



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 842**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04768358 .6**
86 Fecha de presentación : **06.09.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1667662**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

54 Título: **Administración bucal de medicamentos.**

30 Prioridad: **05.09.2003 GB 0320854**
16.02.2004 GB 0403373

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es: **Arrow No. 7 Ltd.**
7 Cavendish Square, 4th Floor
London W1G 0PE, GB

72 Inventor/es: **Dam, Anders;**
Major, Janos y
Tasko, Peter

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Administración bucal de medicamentos.

5 La presente invención se relaciona con pastillas para chupar para la administración bucal de medicamentos y los métodos para fabricar las pastillas para chupar para la administración bucal de medicamentos.

10 Una forma conocida de administración bucal de medicamentos utiliza la tecnología de granulación por fusión rápida, que se caracteriza por la liberación rápida del medicamento. Un conocido producto conocido de granulación por fusión rápida es el Zydis, que se formula como una galleta que tiene una densidad muy baja y cantidades mínimas de excipiente. De tal manera, por ejemplo US 5,939,091 describe un método para fabricar tabletas de granulación por fusión rápida que comprenden Sorbitol Instant. De manera similar, WO 02/085119 describe una forma de dosificación para entrega vía intra-oral de nicotina que comprende una película de hidroxipropilmetilcelulosa. Este sistema de entrega se caracteriza por la disolución rápida proporcionando una entrega casi instantánea de la nicotina.

15 En otras formas, la estructura de la tableta se modifica de manera que proporciona un perfil deseado de entrega. De tal manera, WO 03/039518 describe una formulación de dosificación oral para la entrega de nicotina compuesta por dos capas, la primera que proporciona la administración bucal de medicamentos y la segunda que proporciona la entrega vía el estómago o los intestinos. Esta formulación proporciona una liberación rápida inicial de nicotina en la boca seguido por una liberación controlada lenta de nicotina en el intestino.

20 También en esta categoría WO 01/37814 es que se describe tabletas bicapas de administración bucal que comprenden nicotina. Estas tabletas proporcionan una liberación bifásica de nicotina a partir de una tableta que contiene lactosa modificada y magnesio estearato.

25 Algunas formulaciones conocidas para la administración de nicotina contienen una goma. Por ejemplo, WO02/076211 describe una formulación de dosificación oral que comprende nicotina. Una formulación que se describe es una pastilla dura para chupar que tiene una matriz, la cual está en un estado vídrioso, i.e. estado físico amorfo. Estas pastillas para chupar se hacen y depositan a altas temperaturas (por ejemplo 120°C) y comprenden una solución reguladora de carbonato de sodio.

30 Otro ejemplo es WO 91/06288 que revela una formulación de liberación controlada de nicotina que comprende una goma, un azúcar y una solución reguladora.

35 Otros incluyen EP 0 500 658, que describe una unidad estimulante que contiene nicotina para la administración bucal de medicamentos, que pueden comprender un componente de goma y, como un edulcorante, un componente de azúcar y US 6,183,775, que describe una pastilla para chupar de liberación controlada que comprende un relleno soluble, un agente que forma una película insoluble, y un polímero con capacidad de hinchamiento. Las pastillas para chupar se producen por compresión de un granulado seco.

40 Otras formas de dosificación conocidas incluyen:

- US 3,590,111, que describe la producción de comprimidos medicinales por procedimientos de granulación en seco y en húmedo. Los ingredientes incluyen goma guar, disacáridos y alcoholes alifáticos hexahídricos saturados.

45 - US 4,829,056, que revela una tableta bucal que contiene etorfina como ingrediente activo y excipientes que incluyen al menos un monosacárido o disacárido y goma garrofin.

50 - US 5,470,566, que revela una goma de masticación anticariogénico que comprende una base de goma, un mejorador del sabor y urea para neutralizar la placa dental.

- GB 2 049 417, que revela una composición de un antiácido comprimido en pastillas para chupar que pueden comprender manitol y goma xantana.

55 - US 5,156,845 describe una pastilla seca para chupar en la boca que comprende un edulcorante no-cariogénico tal como sorbitol, una base de goma y un fluoruro, y

60 - WO 96/00070, que revela una composición que contiene nicotina, que adicionalmente contiene cafeína. Ejemplos de formas de dosificación incluyen pastillas para chupar que contienen azúcares y sustancias adhesivas que incluyen gomas.

Los sistemas de entrega conocidos tienden a producir una rápida liberación del medicamento en la boca o no proporcionan una velocidad de liberación controlada. Una desventaja adicional de sistemas de entrega conocidos para la administración de la nicotina, es que la nicotina se puede perder en la fabricación o almacenamiento debido a la volatilización o inestabilidad química.

65 Otra desventaja de las pastillas duras para chupar conocidas, que contienen carbonato de sodio es que la solución reguladora de carbonato de sodio se puede descomponer a las temperaturas necesarias para la fabricación. Tales pas-

ES 2 305 842 T3

tillas para chupar también se pueden someter a una liberación del medicamento variable o super-rápida como tienen una sensación que es probablemente para impulsar a masticar o chupar antes de dejar la pastilla para chupar y permitir que se disuelva.

- 5 De tal manera existe una necesidad de un mejorado sistema de entrega del medicamento que sea estable y proporcione una entrega oral controlada de un medicamento.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una pastilla transparente para chupar, para la administración bucal de medicamentos que comprende:

10

a) una matriz;

b) un agente activo;

15

c) agua; y

d) opcionalmente uno o más componentes seleccionados de aromizantes, agentes para enmascarar el sabor, colorantes; componentes de solución reguladora, agentes que ajustan el pH, excipientes, estabilizantes y edulcorantes, en donde la matriz comprende (i) al menos una goma y (ii) al menos un azúcar no-cristalizable o alcohol de azúcar no-cristalizable, y en donde la pastilla para chupar contiene menos del 10% en peso de sacarosa.

20

Se prefiere particularmente que la matriz de las pastillas para chupar de acuerdo con la invención comprenda:

25

(i) al menos una goma, y

(ii) al menos un azúcar y/o al menos un alcohol de azúcar, caracterizado en que una proporción principal del componente (ii) consiste de:

30

A. al menos un azúcar no-cristalizable,

B. al menos un alcohol de azúcar no-cristalizable, o

C. una mezcla de al menos un azúcar no-cristalizable y al menos un alcohol de azúcar no-cristalizable.

35 Preferiblemente tales pastillas para chupar se caracterizan en que el 50-90% en peso, más preferiblemente 55-85% en peso, y más preferiblemente 60-80% en peso del componente (ii) consiste de:

A. al menos un azúcar no-cristalizable,

40

B. al menos un alcohol de azúcar no-cristalizable, o

C. una mezcla de al menos un azúcar no-cristalizable y al menos un alcohol de azúcar no-cristalizable.

45 Preferiblemente los componentes A, B y C se incorporan en la composición en una forma no-cristalizable pre-existente.

De acuerdo con una definición alternativa de las pastillas para chupar de acuerdo con la invención, se prefiere particularmente que la matriz de pastillas para chupar de acuerdo con la invención comprenda:

50

(i) al menos una goma, y

(ii-a) al menos un azúcar y/o al menos un alcohol de azúcar, caracterizado en que una proporción principal del componente (iia) consiste de una mezcla no-cristalizable de azúcares y/o alcoholes de azúcar.

55 En la producción de pastillas para chupar de acuerdo con esta definición alternativa no es esencial que los componentes A, B y C se incorporen en la composición en una forma no-cristalizable pre-existente.

60 En otras palabras, el azúcar y/o el alcohol de azúcar en el componente (ii-a) inicialmente pueden ser en la forma cristalina. Las pastillas para chupar de la invención por consiguiente se pueden producir, formando una mezcla que comprende al menos un azúcar cristizable y/o al menos un alcohol de azúcar cristizable, por lo cual el acto de formación de la mezcla (o etapas del tratamiento posteriores realizadas en esa, tal como calentamiento o evaporación de agua) resulta en la mezcla en su conjunto que es no-cristalizable. De tal manera en una modalidad, una mezcla se forma de (A) sorbitol no-cristalizable y (B) un grado cristalino de xilitol, la mezcla en su conjunto que es no-cristalizable.

65

Como los azúcares no-cristalizables y/o alcoholes de azúcar son dulces, no es necesario el uso de agentes edulcorantes adicionales (tal como sacarosa). De hecho, se ha encontrado sorprendentemente que las propiedades farmacológicas ventajosas de la pastilla para chupar de acuerdo con la invención son más pronunciadas si las pastillas para

ES 2 305 842 T3

chupar son sustancialmente libres de sacarosa. Por “sustancialmente libre de sacarosa” se entiende que las pastillas para chupar contienen menos del 10% en peso de sacarosa, preferiblemente menos del 5% en peso y más preferiblemente menos del 2% sacarosa. Es particularmente deseable que las pastillas para chupar contengan menos del 1% en peso de sacarosa.

Usualmente las pastillas para chupar vidriosas de acuerdo con la invención comprenden los siguientes componentes de matriz en las partes relativas en peso específico (excluyendo el agua):

Goma acacia	55-62
Sorbitol	27-34
Xilitol	7-11
Metal alcalino (por ejemplo Na) fosfato(s)	1-13
especialmente:	
Goma acacia	56-58
Sorbitol	29-31
Xilitol	8-10
Metal alcalino (por ejemplo Na) fosfato(s)	1.5-2.0

Usualmente los contenidos de agua de las pastillas para chupar son 5-20% en peso, especialmente 10-15% en peso.

Se ha encontrado que las pastillas para chupar de la invención muestran una mejorada estabilidad de pH y estabilidad del agente activo durante el tiempo y que proporcionan un controlado perfil de liberación del medicamento.

De acuerdo con una modalidad de la invención la pastilla para chupar proporciona la liberación controlada del agente activo. De acuerdo con esta modalidad, la pastilla para chupar se disuelve o desintegra gradualmente, de tal manera que libera una dosis controlada del medicamento para la absorción a través de la mucosa bucal. Este liberación controlada del medicamento evita la entrega de un estallido inicial del medicamento, y, en algunos casos, permite que el paciente titule la cantidad del medicamento recibido. De tal manera, por ejemplo, el paciente puede retirar la pastilla para chupar de su boca una vez los síntomas para los cuales el agente activo se administra han sido reducidos a un nivel tolerable o eliminado.

El perfil de liberación del agente activo o el perfil de disolución de la pastilla para chupar se controla por la composición de la matriz y el tamaño de la pastilla para chupar y se puede variar de acuerdo con la naturaleza del agente activo y el efecto deseado. De tal manera, el perfil de disolución se puede alterar, mientras que retiene la misma cantidad del agente activo, variando el tamaño de la pastilla para chupar y/o la proporción de la goma en la pastilla para chupar. Un tamaño completo de la pastilla para chupar más pequeño resultará en una disolución más rápida. De manera similar un contenido de la goma reducida resultará en una disolución más rápida de la pastilla para chupar.

Un perfil de disolución apropiado para las pastillas para chupar de la invención es tal que después de 20 minutos aproximadamente 35-65% de la pastilla para chupar se ha disuelto, después de 40 minutos, aproximadamente 60-90% de la pastilla para chupar se ha disuelto, y después de 60 minutos más del 70% de la pastilla para chupar se ha disuelto. Los tamaños preferidos de la pastilla para chupar están en la región de 300 mg-2 g. Usualmente las pastillas para chupar no son más pequeñas que 300-400 mg y no son mayores de aproximadamente 1.5 g, aproximadamente 1.75 g o aproximadamente 2 g. En general, el tamaño de la pastilla para chupar (en términos de dimensiones y forma) debería ser apropiado para colocar la pastilla para chupar en la cavidad bucal.

La relación de los componentes de la matriz se puede cambiar para variar el perfil de disolución. Usualmente, la matriz comprende de 40-90% del componente de goma y de 60-10% del componente del azúcar no-cristalizable o del alcohol de azúcar no-cristalizable. En otras modalidades de la invención la matriz comprende de 50-80% o preferiblemente de 55-75% del componente de goma y 20-50% o preferiblemente 25-45% del componente de azúcar no-cristalizable o de alcohol de azúcar no-cristalizable.

Para calcular el porcentaje de contribución de cada componente, se debe apreciar que el fin de la pastilla para chupar generalmente tendría un contenido de humedad de aproximadamente 5-20% en peso, usualmente aproximadamente 10-15%. La goma arábiga, cuando se utiliza, tiene un contenido de agua de usualmente aproximadamente 10%. Esto se debería tener en cuenta a menos que las proporciones de los ingredientes se definan en términos del equivalente anhidro.

Cualquier goma apropiada se puede utilizar en las pastillas para chupar de la invención. Las gomas apropiadas incluyen goma acacia, goma arábica, goma de algarroba, carragenano, goma ghattii, goma guar, goma karaya, pectina, goma tragacanto, goma garrofin y goma xantana. Un componente preferido de goma es la goma acacia, especialmente suministrada en forma seca atomizada para la fabricación de pastillas para chupar.

Además de la goma, la matriz también comprende uno o más azúcares no-cristalizables y/o uno o más alcoholes de azúcar no-cristalizables. Las formas no-cristalizables de los azúcares o alcoholes de azúcar son disponibles comercialmente y se pueden utilizar convenientemente. Por otra parte, los azúcares o alcoholes de azúcar se pueden someter a tratamiento térmico, proporcionando propiedades no-cristalizables. Por ejemplo, los azúcares o alcoholes de azúcar se pueden calentar a aproximadamente 110-120°C, de preferencia 113-117°C, por ejemplo, aproximadamente 114°C hasta convertirse a una forma no-cristalizable. Los azúcares y alcoholes de azúcar apropiados para utilizar de acuerdo con la invención incluyen formas tratadas o no-cristalizables de dextrosa, maltosa, sacarosa, fructosa, jarabe de glucosa, jarabe de azúcar invertido, miel, levulosa, sorbitol, xilitol, maltitol, manitol e isomaltol. Los azúcares no-cristalizables o alcoholes de azúcar no-cristalizables preferidos incluyen formas no-cristalizables (o mezclas) de sorbitol, xilitol, maltitol, manitol, y isomaltol. De acuerdo con una modalidad particular de la invención el azúcar no-cristalizable o alcohol de azúcar no-cristalizable es una forma no-cristalizable de sorbitol o una mezcla de sorbitol no-cristalizable con una menor cantidad, hasta 45%, de xilitol. El xilitol preferiblemente se incorpora en la mezcla sorbitol/xilitol en forma no-cristalizable. Sin embargo, se ha encontrado que si un grado cristalino de xilitol se mezcla con sorbitol no-cristalizable, se puede obtener una mezcla no-cristalizable resultante. De tal manera, generalmente, se prefiere que cada componente de la pastilla para chupar sea proporcionado en una forma no-cristalizable antes de mezclarse con otros componentes. Sin embargo si más de un azúcar o alcohol de azúcar se utiliza, la naturaleza no-cristalizable del componente (iii) en su totalidad se puede derivar del hecho que una mezcla se utiliza, independientemente del hecho que una de la pluralidad de azúcares/alcoholes de azúcar se proporcionó inicialmente en forma cristalina.

La naturaleza no-cristalina de la matriz produce una pastilla para chupar vidriosa, amorfa que generalmente es transparente y flexible. Las pastillas para chupar preparadas en las modalidades específicas de la invención, descritas con más detalle en los ejemplos, demostraron estabilidad del agente activo a largo plazo. La potencia y/o integridad del agente activo en pastillas para chupar de la invención se ha encontrado que es sustancialmente constante después de periodos de almacenamiento de, por ejemplo, tres, seis, nueve, doce o dieciocho meses.

La naturaleza no-cristalina, vidriosa de la matriz resulta en una reducción significativa en hidrólisis del agente activo y puede resultar en no hidrólisis. Aunque no se une con la teoría, se cree que la estructura de la matriz (por ejemplo, un hidrogel) se traduce en que haya menos agua y menos iones libres (particularmente iones hidroxilo) para iniciar la hidrólisis. Por otra parte, el agente activo se une a la matriz y poco de nada se pierde vía evaporación de la pastilla para chupar. En contraste, el agente activo es más susceptible a la hidrólisis y es más susceptible a la evaporación en una matriz cristalina, tal como aquellos de pastillas para chupar conocidas no-gel. De tal manera, las pastillas para chupar de la invención muestran una estabilidad mejorada en el almacenamiento.

La naturaleza no-cristalina de la matriz también puede contribuir a la estabilidad a largo plazo del contenido de agua de pastillas para chupar de la invención. Se ha encontrado que las pastillas para chupar de la invención tienen un contenido de agua sustancialmente sin cambio después del almacenamiento por, por ejemplo, tres, seis, nueve doce o dieciocho meses.

Se considera que los azúcares no-cristalizables o alcoholes de azúcar no-cristalizables, particularmente cuando se utiliza en las proporciones preferidas descritas aquí, contribuyen a la estructura vidriosa de las pastillas para chupar de la invención. De tal manera, los azúcares no-cristalizables o alcoholes de azúcar no-cristalizables son componentes estructurales de las pastillas para chupar, no simplemente edulcorantes, y contribuyen a la mejorada estabilidad de las pastillas para chupar.

Las pastillas para chupar de acuerdo con la invención normalmente contendrán agua. De tal manera de acuerdo con una modalidad de la invención, las pastillas para chupar tienen un contenido final de agua de aproximadamente 5-20% en peso. Las pastillas para chupar de acuerdo con la invención pueden comprender, por ejemplo, aproximadamente 9-15% en peso de agua, preferiblemente aproximadamente 10-13% en peso agua.

Las pastillas para chupar de acuerdo con la invención además pueden comprender un sistema de solución reguladora que comprende componentes de solución reguladora. Por ejemplo, el sistema de solución reguladora puede comprender una o más sales de metal alcalino y sus correspondientes ácidos débiles o bases débiles. Cualquier apropiado sistema de solución reguladora compatible fisiológicamente se puede utilizar, que proporciona capacidad de estandarización al pH deseado de la pastilla para chupar. Por ejemplo, soluciones reguladoras de fosfato, citrato, y carbonato se pueden incluir, pero la solución reguladora preferida para utilizar de acuerdo con la invención es un sistema de solución reguladora de fosfato. El sistema de solución reguladora de fosfato puede comprender, por ejemplo, dihidrógeno fosfato de sodio y fosfato tri-sódico y detalles de otras soluciones reguladoras de fosfato se dan en los ejemplos. Más preferiblemente la solución reguladora de citrato y soluciones reguladoras de carbonato se excluyen y los únicos agentes reguladores son las sales de fosfato.

Se prefiere que el sistema de solución reguladora en la pastilla para chupar proporcione, en la boca, un pH apropiado para la absorción bucal del agente activo. La solución reguladora puede variar de acuerdo con el agente activo, y generalmente varía de manera que proporciona un pH al cual el agente activo está en una forma desionizada. Para las

pastillas para chupar que contienen nicotina, el pH preferiblemente está en el rango de 7.5-9.0, más preferiblemente 8.0-8.4. La pastilla para chupar también puede contener un agente que ajusta el pH apropiado para llevar el pH en el rango deseado. Tales agentes que ajustan el pH generalmente son agentes básicos que ajustan el pH, por ejemplo sales alcalinas solubles en agua, aunque cualquier agente apropiado se puede utilizar. Ejemplos de apropiados agentes que ajustan el pH incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares.

La presencia de una solución reguladora en las pastillas para chupar de la invención (particularmente agentes reguladores de fosfato) resulta en una mejorada estabilidad a largo plazo en el valor de pH de las pastillas para chupar. Por ejemplo, los valores de pH de la pastilla para chupar pueden ser sustancialmente estables durante el almacenamiento por hasta tres meses, seis meses, nueve meses, doce meses, o dieciocho meses. El uso de un sistema de solución reguladora de fosfato se ha encontrado que es particularmente efectivo para proporcionar una estabilidad a largo plazo en el pH de la pastilla para chupar.

También, la presencia de una solución reguladora, particularmente una solución reguladora de fosfato, se ha encontrado que contribuye a la estabilidad a largo plazo del agente activo durante el almacenamiento. Este puede ser, en parte, debido al mantenimiento de un pH estable. El agente activo en pastillas para chupar de la invención puede ser estable por hasta tres meses, hasta seis meses, hasta nueve meses, hasta doce meses, o hasta dieciocho meses. Aunque no se une con la teoría, se cree que un efecto sinergista entre la solución reguladora preferida de fosfato y otros componentes (especialmente sorbitol no-cristalizable) contribuye a las ventajas descritas.

Además, puede ser deseable tener el agente activo presente en la pastilla para chupar en una forma particular, tal como una forma no-ionizada. El pH de la pastilla para chupar puede ser puesto a un valor particular o un rango de valores apropiados por un agente activo dado, variando la naturaleza o cantidad de los agentes reguladores y/o agentes que ajustan el pH.

Se considera que control del pH de la pastilla para chupar, y en particular el uso de soluciones reguladoras de fosfato es ventajoso para proporcionar un sabor mejorado o "sensación en la boca". El uso de soluciones reguladoras de fosfato, por ejemplo, evita la presencia del sabor o textura "jabonoso" algunas asociados con otras soluciones reguladoras (por ejemplo carbonatos). Esto puede ser útil para alentar a los pacientes reacios a tomar la medicación necesaria.

Las soluciones reguladoras de carbonato no se prefieren ya que tienden a descomponerse a altas temperaturas, causando burbujas que se forman en la matriz. Las soluciones reguladoras de citrato no se prefieren para las pastillas para chupar estandarizadas básicas, por ejemplo las pastillas para chupar que tienen nicotina como el agente activo, ya que no proporcionan el pH óptimo.

Las pastillas para chupar de acuerdo con la invención pueden opcionalmente comprender aromizantes, vitaminas, antioxidantes, anti-fúngicos, anti-bacterianos, agentes para enmascarar el sabor, colorantes, excipientes, estabilizadores y edulcorantes. Los componentes apropiados se pueden seleccionar de aquellos conocidos en el oficio. Los aromatizantes pueden incluir aroma a caramelo QL17192, aceite de limón, aceite de naranja, y esencia de hierbabuena 79020. Los colorantes pueden incluir cualquier colorante aprobado para uso farmacéutico o en alimentos. Los excipientes pueden incluir talco, almidón de maíz, y Capol 4348F. De acuerdo con algunas modalidades de la invención, los excipientes forman una cubierta sobre la superficie de la pastilla para chupar y no se incorporan en la pastilla para chupar por sí misma. Los edulcorantes pueden incluir edulcorantes artificiales tal como aspartame y sacarina sódica, azúcares y alcoholes de azúcar como se enumera previamente. Se prefiere que los azúcares o alcoholes de azúcar utilizados como edulcorantes sean no-cristalizables o se traten para dar propiedades no-cristalizables y que la sacarosa este ausente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, una pastilla para chupar para la administración bucal de medicamentos se proporciona, compuesta por un agente activo, una matriz y una solución reguladora de fosfato, en donde la matriz comprende (i) una goma, y (ii) un azúcar o alcohol de azúcar, en donde la pastilla para chupar comprende menos del 10% en peso de sacarosa.

En las pastillas para chupar de este aspecto de la invención, la solución reguladora de fosfato preferiblemente comprende un agente que ajusta el pH y uno o más sales de solución reguladora de fosfato. Generalmente, la solución reguladora y sus componentes son como se describen para otras pastillas para chupar de la invención. Adicionalmente, los componentes remanentes de la pastilla para chupar de este aspecto son como se describen en relación con otras pastillas para chupar de la invención, aparte de la matriz. El componente de azúcar de la matriz no es necesariamente no-cristalizable, y por consiguiente este aspecto de la invención se relaciona con el uso de un sistema de solución reguladora basado en fosfato en la preparación de una matriz para una pastilla bucal para chupar. El uso de soluciones reguladoras basadas en el fosfato se han encontrado que confieren ventajas de sabor y estabilidad como se demuestra en los ejemplos proporcionados aquí.

Generalmente, y en relación con todas las pastillas para chupar de la invención, el agente activo se puede seleccionar de cualquier agente activo, medicamento, producto farmacéutico o similares que se desea entregar vía bucal, es decir, que se absorbe a través de la mucosa bucal.

Los fármacos particularmente apropiados para la entrega, utilizando las pastillas para chupar de la invención incluyen alcaloides, por ejemplo nicotina, fármacos alcaloidales, anti-eméticos (por ejemplo antagonistas de 5-HT), agentes para el tratamiento de la migraña (por ejemplo agonistas de 5-HT), analgésicos (por ejemplo cannabis, Δ^9 -THC y alcaloides), los fármacos que benefician de la rápida absorción, los fármacos utilizados en terapia aguda, los fármacos que necesitan ser o preferencialmente se toman acostados, los fármacos tomados por los pacientes que no pueden o no desean tragar o los fármacos que se toman cuando es indeseable utilizar una gran cantidad de agua. Los fármacos preferiblemente son fácilmente absorbibles a través de la mucosa bucal. Los fármacos particularmente apropiados para la entrega vía pastillas para chupar de la invención son los fármacos por los cuales el efecto de primer paso no es benéfico, ie los fármacos de los cuales la potencia se reduce como un resultado del metabolismo en el hígado. La entrega por vía de la mucosa es ideal para dichos fármacos, ya que se absorben directamente en el torrente sanguíneo sin pasar primero a través del hígado.

Los fármacos preferidos particularmente para la entrega utilizando pastillas para chupar de la invención incluyen nicotina, el analgésico Δ^9 -THC, el anti-emético ondansetrón (un antagonista 5-HT₃), y el medicamento antimigraña sumatriptán (un agonista, 5-HT). Los fármacos para entrega utilizando pastillas para chupar de la invención pueden opcionalmente ser en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Para las pastillas para chupar en las cuales el agente activo es nicotina, esto se puede proporcionar como extractos de nicotina o nicotina sintética de plantas de tabaco, i.e. el género *Nicotiana*. La nicotina puede ser en la forma de la base libre, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o productos de oxidación tales como óxido de nicotina-1'-N-. Las pastillas para chupar de acuerdo con la invención también pueden comprender alcaloides con la misma dirección de actividad como nicotina que incluyen sin-nicotina y lobelina (por ejemplo de las especies Lobeliaceae y Lobelia), metilanabasina y anabasina.

El sistema de entrega del medicamento de la invención se puede utilizar para administrar cualquier dosis apropiada de un agente activo. Usualmente las dosis pueden ser en el rango 0.5-10 mg, pero dosis de aproximadamente hasta 200 mg se puede administrar por las pastillas para chupar de la invención. Usualmente la dosis diferente de un medicamento dado se proporciona por pastillas para chupar que tienen el mismo tamaño, pero con una variación de la concentración del medicamento.

El sistema de entrega proporcionado por las pastillas para chupar de la invención es particularmente apropiado para agentes activos cuando es deseable limitar la exposición del paciente con el agente. Las características de liberación controlada de las pastillas para chupar permiten la autofiltración de la dosificación del medicamento por el paciente. Esto es útil, por ejemplo, cuando las pastillas para chupar se utilizan para entregar agentes para el tratamiento de la migraña o analgésicos. Una vez el agente activo suficiente ha sido absorbido para vencer los síntomas por los cuales el agente ha sido administrado, el remanente de la pastilla para chupar se puede retirar de la boca del paciente.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención proporciona un método para fabricar una pastilla para chupar para la administración bucal de medicamentos que comprende una matriz, un agente activo y agua que comprende las etapas:

(a) mezclar una goma, al menos un azúcar no-cristalizable o alcohol de azúcar y agua;

(b) adicionar un agente activo y mezclar;

(c) moldeado de la mezcla para fabricar las pastillas para chupar.

El método de la invención preferiblemente incluye al menos una etapa de calentamiento (d), normalmente se realiza entre las etapas (a) y (b) y una etapa de acondicionamiento final para reducir el contenido de agua de las pastillas para chupar.

De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un método para fabricar una pastilla para chupar que comprende una matriz, un agente activo y agua para la administración bucal de medicamentos que comprende las etapas:

a) mezclar una goma, uno o más azúcares no-cristalizables o alcoholes de azúcar no-cristalizables y agua;

b) calentar la mezcla con mezclado;

c) adicionar un agente activo y mezclar; y

d) moldeado de la mezcla para fabricar las pastillas para chupar, en donde las pastillas para chupar contienen menos del 10% en peso de sacarosa.

El método incluye una etapa de calentamiento y mezclado de la combinación del componente de goma y de azúcar en agua; asegurando un mezclado a fondo, la masa homogénea se obtiene. Los métodos conocidos no calientan y mezclan estos componentes a la vez y puede resultar en pastillas para chupar que tienen una composición inconsistente

a través de la pastilla para chupar, conduciendo a una textura o apariencia inconsistente. Las pastillas para chupar preparadas de acuerdo con el método de la invención tienen una composición consistente y demuestra una apariencia mejorada y estabilidad mejorada durante el almacenamiento.

- 5 Preferiblemente la mezcla se calienta en la etapa (b) a al menos 90°C, generalmente aproximadamente 110-120°C, más preferiblemente 113-117°C. Esto asegura que los componentes se disuelven completamente, asegura que los componentes de la matriz están en una forma no-cristalizable, y facilita la preparación de una masa homogénea.

10 Los métodos y componentes de la invención ventajosamente permiten la preparación de la masa cocida y la incorporación del ingrediente activo a temperaturas relativamente bajas. Los métodos conocidos de preparación de las pastillas para chupar que contienen azúcar y/o confitería usualmente emplean temperaturas por encima del 100°C y a menudo por encima del 130°C. Encontramos que podemos evitar estas altas temperaturas pero aún generan una matriz que tiene propiedades consistentes y producción de una pastilla para chupar que es estable en el almacenamiento. Los métodos de la invención emplean suficiente agua para asegurar que los componentes de goma y azúcares se disuelven
15 completamente a las temperaturas utilizadas, y la cantidad de agua utilizada en los métodos puede ser más alta que la utilizada en métodos del oficio precedente. En consecuencia, los métodos de la invención generalmente incluyen una etapa de secado de las pastillas para chupar después de que han sido moldeadas, y los métodos generalmente no incluyen una etapa de realización de una mezcla y/o calentamiento a dicha temperatura o bajo tales condiciones, que el agua se elimina sustancialmente de la masa antes del moldeado. Adicionalmente, una vez la matriz se prepara el agente activo se adiciona a la masa a temperaturas suficientemente bajas para evitar la degradación del agente activo debido al calor o pérdida debido a la volatilización. La adición del agente activo preferiblemente se lleva a cabo a una temperatura de 100°C o menos, más preferiblemente de 90°C o menos y en particular a 80°C o menos. Las etapas posteriores del proceso, tal como la etapa de moldeado, también se realiza preferiblemente a 100°C o menos, más preferiblemente 90°C o menos y en particular 80°C o menos. Una consiguiente ventaja es que la pérdida o degradación
20 del agente activo se minimiza durante la preparación de pastillas para chupar y durante y después de moldeado. De tal manera, los métodos de acuerdo con la invención proporcionan pastillas para chupar que tienen mejorada uniformidad del contenido del agente activo entre las pastillas para chupar.

El agente activo que se adiciona a la masa cocida se puede formular de varias maneras, de acuerdo con la naturaleza del agente activo. Por ejemplo, el agente activo se puede adicionar en la forma de un polvo micronizado, una solución etanólica, o una solución acuosa.

Opcionalmente, el método además comprende las etapas de adición de uno o más agentes reguladores y adición de un agente que ajusta el pH para ajustar el pH a aproximadamente 7.5-9.0. La mezcla se puede dejar en reposo tras la adición de todos los componentes pero antes del moldeado para permitir que el aire escape de la masa. El uso de
35 temperaturas inferiores durante las etapas del proceso conduce a la reducción de la degradación de los componentes de la pastilla para chupar, por ejemplo reduce la degradación de los componentes que contienen carbonato para liberar el dióxido de carbono que podría formar burbujas en la mezcla. Ambos resultaran en una mejorada composición y apariencia de la pastilla para chupar.

Usualmente la anterior etapa de moldeado (d) comprende las subetapas de (d1) transferencia de la mezcla a un equipo de moldeado y (d2) moldeado la mezcla para fabricar las pastillas para chupar. Después del moldeado una etapa adicional que comprende el secado de las pastillas para chupar se puede realizar.

De tal manera, las pastillas para chupar específicas de acuerdo con la invención de pueden hacer, por ejemplo, combinando un 70% de la solución de sorbitol no-cristalizable, xilitol y goma acacia, disolviendo en agua y calentando a una temperatura de aproximadamente 113-117°C, por ejemplo 114°C. El calentamiento se puede conseguir por transferencia de calor directa, por ejemplo, utilizando un calentador a chorro o mediante calentamiento indirecto utilizando una superficie de intercambio de calor. El calentamiento a esta temperatura dota al xilitol de unas características
50 no-cristalinas.

Después del calentamiento, la tuberías se siguen con agua adicional, agentes reguladores y aromatizantes opcionales se adicionan a la masa cocida y el pH de la masa se ajusta, por ejemplo, con hidróxido de sodio.

55 Para las pastillas para chupar que contienen nicotina, el pH de la masa es preferiblemente aproximadamente 0.5-1.5 unidades de pH debajo del pH final de la pastilla para chupar. Los valores preferidos de pH para la masa cocida se encuentran en el rango de pH 6.9-7.1, y los valores de pH finales preferidos para la pastilla para chupar, después de la adición de la nicotina, están en el rango de 8.0-8.5. La nicotina se adiciona a la masa cocida disuelta en 70% de alcohol o en solución acuosa. Preferiblemente se utiliza, una solución al 10% de nicotina en alcohol del 70%. La mezcla se agita preferiblemente por al menos 10 minutos y luego se deja en reposo por aproximadamente 30 minutos para permitir que el aire escape de la masa antes de formarse. Durante el periodo de reposo la masa preferiblemente se mantiene a aproximadamente 70°C.

65 Se prefiere que después de adicionar la nicotina a la masa, el moldeado de las pastillas para chupar no se retrase demasiado. Mantener la masa a la temperatura de reposo durante largos periodos de tiempo puede resultar en la pérdida de potencia debido a la volatilización de la nicotina, la cual tiene una presión de vapor baja.

Las pastillas para chupar se pueden moldear utilizando tecnología conocida. En tales métodos, la masa se puede transferir a un embudo caliente localizado arriba de los embudos de depósito. La masa luego se puede depositar a través de toberas en bandejas de moldes preformados de almidón. Preferiblemente los moldes de almidón se acondicionan pasándolos a través del proceso de moldeo varias veces, por ejemplo 7-8 veces o 10 veces. Este acondicionamiento proporciona compresión repetida y calentamiento para eliminar el agua, y resulta en una retención de la forma mejorada por los moldes de almidón. Después de que la masa se ha depositado en los moldes, los moldes se apilan y transfieren a los hornos de secado. Las pastillas para chupar se pueden secar a cualquier temperatura apropiada, por ejemplo 63-67°C, por aproximadamente 30-34 horas. Preferiblemente el contenido final de humedad de las pastillas para chupar es aproximadamente 10%.

De tal manera, una pastilla para chupar que tiene un peso de aproximadamente 2.25 g puede tener un peso final de aproximadamente 1.50 g. Después del secado, las pastillas para chupar se fijan a los moldes de almidón, y el almidón se elimina de la superficie de las pastillas para chupar utilizando chorros de aire o cepillos. Las pastillas para chupar luego se pueden recubrir con un agente de glaseado o anti-adherencia tal como Capol. Este glaseado proporciona un terminado brillante o ceroso a las pastillas para chupar, previene la adherencia, y elimina cualquier almidón residual pegado a la superficie de la pastilla para chupar.

El método de fabricación de las actuales pastillas para chupar es distinto de los procesos comúnmente utilizados en la fabricación de tabletas, que se realizan por compresión de secado o granulado de los componentes.

La matriz preferiblemente es de carácter vidrioso y no-cristalino. Cualquier apropiado componente de goma y componente de azúcar no-cristalizable o alcohol de azúcar no-cristalizable puede ser utilizado, por ejemplo, los componentes de la modalidad. Los componentes se pueden utilizar para la fabricación de una matriz por las siguientes etapas (a) y (b) del método de la segunda modalidad.

Generalmente, las pastillas para chupar preferidas de la invención que contienen agua, goma acacia, sorbitol no-cristalizable, xilitol no-cristalizable, maltitol no-cristalizable, isomaltol no-cristalizable u otros derivados de alcohol de azúcar no-cristalizable, homólogos o azúcares asociados, y componentes opcionales tales como soluciones reguladoras de fosfato sodio o hidróxido de potasio, y aromizantes que caen dentro de la fórmula:

Excipiente o Ingrediente Activo	Pastilla para chupar
Sustancia del Fármaco	0.01 - 200 mg
Acacia Seca Atomizada (anhidro equivalente)	600 - 1000 mg
Sorbitol, alcohol de azúcar, derivado u homólogo	200 - 500 mg
Xilitol no-cristalizable	100 - 200 mg
Sal Fostato (1)	0 - 50 mg
Sal Fostato (2)	0 - 50 mg
Calibrador de pH	Al pH deseado
Agua, Purificada	9 - 15% de la masa total
Aromatizante	0 - 10 mg
Total	1000 - 2000

La invención se ilustra ahora en los siguientes ejemplos no-limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Fabricación de las pastillas para chupar (Procedimiento y Equipo General)

Equipo

Los siguientes artículos de equipo se utilizaron:

Cucharas de dispensación, cucharas de muestreo, cubos y cubiertas; contenedor de mezcla en lote; bomba de jara-be; bomba de masa; hornilla de chorro; tanque de asimiento; tanque de mezclado; máquina de moldeo de algodón; bandejas de moldeo de algodón; cámara de secado; bandejas y cubiertas de producto; tambor de pulido.

ES 2 305 842 T3

Muestreo inicial

250 mL de la muestra de agua purificada del depósito en el área de dispensación. Enviar al laboratorio para la prueba de *E. coli* y conteo aeróbico viable total. Registrar la conductividad.

Preparación de la solución reguladora

En un cubo tarado, dispensar 30 kg de agua, purificada a 70°C. Adicionar las soluciones reguladoras, y disolver y agitar. Retener para la etapa de adición de la solución reguladora.

Preparar una solución de hidróxido de sodio al 30%: En un cubo tarado, dispensar 14 kg de agua, purificada y cuidadosamente adicionar el hidróxido de sodio con agitación constante. Cuando todo el hidróxido de sodio se ha disuelto, agitar y retener para la adición en la última etapa.

Preparación de las soluciones de nicotina

Preparar aproximadamente 70% de la solución de etanol mezclando 14 litros de etanol al 96% con 6 litros de agua del día, purificada.

Para 1 mg-10% de Solución de Nicotina: Dispensar la nicotina en un cubo tarado. Adicionar 5 kg de solución de etanol al 70% mezclar y cubrir. Retener para la adición en la etapa posterior.

Para 2 mg-10% de Solución de Nicotina: Dispensar la nicotina en un cubo tarado. Adicionar 10 kg de 70% de solución de etanol mezclar y cubrir. Retener para la adición en la etapa posterior.

Para 4 mg-10% de Solución de Nicotina: Dispensar la nicotina en un cubo tarado. Adicionar 20 kg de 70% de solución de etanol mezclar y cubrir. Retener para la adición en la etapa posterior.

Preparación de la masa sin cocer

Dispensar 276 kg de agua, purificada en el contenedor de mezcla del lote. Calentar a 70°C y mantener termostáticamente la temperatura. Adicionar el sorbitol líquido (no-cristalizable), acacia (desecada atomizada) y xilitol. Calentar la suspensión de pre-mezcla con agitación entre 30 y 40 minutos manteniendo a una temperatura entre 68°C y 72°C.

Bombear la masa al tanque de asimiento. Llevar el bombeo hasta que el contenedor de mezcla del lote este vacío y se completa la transferencia con agua.

Elevar la temperatura de la masa entre 70°C y 74°C e iniciar la Hornilla de Chorro. Bombear la masa del tanque de asimiento a través de la hornilla de chorro en el tanque de mezclado, manteniendo a una temperatura entre 113°C y 117°C y un vacío entre -0.4 y -0.8 BAR. Continuar el proceso de cocción hasta que toda la masa ha pasado a través de la Hornilla de Chorro en el contenedor de mezcla. Completar la transferencia con agua. Sacar lo último de la masa a través de la hornilla en el tanque de mezclado por la fuerza del vacío. Mantener una temperatura de cocción de 113°-117°C.

Aromatizante

1] Para Aromatizante Clásico - Dejar la masa cocida en reposo sin agitación por aproximadamente 20 minutos. Iniciar la agitación a una velocidad lenta y adicionar 2.2 kg de Sabor a Caramelo QL17192.

2] Para Aromatizante Cítrico - Dejar la masa cocida en reposo sin agitación por aproximadamente 20 minutos. Iniciar la agitación a una velocidad lenta y adicionar 2.1 kg de Aceite de Naranja BP y 0.5 kg de Aceite de Limón Ph.Eur.

3] Para Aromatizante de Hierbabuena - Dejar la masa cocida en reposo sin agitación por aproximadamente 20 minutos. Iniciar la agitación a una velocidad lenta y adicionar 2.0 kg de aromatizante de Hierbabuena.

Adición de la solución reguladora y la nicotina

Al tiempo que continúa la agitación, adicionar la solución reguladora preparada en la etapa anterior. Adicionar 8.5 kg de 30% de solución de hidróxido de sodio y si es necesario, hacer otras adiciones del 30% de solución de hidróxido de sodio hasta que se obtenga un pH de 6.7 a 7.1. Al tiempo que continúa la mezcla de la masa, adicionar el 10% de solución de nicotina completando la transferencia con 1 litro de agua, purificada. Ajustar el peso final del lote a 1190.0 kg utilizando agua, purificada. Cerrar el tanque y mezclar por 5 minutos. Mantener la temperatura entre 68°C y 70°C.

ES 2 305 842 T3

Moldeo y elaboración

(Nota: El moldeo se puede realizar al mismo tiempo con formulación a granel cuando se utiliza almidón pre-acondicionado.)

Preparación de la máquina y moldes de moldeo: Seleccionar el molde apropiado y polvo con talco. Adjuntar a la máquina de moldeo. Si se utiliza almidón de moldeo, llenar la tolva mogul con almidón y operar la máquina en reciclaje, llenado y vaciado de las bandejas hasta que 10 ciclos se han completado. Adicionar 25 kg de almidón a la tolva después de cada ciclo. Si se utiliza almidón moldeo pre-utilizados (acondicionado), llenar la tolva mogul y presentar las bandejas pre-llenadas al mogul para el vaciado, re-llenado y apilado.

Dejar la masa en reposo por 20 minutos.

Colocar la temperatura del embudo de moldeo a 70°C. Bombear la masa formulada del tanque de mezclado en el embudo de moldeo de la máquina mogul. Después de que la transferencia se ha completado permitir que la masa formulada inicialmente se transfiera en reposo por 20 minutos. Iniciar la máquina de moldeo y depositar a través las 48 boquillas en los moldes de almidón, que ajustan el peso de moldeo a 2.25 g. El tanque de mogul automáticamente se mantiene a un nivel de llenado constante hasta que el producto formulado total ha sido transferido del tanque de mezclado.

Operar la máquina de moldeo a una velocidad entre 6 y 11 bandejas por minuto hasta que toda la masa formulada se ha depositado. Una vez el moldeo se completa, se transfieren las bandejas apiladas a la cámara de secado. Secar las pastillas para chupar entre 63°C y 67°C por 30 y 34 horas. Registrar la temperatura, tiempo y atmósfera de secado (%RH). Apagar el calentamiento en la cámara de secado y permitir que las pastillas para chupar enfrién por 24 horas. La temperatura del aire debería caer a 30°C antes de continuar. Regresar las bandejas a la máquina de moldeo. Fijar con pernos y tamizar las pastillas para chupar del almidón recolectado de las pastillas para chupar en las bandejas marcadas del producto. Una vez completo, cubrir las bandejas marcadas con las tapas de las bandejas.

Acabado

La muestra para la prueba química y microbiológica. Transferir las pastillas para chupar de la cinta de control, y retirar cualquier pastilla para chupar dañada o deformada. Transferir las pastillas para chupar de control al tambor de pulido y aplicar el Capol 4348F a una velocidad de aproximadamente 1 g por kilo de pastillas para chupar. (solo aproximadamente dos tercios del Capol 4348 F aplicado se aplica sobre las pastillas para chupar). Durante la muestra de acabado cada 30 minutos, aumentando las muestras. Esta muestra se retiene para utilizar en la prueba de liberación de Control de Calidad. Se registra el peso y el tiempo para cada muestra tomada. Empacar las pastillas para chupar en bolsas de polietileno enrolladas doble marcadas. Registrar el peso de cada bolsa y despachar el lote de las pastillas para chupar empacadas al Inpac para el envase.

Envase

Chequear el contenedor del lote para confirmar la identidad de sus contenidos. Ensamblar las pastillas para chupar, y sellar el empaque y marcarlas. Durante el proceso de envase "muestras empacadas de acabado" se toman a intervalos regulares y se hace una comprobación del conteo de la pastilla para chupar.

Notas

Sí se utiliza almidón de moldeo, completar el moldeo antes de comenzar la formulación del lote. Para asegurar la calidad del almidón reciclado, la prueba del conteo viable total se realiza antes de cada corrida de moldeo.

Materiales para las pastillas para chupar

Nicotina (Base) Ph Eur -Siegfried CMS, Zofingen Switzerland

Polvo de Talco Ph Eur - mfs

Sabor a Carameloing QL17192 - Quest International PO Box 2 1400 CA Bussum Holland

Fosfato Tri-sódico dodecahidrato extra puro E339 - Merck KGaA, 64271 Darmstadt Germany

Xilitol CX Ph Eur - Danisco Sweeteners, Redhill Surrey, UK

C* Sorbidex NC 16205/7 (Sorbitol no-cristalizable Ph Eur) - Cerestar Krefeld Germany Instantgum AS - (Goma de Acacia Ph Eur) - Colloides Natuerels International, Rouen, France Meritena 100 - (Almidón del Maíz Ph Eur), Amylum Group, Vaexjoe, Sweden

ES 2 305 842 T3

Capol 4348F - Kaul GMBH, Elmsholm Germany (agente de acabado de antiadherencia) Etanol 96% Ph Eur - Kemetyl, Haninge Sweden.

Dihidrógeno Fosfato de Sodio Dihidrato Ph Eur - Merck KGaA Darmstadt, Germany Sodium Hydroxide Ph Eur - Merck KGaA Darmstadt, Germany

Aceite de Limón Ph Eur

Aceite de Naranja BP - R.C Treat y Co Ltd, Suffolk UK

Aromatizante de Hierbabuena 79020 - Givaudan, Dortmund Germany

Ejemplo 2

Las pastillas para chupar se prepararon utilizando el método del Ejemplo 1, que tiene la siguiente constitución:

Aromatizante Clásico

Ingrediente Activo	Formulación (kg)			
	Grado	1 mg	2mg	4mg
Nicotina	Ph. Eur.	0.53	1.06	2.12
Excipientes				
Acacia, Seca Atomizada	Ph. Eur.	475	475	475
Sorbitol, Líquido (No-cristalizado)	Ph. Eur.	253	253	253
Xilitol	Ph. Eur.	75.9	75.9	75.9
Dihidrógeno Fosfato de Sodio Dihidrato	Ph. Eur.	16.0	16.0	16.0
Fosfato Tri-sódico Dodecahidrato	In-House	7.2	7.2	7.2
Hidróxido de sodio	Ph. Eur.	5.7	5.7	5.7
Agua, Purificada	Ph. Eur.	354.5	353.9	352.9
Etanol (96 Por Ciento)*	Ph. Eur.	3.5	7	14
Sabor a caramelo	QL17192 In-House	2.2	2.2	2.2
Peso total (para 530,000 pastillas para chupar)		1190	1190	1190
*=Evapora durante el proceso de fabricación				

Los excipientes no se incluyen en la formulación de la Pastilla para chupar:

Ejemplo 3

Las pastillas para chupar se prepararon utilizando el método del Ejemplo 1, que tiene la siguiente constitución:

Excipientes	Formulación (kg)			
	Grado	1 mg	2mg	4mg
Talco**	Ph.Eur.	0.1	0.1	0.1
Almidón de Maíz**	Ph.Eur.	0.7	0.7	0.7
Capol 4348 F **	In-House	0.5	0.5	0.5
** = Solo sobre la superficie, no se incorpora en la pastilla para chupar				

ES 2 305 842 T3

Aromatizante Cítrico

Ingrediente Activo	Formulación (kg)			
	Grado	1 mg	2mg	4mg
Nicotina	Ph. Eur.	0.53	1.06	2.12
Excipientes				
Acacia, Seca Atomizada	Ph. Eur.	475	475	475
Sorbitol, Líquido (No Cristalizable)	Ph. Eur.	253	253	253
Xilitol	Ph. Eur.	75.9	75.9	75.9
Dihidrógeno Fosfato de Sodio Dihidrato	Ph. Eur.	16.0	16.0	16.0
Fosfato Tri-sódico Dodecahidrato	In-House	7.2	7.2	7.2
Hidróxido de sodio	Ph. Eur.	5.7	5.7	5.7
Agua, Purificada	Ph. Eur.	354.6	354.0	353.0
Etanol (96 Por Ciento)*	Ph. Eur.	3.5	7.0	14
Aceite de Naranja	BP	2.1	2.1	2.1
Aceite de Limón	Ph. Eur.	0.5	0.5	0.5
Peso total (para 530,000 pastillas para chupar)		1190	1190	1190
*=Evapora durante el proceso de fabricación				

Los excipientes no se incluyen en la formulación de la Pastilla para chupar

Excipientes	Formulación (kg)			
	Grado	1 mg	2mg	4mg
Talco**	Ph.Eur.	0.1	0.1	0.1
Almidón de Maíz**	Ph.Eur.	0.7	0.7	0.7
Capol 4348 F **	In-House	0.5	0.5	0.5
** = Solo sobre la superficie, no se incorpora en la pastilla para chupar				

Ejemplo 4

Las pastillas para chupar se prepararon utilizando el método del Ejemplo 1, que tiene la siguiente constitución:

Aromatizante de Hierbabuena

Ingrediente Activo	Formulación (kg)			
	Grado	1 mg	2mg	4mg
Nicotina	Ph. Eur.	0.53	1.06	2.12
Excipientes				
Acacia, Seca Atomizada	Ph. Eur.	475	475	475
Sorbitol, Líquido (No Cristalizable)	Ph. Eur.	253	253	253
Xilitol	Ph. Eur.	75.9	75.9	75.9
Dihidrógeno Fosfato de Sodio Dihidrato	Ph. Eur.	16.0	16.0	16.0
Fosfato Tri-sódico Dodecahidrato	In-House	7.2	7.2	7.2
Hidróxido de sodio	Ph. Eur.	5.7	5.7	5.7
Agua, Purificada	Ph. Eur.	354.7	354.1	353.1

ES 2 305 842 T3

Etanol (96 Por Ciento)*	Ph. Eur.	3.5	7.0	14
Aromatizante de Hierbabuena Nycomed 1043417	In-House	2.0	2.0	2.0
Peso total (para 530,000 pastillas para chupar)		1190	1190	1190
*=Evapora durante el proceso de fabricación				

Los excipientes no se incluyen en la formulación de la Pastilla para chupar

Excipientes	Formulación (kg)			
	Grado	1 mg	2mg	4mg
Talco**	Ph.Eur.	0.1	0.1	0.1
Almidón de Maíz**	Ph.Eur.	0.7	0.7	0.7
Capol 4348 F **	In-House	0.5	0.5	0.5
** = Solo sobre la superficie, no se incorpora en la pastilla para chupar				

Ejemplo 5

Las pastillas para chupar se prepararon utilizando el método del Ejemplo 1, sustituyendo el maltitol por el sorbitol en el pastilla para chupar B, que tiene la siguiente constitución:

Sabor a Caramelo

Excipiente o Ingrediente Activo	Pastilla para chupar A	Pastilla para chupar B
Nicotina (mg)	2.0	2.0
Acacia Seca Atomizada (equivalente anhidro)	815.5+	800.5+
Sorbitol o Maltitol Líquido (Equivalente anhidro)	334.9 (sorbitol)	328.9 (maltitol)
Xilitol	143.5	139.8
Fosfato dihidrógeno de sodio (equivalente anhidro)	23.3	23.5
Tri-sodio fosfato (equivalente anhidro)	5.9	6.0
Hidróxido de sodio	10.8	11.0
Agua, Purificada	QS~1500	QS~1500
Etanol 96%	0	0
Sabor a Caramelo QL 17192	4.2	4.1
Total	1500	1500
+ basado en 9.2% del contenido de agua utilizado en fabricación del lote piloto		

Todas las sales se dan como equivalente anhidro debido a la adición de agua y el secado de las pastillas para chupar depositadas.

Ejemplo 6

Medición del pH en la Pastilla para chupar

- 5 La medición del pH de las pastillas para chupar se hace de acuerdo con la invención, y también por comparación con pastillas para chupar conocidas, se abordó mediante la prueba pH de una solución preparada disolviendo 1 g de la pastilla para chupar dividida finamente en 20 mL de agua desionizada.

10 Ejemplo 7

Disolución de las pastillas para chupar

- 15 Las pastillas para chupar se prepararon con la finalidad de proporcionar un perfil de disolución de, a 20 minutos = Media de 35%-65%, a 40 minutos = Media del 60%-90% y a 60 minutos = Media mayor del 70% y con la finalidad de proporcionar estabilidad de este perfil durante un almacenamiento a largo plazo.

- 20 Un primer lote de pastillas para chupar se probó a 0 y 12 meses después de la fabricación con los siguientes resultados (las figuras indican el por ciento de disolución):

TABLA 1

25	Datos Individuales					Media			
		20 min	40 min	60 min		20 min	40 min	60 min	
	Media	45.1	73.3	83.7		Media	45.1	73.3	83.7
	Min	34.6	50.2	72.8	0M	Min	39.0	67.3	77.4
30	Max	64.9	91.6	91.6		Max	60.1	87.4	88.9
	Media	42.2	72.1	87.3		Media	42.2	72.1	87.3
	Min	34.4	60.0	77.7	12M	Min	37.4	62.4	81.8
35	Max	54.4	84.1	97.9		Max	50.8	79.9	96.7

- 40 Una segunda prueba se realizó en pastillas para chupar aromatizadas que contienen nicotina, con los siguientes resultados:

TABLA 2

	Lote	Potencia	0 minutos	20 minutos	40 minutos	60 minutos
45	1A	2mg	0	40	73	89
50	1B	2mg	0	44	75	88
	3A	4mg	0	43	68	80
	3B	4mg	0	43	73	80

55

- La disolución se midió en solución reguladora de fosfato pH 6.8 mezclada (5.76 g/Litro ortofosfato disódico de hidrógeno, 2.29 g/litro ortofosfato potásico dihidrógeno, 1000mL) utilizando el Método de Canasta (Ph. Eur., 2.9.3, "Dissolution test for solid dosage forms") a 100 rpm.

60

Ejemplo 8

Propiedades de la Pastilla para chupar

- 65 Las pastillas para chupar de acuerdo con la invención se probaron para su estabilidad y comparada con las pastillas para chupar de la invención de diferente fórmula y con conocidas pastillas para chupar.

ES 2 305 842 T3

Estabilidad del Ingrediente Activo

La estabilidad a largo plazo del ingrediente activo de la pastilla para chupar se probó, y los datos se presentan en la Tabla 3. Estos probaron las características de estabilidad mejoradas de la pastilla para chupar. La introducción de un sistema de solución reguladora de fosfato se ha mostrado que complementa la estabilidad química del alcaloide nicotina. Esto es contrario a la detallada incompatibilidad en la literatura, por ejemplo en el Handbook of Pharmaceutical Excipients. (Arthur H. Kibbe, Ph.D Pharmaceutical Press 2000)

TABLA 3

Ensayo de Estabilidad a Largo Plazo de las pastillas para chupar que contienen el Alcaloide (nicotina) con Solución Reguladora almacenada a 25°C/60% de HR

Lote	Potencia	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses
5A	1mg	96	102	101	95	97	-
5B	1 mg	95	102	99	104	98	-
1A	2mg	103	98	99	97	98	100
1B	2mg	103	99	101	97	97	100
3A	4mg	98	95	98	95	97	97
3B	4mg	98	96	96	95	95	96

Datos comparativos

La estabilidad de 2 conocidos productos que contienen nicotina se probó, y los datos colocaron a continuación.

TABLA 4

25°C/60% de HR

	Número de Lote	0 meses	3 meses	6 meses
Pastilla para chupar Niquitin CQ 2mg	031757	98.7%	95.2%	96.3%
Pastilla para chupar Niquitin CQ 2mg	032871	95.7%	95.8%	97.5%
Pastilla para chupar Niquitin CQ 4mg	032166	103.6%	96.9%	96.9%
Goma Nicorette 2mg	072546A	97.1 %	104.0%	103.1%

TABLA 5

40°C/75% de RH

	Número de Lote	0 meses	3 meses	6 meses
Pastilla para chupar Niquitin CQ 2mg	031757	98.7%	95.2%	93.9%
Pastilla para chupar Niquitin CQ 2mg	032871	95.7%	95.8%	97.5%
Pastilla para chupar Niquitin CQ 4mg	032166	103.6%	95.3%	95.2%
Goma Nicorette 2mg	072546A	97.1%	93.8%	100.3%

Estabilidad de pH

Los pHs de soluciones acuosas (5%) preparadas de las pastillas para chupar estandarizadas por las sales de fosfato se midieron y se encontró que estos probaron la excelente estabilidad de pH durante periodos extendidos de tiempo. Los resultados obtenidos se representan en las Tablas 6a y 6b. Los datos muestran mejor estabilidad que para el sistema regularizado de citrato se presentan en las Tablas 7a y 7b.

ES 2 305 842 T3

Las soluciones reguladoras de fosfato utilizadas fueron una o una combinación de dos o más de Fosfato dihidrógeno de sodio, dihidrógeno fosfato disódico, fosfato dihidrógeno de potasio, fosfato hidrógeno dipotasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato trisódico y otras sales de fosfato de metal alcalinotérreo y sales hidratadas>> de estos.

TABLA 6a

Estabilidad de pH de las pastillas para chupar que contienen el Alcaloide (nicotina) con Solución Reguladora almacenada a 25°C/60% de HR

Lote	Potencia	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses
5A	1mg	8.1	8.0	8.2	8.0	8.3	-
5B	1 mg	8.2	8.1	8.2	8.1	8.5	-
1A	2mg	8.0	8.2	8.0	8.0	8.0	8.2
1B	2mg	8.4	8.5	8.0	8.5	8.5	8.3
3A	4mg	8.3	8.2	8.0	8.1	8.4	8.1
3B	4mg	8.4	8.4	8.4	8.3	8.5	8.4

TABLA 6b

Estabilidad de pH de las pastillas para chupar que contienen el Alcaloide (nicotina) con Solución estandarizada de Citrato almacenada a 25°C/60% de HR

Lote	Potencia	0 meses	2 meses	3 meses
LF6	2mg	7.1	6.9	6.7

TABLA 7a

Estabilidad de pH de las pastillas para chupar que contienen el Alcaloide (nicotina) con Solución Reguladora almacenada a 40°C/75% de HR

Lote	Potencia	0 meses	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
5A	1mg	8.1	8.0	8.1	8.0	8.0
5B	1 mg	8.2	8.2	7.9	8.0	8.1
1A	2mg	8.0	8.2	8.3	8.2	8.0
1B	2mg	8.4	8.6	8.3	8.5	8.2
3A	4mg	8.3	8.4	8.2	8.2	8.0
3B	4mg	8.4	8.5	8.3	8.4	8.2

TABLA 7b

Estabilidad de pH de las pastillas para chupar que contienen el Alcaloide (nicotina) con Solución estandarizada de Citrato, almacenada a 40°C/75% de HR

Lote	Potencia	0 meses	1 mes	2 meses	3 meses
LF6	2mg	7.1	6.7	6.5	6.2

Contenido de Agua

El contenido de humedad de las pastillas para chupar se evaluó durante los estudios de estabilidad y los datos obtenidos para el contenido de humedad para las pastillas para chupar del alcaloide (nicotina) estandarizadas con fosfato y pastillas para chupar de alcaloide estandarizadas con citrato se presentan en las Tablas 8a y 8b.

ES 2 305 842 T3

Las pastillas para chupar se prepararon con la finalidad de un contenido de humedad entre 9 y 15% del peso total de la pastilla para chupar como se determina por la pérdida en el secado después de 24 horas a 105°C, este contenido que es estable durante el almacenamiento.

TABLA 8a

Contenido de Agua de las pastillas para chupar que contienen el Alcaloide (nicotina) con Solución Reguladora almacenada a 25°C/60% de HR

Lote	Potencia	0 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses
5A	1mg	10.5%	11.4%	10.0%	9.5%	12.2%	-
5B	1 mg	12.7%	12.5%	10.8%	9.9%	12.9%	-
1A	2mg	11.5%	10.1%	10.0%	11.6%	11.8%	10.7%
1B	2mg	11.3%	13.9%	9.9%	13.4%	14.2%	10.5%
3A	4mg	11.3%	11.6%	10.4%	11.7%	12.1%	10.6%
3B	4mg	10.8%	10.9%	10.0%	11.4%	11.3%	10.8%

TABLA 8b

Contenido de Agua de las pastillas para chupar que contienen el Alcaloide (nicotina) Fabricad con Solución estandarizada de Citrato almacenada a 25°C/60% de HR

Lote	Potencia	0 meses	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Prov 2	2mg	9.4%	10.6%	10.4%	9.8 %	15.0%	15.9%
Prov 4	2mg	12.9%	13.7%	12.8%	12.2%	16.0%	16.1%
Prov 6	4mg	13.0%	14.1 %	12.2%	12.5%	14.9%	15.9%
Prov 8	4mg	14.7%	14.6%	11.7%	14.5%	14.0%	15.9%

Ejemplos 9-14

Las pastillas para chupar se prepararon utilizando un método modificado del Ejemplo 1, en el cual el agente activo se adicionó a la formulación ya sea como un polvo micronizado, o una solución etanólica o acuosa. En los Ejemplos 9-11, en el cual el medicamento fue ondansetrón, el medicamento se adicionó como un polvo o una solución etanólica. Para los Ejemplos 12-14, en los cuales el medicamento fue sumatriptán succinato, el medicamento se adicionó como un polvo o una solución acuosa.

Las pastillas para chupar se hicieron con y sin soluciones reguladoras para lograr los valores mejorados de estabilidad o fisiológicos de pH para la matriz.

Ejemplo 9

Las pastillas para chupar se prepararon como se describe anteriormente, teniendo la siguiente constitución:

Ondansetron	4mg / 8mg (como clorhidrato)
Goma de Acacia	250mg - 400mg
Xilitol	50 - 200mg
Sorbitol	80 - 250mg
Agua	40 - 80mg
Aromatizante	5 - 15mg
Color	3 - 5 mg

Con o sin agente que Reduce la Amargura (0.1-20 mg)

ES 2 305 842 T3

Ejemplo 10

Las pastillas para chupar se prepararon como se describe anteriormente, teniendo la siguiente constitución:

5	Ondansetron	4mg / 8mg (como clorhidrato)
	Goma de Acacia	250mg - 400mg
	Xilitol	50 - 200mg
10	Isomalta	80 - 250mg
	Agua	40 - 80mg
	Aromatizante	5 - 15mg
15	Color	3 - 5 mg

Con o sin agente que Reduce la Amargura (0.1-20 mg)

20

Ejemplo 11

Las pastillas para chupar se prepararon como se describe anteriormente, mostrando la siguiente constitución:

25	Ondansetron	4mg / 8mg (como clorhidrato)
	Goma de Acacia	250mg - 400mg
30	Xilitol	50 - 200mg
	Maltitol	80 - 250mg
	Agua	40 - 80mg
35	Aromatizante	5 - 15mg
	Color	3 - 5 mg

Con o sin agente que Reduce la Amargura (0.1-20 mg)

40

Ejemplo 12

Las pastillas para chupar se prepararon como se describe anteriormente, mostrando la siguiente constitución:

45	Sumatriptan (como succinato)	50mg/ 100mg
	Goma de Acacia	300mg - 500mg
50	Xilitol	100 - 200mg
	Sorbitol	100 - 300mg
	Agua	50 - 100mg
55	Aromatizante	5 - 15mg
	Color	3 - 5 mg

Con o sin agente que Reduce la Amargura (0.1-20 mg)

60

65

ES 2 305 842 T3

Ejemplo 13

Las pastillas para chupar se prepararon como se describe anteriormente, mostrando la siguiente constitución:

5	Sumatriptan (como succinato)	50mg/ 100mg
	Goma de Acacia	300mg-500mg
	Xilitol	100 - 200mg
10	Isomalta	100 - 300mg
	Agua	50 - 100mg
	Aromatizante	5 - 15mg
15	Color	3 - 5mg

Con o sin agente que Reduce la Amargura (0.1-20 mg)

20

Ejemplo 14

Las pastillas para chupar se prepararon como se describe anteriormente, mostrando la siguiente constitución:

25	Sumatriptan (como succinato)	50mg/ 100mg
	Goma de Acacia	300mg-500mg
	Xilitol	100 - 200mg
30	Maltitol	100 - 300mg
	Agua	50 - 100mg
	Aromatizante	5 - 15mg
35	Color	3 - 5 mg

Con o sin agente que Reduce la Amargura (0.1-20 mg)

40 La invención por consiguiente proporciona las pastillas para chupar, y métodos de fabricación estas, para liberación y entrega bucal controlada de los fármacos.

Referencias citadas en la descripción

45

Esta lista de referencias citadas por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de las patentes citadas en la descripción

- US 5939091 A [0002]
- WO 02085119 A [0002]
- 55 • WO 03039518 A [0003]
- WO 0137814 A [0004]
- 60 • WO 02076211 A [0005]
- WO 9106288 A [0006]
- EP 0500658 A [0007]
- 65 • US 6183775 B [0007]
- US 3590111 A [0008]

ES 2 305 842 T3

- US 4829056 A [0008]
- US 5470566 A [0008]
- GB 2049417 A [0008]
- US 5156845 A [0008]
- WO 9600070 A [0008]

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una pastilla para chupar transparente para un medicamento de entrega bucal que comprende:

a) una matriz;

b) un agente activo;

c) agua; y

d) opcionalmente uno o más componentes seleccionados de aromizantes, agentes para enmascarar el sabor, colorantes, componentes de solución reguladora, agentes que ajustan el pH, excipientes, estabilizantes y edulcorantes, en donde la matriz comprende (i) al menos una goma y (ii) al menos un azúcar no-cristalizable o alcohol de azúcar no-cristalizable, y en donde la pastilla para chupar contiene menos del 10% en peso de sacarosa.

2. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la matriz comprende:

i. al menos una goma, y

ii. al menos un azúcar y/o al menos un alcohol de azúcar, **caracterizado** en que una proporción principal del componente

(ii) consiste de:

A. uno o más azúcares no-cristalizables,

B. uno o más alcoholes de azúcar no-cristalizables, o

C. una mezcla de uno o más azúcares no-cristalizables y uno o más alcoholes de azúcar no-cristalizables.

3. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 2 **caracterizado** en que el 50-90% en peso del componente (ii) consiste de:

A. uno o más azúcares no-cristalizables,

B. uno o más alcoholes de azúcar no-cristalizables, o

C. una mezcla de uno o más azúcares no-cristalizables y uno o más alcoholes de azúcar no-cristalizables.

4. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 2 **caracterizado** en que el 55-85% en peso del componente (ii) consiste de:

A. uno o más azúcares no-cristalizables,

B. uno o más alcoholes de azúcar no-cristalizables, o

C. una mezcla de uno o más azúcares no-cristalizables y uno o más alcoholes de azúcar no-cristalizables.

5. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 2 **caracterizado** en que el 60 a 80% del componente (ii) consiste de:

A. uno o más azúcares no-cristalizables,

B. uno o más alcoholes de azúcar no-cristalizables, o

C. una mezcla de uno o más azúcares no-cristalizables y uno o más alcoholes de azúcar no-cristalizables.

6. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 1 que comprende (i) al menos una goma, y (ii-a) al menos un azúcar y/o al menos un alcohol de azúcar, **caracterizado** en que una proporción principal del componente (ii-a) consiste de una mezcla no-cristalizable de azúcares y/o alcoholes de azúcar.

7. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 6 **caracterizado** en que al menos 50% en peso del componente (ii-a) consiste de una mezcla no-cristalizable de azúcares y/o alcoholes de azúcar.

8. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 6 **caracterizado** en que al menos el 55% en peso del componente (ii-a) consiste de una mezcla no-cristalizable de azúcares y/o alcoholes de azúcar.

ES 2 305 842 T3

9. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 6 **caracterizado** en que al menos el 60% en peso del componente (ii-a) consiste de una mezcla no-cristalizable de azúcares y/o alcoholes de azúcar.

10. Una pastilla para chupar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que contiene menos del 5% en peso de sacarosa.

11. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 10 que contiene menos del 2% en peso de sacarosa.

12. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 10 que contiene menos del 1% en peso de sacarosa.

13. Una pastilla para chupar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde la sacarosa está ausente como un edulcorante.

14. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la matriz comprende, en peso, entre 40-90% del componente de goma (i), y entre 60-10% del componente de azúcar no-cristalizable o alcohol de azúcar no-cristalizable (ii).

15. Una pastilla para chupar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el componente de goma (i) se selecciona de uno o más de goma acacia, goma arábica, goma de algarroba, carragenano, goma ghatti, goma guar, goma karaya, pectina, goma tragacanto, goma garrofin, o goma xantana.

16. Una pastilla para chupar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el azúcar no-cristalizable o alcohol de azúcar no-cristalizable componente (ii) se selecciona de una forma no-cristalizable de cualquiera o más de sorbitol, xilitol, maltitol, manitol, y isomaltol.

17. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 15 en donde el azúcar no-cristalizable o alcohol de azúcar no-cristalizable es una forma no-cristalizable de sorbitol, un xilitol no-cristalizable o una mezcla de sorbitol no-cristalizable y xilitol no-cristalizable.

18. Una pastilla para chupar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde al menos el 50% del componente (ii) consiste de una forma no-cristalizable de sorbitol.

19. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 18 en donde al menos el 60% del componente (ii) consiste de una forma no-cristalizable de sorbitol.

20. Una pastilla para chupar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde al menos el 70% del componente (ii) consiste de una forma no-cristalizable de sorbitol.

21. Una pastilla para chupar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde al menos el 75% del componente (ii) consiste de una forma no-cristalizable de sorbitol.

22. Una pastilla para chupar de acuerdo con cualquier reivindicación previa que comprende aproximadamente 5-20% en peso de agua.

23. Una pastilla para chupar de acuerdo con cualquier reivindicación previa que comprende uno o más agentes reguladores.

24. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 23 que incluye un álcali y una sal de solución reguladora.

25. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 23, en donde los agentes reguladores comprenden una o más sales de fosfato.

26. Una pastilla para chupar de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 25 que comprende al menos una sal de fosfato de metal alcalino como agente regulador.

27. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 26 en donde las sales de fosfato de metal alcalino se seleccionan de dihidrógeno fosfato de sodio y dihidrógeno fosfato disódico.

28. Una pastilla para chupar de acuerdo con las Reivindicaciones 23 a 27, en donde los agentes reguladores proporcionan un pH final de la pastilla para chupar en el rango de 7.5-9.0.

29. Una pastilla para chupar de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 23 a 28, en donde la pastilla para chupar comprende un agente que ajusta el pH básico.

30. Una pastilla para chupar de acuerdo con cualquier reivindicación previa mostrando un perfil de disolución tal que después de 20 minutos, 35-65% de la pastilla para chupar se ha disuelto; después de 40 minutos, 60-90% de la pastilla para chupar se ha disuelto; y después de 60 minutos, más del 70% de la pastilla para chupar se ha disuelto.

ES 2 305 842 T3

31. Una pastilla para chupar de acuerdo con cualquier reivindicación previa en donde el agente activo se selecciona de nicotina, un agente anti-emético, un agente para el tratamiento de la migraña, y un agente analgésico.

32. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 31 en donde el agente anti-emético es el ondansetrón.

33. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 31 en donde el agente para el tratamiento de la migraña es el sumatriptán.

34. Una pastilla para chupar de acuerdo con la Reivindicación 31 en donde el analgésico es el $\Delta 9$ -THC.

35. Una pastilla para chupar de acuerdo con cualquier reivindicación previa que comprende un edulcorante, en donde el edulcorante es un azúcar no-cristalizable, un alcohol de azúcar no-cristalizable, o un azúcar o alcohol de azúcar tratado así como para ser no-cristalizable.

36. Una pastilla transparente para chupar para un medicamento de entrega bucal que comprende un agente activo, una matriz y una solución reguladora de fosfato, en donde la matriz comprende (i) una goma, y (ii) un azúcar no-cristalizable o alcohol de azúcar no-cristalizable, en donde la pastilla para chupar comprende menos del 10% en peso de sacarosa.

37. Una pastilla transparente para chupar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente y que comprende los siguientes componentes de matriz en las partes relativas en peso específico (excluyendo el agua):

Goma acacia	55-62
-------------	-------

Sorbitol	27-34
----------	-------

Xilitol	7-11
---------	------

Fosfato de Na	1-13
---------------	------

38. Una pastilla transparente para chupar de acuerdo con la Reivindicación 37 que comprende los siguientes componentes de matriz en las partes relativas en peso específico (excluyendo el agua):

Goma acacia	56-58
-------------	-------

Sorbitol	29-31
----------	-------

Xilitol	8-10
---------	------

Fosfato de Na	1.5-2.0
---------------	---------

39. Una pastilla transparente para chupar de acuerdo con la Reivindicación 37 o la Reivindicación 38 que contiene nicotina como ingrediente activo en una cantidad desde 1 a 5 mg por pastilla para chupar.

40. Una pastilla transparente para chupar de acuerdo con la Reivindicación, 39 mostrando una masa de 2 a 3 gramos.

41. Un método para fabricar una pastilla transparente para chupar que comprende una matriz, un agente activo y agua para un medicamento de entrega bucal que comprende las etapas:

a) mezclar una goma, uno o más azúcares no-cristalizables o alcoholes de azúcar no-cristalizables y agua;

b) calentar la mezcla con mezclado;

c) adicionar un agente activo y mezclar; y

d) moldeado de la mezcla para formar pastillas para chupar, en donde las pastillas para chupar contienen menos del 10% en peso de sacarosa.

42. Un método de acuerdo con la Reivindicación 41, en donde la mezcla se calienta a aproximadamente 110-120°C.

43. Un método de acuerdo con la Reivindicación 41 o 42 que comprende las etapas adicionales:

b1) adicionar uno o más agentes reguladores; y

b2) adicionar un agente que ajusta el pH, para ajustar el pH a aproximadamente 7.5-9.0.

ES 2 305 842 T3

44. Un método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 41 a 43, que comprende la etapa adicional de permitir que la mezcla repose.

45. Un método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 41 a 44, en donde la etapa d) comprende las sub-etapas de:

d1) transferencia de la mezcla a un equipo de moldeado; y

d2) moldeado de la mezcla para fabricar las pastillas para chupar.

46. Un método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 41 a 45 que además comprende el secado de las pastillas para chupar.

47. Un método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 41 a 46 en donde el agente activo se adiciona en la forma de un polvo micronizado, una solución etanólica o una solución acuosa.

48. Un método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 41 a 47 en donde la pastilla transparente para chupar producida, es como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 40.

49. Un método para fabricar una pastilla transparente para chupar para entrega bucal que comprende una matriz, un agente activo y agua, que comprende las etapas de:

(a) mezclar una goma, uno o más azúcares no-cristalizables o alcoholes de azúcar no-cristalizables,

(b) adicionar un agente activo y mezclar, y

(c) moldeado de la mezcla para fabricar las pastillas para chupar, en donde las pastillas para chupar contienen menos del 10% en peso de sacarosa.

50. Una pastilla transparente para chupar para un medicamento de entrega bucal que comprende:

(a) una matriz;

(b) un agente activo; y

(c) agua

en donde la matriz comprende (i) al menos una goma y (ii) al menos un alcohol de azúcar no-cristalizable, siendo dicha matriz preparada por un método que incluye una etapa de calentamiento y mezclado de la combinación del componente de goma y azúcar en agua, y en donde la pastilla para chupar comprende menos del 10% en peso de sacarosa.