundamental para la eficacia del tratamiento para dejar de fumar.

La apetencia por la nicotina depende de los patrones diarios de estrés, el sueño, los hábitos alimenticios, el peso corporal, los niveles anteriores de consumo de tabaco, etc. De esta forma, el deseo o la necesidad de pastillas (comparable al deseo de fumar cigarrillos) normalmente variará durante un mismo día, de un día a otro y también en función del paciente.

Existen numerosos métodos para evaluar la apetencia por la nicotina, entre los que se incluyen, entre otros, el test de apetencia por la nicotina especificado en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, tercera edición revisada (DSM-III-R) (consulte (1991) J. Am. Med. Assoc. 266:3133); la subescala de apetencia de Shiffman-Jarvik (consulte O'Connell y Martin (1987) J. Consult. Clin. Psychol. 55:367-371 y Steur y Wewers (1989) ONF 16:193-198, que también describen un test análogo visual paralelo); West y col. (1984) Br. J. Addiction 79:215-219; y Hughes y col. (1984) Psychopharmacology 83:82-87, cada uno de los cuales se incorpora expresamente en este documento por referencia.

Como se describe en la J. Am. Med. Assoc. 266:3133, en la página 3135, los síntomas de abstinencia de nicotina, especificados en el DSM-III-R, se puntúan en función de los siguientes síntomas: apetencia por la nicotina, irritabilidad, frustración, enfado, ansiedad, falta de concentración e inquietud. El nivel de gravedad de cada síntoma se puntúa como (0) nada, (1), leve, (2) medio, (3) moderado o (4) grave. Se calcula la puntuación media de los síntomas de abstinencia para cada paciente como el promedio de la puntuaciones de los síntomas individuales.

En el contexto de la presente invención, la escala de apetencia por la nicotina especificada en el DSM-III-R se ha utilizado para evaluar la apetencia de los sujetos.

De acuerdo con esta escala, el sujeto debe puntuar su apetencia por la nicotina, así como su nivel de irritabilidad, frustración, enfado, ansiedad, falta de concentración e inquietud. La gravedad de cada síntoma se puntúa en una escala de 0 a 4 donde el 0 es nulo, 1 leve, 2 medio, 3 moderado y 4 grave. Se calcula la puntuación media de los síntomas de abstinencia para cada paciente como el promedio de todas las puntuaciones de los síntomas.

C] I: Se llevó a cabo una prueba aleatoria de doble ciego controlada por placebo de la pastilla blanda de gelatina con nicotina preparada de acuerdo con la presente invención en 20 sujetos que eran adictos a los cigarrillos.

Grupo A: 10 sujetos que recibieron la pastilla blanda de gelatina con nicotina [pastilla que contiene 2 mg de nicotina] y grupo B: 10 sujetos que recibieron placebo.

Tabla: 5

Resultados de los síntomas de abstinencia en los participantes del grupo A

Síntomas de abstinencia	Participante / voluntario									
	1 (Edad: 42, Sexo: M)	2 (Edad: 61, Sexo: M)	3 (Edad: 37, Sexo: M)	4 (Edad: 26, Sexo: M)	5 (Edad: 31, Sexo: M)	6 (Edad: 48, Sexo: M)	7 (Edad: 29, Sexo: F)	8 (Edad: 23, Sexo: F)	9 (Edad: 43, Sexo: M)	10 (Edad: 52, Sexo: M)
Apetencia	2	2	0	1	3	2	1	2	1	1
Irritabilidad	0	1	2	1	2	1	2	3	2	2
Frustración	3	2	2	0	1	2	2	4	2	1
Enfado	0	3	1	3	1	2	1	1	2	2
Ansiedad	1	0	1	2	1	3	0	1	0	2
Falta de concentración	1	1	0	1	2	0	2	0	1	1
Inquietud	4	1	3	2	1	2	3	2	3	3
Promedio	1.57	1.43	1.29	1.43	1.57	1.71	1.57	1.86	1.57	1.71

Puntuación de los síntomas de abstinencia del grupo: 1.57

(Media aritmética de los promedios de los síntomas de abstinencia individuales)

Tabla: 6

Resultados de los síntomas de abstinencia en los participantes del grupo B

Síntomas de abstinencia	Participante / voluntario									
	1 (Edad: 25, Sexo: M)	2 (Edad: 39, Sexo: F)	3 (Edad: 57, Sexo: M)	4 (Edad: 24, Sexo: M)	5 (Edad: 64, Sexo: M)	6 (Edad: 28, Sexo: M)	7 (Edad: 34, Sexo: F)	8 (Edad: 42, Sexo: M)	9 (Edad: 36, Sexo: M)	10 (Edad: 29, Sexo: M)
Apetencia	4	3	4	4	3	4	4	3	3	4
Irritabilidad	4	4	3	4	4	4	3	4	3	4
Frustración	3	4	3	4	3	4	2	4	4	3
Enfado	4	3	4	4	4	3	4	3	2	4
Ansiedad	3	2	4	3	4	4	3	4	4	3
Falta de concentración	2	4	3	4	4	3	4	4	4	4
Inquietud	4	3	4	4	3	4	4	3	4	3
Promedio	3.43	3.29	3.57	3.86	3.57	3.71	3.43	3.57	3.43	3.57

Puntuación de los síntomas de abstinencia del grupo: 3.54

(Media aritmética de los promedios de los síntomas de abstinencia individuales)

A partir de las observaciones que se muestran en la tabla número 5 y 6, se determinó que el grupo tratado con placebo registró síntomas de abstinencia significativamente más graves que los sujetos tratados con nicotina.

C] II: Se llevó a cabo otra prueba aleatoria de doble ciego controlada por placebo de la pastilla blanda de gelatina con nicotina preparada de acuerdo con la presente invención en 20 sujetos que eran adictos al tabaco de mascar.

Grupo A: 10 sujetos que recibieron la pastilla blanda de gelatina con nicotina [pastilla que contiene 4 mg de nicotina]

Grupo B: 10 sujetos que recibieron placebo

Tabla: 7

Resultados de los síntomas de abstinencia en los participantes del grupo A

Síntomas de abstinencia	Participante / voluntario									
	1 (Edad: 57, Sexo: M)	2 (Edad: 29, Sexo: M)	3 (Edad: 31, Sexo: M)	4 (Edad: 22, Sexo: M)	5 (Edad: 41, Sexo: M)	6 (Edad: 62, Sexo: M)	7 (Edad: 45, Sexo: M)	8 (Edad: 47, Sexo: M)	9 (Edad: 36, Sexo: M)	10 (Edad: 54, Sexo: M)
Apetencia	2	0	1	1	0	3	1	2	0	1
Irritabilidad	1	2	1	0	3	1	2	0	2	3
Frustración	1	3	2	3	1	2	3	1	1	2
Enfado	3	1	2	2	1	1	1	2	3	2
Ansiedad	1	2	1	2	1	0	1	1	1	1
Falta de concentración	2	1	2	1	3	2	3	2	2	2
Inquietud	1	3	2	3	2	2	1	2	2	1
Promedio	1.57	1.71	1.57	1.71	1.57	1.57	1.71	1.42	1.57	1.71

Puntuación de los síntomas de abstinencia del grupo: **1.61**
(Media aritmética de los promedios de los síntomas de abstinencia individuales)

Tabla: 8
Resultados de los síntomas de abstinencia en los participantes del grupo B

Síntomas de abstinencia	Participante / voluntario									
	1 (Edad: 46, Sexo: M)	2 (Edad: 33, Sexo: M)	3 (Edad: 28, Sexo: M)	4 (Edad: 37, Sexo: M)	5 (Edad: 42, Sexo: M)	6 (Edad: 54, Sexo: M)	7 (Edad: 50, Sexo: M)	8 (Edad: 38, Sexo: M)	9 (Edad: 56, Sexo: M)	10 (Edad: 32, Sexo: M)
Apetencia	4	4	3	4	4	4	4	3	4	4
Irritabilidad	3	2	4	4	3	3	3	4	4	4
Frustración	4	4	4	4	4	2	4	4	3	3
Enfado	4	3	3	2	4	4	4	4	2	4
Ansiedad	2	4	4	4	3	4	2	4	4	3
Falta de concentración	4	4	4	3	3	4	4	3	4	4
Inquietud	4	3	4	4	4	3	4	4	4	4
Promedio	3.57	3.43	3.71	3.57	3.57	3.43	3.57	3.71	3.57	3.71

Puntuación de los síntomas de abstinencia del grupo: **3.58**
(Media aritmética de los promedios de los síntomas de abstinencia individuales)

A partir de las observaciones que se muestran en la tabla número 7 y 8, se determinó que el grupo tratado con placebo registró síntomas de abstinencia significativamente más graves que los sujetos tratados con nicotina.

D| Estudio de conformidad y tolerancia generales:

D] I: Se llevó a cabo un estudio independiente para comparar el efecto de las pastillas de nicotina existentes y el de las pastillas de la presente invención en cuanto a parámetros específicos relacionados con la tolerancia y conformidad generales.

El estudio se realizó en 10 sujetos (adictos a fumar cigarrillos) que fueron divididos en 2 grupos de 5 miembros cada uno.

Grupo I: A 5 sujetos les administraron las pastillas de la presente invención [pastillas que contienen 2 mg de nicotina] mientras que a los sujetos del grupo II les proporcionaron otras pastillas de nicotina.

Las observaciones se muestran en las tablas 9 y 10 a continuación:

Tabla 9: Grupo I:

Sujetos Parámetro	Sujeto 1	Sujeto 2	Sujeto 3	Sujeto 4	Sujeto 5
Náuseas	-	-	-	-	-
Dolor de cabeza	-	-	-	-	-
Hipo	+	-	-	-	-
Sensación de ardor	-	-	-	-	-
Palatabilidad	+++++	+++	++++	++++	++++

[En una escala del 1 al 5, +: presencia y -: ausencia]

Tabla 10: Grupo II

Sujetos Parámetro	Sujeto 1	Sujeto 2	Sujeto 3	Sujeto 4	Sujeto 5
Náuseas	++	++	+++	++++	+
Dolor de cabeza	+	++	+	+	+
Hipo	-	+	++	-	++
Sensación de ardor	+	++	+	+++	+
Palatabilidad	- - -	- -	+	- - -	- - - -

Con respecto al grupo I, a partir de las observaciones recogidas en la tabla 9 se comprobó que los sujetos registraban una mejor sensación bucal (palatabilidad), debido a que las pastillas de la presente invención, a diferencia de las otras cápsulas, eran suaves y flexibles, y no presentaban bordes duros. Además, las pastillas eran blandas y no causaban ninguna irritación local en la mucosa bucal. Por otra parte, ninguno de los sujetos registró náuseas, dolores de cabeza o sensación de ardor, que son los síntomas observados con frecuencia en las cápsulas de nicotina debido a su ruptura abrupta en la cavidad bucal, lo cual provoca un marcado aumento repentino de los niveles de nicotina. En cuanto al resto de parámetros, como el hipo, solo uno de los pacientes registró hipo leve.

Con respecto al grupo II, todos los pacientes a excepción de uno manifestaron su disconformidad con la dureza y los bordes de las pastillas. Además, todos los sujetos registraron sensación de ardor. Cada uno de ellos informó náuseas y dolor de cabeza puntuados como graves o moderados. Por otra parte, tres de los sujetos registraron también hipo de gravedad moderada.

D] II: Se llevó a cabo otro estudio independiente para comparar el efecto de las pastillas de nicotina existentes y el de las pastillas de la presente invención en cuanto a parámetros específicos relacionados con la tolerancia y conformidad generales.

El estudio se realizó en 10 sujetos (adictos al tabaco de mascar) que fueron divididos en 2 grupos de 5 miembros cada uno.

Grupo I: A 5 sujetos les administraron las pastillas de la presente invención [pastillas que contienen 4 mg de nicotina] mientras que a los sujetos del grupo II les proporcionaron otras pastillas de nicotina.

Las observaciones se muestran en las tablas 11 y 12 a continuación:

Tabla 11: Grupo I:

Sujetos Parámetro	Sujeto 1	Sujeto 2	Sujeto 3	Sujeto 4	Sujeto 5
Náuseas	-	-	+	-	+
Dolor de cabeza	-	-	-	-	-
Hipo	-	-	+	-	-
Sensación de ardor	-	-	-	-	-

Palatabilidad	+++	++++	+++	+++++	++++
---------------	-----	------	-----	-------	------

[En una escala del 1 al 5, +: presencia y -: ausencia]

Tabla 12: Grupo II

Sujetos	Sujeto 1	Sujeto 2	Sujeto 3	Sujeto 4	Sujeto 5
Parámetro					
Náuseas	++++	+++	+++	++	++
Dolor de cabeza	++	+	++	+	+
Hipo	+	+	++	+	++
Sensación de ardor	++	+++	++	+++	+
Palatabilidad	---	--	-	---	----

Con respecto al grupo I, a partir de las observaciones recogidas en la tabla 11 se comprobó que 2 de los cinco sujetos registraron náuseas de poca importancia. Además, todos los sujetos registraron una mejor sensación bucal (palatabilidad). Por otra parte, ninguno de los sujetos registró dolor de cabeza o sensación de ardor, mientras que solo uno de ellos registró hipo de poca importancia.

Con respecto al grupo II, todos los pacientes manifestaron disconformidad con la dureza y los bordes de las pastillas. Además, todos los sujetos informaron hipo, sensación de ardor y náuseas de nivel moderado o grave.

Se demostró que las pastillas de la presente invención ofrecían una tolerancia (en lo que a los síntomas se refiere) y compatibilidad mejoradas en comparación con las otras pastillas del mercado. Por lo tanto, el producto de la presente invención mejora la conformidad del paciente.

El] Estudio sobre tratamiento para dejar de fumar:

Se realizó un estudio en 20 sujetos adictos a fumar cigarrillos y/o a mascar tabaco. Tras las entrevistas iniciales para recopilar los datos de los pacientes, se decidió la dosis y la frecuencia de la administración de las pastillas en función del promedio de cigarrillos que fumaba cada uno de los sujetos. En consecuencia, la siguiente tabla muestra los grupos en los que se dividieron los sujetos y las dosis y frecuencias correspondientes que se administraron a cada uno de los grupos.

A los sujetos con antecedentes de consumo obsesivo de tabaco de mascar, les administraron pastillas con un alto contenido de nicotina.

Tabla 13

	Descripción del grupo	Dosis	Frecuencia
Grupo 1	Sujetos que fuman un promedio de 10 cigarrillos al día	1 mg	10 al día
Grupo 2	Sujetos que fuman un promedio de 20 cigarrillos al día	2 mg	10 al día
Grupo 3	Sujetos que fuman más de 20 cigarrillos al día en promedio	4 mg	10 al día
Grupo 4	Sujetos adictos al tabaco de mascar	4 mg	10 al día

Casi todos los sujetos tenían antecedentes de más de 2 años de adicción a los cigarrillos o al tabaco de mascar. En vista de ello, los sujetos fueron observados durante un periodo de 3 meses.

Durante este periodo, hubo 2 fases. En la primera fase, los sujetos debían sustituir los cigarrillos o el tabaco de mascar por el consumo de pastillas; en la segunda fase (es decir, una vez que el sujeto pasa a consumir pastillas sin necesidad de fumar), los sujetos debían reducir la frecuencia del consumo de pastillas para alcanzar el objetivo final de dejarlas por completo. La duración de la primera y de la segunda fase varió de un sujeto a otro, según la respuesta de cada sujeto.

En este contexto, se dice que un sujeto ha conseguido dejar de fumar totalmente cuando ya no fuma ni consume nicotina a través de otros medios, incluidas las pastillas de la presente invención.

Grupo 1:

Todos los sujetos completaron el estudio. Todos los sujetos dejaron de fumar completamente tras participar en el estudio durante un periodo de entre 1 y 3 semanas. A medida que el estudio avanzaba, la frecuencia de las dosis iniciales disminuyó gradualmente en consonancia con la apetencia de cada uno de los sujetos.

Grupo 2:

Uno de los sujetos abandonó de forma abrupta el estudio el 4º día tras el inicio del estudio. Desde la primera semana del periodo del estudio, los sujetos fueron constantemente animados a sustituir el tabaco por el consumo de pastillas. (Primera fase).

De los 4 sujetos restantes, 3 consiguieron dejar de fumar completamente tras participar durante un periodo de entre 3 y 5 semanas, mientras que el último de los sujetos continuó

consumiendo pastillas sin fumar (fase 2) hasta la última semana del periodo de estudio. No obstante, la frecuencia del consumo de pastillas al final del periodo del estudio era de solo 2 pastillas al día.

Grupo 3:

Uno de los cinco sujetos consiguió dejar de fumar en la 4^a semana del periodo del estudio. Otro sujeto consiguió dejar de fumar al mismo tiempo; no obstante, continuó consumiendo pastillas con una frecuencia de 2 pastillas al día hasta el final del periodo del estudio (fase 2). Otro sujeto también consiguió dejar de fumar durante el periodo del estudio, pero la frecuencia del consumo de pastillas era de 8 pastillas al día en el momento de finalización del periodo del estudio. De los 2 sujetos restantes, uno de ellos informó que su consumo de cigarrillos durante el periodo del estudio se redujo a 6, pero continuaba consumiendo pastillas con una frecuencia de dos pastillas diarias (fase 1).

Grupo 4:

Uno de los cinco sujetos consiguió dejar de fumar completamente al final de las ocho semanas del periodo del estudio.

Durante la fase 1, 2 de los 5 sujetos pasaron por completo a la fase 2 (solo pastillas). La frecuencia de los 2 sujetos que pasaron a la fase 2 era de 10 pastillas (2 mg) diarias en el momento de la finalización del periodo del estudio.

Los dos sujetos que no consiguieron pasar a la fase 2 del estudio registraron una reducción en la frecuencia del consumo de tabaco de mascar, hasta consumir solo 2 veces al día junto con un consumo de 2 pastillas (2 mg) diarias.

Si bien hemos hecho especial hincapié en los ingredientes de la fórmula preferida en el presente documento, sería útil que se añadieran otros ingredientes adicionales y que se realizaran los cambios correspondientes en la fórmula preferida, sin alejarse de los principios de la invención. Estos y otros cambios en la fórmula preferida para la invención serán evidentes para los entendidos en el ámbito de la presente divulgación, por lo que es necesario comprender correctamente que la descripción anterior debe considerarse meramente ilustrativa de la invención y no como una limitación.

REIVINDICACIONES

1. Una pastilla blanda que contiene:
 - a. principio activo de nicotina en una cantidad de 0,05% a 1% de la masa de la pastilla;
 - b. gelatina en una cantidad de 15% a 25% de la masa de la pastilla;
 - c. glicerina en una cantidad de 60% a 70% de la masa de la pastilla;
 - d. edulcorante en una cantidad de 0,05% a 10% de la masa de la pastilla;
 - e. lecitina en una cantidad de 1% a 4% de la masa de la pastilla;
 - f. conservante en una cantidad de 0,1% a 0,5% de la masa de la pastilla;
 - g. saborizante en una cantidad de 0,05% a 1% de la masa de la pastilla; y
 - h. agua en una cantidad de 5 % a 15% de la masa de la pastilla,en donde una proporción de gelatina a glicerina está en el rango de 1:2.7 a 1:3.
2. La pastilla según lo establecido en la reivindicación 1, en la que el principio activo de nicotina es la nicotina polacrilix o el extracto de planta de tabaco que contiene nicotina.
3. La pastilla según lo establecido en la reivindicación 1, caracterizada en que dicha pastilla es capaz de disolverse en la cavidad bucal en un período entre 5 y 15 minutos, en función del patrón de succión del usuario.
4. La pastilla según lo establecido en la reivindicación 1, en la que el edulcorante es al menos una sustancia seleccionada del grupo compuesto por stevia, aspartamo, sacarina, sucralosa, sacarosa, dextrosa y lactosa.
5. La pastilla según lo establecido en la reivindicación 1, en la que el conservante es al menos una sustancia seleccionada del grupo formado por metil p-hidroxibenzoato, propil p-hidroxibenzoato, metil p-hidroxibenzoato de sodio y propil p-hidroxibenzoato de sodio.
6. La pastilla según lo establecido en la reivindicación 1, en la que el agente saborizante se selecciona de un grupo que consiste en mentol, vainillina, hierbabuena, limón, menta, fresa, banana, piña, naranja y frambuesa.
7. Un proceso para la preparación de pastillas blandas, que comprende los siguientes pasos:

- a. introducir glicerina y agua medidas de manera precisa en un reactor, seguidas de la incorporación de gelatina y lecitina para formar una primera mezcla; en donde la proporción de gelatina a glicerina está en el rango de 1:2.7 a 1:3;
- b. introducir el principio activo de nicotina seleccionado del grupo que consiste de nicotina polacrilex y extracto de planta de tabaco que contenga nicotina, a la mezcla y mezclar durante un periodo de 30 a 45 minutos a 1.500 rpm para formar una segunda mezcla;
- c. incorporar cantidades adecuadas de edulcorante, saborizante, colorantes y conservantes en la segunda mezcla para obtener una masa;
- d. colocar la masa en un contenedor y dejar enfriar y solidificar;
- e. transferir la masa solidificada a un fusor para obtener una masa fundida; y
- f. trasladar la masa fundida a través de un inyector hacia las cavidades premoldeadas, dejar enfriar y envasar en blísteres.

Resumen

Se describe una pastilla blanda para el tratamiento de sustitución de la nicotina. La pastilla está compuesta por aproximadamente un 0,05 % a un 1 % de principio activo de nicotina; entre un 5 % y un 40 % de agente gelificante; entre un 30 % y un 70 % de plastificante; entre un 0,05 % y un 10 % de edulcorante; entre un 0,5 % y un 30 % de agente liberador; entre un 0,05 % y un 2 % de conservante; entre un 0,01 % y un 5 % de saborizante; y entre un 5 % y un 20 % de agua.

REIVINDICACIONES

1. Una pastilla blanda que contiene:

- a) principio activo de nicotina en una cantidad de ~~entre un 0,05-% a y un 1-%~~ de la masa de la pastilla ~~aproximadamente~~;
- b) ~~gelatina~~ principio gelificante en una cantidad de ~~entre un 15-% a y un 40-25%~~ de la masa de la pastilla;
- c) ~~glicerina~~ plastificante en una cantidad de ~~entre un 360-% a y un 70-%~~ de la masa de la pastilla;
- d) edulcorante en una cantidad de ~~entre un 0,05-% a y un 10-%~~ de la masa de la pastilla;
- e) ~~lecitina~~ agente liberador en una cantidad de ~~entre un 10.5-% a y un 30-4%~~ de la masa de la pastilla;
- f) conservante en una cantidad de ~~entre un 0,105-% a y un 20.5%~~ de la masa de la pastilla ~~aproximadamente~~;
- g) saborizante en una cantidad de ~~entre un 0,051-% a y un 5.1%~~ de la masa de la pastilla; y
- h) agua en una cantidad de ~~entre un 5 % a y un 20-15%~~ de la masa de la pastilla.

~~dicha pastilla es capaz de disolverse en la cavidad bucal en un periodo de entre 5 y 15 minutos, en función del patrón de succión del usuario; en donde y una proporción de agente gelatinificante a glicerina plastificante de está en el rango de aproximadamente 1:2.7 a aproximadamente 1:3.~~

~~Pastilla según lo establecido en la reivindicación 1, en la que el principio activo de nicotina se selecciona de un grupo que consiste en nicotina polacrilex, extracto de planta de tabaco que contenga nicotina, aceite de nicotina, sales de nicotina, intercambiador de cationes de nicotina, complejo de inclusión de nicotina, nicotina unida a celulosa o microesferas de almidón, y una combinaciones de los anteriores.~~

2. La pPastilla según lo establecido en la ~~disposición~~ reivindicación 1, en la que el principio activo de nicotina es la nicotina polacrilex o el extracto de planta de tabaco que contiene nicotina.

3. La pastilla según lo establecido en la reivindicación 1, caracterizada en que dicha pastilla es capaz de disolverse en la cavidad bucal en un periodo entre 5 y 15 minutos, en función del patrón de succión del usuario.

~~Pastilla según lo establecido en la reivindicación 1, en la que el agente gelificante se selecciona de un grupo que consiste en gelatina, carragenano y una mezcla de estos.~~

~~Pastilla según lo establecido en la reivindicación 1, en la que el plastificante se selecciona de un grupo que consiste en glicerina, sorbitol y una mezcla de estos.~~

~~Pastilla según lo establecido en la reivindicación 1, en la que el agente liberador se selecciona de un grupo que consiste en lecitina, aceite y almidón.~~

4. La pPastilla según lo establecido en la reivindicación 1, en la que el edulcorante es al menos una sustancia seleccionada del grupo compuesto por stevia, aspartamo, sacarina, sucralosa, sacarosa, dextrosa y lactosa.
5. La pPastilla según lo establecido en la reivindicación 1, en la que el conservante es al menos una sustancia seleccionada del grupo formado por metil p-hidroxibenzoato, propil p-hidroxibenzoato, metil p-hidroxibenzoato de sodio y propil p-hidroxibenzoato de sodio.
6. La pPastilla según lo establecido en la reivindicación 1, en la que el agente saborizante se selecciona de un grupo que consiste en mentol, vainillina, hierbabuena, limón, menta, fresa, banana, piña, naranja y frambuesa.
7. Un proceso para la preparación de pastillas blandas, que comprende los siguientes pasos:
 - a. introducir glicerina ~~el agente plastificante seleccionado del grupo que consiste de glicerina, sorbitol y combinaciones del mismo y el agua medidas de manera precisa en un reactor, seguidas de la incorporación de un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste de gelatina, carragenano y una mezcla de estos y un agente liberador seleccionado de un grupo que consiste en lecitina, aceite y almidón~~ para formar una primera mezcla; en donde la proporción de gelatina ~~agente gelificante~~ a glicerina ~~plastificante~~ está en el rango de aproximadamente 1:2.7 a aproximadamente 1:3;
 - b. introducir el principio activo de nicotina seleccionado del grupo ~~que 2.~~ consiste de ~~en~~ nicotina polacrilex y, extracto de planta de tabaco que contenga nicotina, ~~aceite de nicotina, sales de nicotina, intercambiador de cationes de nicotina, complejo de inclusión de nicotina, nicotina unida a celulosa o microesferas de almidón, y una combinaciones de los anteriores en~~ la mezcla y mezclar durante un periodo de ~~entre 30 a y~~ 45 minutos aproximadamente a 1.500 rpm para formar una segunda mezcla;

- c. incorporar cantidades adecuadas de edulcorante, saborizante, colorantes y conservantes en la segunda mezcla para obtener una masa;
- d. -colocar la masa en un contenedor y dejar enfriar y solidificar;
- e. transferir la masa solidificada a un fusor para obtener una masa fundida; y
- f. trasladar la masa fundida a través de un inyector hacia las cavidades premoldeadas, dejar enfriar y envasar en blísteres.

(12) **United States Patent**
Thakkar

(10) **Patent No.:** **US 8,470,366 B2**
(45) **Date of Patent:** **Jun. 25, 2013**

(54) **NICOTINE CONTAINING SOFT GELATIN PASTILLES**

(76) Inventor: **Jatin Thakkar**, Maharashtra (IN)
(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 197 days.

(21) Appl. No.: **13/029,163**

(22) Filed: **Feb. 17, 2011**

(65) **Prior Publication Data**
US 2011/0200670 A1 Aug. 18, 2011

(30) **Foreign Application Priority Data**
Feb. 18, 2010 (IN) 452/MUM/2010

(51) **Int. Cl.**
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 36/81 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**
USPC **424/465**; 424/751; 424/78.15; 514/343; 514/57; 514/60

(58) **Field of Classification Search**
USPC 424/465, 751, 78.15, 78, 15; 514/343, 514/57, 60
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,967,773	A	11/1990	Shaw	
5,488,962	A	2/1996	Perfetti	
6,110,495	A *	8/2000	Dam	424/464
6,183,775	B1	2/2001	Ventouras	
6,280,761	B1	8/2001	Santus	
6,344,222	B1	2/2002	Chenikuri et al.	
2004/0151771	A1	8/2004	Gin	
2005/0002993	A1	1/2005	Goggin et al.	
2005/0034738	A1	2/2005	Whalen	
2005/0053665	A1	3/2005	Ek et al.	
2005/0123502	A1	6/2005	Chan et al.	
2007/0122456	A1 *	5/2007	Lindberg	424/439
2007/0202069	A1 *	8/2007	Tamareselvy et al.	424/70.12
2007/0269386	A1	11/2007	Steen et al.	
2007/0269492	A1	11/2007	Steen et al.	
2010/0004294	A1	1/2010	Axelsson et al.	

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

GB	2230439	A	10/1990
GB	2299756	A	10/1996
WO	2009134947	A1	11/2009

* cited by examiner

Primary Examiner — Blessing Fubara
(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Mayback & Hoffman, P.A.; Gregory L. Mayback

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to soft pastilles for nicotine replacement therapy, said pastille comprises about 0.05% to about 1% of nicotine active; about 5% to about 40% of gelling agent; about 30% to about 70% of plasticizer; about 0.05% to about 10% of sweetener; 0.5% to about 30% of releasing agent; about 0.05% to about 2% of preservative; about 0.01% to 5% of flavoring agent; and about 5% to about 20% of water.

13 Claims, No Drawings

NICOTINE CONTAINING SOFT GELATIN
PASTILLES

CROSS-REFERENCE TO RELATED
APPLICATIONS

This application claims the priority, under 35 U.S.C. §119, of Indian patent application No. 452/MUM/2010, filed Feb. 18, 2010; the prior application is herewith incorporated by reference in its entirety.

STATEMENT REGARDING FEDERALLY
SPONSORED RESEARCH OR DEVELOPMENT

Not applicable.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to pastilles.
Particularly, the present invention relates to soft pastilles for nicotine replacement therapy.

BACKGROUND OF THE INVENTION

In the context of the present invention a soft pastille means a resilient preparation which is can be retained and sucked in the mouth.

Nicotine is an alkaloid found in the plants belonging to family Solanaceae. Nicotine is a hygroscopic, oily liquid which is miscible with water in its base form. Nicotine is optically active and has two enantiomeric forms. The naturally occurring form of nicotine is levorotatory. The dextrorotatory form ((+) nicotine) has only one-half the physiological activity of (−) nicotine. It is therefore weaker in the sense that a higher dose is required to attain the same effects. As nicotine enters the body, it is distributed quickly through the bloodstream and can cross the blood-brain barrier. On an average it takes about ten seconds for the substance to reach the brain when inhaled. The half life of nicotine in the body is around two hours.

Nicotine is the main addictive ingredient in the tobacco used in cigarettes, cigars, snuff and other nicotine-containing products. It is generally known that active as well as passive smoking of tobacco products, such as cigarettes, cigars and pipe tobacco presents serious health risks to the user and those subjected to secondary smoke. It is also known that the use of smokeless forms of tobacco, such as chewing tobacco, spit tobacco and snuff tobacco presents serious health risk to the user.

During smoking a cigarette, nicotine is quickly absorbed into the smoker's blood and reaches the brain within ten seconds after inhalation. The quick uptake of nicotine gives the consumer a rapid satisfaction or kick. The poisonous, toxic, carcinogenic and addictive nature of smoking has initiated efforts to search for methods, compositions and devices which would help in breaking the habit of smoking cigarettes.

Smokers and other tobacco users often try to quit the potentially deadly habit. Although the damaging effects of tobacco usage are well known, most individuals who are nicotine dependent have great difficulty in overcoming their dependence on nicotine. The difficulty arises in part due to the highly addictive nature of nicotine and the strong nicotine withdrawal symptoms that can occur when one begins to deprive the body of the nicotine. Overcoming nicotine withdrawal symptoms is a critical challenge for those attempting to conquer nicotine dependence.

A wide variety of nicotine cessation products and therapies are known. However, in most of the cases the mere replacement of cigarettes with another nicotine source may not be sufficient to ensure success in smoking cessation therapy. The available nicotine cessation products include lozenges, gums, transdermal patches and the like. Lozenges and chewing gums provide oral delivery of nicotine, whereas transdermal patch treatments deliver nicotine through the wearer's skin.

Nicotine chewing gum containing nicotine polacrilex and transdermal nicotine are two of the more popular forms of nicotine replacement available commercially.

Nicotine gum is actually an ion-exchange resin that releases nicotine slowly when the patient chews and the nicotine present in the mouth is delivered directly to the systemic circulation by buccal absorption. However, much of the nicotine is retained in the gum through incomplete chewing or is largely wasted through swallowing, so that the systemic bio-availability of nicotine from gum is low and averages only 30-40%.

Furthermore, most commercially available products such as chewing gums, lozenges for nicotine replacement in smoking cessation therapy do not specifically address the issue of taste masking and side effects of nicotine ingestion such as nausea and burning sensation. Instead, they generally target providing a stable baseline level of nicotine in the blood.

The following patents/patent applications disclose compositions containing nicotine.

U.S. Pat. No. 4,967,773 discloses a lozenge formed by compression of at least two mixed components, one of said components including lactose or a lactose containing substance and the other of said components comprising a carrier having nicotine or a nicotine derivative absorbed therein such that there is no direct contact between the nicotine and the lactose whilst together in the lozenge.

GB2230439 discloses a lozenge which is a substitute for smoking tobacco comprises a lozenge core which contains nicotine and/or a nicotine substitute and a shell or coating around the lozenge core.

GB2299756 discloses pastilles containing nicotine in an acacia gum or gelatine base.

U.S. Pat. No. 5,488,962 discloses chewing gum formed into 3 g strips, characterized in that each strip contains not more than 25 wt. % of a gum base and from 0.3-0.4 mg of nicotine dispersed in the gum base.

U.S. Pat. No. 6,183,775 discloses a controlled release lozenge consisting of (a) 50 to 99% of a soluble filler; (b) 0.5 to 30% of an insoluble film forming agent which is selected from the group consisting of a polyacrylate, ethyl cellulose and mixtures thereof; (c) 0.5 to 30% of a swellable polymer which is selected from the group consisting of xanthan gum, guar gum, cellulose derivatives and mixtures thereof; and (d) nicotine or a salt or derivative of nicotine.

U.S. Pat. No. 6,280,761 discloses a nicotine lozenge consisting of nicotine, mannitol, xylitol, mint flavor, ammonium glycyrrhizinate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, hydrogenated vegetable oil and magnesium stearate.

U.S. Pat. No. 6,344,222 discloses a chewing gum composition for systemic, oral administration of nicotine constituent, said composition comprising a) a nicotine constituent; b) a gum base matrix, said gum base matrix including at least one hydrophilic polymer and at least one hydrophobic polymer; and c) a buffer.

US2004151771 discloses a flavored a lozenge comprising a sustained release wet matrix of ethylcellulose and a flavoring agent selected from essential oils, constituents of essential oils, and mixtures thereof, wherein, in an aqueous environ-

ment, the matrix gradually releases the flavoring agent over a time period of at least 45 minutes. The active ingredient used is nicotine

US2005034738 discloses a chewing tobacco substitute comprising a non-tobacco leaf-like material; an alkaline chemical; and a nicotine compound capable of being absorbed orally. The nicotine compound used is nicotine polacrilex.

US2005002993 discloses a confectionery product for delivering at least one pharmaceutically active agent [such as nicotine replacement agents] which includes a hard outer shell and a core comprised of a core material which is or forms a liquid-like to a gel-like substance in the oral cavity and is capable of delivering pharmaceutically active agents to infected and/or irritated tissues of the throat.

US2005123502 discloses an oral composition comprising a nicotine active, a polycarophil component or a salt thereof and an alginic acid component or a salt thereof.

US20050053665 discloses a nicotine-containing pharmaceutical composition comprising nicotine and cellulose of non-seed organism origin. Said composition can be in the form of chewing gum, mouth spray, buccal sachet, lozenge or a tablet.

US2007269492 discloses a coated oral dosage forms for the delivery of nicotine in any form to a subject by rapid intraoral delivery of nicotine comprising at least one core, nicotine in any form and/or a nicotine mimicking agent, at least one coating layer and optionally at least one additive.

US2007269386 discloses a buffered pharmaceutical oral formulation comprising nicotine, characterized in that it is buffered with at least trometamol. The formulation can be in the form of a mouth spray, a capsule, a chewing gum, a chewable tablet, a tablet, a melt tablet and a lozenge.

International Publication No. WO/2009/134947 discloses an oral lozenge composition comprising: a) a master granule component comprising: at least one an alkaline buffering agent; at least one dissolution modifier; and at least one filler; b) a nicotine polacrilex; and c) at least one alkaline buffering agent. The dissolution modifier used is selected from the group consisting of xanthan gum, acacia, carbomer, carboxymethylcellulose, carrageenan and cellulose.

US20100004294 discloses a lozenge composition for achievement of a fast onset of action of nicotine after application of the solid dosage form to the oral cavity of a subject, comprising a nicotine-cellulose combination and one or more pharmaceutically acceptable excipients.

Shortcomings and problems associated with the known nicotine containing compositions:

Nicotine containing products in the form of chewing gums are associated with problems such as disposal problem and chewing is very often socially unacceptable.

Further, much of the nicotine is retained in the gum through incomplete chewing or is largely wasted through swallowing which in turn results in low systemic bioavailability (about 30 to 40%).

Furthermore, chewing of chewing gum leads to breaking of polymer coating and result in excessive release of nicotine in buccal cavity which in turn causes nausea, bad taste and burning sensation.

Nicotine containing lozenges also possess disadvantages such as person using such lozenges is not comfortable to keep a hard product in the buccal cavity for prolong period. Another disadvantage is that lozenges get break down into pieces followed by accidental swallowing which in turn result in excessive transfer of nicotine in GI tract and causes nausea and burning sensation.

Accordingly, it is desirable to develop a palatable nicotine containing formulation which is devoid of gums and which releases the nicotine for prolong period of time in controlled manner without causing nausea, bad taste and burning sensation.

SUMMARY OF THE INVENTION

It is an object of the present invention to provide a formulation which can be used by smokers either as a substitute for cigarettes or the like or as an aid in giving up the smoking habit or for nicotine replacement in smoking cessation therapy.

It is another object of the present invention to provide a formulation which is designed to be held in the user's mouth and sucked to release active ingredient into the buccal cavity in a user determined manner.

It is still another object of the present invention to provide a formulation which provides maximum buccal absorption of nicotine.

It is yet another object of the present invention to provide a formulation which is not associated with symptoms like nausea, hiccups or burning sensation.

It is a further object of the present invention to provide an oral formulation which releases the active ingredient for prolong period of time in a controlled manner.

In accordance with the present invention there is provided a soft pastille comprising:

- a. nicotine active in an amount of about 0.05% to about 1% of the mass of the pastille;
- b. gelling agent in an amount of about 5% to about 40% of the mass of the pastille;
- c. plasticizer in an amount of about 30% to about 70% of the mass of the pastille;
- d. sweetener in an amount of about 0.05% to about 10% of the mass of the pastille;
- e. releasing agent in an amount of about 0.5% to about 30% of the mass of the pastille;
- f. preservative in an amount of about 0.05% to about 2% of the mass of the pastille;
- g. flavouring agent in an amount of about 0.01% to 5% of the mass of the pastille; and
- h. water in an amount of about 5% to about 20% of the mass of the pastille, said pastille being capable of being dissolved in the buccal cavity in about 5 to about 15 minutes, depending on the user's sucking pattern.

Typically, the nicotine active is selected from the group consisting of nicotine polacrilex, tobacco plant extract containing nicotine, derivatives of nicotine, nicotine oil, nicotine salts, nicotine cation exchanger, nicotine inclusion complex, nicotine bound to cellulose or starch micro-spheres, metabolites of nicotine and combinations thereof.

Preferably, the nicotine active is nicotine polacrilex or tobacco plant extract containing nicotine.

Typically, the gelling agent is selected from the group consisting of gelatin, carrageenan and mixtures thereof.

Preferably, the gelling agent is gelatin.

Typically, the ratio of the gelling agent to plasticizer is in the range of about 1:2.7 to about 1:3.

Typically, the plasticizer is selected from the group consisting of glycerine, sorbitol and mixtures thereof.

Preferably, the plasticizer is glycerine

Typically, the releasing agent is selected from the group consisting of lecithin, oil, starch and mixtures thereof.

Preferably, the releasing agent is lecithin.

Typically, the sweetener is at least one selected from the group consisting of stevia, aspartame, saccharin, sucralose, sucrose, dextrose and lactose.

Typically, the preservative is at least one selected from the group consisting of methyl paraben, propyl paraben, sodium methyl paraben and sodium propyl paraben.

Typically, the flavouring agents include, but are not limited to menthol, vanillin, peppermint, lemon, mint, strawberry, banana, pineapple, orange, raspberry and the like.

In accordance with another aspect of the present invention there is also provided a process for the preparation of soft pastilles; said process comprising the following steps:

- a. introducing accurately weighed plasticizer selected from the group consisting of glycerine, sorbitol and combinations thereof and water in a reactor followed by addition of gelling agent selected from the group consisting of gelatin, carrageenan and mixtures thereof and releasing agent selected from the group consisting of lecithin, oil, starch and combinations thereof to form a first mixture;
- b. adding Nicotine active selected from the group consisting of nicotine polacrilex, tobacco plant extract containing nicotine, derivatives of nicotine, nicotine oil, nicotine salts, nicotine cation exchanger, nicotine inclusion complex, nicotine bound to cellulose or starch microspheres, metabolites of nicotine and combinations thereof to the mixture and mixing for about 30 to about 45 minutes at 1500 rpm to form a second mixture;
- c. incorporating adequate quantities of sweetener, flavouring agent, colour and preservative into the second mixture to obtain a mass;
- d. collecting the mass in a container followed by cooling and solidification;
- e. transferring the solidified mass into a melter to obtain a melted mass; and
- f. passing the melted mass through an injector into the preformed cavities followed by cooling and blister packaging.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

In accordance with the present invention there is provided a soft pastille comprising:

- a. nicotine active in an amount of about 0.05% to about 1% of the mass of the pastille;
- b. gelling agent in an amount of about 5% to about 40% of the mass of the pastille;
- c. plasticizer in an amount of about 30% to about 70% of the mass of the pastille;
- d. sweetener in an amount of about 0.05% to about 10% of the mass of the pastille;
- e. releasing agent in an amount of about 0.5% to about 30% of the mass of the pastille;
- f. preservative in an amount of about 0.05% to about 2% of the mass of the pastille;
- g. flavouring agent in an amount of about 0.01% to 5% of the mass of the pastille; and
- h. water in an amount of about 5% to about 20% of the mass of the pastille.

said pastille is capable of being dissolved in the buccal cavity in about 5 to about 15 minutes, depending on the user's sucking pattern.

Typically, the nicotine active is selected from the group consisting of nicotine polacrilex, tobacco plant extract containing nicotine, derivatives of nicotine, nicotine oil, nicotine salts, nicotine cation exchanger, nicotine inclusion complex, nicotine bound to cellulose or starch microspheres, metabolites of nicotine and combinations thereof.

In accordance with one of the preferred embodiment of the present invention the nicotine active is nicotine polacrilex.

In accordance with another preferred embodiment of the present invention the nicotine active is tobacco plant extract containing nicotine.

The gelling agent used for the preparation of soft pastille in accordance with the present invention is selected from the group consisting of gelatin, carrageenan and mixtures thereof.

In accordance with the preferred embodiment of the present invention gelatin is used as a gelling agent as the gel obtained from gelatin is thermo-reversible. Because of thermo-reversible property, after cooling the gelatin solution the viscosity increases progressively and passes from a sol to a gel. On the other hand, if the gel is heated, it dissolves and once again becomes a solution.

Typically, the plasticizer is selected from the group consisting of glycerine, sorbitol and mixtures thereof.

In accordance with the preferred embodiment of the present invention the plasticizer used is glycerine.

The critical parameter in the preparation of soft pastille in accordance with the present invention is the ratio of the gelling agent to plasticizer. It is found that when the ratio of gelling agent to glycerin is kept below 1:2.7, the formed mixture becomes hard and gets stuck in the nozzle while transferring it into the die cavities in order to form pastilles. It is also found that when the ratio of gelling agent to glycerin is kept above 1:3, the formed mixture becomes less viscous and results in formation of poor quality pastilles.

Therefore, the ratio of gelling agent to glycerin for the preparation of soft pastilles containing nicotine is kept in the range of about 1:2.7 to about 1:3.

Typically, the releasing agent is selected from the group consisting of lecithin, oil, starch and mixtures thereof.

In accordance with the preferred embodiment of the present invention the releasing agent used in the preparation of soft pastilles containing nicotine is lecithin. Lecithin used in the preparation of soft pastilles acts as a releasing agent or lubricating agent which prevent the friction (or sticking) between the die wall and the pastilles. This in turn helps to eject or remove the pastilles smoothly from the die cavity as well as from the final pack.

The sweetener used in the preparation of pastilles in accordance with the present invention is at least one selected from the group consisting of stevia, aspartame, saccharin, sucralose, sucrose, dextrose and lactose.

Typically, the preservative is at least one selected from the group consisting of methyl paraben, propyl paraben, sodium methyl paraben and sodium propyl paraben.

The flavouring agents employed in the preparation of pastilles of the present invention include, but are not limited to menthol, vanillin, peppermint, lemon, mint, strawberry, banana, pineapple, orange, raspberry and the like.

In accordance with another aspect of the present invention there is also provided a process for the preparation of soft pastilles; said process comprising the following steps:

First step is introducing accurately weighed plasticizer selected from the group consisting of glycerine, sorbitol and combinations thereof and water in a reactor. To this accurately weighed gelling agent selected from the group consisting of gelatin, carrageenan and mixtures thereof and releasing agent selected from the group consisting of lecithin, oil, starch and combinations thereof are added to form a first mixture.

To this first mixture, Nicotine active selected from the group consisting of nicotine polacrilex, tobacco plant extract containing nicotine, derivatives of nicotine, nicotine oil, nicotine salts, nicotine cation exchanger, nicotine inclusion com-

7

plex, nicotine bound to cellulose or starch micro-spheres, metabolites of nicotine and combinations thereof is added and the resulted mixture is mixed for about 30 to about 45 minutes at 1500 rpm to form a second mixture.

In next step, adequate quantities of sweetener, flavour, colour and preservative are incorporated into the second mixture to obtain a mass. The obtained mass is then collected in a container followed by cooling and solidification of the mass. The solidified mass is transferred into a melter to obtain a melted mass.

Finally, the melted mass is passed through an injector into the preformed cavities followed by cooling and blister packaging.

Following examples illustrate the invention, but is not intended to limit the scope of the present invention.

Example 1

A soft pastille in accordance with the present invention was prepared with the following composition.

Each pastille (1500 mg) contains:	
Nicotine from Nicotine poliacrilex (1 mg = 5 mg):	5 mg
Gelatin (bloom strength 250):	299 mg
Glycerine:	971.7 mg
Water:	170 mg
Lecithin:	37.3 mg
Flavour:	3.8 mg
Sucralose:	1.4 mg
Colour:	4 mg
Methyl paraben:	2.4 mg
Propyl paraben:	1.2 mg

Example 2

Each pastille (1500 mg) contains:	
Nicotine from Nicotine poliacrilex (1 mg = 5 mg):	5 mg
Gelatin(bloom strength 170):	315 mg
Glycerine:	950 mg
Water:	188 mg
Lecithin:	30.3 mg
Flavour:	2.8 mg
Sucralose:	2 mg
Colour:	4 mg
Methyl paraben:	2.4 mg
Propyl paraben:	1.2 mg

Example 3

Each pastille (1500 mg) contains:	
Nicotine from Nicotine poliacrilex (1 mg = 5 mg):	5 mg
Gelatin (bloom strength 100):	343 mg
Glycerine:	970 mg
Water:	150 mg
Lecithin:	25.6 mg
Methyl paraben:	2.4 mg
Propyl paraben:	1.2 mg
Spearmint:	1.5 mg
Menthol:	1.3 mg
Sucralose:	1.5 mg
Colour:	4 mg

8

[Nicotine Polacrilex contain 20% Nicotine; 1 mg of Nicotine Polacrilex=0.2 mg of Nicotine]

Testing:

A) Stability Data:

I] Temperature: 25° C.±2° C.; Relative Humidity: 60±5%

TABLE NO. 1

Time interval [Month]	Average Weight (±7.5%) (in mg)	Uniformity of Weight (±7.5%)	Assay/uniformity of content [90% to 115% of Label Claim]
0	1509.22	Complies	110.43%
3	1500.87	Complies	108.72%
6	1503.42	Complies	106.98%
9	1500.51	Complies	104.23%
12	1501.92	Complies	102.49%
18	1502.51	Complies	101.31%
24	1506.92	Complies	99.56%

II] Temperature: 30° C.±2° C.; Relative Humidity: 65±5%

TABLE NO. 2

Time interval [Month]	Average Weight (±7.5%) (in mg)	Uniformity of Weight (±7.5%)	Assay/uniformity of content [90% to 115% of Label Claim]
0	1509.22	Complies	110.43%
3	1509.55	Complies	107.67%
6	1501.97	Complies	105.12%
9	1509.60	Complies	103.89%
12	1506.87	Complies	100.32%

III] Temperature: 40° C.±2° C.; Relative Humidity: 75±5%

TABLE NO. 3

Time interval [Month]	Average Weight (±7.5%) (in mg)	Uniformity of Weight (±7.5%)	Assay/uniformity of content [90% to 115% of Label Claim]
0	1509.22	Complies	110.43%
3	1508.34	Complies	106.21%
6	1505.43	Complies	103.68%

From the above stability data it is found that the product of this invention is stable.

B) Dissolution Study [User Defined]:

Each of the 10 subjects was instructed to hold and suck the pastille of the present invention. The time required to completely dissolve the pastille in the mouth was recorded by each of the subjects.

The results are provided in Table No. 4

TABLE NO. 4

Subject	Dissolution time [min.]
1	8
2	12
3	10
4	5
5	10
6	9
7	15
8	9
9	10
10	13

From the results (as shown in Table No. 4) it was found that the time require to dissolve the pastille of the present invention is in between 5 to 15 minutes depending upon individual's rate of sucking the pastille. The average dissolution time

C) Determination of Nicotine Craving:

As nicotine craving is considered to be the most consistent and most severe factor in preventing a person from quitting smoking. Ultimately, the smoker's active involvement with timely self-assessment of the craving is very crucial for the efficacy of a smoking cessation program.

Nicotine craving depends upon daily stress patterns, sleep and eating habits, body weight, previous smoking levels and the like. Thus, the desire or need for pastilles (comparable to the desire to smoke cigarettes) typically will vary during any given day and from day to day, as well as from patient to patient.

A variety of methods have been reported to assess the craving for nicotine, which include but are not limited to, the nicotine craving test specified by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition (DSM-III-R) (see (1991) J. Am. Med. Assoc. 266:3133); the Shiffman-Jarvik Craving Subscale (see O'Connell and Martin (1987) J. Consult. Clin. Psychol. 55:367-371 and Steur and Wewers (1989) ONF 16:193-198, also describing a parallel visual analog test); West et al. (1984) Br. J. Addiction 79:215-219; and Hughes et al. (1984) Psychopharmacology 83:82-87, each of which is expressly incorporated herein by reference.

As described in the J. Am. Med. Assoc. 266:3133, at page 3135, nicotine withdrawal symptoms, specified by the DSM-

rated as (0) none, (1) slight, (2) mild, (3) moderate, or (4) severe. A mean combined withdrawal symptom score is calculated for each patient as the average of the individual symptom scores.

In the context of the present invention, nicotine craving scale as taught in DSM-III-R, has been employed for assessment of craving of the subjects.

According to this scale, a subject is asked to rate his craving for nicotine, as well as his level of irritability, frustration, anger, anxiety, difficulty in concentrating and restlessness. Severity of each symptom is then rated on a scale between 0 and 4, wherein 0 is none; 1 is slight; 2 is mild; 3 is moderate; and 4 is severe. The mean combined withdrawal symptom score is calculated for the subject as the average of all of the symptom scores.

C) I: A randomized double blind, placebo controlled trial of nicotine soft gelatin pastille prepared in accordance with the present invention was carried out in 20 subjects who were addicted to cigarette smoking.

Group A: 10 subjects who received nicotine soft gelatin pastille [Pastille containing 2 mg of nicotine] and Group B: 10 subjects who received placebo.

TABLE 5

Results of withdrawal symptoms in participants of group A										
Withdrawal symptoms	Participant/volunteer									
	1 (Age: 42, Sex: M)	2 (Age: 61, Sex: M)	3 (Age: 37, Sex: M)	4 (Age: 26, Sex: M)	5 (Age: 31, Sex: M)	6 (Age: 48, Sex: M)	7 (Age: 29, Sex: F)	8 (Age: 23, Sex: F)	9 (Age: 43, Sex: M)	10 (Age: 52, Sex: M)
Craving	2	2	0	1	3	2	1	2	1	1
Irritability	0	1	2	1	2	1	2	3	2	2
Frustration	3	2	2	0	1	2	2	4	2	1
Anger	0	3	1	3	1	2	1	1	2	2
Anxiety	1	0	1	2	1	3	0	1	0	2
Difficulty in concentrating	1	1	0	1	2	0	2	0	1	1
Restlessness	4	1	3	2	1	2	3	2	3	3
Average	1.57	1.43	1.29	1.43	1.57	1.71	1.57	1.86	1.57	1.71

III-R, are scored based on the following symptoms: nicotine craving, irritability, frustration, anger, anxiety, difficulty concentrating, and restlessness. Severity of each symptom is

Group withdrawal symptom score: 1.57 (Arithmetic mean of the averages of the individual withdrawal symptoms)

TABLE 6

Results of withdrawal symptoms in participants of group B										
Withdrawal symptoms	Participant/volunteer									
	1 (Age: 25, Sex: M)	2 (Age: 39, Sex: F)	3 (Age: 57, Sex: M)	4 (Age: 24, Sex: M)	5 (Age: 64, Sex: M)	6 (Age: 28, Sex: M)	7 (Age: 34, Sex: F)	8 (Age: 42, Sex: M)	9 (Age: 36, Sex: M)	10 (Age: 29, Sex: M)
Craving	4	3	4	4	3	4	4	3	3	4
Irritability	4	4	3	4	4	4	3	4	3	4
Frustration	3	4	3	4	3	4	2	4	4	3
Anger	4	3	4	4	4	3	4	3	2	4
Anxiety	3	2	4	3	4	4	3	4	4	3
Difficulty in concentrating	2	4	3	4	4	3	4	4	4	4
Restlessness	4	3	4	4	3	4	4	3	4	3
Average	3.43	3.29	3.57	3.86	3.57	3.71	3.43	3.57	3.43	3.57

11

Group withdrawal symptom score: 3.54
(Arithmetic mean of the averages of the individual withdrawal symptoms)

From the observations as shown in the table No. 5& 6 it was found that the placebo group reported significantly more severe withdrawal symptoms than the nicotine subjects.

C] II: Another randomized double blind, placebo controlled trial of nicotine soft gelatin pastille prepared in accordance with the present invention was carried out in 20 subjects who were addicted to tobacco chewing.

Group A: 10 subjects who received nicotine soft gelatin pastille [Pastille containing 4 mg of nicotine]

Group B: 10 subjects who received placebo

12

Group withdrawal symptom score: 3.58
(Arithmetic mean of the averages of the individual withdrawal symptoms)

From the observations as shown in the table No. 7& 8 it was found that the placebo group reported significantly more severe withdrawal symptoms than the nicotine subjects.

D] Overall Compliance and Tolerance Study:

D] I: An independent study was undertaken to compare the effect of the existing nicotine lozenges and the pastilles of the present invention on specific parameters related to the overall compliance and tolerance.

The study was carried out on 10 subjects (addicted to cigarette smoking) who were divided in to groups of 5 each.

TABLE 7

Results of withdrawal symptoms in participants of group A										
Withdrawal symptoms	Participant/volunteer									
	1 (Age: 57, Sex: M)	2 (Age: 29, Sex: M)	3 (Age: 31, Sex: M)	4 (Age: 22, Sex: M)	5 (Age: 41, Sex: M)	6 (Age: 62, Sex: M)	7 (Age: 45, Sex: M)	8 (Age: 47, Sex: M)	9 (Age: 36, Sex: M)	10 (Age: 54, Sex: M)
Craving	2	0	1	1	0	3	1	2	0	1
Irritability	1	2	1	0	3	1	2	0	2	3
Frustration	1	3	2	3	1	2	3	1	1	2
Anger	3	1	2	2	1	1	1	2	3	2
Anxiety	1	2	1	2	1	0	1	1	1	1
Difficulty in concentrating	2	1	2	1	3	2	3	2	2	2
Restlessness	1	3	2	3	2	2	1	2	2	1
Average	1.57	1.71	1.57	1.71	1.57	1.57	1.71	1.42	1.57	1.71

Group withdrawal symptom score: 1.61
(Arithmetic mean of the averages of the individual withdrawal symptoms)

Group I: 5 subjects were administered the pastilles [pastille containing 2 mg of nicotine] of the present invention while subjects of Group II were administered nicotine lozenges.

TABLE 8

Results of withdrawal symptoms in participants of group B										
Withdrawal symptoms	Participant/volunteer									
	1 (Age: 46, Sex: M)	2 (Age: 33, Sex: M)	3 (Age: 28, Sex: M)	4 (Age: 37, Sex: M)	5 (Age: 42, Sex: M)	6 (Age: 54, Sex: M)	7 (Age: 50, Sex: M)	8 (Age: 38, Sex: M)	9 (Age: 56, Sex: M)	10 (Age: 32, Sex: M)
Craving	4	4	3	4	4	4	4	3	4	4
Irritability	3	2	4	4	3	3	3	4	4	4
Frustration	4	4	4	4	4	2	4	4	3	3
Anger	4	3	3	2	4	4	4	4	2	4
Anxiety	2	4	4	4	3	4	2	4	4	3
Difficulty in concentrating	4	4	4	3	3	4	4	3	4	4
Restlessness	4	3	4	4	4	3	4	4	4	4
Average	3.57	3.43	3.71	3.57	3.57	3.43	3.57	3.71	3.57	3.71

13

The observations are provided in Table 9 & 10 given below:

TABLE 9

Group I					
Subjects					
Parameter	Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4	Subject 5
Nausea	-	-	-	-	-
Headache	-	-	-	-	-
Hiccups	+	-	-	-	-
Burning sensation	-	-	-	-	-
Palatability	++++	+++	++++	++++	++++

[On a scale of 1 to 5, +: presence & -: absence]

TABLE 10

Group II					
Subjects					
Parameter	Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4	Subject 5
Nausea	++	++	+++	++++	+
Headache	+	++	+	+	+
Hiccups	-	+	++	-	++
Burning sensation	+	++	+	+++	+
Palatability	---	--	+	---	----

In case of Group I, from the observations as provided in Table 9, it was found that all the subjects reported better mouth-feel effect (palatability), the reason being, the pastilles of the present invention unlike the lozenges were soft and flexible without any hard edges. Furthermore, the pastilles were elastic in nature and did not cause any local irritation in the oral mucosa. Still furthermore, none of the subjects reported nausea, headache and burning sensation which are very often observed in case of nicotine lozenges on account of abrupt rupture in the mouth cavity, which in turn suddenly caused sharp increase in the Nicotine levels. As regards to the other parameters like hiccups, only one patient reported minor hiccup.

As regards to Group II, all of the subjects except one reported discomfort with hardness and edges of the lozenges. Furthermore, each of the subjects also reported burning sensation. Severe to moderate headache and nausea was reported by all the subjects. Furthermore, hiccups with moderate severity were also reported in 3 of the subjects.

D) II: Another independent study was undertaken to compare the effect of the existing nicotine lozenges and the pastilles of the present invention on specific parameters related to the overall compliance and tolerance.

The study was carried out on 10 subjects (addicted to tobacco chewing) who were divided in to groups of 5 each. Group I: 5 subjects were administered the pastilles [pastille containing 4 mg of nicotine] of the present invention while Group II were administered nicotine lozenges.

The observations are provided in Table 11 & 12 given below:

14

TABLE 11

Group I					
Subjects					
Parameter	Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4	Subject 5
Nausea	-	-	+	-	+
Headache	-	-	-	-	-
Hiccups	-	-	+	-	-
Burning sensation	-	-	-	-	-
Palatability	+++	++++	+++	++++	++++

[On a scale of 1 to 5, +: presence & -: absence]

TABLE 12

Group II					
Subjects					
Parameter	Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4	Subject 5
Nausea	++++	+++	+++	++	++
Headache	++	+	++	+	+
Hiccups	+	+	++	+	++
Burning sensation	++	+++	++	+++	+
Palatability	---	--	-	---	----

In case of Group I, from the observations as provided in Table 11, it was found that out of 5 two subjects reported minor nausea. Further, all the subjects reported better mouth-feel effect (palatability). Still furthermore, none of the subjects reported headache and burning sensation while only one participant reported minor hiccup.

As regards to Group II, all of the subjects reported discomfort with hardness and edges of the lozenges. Furthermore, each of the subjects also reported moderate to severe nausea, burning sensation and hiccups.

It was found out that the pastilles of the present invention offered improved tolerance (in terms of symptoms) and compatibility as compared to the known lozenges from the market. Thus the product of the present invention provides better patient compliance.

E) Smoking Cessation Study:

A study was carried out in 20 subjects addicted to cigarette smoking and/or tobacco chewing. After initial interviews for collection of the patient details, based on the average number cigarettes smoked by each of the subjects, the dose and frequency of the pastille administration was decided. Accordingly, the following table shows the groups in which all the subjects were divided into along with the respective dose and frequency of the pastilles administered to each of the groups.

For subjects who had a history of obsessive tobacco chewing, pastilles with high nicotine content were given.

TABLE 13

Group description		Dose	Frequency
Group 1	Subjects who smoke on average 10 cigarettes/day	1 mg	10 per day
Group 2	Subjects who smoke on average 20 cigarettes/day	2 mg	10 per day
Group 3	Subjects who smoke more than 20 cigarettes/day on average.	4 mg	10 per day
Group 4	Subjects with tobacco chewing addiction	4 mg	10 per day

Almost all the subjects had a history of more than 2 years of cigarette/tobacco chewing addiction. In view of this, the subjects were observed for a period of 3 months.

During the study period, there were 2 phases. In the first phase, the subjects were encouraged to substitute smoking/tobacco chewing by pastille consumption; in the second phase (i.e. once the subject has switched to pastille consumption without the need for smoking) the subjects were encouraged to taper down the frequency of pastille consumption for attaining the ultimate goal of successful quitting. The duration of the first phase and the second phase was varied from subject to subject depending on the response shown by the subject.

A subject is said to have successfully quit smoking in this context when he/she no longer smokes or consumes nicotine through any other means which also include the pastilles of the present invention.

Group 1:

All the subjects completed the study. All of the subjects successfully quit smoking after participation for a period of 1 week to 3 weeks of the study period. As the study progressed, the initial dosing frequency was gradually tapered in consonance with the craving of each of the subjects.

Group 2:

One of the subjects abruptly discontinued the study on 4th day from the commencement of the study. Right from the first week of the study period, the subjects were constantly encouraged to substitute smoking by pastille consumption. (First Phase).

Out of the remaining 4 subjects, 3 successfully quit smoking after participating for a period of 3 to 5 weeks while the remaining one continued consuming pastilles without smoking (Phase 2) till the final week of the study period. However, the frequency of the pastille consumption at the end of the study period was only 2 pastilles per day.

Group 3:

One of the five subjects successfully quit smoking at the end of 4th week of the study period. Another one quit smoking altogether; however he continued the consumption of pastilles at a frequency of 2 pastilles per day till the end of the study period (Phase 2). Still another subject also quit smoking during the study period but his pastilles consumption frequency was 8 per day as reported on the last day of the study period. Out of the remaining 2 subjects, one subject reported that his smoking frequency during the study period came down to 6 a day but he still continued with pastille consumption with a frequency of 2 pastille per day (Phase 1).

Group 4:

One of the total five subjects successfully quit smoking at the end of eight weeks of the study period.

During Phase 1, out of the 5 subjects, 2 could completely switch to the Phase 2 (Pastille only). The frequency of 2 of the subjects who switched to Phase 2 was 10 pastilles (2 mg) per day as reported on the last day of the study period.

The two subjects who could not switch to phase 2 of the study reported reduction in frequency of tobacco chewing to just 2 times a day along with pastille consumption frequency of 2 pastilles (2 mg) per day.

While considerable emphasis has been placed herein on the specific ingredients of the preferred formulation, it will be appreciated that many additional ingredients can be added and that many changes can be made in the preferred formulation without departing from the principles of the invention. These and other changes in the preferred formulation of the invention will be apparent to those skilled in the art from the disclosure herein, whereby it is to be distinctly understood that the foregoing descriptive matter is to be interpreted merely as illustrative of the invention and not as a limitation.

The invention claimed is:

1. A soft pastille comprising:

- a. nicotine active in an amount of about 0.05% to about 1% of the mass of the pastille;
- b. gelling agent in an amount of about 5% to about 40% of the mass of the pastille;
- c. plasticizer in an amount of about 30% to about 70% of the mass of the pastille;
- d. sweetener in an amount of about 0.05% to about 10% of the mass of the pastille;
- e. releasing agent in an amount of about 0.5% to about 30% of the mass of the pastille;
- f. preservative in an amount of about 0.05% to about 2% of the mass of the pastille;
- g. flavouring agent in an amount of about 0.01% to 5% of the mass of the pastille; and
- h. water in an amount of about 5% to about 20% of the mass of the pastille, said pastille being capable of being dissolved in the buccal cavity in about 5 to about 15 minutes, depending on the user's sucking pattern; and a ratio of the gelling agent to the plasticizer being in a range of about 1:2.7 to about 1:3.

2. The pastille as claimed in claim 1, wherein the nicotine active is selected from the group consisting of nicotine polacrilex, tobacco plant extract containing nicotine, nicotine oil, nicotine salts, nicotine cation exchanger, nicotine inclusion complex, nicotine bound to cellulose or starch micro-spheres, and combinations thereof.

3. The pastille as claimed in claim 1, wherein the nicotine active is nicotine polacrilex or tobacco plant extract containing nicotine.

4. The pastille as claimed in claim 1, wherein the gelling agent is selected from the group consisting of gelatin, carrageenan and mixtures thereof.

5. The pastille as claimed in claim 1, wherein the gelling agent is gelatin.

6. The pastille as claimed in claim 1, wherein the plasticizer is selected from the group consisting of glycerine, sorbitol and mixtures thereof.

7. The pastille as claimed in claim 1, wherein the plasticizer is glycerine.

8. The pastille as claimed in claim 1, wherein the releasing agent is at least one selected from the group consisting of lecithin, oil and starch.

9. The pastille as claimed in claim 1, wherein the releasing agent is lecithin.

10. The pastille as claimed in claim 1, wherein the sweetener is at least one selected from the group consisting of stevia, aspartame, saccharin, sucralose, sucrose, dextrose and lactose.

11. The pastille as claimed in claim 1, wherein the preservative is at least one selected from the group consisting of methyl paraben, propyl paraben, sodium methyl paraben and sodium propyl paraben.

12. The pastille as claimed in claim 1, wherein the flavouring agent is at least one selected from the group consisting of menthol, vanillin, peppermint, lemon, mint, strawberry, banana, pineapple, orange and raspberry.

13. A process for the preparation of soft pastilles; said process comprising the following steps:

- a. introducing accurately weighed plasticizer selected from the group consisting of glycerine, sorbitol and combinations thereof and water in a reactor followed by addition of gelling agent selected from the group consisting of gelatin, carrageenan and mixtures thereof and releasing agent selected from the group consisting of lecithin, oil, starch and combinations thereof to form a first mixture

- wherein a ratio of the gelling agent to the plasticizer is in a range of about 1:2.7 to about 1:3;
- b. adding Nicotine active selected from the group consisting of nicotine polacrilex, tobacco plant extract containing nicotine, nicotine oil, nicotine salts, nicotine cation 5 exchanger, nicotine inclusion complex, nicotine bound to cellulose or starch micro-spheres, and combinations thereof to the mixture and mixing for about 30 to about 45 minutes at 1500 rpm to form a second mixture;
 - c. incorporating adequate quantities of sweetener, flavour- 10 ing agent, colour and preservative into the second mixture to obtain a mass;
 - d. collecting the mass in a container followed by cooling and solidification;
 - e. transferring the solidified mass into a melter to obtain a 15 melted mass; and
 - f. passing the melted mass through an injector into the preformed cavities followed by cooling and blister packaging.