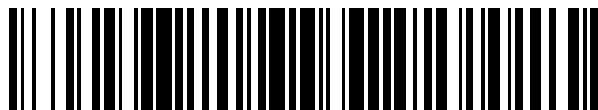


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 890 975**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2018 PCT/DK2018/050335**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2019 WO19110072**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2018 E 18821992 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.08.2021 EP 3720418**

(54) Título: **Comprimido de nicotina**

(30) Prioridad:

08.12.2017 DK PA201770925

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.01.2022

(73) Titular/es:

FERTIN PHARMA A/S (100.0%)
Dandyvej 19
7100 Vejle, DK

(72) Inventor/es:

NIELSEN, BRUNO PROVSTGAARD y
NIELSEN, KENT ALBIN

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 890 975 T3

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

DESCRIPCIÓN

Comprimido de nicotina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de los comprimidos de desintegración rápida. En particular, la presente invención se refiere a formulaciones que se usan para emplear nicotina de forma más eficientemente a partir de comprimidos de desintegración rápida que se aplican por vía oral por vía sublingual o bucal.

10 Antecedentes de la invención

Los comprimidos de liberación de nicotina que se aplican con el propósito de proporcionar una liberación de nicotina en la boca de un usuario durante un cierto período son bien conocidos. Se ha realizado un gran esfuerzo en la técnica anterior para emular la liberación de nicotina y la percepción oral de un cigarrillo cuando un usuario lo fuma, lo que significa que los perfiles de liberación de los comprimidos de nicotina se han investigado a fondo en la técnica anterior. Estados Unidos 2013/289079 describe grageas comprimidas que comprenden nicotina.

20 Sin embargo, es un hecho establecido que la emulación de fumar uno a uno aún no se ha logrado con otros medios que no sean un cigarrillo.

Resumen de la invención

25 La invención se refiere a un comprimido de nicotina de desintegración oral para aliviar el ansia de nicotina que comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido está diseñado para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de nicotina, un agente regulador de pH, al menos un poliol y un desintegrante, en donde el poliol comprende más del 40 % en peso del comprimido, en donde al menos un poliol se selecciona de la lista que consiste de sorbitol, eritritol, xilitol, maltitol, manitol, lactitol y isomaltitol, en donde el comprimido comprende el desintegrante en una cantidad del 30 1-10 % en peso del comprimido, en donde el desintegrante comprende polivinilpirrolidona reticulada y en donde el agente regulador del pH es un agente amortiguador alcalino.

35 Una ventaja de la invención puede ser que se obtiene un alivio efectivo del ansia de nicotina mientras que al mismo tiempo se minimiza el ardor en la garganta. Un desafío importante con la administración oral de nicotina es que a menudo conduce a una sensación de ardor muy desagradable en la garganta. Esta sensación de ardor normalmente empeora cuando aumenta la tasa de liberación de nicotina. Por lo tanto, es muy sorprendente obtener un alivio efectivo del ansia de nicotina y al mismo tiempo minimizar el ardor en la garganta.

40 Una ventaja de la invención puede ser que al obtener una desintegración muy rápida del comprimido dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, se facilita de esta manera la liberación rápida de nicotina junto con un agente regulador de pH, una alta concentración de nicotina combinada con un pH optimizado se alcanza en la cavidad bucal.

45 Además, al garantizar la desintegración rápida del comprimido como se describió anteriormente, el comprimido facilita el cumplimiento de las instrucciones por parte del usuario, tales como no tragar o escupir dentro de un período de tiempo dado desde la administración oral. Cuando se suministra nicotina lentamente a la cavidad oral, el usuario finalmente tendrá que escupir o tragar debido a la generación de saliva y, por lo tanto, puede tragar o escupir la nicotina no absorbida, que por lo tanto se desperdicia. Al mantener el período de desintegración muy corto y por debajo de los 60 segundos tras la administración oral, se puede obtener una concentración muy alta de nicotina y un pH optimizado durante un período relativamente largo antes de que el usuario trague o escupa.

55 Una ventaja adicional de la invención puede ser que al facilitar una alta concentración de nicotina y pH optimizado como se describió anteriormente, se puede concentrar localmente la nicotina en la cavidad oral, tal como por vía sublingual, y puede facilitar aún más la absorción de nicotina en el torrente sanguíneo.

60 Contrario a lo esperado, los experimentos han demostrado que la permeabilidad de la nicotina a través de la mucosa bucal disminuye relativamente poco al aumentar la concentración de nicotina. Por ejemplo, los experimentos han demostrado que un aumento en la concentración de nicotina de 100 microgramos/ml a 14 000 microgramos/ml da como resultado una disminución de aproximadamente un factor de dos. Esto es muy sorprendente y se utiliza al apuntar a concentraciones de nicotina en la cavidad bucal, que son mucho más altas de lo que se había visto o deseado anteriormente. El vehículo de administración presente por lo tanto beneficia y tiene como objetivo llevar un contenido de nicotina muy alto en la cavidad oral, y de esta manera aumentar la absorción de nicotina. Además, se ha descubierto que el efecto de las concentraciones de nicotina es por lo menos comparable al efecto de la regulación del pH en la cavidad oral. Esto es contrario a cualquier expectativa.

65 El significado de ser diseñado para desintegrarse tras la administración oral es que el comprimido debido a la

- reacción con la saliva que ya está en la boca y la saliva que se genera opcionalmente como respuesta al comprimido insertado como tal cuando se inserta en la boca se desintegrará como un comprimido. Tal comprimido puede, por ejemplo, ser referenciado dentro de la técnica como un comprimido de desintegración oral (ODT: comprimido de desintegración oral). Aquí, el significado de ser desintegrado es el proceso donde la forma de dosificación oral se 5 deshace o se desintegra en agregados más pequeños y como se define en la Farmacopea Europea 2.9.1 "Desintegración de comprimidos y cápsulas". El período de tiempo para obtener la desintegración deseada, aquí menos de 60 segundos, puede diseñarse mediante el uso de materiales tales como polioles o aglutinantes conocidos dentro de la técnica. El tiempo de desintegración del comprimido también debe considerar el proceso de 10 fabricación del comprimido, ya que, por ejemplo, una fuerza de presión puede influir en lo que pueda llegar a ser la desintegración del comprimido cuando se termina. Para comprimidos específicos, se debe considerar una serie de parámetros, en la presente descripción, la composición y el contenido de los ingredientes individuales, en lo sucesivo la cantidad y la forma de nicotina, la cantidad y la forma de la fuerza de presión desintegrante que se usa, el tipo de comprimido de nicotina de desintegración oral, el uso previsto del comprimido de nicotina que se 15 desintegra por vía oral, etc. La presente solicitud proporciona instrucciones en los ejemplos para el experto en la materia.
- En una modalidad de la invención, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de entre 2 y 60 segundos tras la administración oral, tal como entre 5 y 60 segundos tras la administración oral, tal como entre 10 y 20 segundos tras la administración oral.
- 20 En una modalidad de la invención, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 45 segundos tras la administración oral.
- 25 En una modalidad de la invención, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de entre 2 y 45 segundos tras la administración oral, tal como entre 5 y 45 segundos tras la administración oral, tal como entre 10 y 45 segundos tras la administración oral.
- 30 En una modalidad de la invención, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 30 segundos tras la administración oral.
- 35 En una modalidad de la invención, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de entre 2 y 30 segundos tras la administración oral, tal como entre 5 y 30 segundos tras la administración oral, tal como entre 10 y 30 segundos tras la administración oral.
- 40 En una modalidad de la invención, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 15 segundos tras la administración oral, tal como entre 2 y 15 segundos tras la administración oral, tal como entre 5 y 15 segundos tras la administración oral, tal como entre 10 y 15 segundos después de la administración oral.
- 45 En una modalidad de la invención, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de entre 10 y 25 segundos tras la administración oral.
- 50 En una modalidad de la invención, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de entre 20 y 60 segundos tras la administración oral.
- 55 En una modalidad de la invención, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de entre 30 y 60 segundos tras la administración oral.
- 60 En el presente contexto, la disolución de la nicotina significa que la nicotina tras la desintegración del comprimido se disuelve, y de esta manera está disponible para su transporte a través de la mucosa al torrente sanguíneo.
- 65 Se debe señalar que el período de 90 segundos de disolución de la nicotina tras la administración oral refleja que la nicotina puede disolverse más lentamente de lo que se desintegra el comprimido. En primer lugar, se debe señalar que la desintegración del comprimido aún puede implicar la presencia de partes más pequeñas del comprimido y al menos que algunas de las partículas de polvo aún no se hayan disuelto.
- Al usar sal(es) de nicotina como fuente de nicotina, también se debe señalar que las sales de nicotina no son

necesariamente solubles en agua, y de esta manera tampoco en la saliva. Por lo tanto, puede ser preferible aplicar sales de nicotina solubles en agua dentro del alcance de la invención.

- 5 En una modalidad de la invención, el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva en la saliva dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral.
- En una modalidad de la invención, el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva en la saliva dentro de un período de menos de 45 segundos tras la administración oral.
- 10 En una modalidad de la invención, el comprimido comprende nicotina en una cantidad de al menos 0,5 mg.
- En una modalidad de la invención, el comprimido comprende nicotina en una cantidad de entre 0,5 mg a 4 mg.
- 15 En una modalidad de la invención, la nicotina se proporciona como una sal de nicotina.
- 15 Al aplicar una sal de nicotina en el comprimido, la cantidad resultante de sal de nicotina necesaria para obtener, por ejemplo, 1 mg de nicotina será mayor, en dependencia de la sal específica, por lo que el comprimido se cargará con una cantidad de sal de nicotina correspondiente a la cantidad deseada de nicotina efectiva. Por ejemplo, cuando se usa bitartrato de nicotina (forma no hidratada), la cantidad de bitartrato de nicotina (no hidratado) necesaria para obtener 1 mg de nicotina es de aproximadamente 2,8 mg.
- 20 En una modalidad de la invención, la sal de nicotina es una sal de nicotina soluble en agua.
- 25 El uso de una sal de nicotina en el presente contexto es para obtener nicotina en el comprimido desintegrable de nicotina, que es adecuada como un compuesto relativamente estable en el comprimido, pero también se optimiza para una rápida disolución en la cavidad oral.
- 30 En el presente contexto, el término "sal soluble en agua" se entiende como una sal que tiene una solubilidad en agua de al menos 10 g de sal por 100 ml de agua en condiciones estándar de laboratorio, que incluye una temperatura de 25 grados Celsius, una presión atmosférica y un pH de 7.
- 35 En una modalidad de la invención, la sal de nicotina se selecciona de ascorbato de nicotina, aspartato de nicotina, benzoato de nicotina, mononitartrato de nicotina, bitartrato de nicotina, cloruro de nicotina (por ejemplo, clorhidrato de nicotina y diclorhidrato de nicotina), citrato de nicotina, fumarato de nicotina, gencisato de nicotina, lactato, mucato de nicotina, laurato de nicotina, levulínato de nicotina, malato de nicotina, perclorato de nicotina, piruvato de nicotina, salicilato de nicotina, sorbato de nicotina, succinato de nicotina, cloruro de zinc y nicotina, sulfato de nicotina, tosilato de nicotina e hidratos de sal de nicotina (por ejemplo, cloruro de nicotina y zinc monohidratado).
- 40 En una modalidad de la invención, la sal de nicotina es bitartrato de nicotina.
- 40 En el presente contexto, el bitartrato de nicotina incluye sus hidratos.
- 45 Una sal de nicotina adecuada específicamente aplicable dentro del alcance de la invención es el bitartrato de nicotina. Si se usa bitartrato de nicotina (no hidratado), la cantidad preferida sería de aproximadamente 1,4 a 11,6 mg, ya que esto daría como resultado una cantidad efectiva de no más de 0,5 a 4 mg de nicotina en la saliva.
- 50 En una modalidad de la invención, la nicotina se selecciona del grupo que consiste en una sal de nicotina, la forma en base libre de nicotina, un derivado de nicotina, tal como un intercambiador de cationes de nicotina, tal como una resina polacrilex de nicotina, un complejo de inclusión de nicotina o nicotina en cualquier unión no covalente; nicotina unida a zeolitas; nicotina unida a celulosa, tal como microcristalina, o microesferas de almidón, y mezclas sus mezclas.
- 60 En una modalidad de la invención, dicha nicotina se proporciona como nicotina sintética.
- 55 Una ventaja de la modalidad anterior puede ser que se puede obtener un perfil de sabor más deseable al evitar notas de sabor indeseables que se pueden incluir en la nicotina que se obtiene del tabaco.
- 65 En una modalidad de la invención, dicha nicotina se proporciona como un complejo entre la nicotina y una resina de intercambio iónico.
- 60 En una modalidad de la invención, dicho complejo entre la nicotina y la resina de intercambio iónico es la resina polacrilex de nicotina (NPR).
- 65 En una modalidad de la invención, la nicotina se proporciona en asociación con un ácido graso.
- 65 En una modalidad de la invención, el ácido graso es ácido oleico.

En una modalidad de la invención, la nicotina se proporciona en un complejo iónico con al menos un polímero aniónico soluble en agua mucoadhesivo.

En una modalidad de la invención, el comprimido es un comprimido sublingual.

5 Cuando el comprimido es un comprimido sublingual y cuando el comprimido se usa como un comprimido sublingual, la transferencia de nicotina en la mucosa es extremadamente ventajosa de manera técnica, en el sentido de que incluso las tasas de liberación que se obtienen a través del uso del comprimido desintegrible resultan en una muy alta transferencia de nicotina mientras que afecta al usuario con mucho menos ardor de lo que debería esperarse o que se ha experimentado en cualquier otro comprimido de liberación de nicotina de la técnica anterior. Se cree que este efecto se debe al hecho de que el ardor en la garganta afecta al usuario de manera mucho más fuerte y mantiene su efecto durante un período de tiempo más largo que cuando la nicotina se concentra en la transferencia sublingual. Esto es aún más ventajoso, dado el hecho de que se pueden obtener concentraciones muy altas de nicotina por vía sublingual con un mínimo de ardor en la garganta. Por lo tanto, una absorción sublingual muy alta mantiene el ardor al mínimo y al mismo tiempo aumenta la absorción de nicotina.

10 Esta sensación de ardor puede, por ejemplo, controlarse o incluso reducirse cuando se aplica la nicotina en el comprimido en forma de sal de nicotina en una cantidad de 0,5 mg a 50 mg. La cantidad de sal de nicotina debe corresponder a una cantidad de nicotina entre 0,5 y 4 mg. La cantidad de sal de nicotina dependerá por lo tanto de la 15 sal de nicotina específica aplicada.

20 En una modalidad de la invención, el polvo prensado comprende al menos un poliol de acuerdo con la reivindicación 1 y en donde el poliol comprende más del 40 % en peso del comprimido.

25 En una modalidad de la invención, el comprimido se prensa a una presión de 2-20 kN. De acuerdo con una modalidad de la invención, el comprimido se prensa a una presión de 4-20 kN.

30 En una modalidad de la invención, la formulación proporciona una concentración máxima de nicotina en la saliva de más de 0,3 mg/ml y un pH máximo de la saliva de más de 8 durante los primeros 120 segundos tras la administración oral.

35 En una modalidad de la invención, la formulación proporciona una concentración máxima de nicotina en la saliva de más de 0,4 mg/ml y un pH máximo de la saliva de más de 8 durante los primeros 120 segundos tras la administración oral.

40 En modalidades en donde la formulación proporciona una concentración máxima de nicotina en la saliva de más de 0,3 mg/ml durante los primeros 120 segundos tras la administración oral, la cantidad de nicotina en el comprimido se debe ajustar al menos a la cantidad necesaria para obtener esta concentración. En dependencia de la formulación específica, la cantidad de nicotina en el comprimido puede ser superior a 0,5 mg en algunas modalidades, tal como por ejemplo, al menos 1 mg o al menos 2 mg.

45 En modalidades en donde la formulación proporciona una concentración máxima de nicotina en la saliva de más de 0,5 mg/ml durante los primeros 120 segundos tras la administración oral, la cantidad de nicotina en el comprimido se debe ajustar al menos a la cantidad necesaria para obtener esta concentración. En dependencia de la formulación específica, la cantidad de nicotina en el comprimido puede ser superior a 0,5 mg en algunas modalidades, tal como por ejemplo, al menos 1 mg o al menos 2 mg.

55 En una modalidad de la invención, la formulación se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva en la saliva oral dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral, y en donde al menos el 40 % en peso de la nicotina se absorbe a través de la mucosa oral.

60 En una modalidad de la invención, la formulación se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva en la saliva oral dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral, y en donde al menos el 50 % en peso de la nicotina se absorbe a través de la mucosa oral.

65 De acuerdo con la reivindicación 1, el comprimido comprende además un desintegrante.

Una ventaja de la modalidad anterior puede ser que dicho desintegrante facilita la desintegración y disolución del comprimido, de manera que se logra una liberación de la nicotina y del agente controlador del pH.

65 De acuerdo con las reivindicaciones, el desintegrante comprende polivinilpirrolidona reticulada. En una modalidad de la invención, el desintegrante puede comprender además almidón, almidón pregelatinizado, almidón modificado (que

- incluye almidón de patata, almidón de maíz, almidón 1500, glicolato de almidón sódico y derivados del almidón), celulosa, celulosa microcristalina, alginatos, resina de intercambio iónico, y superdesintegrantes, tales como celulosa reticulada (tal como carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona reticulada (PVP), almidón reticulado, ácido algínico reticulado, superdesintegrantes naturales y silicato de calcio y sus combinaciones.
- 5 De acuerdo con las reivindicaciones, el desintegrante comprende polivinilpirrolidona reticulada.
- En una modalidad de la invención, el desintegrante es polivinilpirrolidona reticulada.
- 10 Una ventaja de usar polivinilpirrolidona reticulada, también conocida como crospovidona, como desintegrante, puede ser que disminuye la dependencia del tiempo de desintegración de la fuerza de compresión al tiempo que permite tiempos de desintegración bastante bajos. Esto puede ser muy preferido, especialmente para comprimidos de desintegración rápida. También, al ser más independiente de la fuerza de compresión, se facilita una menor variación entre comprimidos debido a variaciones en la fuerza de compresión.
- 15 En una modalidad de la invención, al menos el 50 % en peso de la polivinilpirrolidona reticulada tiene un tamaño de partícula por debajo de 50 micrómetros.
- 20 Esto corresponde a los grados comerciales CL-F y CL-SF.
- 25 En una modalidad de la invención, al menos el 25 % en peso de la polivinilpirrolidona reticulada tiene un tamaño de partícula por debajo de 15 micrómetros.
- 30 Esto corresponde al CL-SF de calidad comercial.
- 35 Una ventaja de la modalidad anterior al usar polivinilpirrolidona reticulada con un tamaño de partícula más pequeño, es que facilita un tiempo de desintegración más corto, por ejemplo, debido a una superficie relativa más grande de las partículas disgregantes.
- 40 De acuerdo con las reivindicaciones, el comprimido comprende un desintegrante en una cantidad de 1-10 % en peso del comprimido.
- 45 De acuerdo con una modalidad de la invención, el comprimido comprende un desintegrante en una cantidad de 2-8 % en peso del comprimido, tal como 4-6 % en peso del comprimido, tal como aproximadamente 5 % en peso del comprimido.
- 50 Ventajosamente, el nivel del desintegrante es lo suficientemente alto como para obtener una desintegración rápida, pero no demasiado alto, ya que cantidades altas pueden aumentar innecesariamente los costos de producción.
- 55 Una ventaja de la modalidad anterior puede ser que facilita un tiempo de desintegración más corto del comprimido.
- 60 En una modalidad de la invención, el comprimido comprende un agente regulador de pH en una cantidad de al menos el 2,7 por ciento en peso de dicho comprimido.
- 65 De acuerdo con una modalidad de la invención, el comprimido comprende dicho agente regulador de pH en una cantidad de entre el 2,7 y el 5,7 % en peso de dicho comprimido.
- 70 En una modalidad de la invención, el comprimido tiene un peso de 25 a 200 mg, tal como 50 a 150 mg, tal como 70-120 mg, tal como aproximadamente 75 mg o aproximadamente 100 mg.
- 75 Una ventaja de la modalidad anterior puede ser que proporciona un tiempo de desintegración bajo deseable, al tiempo que permite incluir una cantidad de nicotina suficientemente alta en el comprimido.
- 80 En una modalidad de la invención, el comprimido comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 1-10 % en peso del comprimido.
- 85 Una ventaja de la modalidad anterior es que se puede obtener una friabilidad menor sin comprometer la sensación en la boca. La inclusión de cantidades demasiado altas de celulosa microcristalina puede conducir a una sensación de polvo en la boca.
- 90 De acuerdo con una modalidad de la invención, el comprimido comprende celulosa microcristalina en una cantidad de 2-8 % en peso del comprimido, tal como 4-6 % en peso del comprimido, tal como aproximadamente 5 % en peso del comprimido.

- En una modalidad de la invención, el comprimido comprende manitol como edulcorante de carga.
- El uso de manitol es ventajoso debido a una menor compactabilidad en comparación con, por ejemplo, sorbitol, isomaltitol y xilitol, es decir, para una fuerza de compresión dada se obtiene una menor dureza del comprimido mediante el uso de manitol en comparación con sorbitol, isomaltitol o xilitol.
- En una modalidad de la invención, el comprimido comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de sal de nicotina y un agente regulador de pH y en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva en la saliva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral.
- En una modalidad de la invención, el comprimido comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de sal de nicotina y un agente regulador de pH y en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral y en donde la sal de nicotina es soluble en agua.
- La invención se refiere además a un comprimido de nicotina de desintegración oral para su uso en el alivio del ansia por la nicotina, que comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de nicotina y un agente regulador de pH.
- En el presente contexto, debe entenderse que dicho uso en el alivio del ansia de nicotina implica la administración de dicho comprimido de nicotina por vía oral que se desintegra por vía oral.
- En una modalidad de la invención, el comprimido de nicotina que se desintegra por vía oral comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de sal de nicotina y un agente regulador de pH, en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral.
- En una modalidad de la invención, la nicotina no está en un complejo iónico con un polímero aniónico soluble en agua mucoadhesivo.
- En una modalidad de la invención, la nicotina no contiene un complejo de nicotina.
- De acuerdo con una modalidad de la invención, el comprimido de nicotina de desintegración oral para aliviar el ansia de nicotina comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de nicotina y un agente regulador de pH, y en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva en la saliva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral.
- De acuerdo con una modalidad de la invención, el comprimido de nicotina de desintegración oral para el alivio del ansia por la nicotina comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de nicotina y un agente regulador del pH, en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva en la saliva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral y en donde la nicotina se proporciona como una sal de nicotina. Esta sal debería ser preferentemente una sal soluble en agua.
- En una modalidad de la invención, el comprimido de nicotina de desintegración oral comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de sal de nicotina y un agente regulador de pH, en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral y en donde el comprimido comprende nicotina en una cantidad de entre 0,5 mg y 4 mg.
- En una modalidad de la invención, el comprimido de nicotina de desintegración oral comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de sal de nicotina y un agente regulador de pH, en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral, en donde el comprimido contiene nicotina en una cantidad de entre 0,5 mg a 4 mg de administración y en donde la nicotina se proporciona como sal de nicotina. Esta sal debería ser preferentemente una sal soluble en agua.

- De acuerdo con una modalidad de la invención, el comprimido sublingual de nicotina que se desintegra por vía oral para aliviar el ansia de nicotina comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de nicotina y un agente regulador de pH, y en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva en la saliva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral.
- 5 De acuerdo con una modalidad de la invención, el comprimido sublingual de nicotina que se desintegra por vía oral para aliviar el ansia de nicotina comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de nicotina y un agente regulador de pH, en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva en la saliva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral y en donde la nicotina se proporciona como una sal de nicotina. Esta sal debería ser preferentemente una sal soluble en agua.
- 10 En una modalidad de la invención, el comprimido de nicotina sublingual que se desintegra por vía oral comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de sal de nicotina y un agente regulador de pH, en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral y en donde el comprimido comprende nicotina en una cantidad de entre 0,5 mg y 4 mg.
- 15 En una modalidad de la invención, el comprimido de nicotina sublingual que se desintegra por vía oral comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de sal de nicotina y un agente regulador de pH, en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral, en donde el comprimido comprende nicotina en una cantidad de entre 0,5 mg a 4 mg de administración y en donde la nicotina se proporciona como una sal de nicotina. Esta sal debería ser preferentemente una sal soluble en agua.
- 20 30 En una modalidad de la invención, el comprimido de nicotina de desintegración oral para aliviar el ansia de nicotina comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de nicotina y un agente regulador de pH, y en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva en la saliva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral y en donde el polvo prensado comprende al menos un poliol y en donde el poliol comprende más de 40 % en peso del comprimido.
- 25 35 De acuerdo con una modalidad de la invención, el comprimido de nicotina de desintegración oral para aliviar el ansia de nicotina comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de nicotina y un agente regulador del pH, en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva en la saliva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral, en donde el polvo prensado comprende al menos un poliol y en donde el poliol comprende más del 40% en peso del comprimido y en donde la nicotina se proporciona como una sal de nicotina. Esta sal debería ser preferentemente una sal soluble en agua.
- 40 45 En una modalidad de la invención, el comprimido de nicotina de desintegración oral comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de sal de nicotina y un agente regulador de pH, en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral, en donde el polvo prensado comprende al menos un poliol y en donde el poliol comprende más del 40 % en peso del comprimido y en donde el comprimido contiene nicotina en una cantidad de entre 0,5 mg y 4 mg.
- 50 55 En una modalidad de la invención, el comprimido de nicotina de desintegración oral comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de sal de nicotina y un agente regulador de pH, en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral, en donde el polvo prensado comprende al menos un poliol y en donde el poliol comprende más del 40 % en peso del comprimido y en donde el comprimido comprende nicotina en una cantidad de entre 0,5 mg a 4 mg de administración y en donde la nicotina se proporciona como una sal de nicotina. Esta sal debería ser preferentemente una sal soluble en agua.
- 60 65 Además, la invención se refiere a un comprimido de desintegración oral de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en un método de alivio del ansia de nicotina mediante la administración de una cantidad efectiva de dicho comprimido de nicotina de desintegración oral de acuerdo con la invención o cualquiera de sus modalidades.

Descripción detallada

- Como se usa en la presente descripción, el término "comprimido de desintegración oral" se refiere a un comprimido para administración oral que se desintegra en la cavidad oral relativamente rápido desde la administración, tal como dentro de aproximadamente tres minutos desde la administración oral. Los comprimidos de desintegración oral se pueden usar como un comprimido sublingual para colocar debajo de la lengua, como un comprimido bucal, como un comprimido para derretir en la lengua o para otros tipos de administración oral.
- Los comprimidos de desintegración oral también pueden referirse como "comprimidos de disolución oral", y estos dos términos se usan indistintamente en la presente descripción. Por lo general, estos términos también se refieren por su abreviatura, ODT. De manera similar, los términos "comprimido de disolución rápida" y "comprimido de desintegración rápida", así como también la abreviatura FDT, se refieren en la presente descripción a un comprimido de desintegración oral.
- Como se usa en la presente descripción, el término "desintegrar" se refiere a una reducción de dicho objeto a componentes, fragmentos o partículas. El tiempo de desintegración se mide in vitro. Las mediciones in vitro se llevan a cabo de acuerdo con la Farmacopea Europea 9.0, sección 2.9.1, Desintegración de comprimidos y cápsulas.
- Como se usa en la presente descripción, el término "disolver" es el proceso en donde una sustancia sólida entra en un solvente (saliva oral) para producir una solución. A menos que se indique de cualquier otra manera, la disolución implica la disolución completa del compuesto en cuestión.
- Como se usa en la presente descripción, el término "desintegrante" se refiere a un ingrediente que facilita la desintegración de un comprimido de desintegración oral, cuando el comprimido de desintegración oral entra en contacto con la saliva. Los desintegrantes que se pueden usar dentro del alcance de la invención pueden incluir almidón, almidón pregelatinizado, almidón modificado (que incluye almidón de patata, almidón de maíz, almidón 1500, glicolato de almidón sódico y derivados del almidón), celulosa, celulosa microcristalina, alginatos, resina de intercambio iónico y superdesintegrantes, tales como celulosa reticulada (tal como carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona reticulada (PVP), almidón reticulado, ácido algínico reticulado, superdesintegrantes naturales y silicato de calcio. Los desintegrantes a menudo se pueden considerar como una medida que promueve la ruptura de la forma de dosificación en fragmentos más pequeños tras la administración para permitir el inicio de la disolución del fármaco y la absorción final.
- Como se usa en la presente descripción, el término "nicotina" se refiere a nicotina en cualquier forma, que incluye nicotina de base libre, sales de nicotina, nicotina unida a resinas de intercambio iónico, tales como polacrilix de nicotina, nicotina unida a zeolitas; nicotina unida a celulosa, tal como celulosa microcristalina, tal como de origen microbiano, o microesferas de almidón, nicotina unida a CaCO₃ y sus mezclas. Por lo tanto, cuando se refiere a cantidades de nicotina, las cantidades se refieren a la cantidad de nicotina pura. Por lo tanto, cuando se mide la concentración de nicotina que se adiciona como sal de nicotina, lo relevante es la cantidad equivalente de masa de nicotina pura, no la masa de la sal. La nicotina también cubre la nicotina que no se obtiene del tabaco, a menudo se referencia como nicotina sintética.
- Como se usa en la presente descripción, el término "sal de nicotina" se refiere a nicotina en forma ionizada unida electrostáticamente a un contrálon.
- Como se usa en la presente descripción, el término "NBT" se refiere a bitartrato de nicotina y sus hidratos.
- Como se usa en la presente descripción, el término "%" y "por ciento" se refiere al porcentaje en peso, a menos que se indique de cualquier otra manera.
- Como se usa en la presente descripción, el término "liberación de nicotina" se refiere a que la nicotina se hace biodisponible, es decir, disponible para la absorción sobre la membrana mucosa de la cavidad oral. Mientras algunas formas de nicotina requieren disolución para ser biodisponibles, otras formas pueden absorberse fácilmente en el cuerpo sin disolverse. Por ejemplo, para que la nicotina esté biodisponible, la matriz de la formulación sólida debe desintegrarse. Algunas formas de nicotina requieren además que la nicotina se libere de, por ejemplo, un portador, por ejemplo, nicotina de una resina de intercambio iónico de nicotina, tal como polacrilix de nicotina. Otras formas de nicotina, tales como sales de nicotina, en la presente descripción bitartrato de nicotina, pueden disolverse fácilmente tras la desintegración de la matriz de la formulación sólida. Aun así, algunas formas de nicotina pueden no requerir disolverse. Esto se aplica, por ejemplo, nicotina de base libre, que se libera tras la desintegración de la matriz de formulación sólida.
- Como se usa en la presente descripción, el término "concentración máxima de nicotina en saliva" se refiere al valor máximo de la concentración de nicotina en la saliva de la cavidad oral, donde la saliva incluye el vehículo de suministro de la nicotina disuelta en la misma. Además, debe entenderse que se considera que la concentración máxima en saliva se alcanza siempre que se cumpla el criterio. Por ejemplo, si una concentración máxima de nicotina en saliva es de al menos 0,5 mg/ml, esta concentración máxima en saliva se alcanza siempre que la

concentración de nicotina supere los 0,5 mg/ml. Las mediciones de la concentración máxima de nicotina en saliva se realizan de la siguiente manera:

Se administra una dosis del comprimido por vía sublingual a al menos seis personas. A intervalos de tiempo específicos, se colecta la saliva. Se repite el experimento. Por lo tanto, cada valor de concentración de nicotina es la media aritmética de 12 mediciones, es decir, se realiza en muestras de saliva de seis individuos multiplicado por 2. La concentración de nicotina en saliva se analiza en HPLC después de la extracción en un amortiguador pertinente.

Como se usa en la presente descripción, el término "pH máximo de la saliva" se refiere al valor máximo de pH en la saliva de la cavidad oral, donde la saliva incluye cualquier vehículo de suministro del agente regulador de pH.

También, debe entenderse que se considera que el pH máximo de la saliva se alcanza siempre que se cumpla el criterio. Por ejemplo, si el pH máximo de la saliva es de al menos 7,5, este pH máximo de la saliva se alcanza siempre que el pH exceda el valor de 7,5. El pH máximo de la saliva se mide *in vivo* y se mide de la siguiente manera:

Al menos 6 personas masticaron una base de goma libre de amortiguador durante 1 minuto, después de lo cual se mide el pH inicial en una muestra de saliva de cada uno de los individuos con un sistema de electrodos de pH adecuado, por ejemplo, un electrodo de acero inoxidable PHW77-SS. Sólo se seleccionan individuos que después de masticar una base de goma sin amortiguador durante un minuto, tienen un pH inicial en la saliva dentro del rango de 6,7 a 7,3. De esta manera, estos individuos califican como individuos promedio.

Se administra una dosis del comprimido por vía sublingual a al menos seis personas. A continuación, se mide el pH de la saliva de cada uno de los seis individuos a intervalos de tiempo específicos. Por lo tanto, cada valor de pH es la media aritmética de seis mediciones que se realizan en muestras de saliva de seis individuos.

Como se usa en la presente descripción, el término "agente regulador de pH" se refiere a agentes que ajustan y regulan de forma activa el valor de pH de la solución a la que se han añadido o se van a añadir. Por lo tanto, los agentes reguladores del pH pueden ser ácidos y bases, que incluyen agentes amortiguadores ácidos y agentes amortiguadores alcalinos. Por otro lado, los agentes reguladores del pH no incluyen sustancias y composiciones que solo pueden afectar el pH por dilución. Además, los agentes reguladores de pH no incluyen, por ejemplo, saborizantes, rellenos, etc. De acuerdo con las reivindicaciones, el agente regulador de pH es un agente amortiguador alcalino.

Como se usa en la presente descripción, el término "agente amortiguador" se usa indistintamente con "amortiguador" y se refiere a agentes para obtener una solución amortiguadora. Los agentes amortiguadores incluyen agentes amortiguadores ácidos, es decir, para obtener una solución amortiguadora con un pH ácido, y agentes amortiguadores alcalinos, es decir, para obtener una solución amortiguadora con un pH alcalino. De acuerdo con las reivindicaciones, el agente regulador de pH es un agente amortiguador alcalino.

Como se usa en la presente descripción, el término "alivio del ansia de nicotina de inicio rápido" se refiere al alivio del ansia de nicotina, para el cual inicio es relativamente rápido, es decir, sólo un período de tiempo relativamente corto después de la administración oral. En modalidades de la invención, el inicio rápido se refiere a un período de no más de 180 segundos después de la administración oral hasta que se experimenta un alivio de la ansiedad, tal como no más de 120 segundos, tal como no más de 60 segundos.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran diferentes variaciones de la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación de un comprimido de desintegración rápida.

En el presente ejemplo, se preparan seis comprimidos de desintegración rápida (FDT) con 1 mg de nicotina con formulaciones como se indica en la tabla 1. El comprimido de desintegración rápida se prepara con NBT (bitartrato de nicotina dihidrato). Punzón que se usó: 7,00 mm, circular, cóncavo poco profundo, utilaje en D. Peso del comprimido: 100,0 mg.

Tabla 1 - Composiciones de comprimidos de desintegración rápida. Las cantidades se dan en mg. FDT = Comprimido de desintegración rápida. Las muestras FDT (b), (c), (e), (f) no están de acuerdo con las reivindicaciones.

	FDT (a)	FDT (b)	FDT (c)	FDT (d)	FDT (e)	FDT (f)
NBT	2,849	2,849	2,849	2,849	2,849	2,849
Celulosa microcristalina	-	-	-	40,175	40,175	40,175
Manitol	81,351	81,351	81,351	40,175	40,175	40,175
Crospovidona	5,0	-	-	5,0	-	-

(continuación)

	FDT (a)	FDT (b)	FDT (c)	FDT (d)	FDT (e)	FDT (f)
5	Croscarmelosa de sodio	-	5,0	-	-	5,0
	Glicolato de almidón sódico	-	-	5,0	-	5,0
	Menta	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
10	Mentol	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
	Sucralosa	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
	Carbonato de sodio	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
15	Dióxido de silicio	-	-	-	1,0	1,0
	Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

20 Las materias primas se pesan en bolsas o cubos en contenedores de pesaje separados. Todos los excipientes se tamizan a través de un tamiz de 800 micrómetros en un recipiente de acero inoxidable o plástico en el siguiente orden:

- La mitad del relleno / edulcorante de carga
- El API y todos los otros excipientes, excepto el estearato de magnesio.
- La mitad del remanente del relleno / edulcorante de carga

25 Estos se mezclan en un mezclador Turbula por 4 a 10 minutos a 25 RPM. Luego, el lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, se tamiza a través de un tamiz de 800 micrómetros en el recipiente de mezcla, y la lubricación se lleva a cabo al mezclar adicionalmente por 1 - 2 minutos a 25 RPM. El nivel de llenado del recipiente de mezcla se mantiene entre el 40 % y el 70 %, de acuerdo con la práctica estandarizada. La mezcla de polvo lubricado se transfiere a la tolva de una máquina para hacer comprimidos.

30 Los comprimidos de desintegración rápida se fabrican en una máquina a escala de laboratorio, por ejemplo, la prensa de comprimidos de dos capas RIVA Piccola. La máquina de comprimidos se coloca en marcha al ajustar la profundidad de llenado y la fuerza de compresión para que el peso y la dureza de las grageas coincidan con los criterios de aceptación. Podría incluirse una fuerza de precompresión para evitar el taponamiento.

35 Tabla 2: Parámetros de arranque sugeridos. * El diseño de los punzones no es fijo. Como la curvatura tiene un efecto en el grosor, el grosor no es un objetivo fijo en este momento del desarrollo.

Parámetro	Valor objetivo
Velocidad	10 - 20 rpm
Peso de FDT	100 mg, +/- 5 %
Fuerza de compresión	2 - 8 kN
Grosor	N/A*
Friabilidad (100 rpm)	< 1 %

50 Los criterios de aceptación para la friabilidad deben cumplirse de modo que sea posible el empaquetamiento de los comprimidos de desintegración rápida resultantes, pero en esta modalidad, el edulcorante de carga y/o el relleno deben tener una compresibilidad relativamente buena y aún tener una desintegración rápida. Los comprimidos de desintegración rápida de acuerdo con la invención pueden comprender colorantes. De acuerdo con una modalidad de la invención, los comprimidos de desintegración rápida pueden comprender colorantes y blanqueadores tales como tintes y lacas de tipo FD & C, extractos de frutas y vegetales, dióxido de titanio y sus combinaciones.

Ejemplo 2

60 Preparación de comprimidos de desintegración rápida mediante el uso de sistemas listos para usar

65 Otra forma de preparar comprimidos de desintegración rápida sería usar un sistema listo para usar. Un sistema adecuado para el propósito podría ser, pero no limitado a: Pearlitol Flash (Roquette), Pharmaburst 500 (SPI Pharma), Ludiflash (BASF), ProSolv (JRS Pharma), ProSolv EasyTab (JRS Pharma), F-Melt (Fuji Chemical), SmartEx50 o SmartEx100 (Shin Etsu / Harke Pharma). Estos sistemas listos para usar, sistemas coprocesados donde en una mezcla de polvo se implementan el relleno, el desintegrante, el deslizante o similar. Esto evita la manipulación de varios excipientes y asegura la homogeneidad entre los excipientes.

En el presente ejemplo, se preparan cinco comprimidos de desintegración rápida (FDT (g) - FDT (k)) sin nicotina con sistemas listos para usar en formulaciones como se indica en la tabla 3A. El comprimido de desintegración rápida se prepara sin NBT (placebo). Se espera que la adición de nicotina a los comprimidos de desintegración rápida influya solo de manera insignificante en el tiempo de desintegración.

5 En este ejemplo, se aplicaron las siguientes condiciones. Punzón que se usó: 7,00 mm, circular, cóncavo poco profundo, utilaje B. Peso del comprimido: 100,0 mg.

10 Tabla 3A - Composiciones de comprimidos de desintegración rápida con diferentes sistemas listos para usar. Las cantidades se dan en mg. FDT = Comprimido de desintegración rápida. Al carecer de nicotina, ninguna de las muestras están de acuerdo con las reivindicaciones.

	FDT (g)	FDT (h)	FDT (i)	FDT (j)	FDT (k)
Ludiflash	81,7	-	-	-	-
Pearlitol Flash	-	81,7	-	-	-
SmartEx QD50	-	-	81,7	-	-
F-Melt	-	-	-	83,7	-
ProSolv ODT G2	-	-	-	-	83,7
Menta	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
Mentol	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Sucralosa	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Carbonato de sodio	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Crospovidona	5,0	5,0	5,0	-	-
Croscarmelosa de sodio	-	-	-	3,0	-
Glicolato de almidón sódico	-	-	-	-	3,0
Estearato de magnesio	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

35 Adicionalmente, se preparan cinco comprimidos de desintegración rápida (FDT (1) - FDT (p)) con nicotina con sistemas listos para usar en formulaciones como se indica en la tabla 3B.

40 En este ejemplo, se aplicaron las siguientes condiciones. Punzón que se usó: 7,00 mm, circular, cóncavo poco profundo, utilaje B. Peso del comprimido: 100,0 mg.

45 Tabla 3B - Composiciones de comprimidos de desintegración rápida con diferentes sistemas listos para usar y nicotina como bitartrato de nicotina, NBT o polacrilix de nicotina, NPR (15 % de carga de nicotina). Las cantidades se dan en mg. FDT = Comprimido de desintegración rápida. Las muestras FDT (o) y (p) no están de acuerdo con las reivindicaciones.

	FDT (l)	FDT (m)	FDT (n)	FDT (o)	FDT (p)
NBT	-	-	3,0	3,0	3,0
NPR	6,7	6,7	-	-	-
Ludiflash	75,0	-	-	-	-
Pearlitol Flash	-	75,0	-	-	-
SmartEx QD50	-	-	78,7	-	-
F-Melt	-	-	-	80,7	-
ProSolv ODT G2	-	-	-	-	80,7
Menta	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
Mentol	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Sucralosa	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Carbonato de sodio	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Crospovidona	5,0	5,0	5,0	-	-

(continuación)

	FDT (l)	FDT (m)	FDT (n)	FDT (o)	FDT (p)
5	Croscarmelosa de sodio	-	-	-	3,0
	Glicolato de almidón sódico	-	-	-	3,0
10	Esterato de magnesio	2,0	2,0	2,0	2,0
	Total	100,0	100,0	100,0	100,0

Se preparan cuatro comprimidos de desintegración rápida adicionales (FDT (1) - FDT (4)) con nicotina con cantidades variables de MCC (celulosa microcristalina) como relleno, como se indica en la tabla 3C.

15 En este ejemplo, se aplicaron las siguientes condiciones. Punzón que se usó: 7,00 mm, circular, cóncavo poco profundo, utilaje B. Peso del comprimido: 100,0 mg.

20 Tabla 3C - Composiciones de comprimidos de desintegración rápida con cantidades variables de MCC y nicotina (1 mg/comprimido) que se adsorbe sobre carbonato de calcio (base de nicotina libre sintética que se adsorbe sobre carbonato de calcio en una relación en peso de 1:2). Las cantidades se dan en mg. FDT = Comprimido de desintegración rápida.

	FDT (1)	FDT (2)	FDT (3)	FDT (4)
25	Carbonato de calcio y nicotina	3,0	3,0	3,0
	Celulosa microcristalina	0,0	5,0	10,0
30	Manitol	79,7	74,7	69,7
	Crospovidona	5,0	5,0	5,0
35	Menta	4,4	4,4	4,4
	Mentol	1,5	1,5	1,5
	Sucralosa	0,4	0,4	0,4
40	Carbonato de sodio	5,0	5,0	5,0
	Esterato de magnesio	1,0	1,0	1,0
	Total	100,0	100,0	100,0

40 Se preparan cuatro comprimidos de desintegración rápida, FDT (5) - FDT (8), con nicotina con cantidades variables del desintegrante, como se indica en la tabla 3D.

45 En este ejemplo, se aplicaron las siguientes condiciones. Punzón que se usó: 7,00 mm, circular, cóncavo poco profundo, utilaje B. Peso del comprimido: 100,0 mg.

50 Tabla 3D - Composiciones de comprimidos de desintegración rápida con cantidad variable del desintegrante. Las cantidades se dan en mg. FDT = Comprimido de desintegración rápida. Las muestras FDT (5), (6) y (8) no están de acuerdo con las reivindicaciones.

	FDT (5)	FDT (6)	FDT (7)	FDT (8)
55	NBT	3,0	3,0	3,0
	Manitol	41,7	39,2	41,7
60	Celulosa microcristalina	43	43	43
	Crospovidona	0,0	2,5	5,0
65	Menta	4,4	4,4	4,4
	Mentol	1,5	1,5	1,5
	Sucralosa	0,4	0,4	0,4
	Carbonato de sodio	5,0	5,0	5,0
	Esterato de magnesio	1,0	1,0	1,0
	Total	100,0	100,0	100,0

Se preparan tres comprimidos de desintegración rápida, FDT (9) - FDT (11), con nicotina con diferentes tipos de lubricantes, como se describe en la tabla 3E.

En este ejemplo, se aplicaron las siguientes condiciones. Punzón que se usó: 7,00 mm, circular, cóncavo poco profundo, utilaje B. Peso del comprimido: 100,0 mg.

Tabla 3E - Composiciones de comprimidos de desintegración rápida. Las cantidades se dan en mg. FDT = Comprimido de desintegración rápida.

	FDT (9)	FDT (10)	FDT (11)
NBT	3,0	3,0	3,0
Celulosa microcristalina	5	5	5
Manitol	78,6	77,6	77,6
Crospovidona	5,0	5,0	5,0
Saborizante Eucamentol	2	2	2
Sucralosa	0,4	0,4	0,4
Carbonato de sodio	5,0	5,0	5,0
Estearato de magnesio	1,0	-	-
Estearil fumarato de sodio	-	2,0	-
Compritol HD5	-	-	2,0
Total	100,0	100,0	100,0

Se preparan tres comprimidos de desintegración rápida, FDT (12) - FDT (14), con nicotina, como se describe en la tabla 3F.

En este ejemplo, se aplicaron las siguientes condiciones. Punzón que se usó: 7,00 mm, circular, cóncavo poco profundo, utilaje B. Peso del comprimido: 75,0 mg.

Tabla 3F - Composiciones de comprimidos de desintegración rápida. Las cantidades se dan en mg. FDT = comprimido de desintegración rápida. FDT (13) se hizo similar a FDT (12) pero sin amortiguador. FDT (14) se hizo similar a FDT (12) pero sin desintegrador. La muestra FDT (14) no está de acuerdo con las reivindicaciones.

	FDT (12)	FDT (13)	FDT (14)
SmartEx QD 50	60,0	65,0	65,0
Bitartrato de nicotina (NBT)	3,0	3,0	3,0
Carbonato de sodio anhidro	5,0	0,0	5,0
Crospovidona (Kollidon CL-F, BASF)	5,0	5,0	0,0
Polvo de menta	0,4	0,4	0,4
Sucralosa	0,4	0,4	0,4
Aerosil 200 (dióxido de silicio)	0,2	0,2	0,2
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0
Total	75,0	75,0	75,0

FDT (12)-FDT (13) se prensaron a una dureza de 15-20 N. FDT (14) se prensó a una dureza de 25-35 N.

Como se describe más abajo, los comprimidos se pueden preparar a partir de una amplia gama de formulaciones diferentes.

Como se puede ver en la tabla 1, la celulosa microcristalina se usa como relleno. También se puede usar una cantidad menor de relleno tal como celulosa microcristalina. Ejemplos de rellenos que pueden usarse incluyen carbonato de magnesio y calcio, sulfato de sodio, piedra caliza molida, compuestos de silicato tales como silicato de magnesio y aluminio, caolín y arcilla, óxido de aluminio, óxido de silicio, talco, óxido de titanio, mono-, di- y trifosfatos de calcio, polímeros de celulosa, tales como madera, polímeros de almidón, fibras y sus combinaciones.

Como puede verse en la tabla 1, el manitol se usa como edulcorante de carga. Ejemplos de edulcorantes de carga

que se pueden usar incluyen edulcorantes con azúcar y/o edulcorantes sin azúcar.

Los edulcorantes de carga a menudo pueden mantener el perfil de sabor de la formulación.

5 Los edulcorantes de azúcar generalmente incluyen, entre otros, componentes que contienen sacáridos, tal como sacarosa, dextrosa, maltosa, sacarosa, lactosa, sorbosa, dextrina, trehalosa, D-tagatosa, azúcar invertido seco, fructosa, levulosa, galactosa, sólidos de jarabe de maíz, jarabe de glucosa, jarabe de glucosa hidrogenado y similares, solos o en combinación. Estos edulcorantes de azúcar también se pueden incluir como humectantes.

10 Los edulcorantes sin azúcar generalmente incluyen, pero no se limitan a, alcoholes de azúcar (también se mencionan a veces como polioles) tales como sorbitol, eritritol, xilitol, maltitol, manitol, lactitol e isomaltitol.

Como puede verse en la tabla 1 y 3A-3F, se usan crospovidona, croscarmelosa de sodio y glicolato de almidón sódico como desintegrantes. Ejemplos de desintegrantes que pueden usarse incluyen almidón, almidón pregelatinizado, almidón modificado (incluido almidón de papa, almidón de maíz, almidón 1500, glicolato de almidón sódico y derivados del almidón), celulosa, celulosa microcristalina, alginatos, resina de intercambio iónico y superdesintegrantes, tales como celulosa reticulada (tal como carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona reticulada (PVP), almidón reticulado, ácido algínico reticulado, superdesintegrantes naturales y silicato de calcio y sus combinaciones.

20 Como puede verse en la tabla 1 y 3A-3F, la sucralosa se usa como edulcorante de alta intensidad. Los edulcorantes de alta intensidad que se pueden usar incluyen, entre otros, sucralosa, aspartamo, sales de acesulfamo, tales como acesulfamo de potasio, alitamo, sacarina y sus sales, ácido ciclámico y sus sales, gliciricina, dihidrochalconas, taumatina, monelina, esteviosido y similares, solo o en combinación.

25 Como se puede ver en la tabla 1 y 3A-3F, la menta y el mentol se usan como saborizantes. Los sabores que se pueden usar incluyen almendra, almendra amaretto, manzana, crema bávara, cereza negra, semilla de sésamo negro, arándano, azúcar morena, chicle, capuchino, caramelito, capuchino de caramelito, tarta de queso (corteza de Graham), canela picante, algodón de azúcar, dulce de algodón de circo caramelito, clavo, coco, café, café claro, chocolate doble, vaca energética, galleta Graham, jugo de uva, manzana verde, ponche hawaiano, miel, ron jamaicano, bourbon de Kentucky, kiwi, koolada, limón, lima limón, tabaco, jarabe de arce, cereza marrasquino, malvavisco, mentol, chocolate con leche, moca, Mountain Dew, mantequilla de maní, nuez, menta, frambuesa, plátano, plátano maduro, cerveza de raíz, RY 4, menta verde, fresa, crema dulce, tartas dulces, edulcorante, almendra tostada, tabaco, mezcla de tabaco, helado de vainilla, magdalena de vainilla, remolino de vainilla, vainillina, gofre belga, sandía, crema batida, chocolate blanco, gaulteria, amaretto, crema de plátano, nuez negra, mora, mantequilla, ron con mantequilla, cereza, chocolate avellana, rollo de canela, cola, crema de menta, ponche de huevo, caramelito inglés, guayaba, limonada, regaliz, arce, chispas de chocolate con menta, crema de naranja, melocotón, piña colada, piña, ciruela, granada, pralinés y crema, regaliz rojo, caramelito masticable de agua salada, fresa banana, fresa kiwi, ponche tropical, tutti frutti, vainilla o cualquier combinación de los mismos.

40 De acuerdo con una modalidad de la invención, el sabor puede usarse para enmascarar el sabor de la nicotina.

En algunas modalidades de la invención, la formulación comprende un agente regulador del pH.

45 En algunas modalidades de la invención, la formulación comprende un agente regulador de pH en una cantidad de 2,7 al 5,7 % en peso de dicha formulación.

En algunas modalidades de la invención, el agente regulador de pH comprende un amortiguador.

50 Como puede verse en la tabla 1 y 3A-3F, se usa carbonato de sodio como agente amortiguador. Los agentes amortiguadores que se pueden usar incluyen carbonato, que incluye monocarbonato, bicarbonato y sesquicarbonato, glicerinato, fosfato, glicerofosfato, acetato, gliconato o citrato de un metal alcalino, amonio, amortiguador tris, aminoácidos y sus mezclas. También puede usarse un amortiguador encapsulado tal como Effersoda.

55 En algunas modalidades, la formulación comprende un agente amortiguador en una cantidad de 2,7 al 5,7 % en peso de la formulación.

60 El agente amortiguador se puede adicionar a la formulación junto con los ingredientes solubles en agua del comprimido de rápida desintegración.

Cuando se adiciona el agente amortiguador al comprimido de desintegración rápida como parte de los ingredientes del comprimido de desintegración rápida solubles en agua, se puede obtener un perfil de pH de acuerdo con las modalidades de la presente invención.

65 El agente amortiguador en el comprimido puede usarse para obtener los valores de pH deseados en la saliva de un

usuario del comprimido.

En algunas modalidades, el agente amortiguador comprende carbonato de sodio y bicarbonato de sodio, por ejemplo, en una relación en peso entre 5:1 y 2,5:1, preferentemente en una relación en peso entre 4,1:1 y 3,5:1.

Un agente amortiguador muy adecuado de acuerdo con modalidades ventajosas de la presente invención es el sistema amortiguador de carbonato de sodio - bicarbonato de sodio.

Como se puede ver en la tabla 1, el dióxido de silicio se usa como deslizante. Otros deslizantes que se pueden usar para la formulación pueden estar dentro del alcance de la invención.

Como puede verse en la tabla 1 y 3A-3F, el estearato de magnesio se usa como lubricante. También otros lubricantes que se pueden usar para la formulación pueden estar dentro del alcance de la invención.

Como se puede ver en la tabla 3A-3F, pueden usarse sistemas listos para usar. Típicamente, tales sistemas listos para usar pueden, por ejemplo, reemplazar el relleno, el desintegrante, el deslizante o similar con una única mezcla de polvo. Los sistemas listos para usar adecuados para este propósito, pero no se limita a, incluyen Pearlitol Flash (Roquette), Pharmaburst 500 (SPI Pharma), Ludiflash (BASF), ProSolv (JRS Pharma), ProSolv EasyTab (JRS Pharma), F-Melt (Fuji Chemical), SmartEx50 o SmartEx100 (Shin Etsu / Harke Pharma).

Con el fin de obtener un comprimido que se diseña para desintegrarse dentro de un período de 60 segundos tras la administración oral, se pueden ajustar una gama de parámetros.

Primero, al variar la composición, se puede alterar el tiempo de desintegración. El uso de ingredientes con una alta solubilidad en agua puede facilitar un menor tiempo de desintegración.

Particularmente, la inclusión de un desintegrante puede influir significativamente en el tiempo de desintegración, sujeto a la composición total. También, al variar la cantidad y el tipo de desintegrante, el tiempo de desintegración además se puede ajustar. Por ejemplo, si se desea un comprimido que tenga un tiempo de desintegración menor, el contenido en porcentaje del desintegrante se puede aumentar y/o cambiar al menos parcialmente por un desintegrante más efectivo.

También, la disminución del tamaño de partícula del desintegrante tiende a disminuir el tiempo de desintegración, probablemente debido a un aumento en la relación del área superficial al volumen.

Además, la fuerza de compresión que se usa en comprimidos se correlaciona significativamente con la dureza que se obtiene, de manera que una fuerza de compresión alta aumenta típicamente la dureza del comprimido que se obtiene. Al ajustar la dureza de un comprimido, también se puede influir en el tiempo de desintegración, de manera que una dureza más baja típicamente da un tiempo de desintegración más corto. Aquí se ha observado para un número de composiciones que al aplicar la fuerza de compresión correcta se puede lograr un tiempo de desintegración por debajo de 60 segundos tras la administración oral, mientras que una fuerza de compresión demasiado alta puede resultar en un tiempo de desintegración más largo por encima de 60 segundos. Con respecto a esto, se observa que la fuerza de compresión umbral puede variar significativamente, en dependencia de otros parámetros, tales como la composición en general, el contenido y el tipo de desintegrante, etc. Cuando, por ejemplo, una determinada configuración resulta en una desintegración demasiado lenta, una forma adicional de ajuste puede ser reemplazar un desintegrante regular con un superdesintegrante, es decir, que facilita la desintegración de una manera más eficiente.

También se puede facilitar el aumento de la solubilidad en agua al intercambiar ingredientes con baja solubilidad en agua con ingredientes que tienen mayor solubilidad en agua. Por ejemplo, el uso de alcohol de azúcar como rellenos puede ser muy ventajoso en la medida en que los alcohol de azúcar tienen una mayor solubilidad en agua que los rellenos alternativos.

Además, el uso de alcohol de azúcar con una menor compactabilidad conduce a un menor tiempo de desintegración. Una compactabilidad demasiado baja puede comprometer la resistencia mecánica del comprimido y conducir a una friabilidad indeseablemente alta y a un riesgo de grietas, etc.

Otros ejemplos de parámetros que se pueden ajustar para obtener un comprimido que se diseña para desintegrarse dentro de un período de 60 segundos tras la administración oral incluyen el tamaño y la forma del comprimido. Cuanto más grande sea el comprimido, mayor será el tiempo de desintegración y, por lo tanto, el tiempo de liberación de la nicotina y el agente regulador de pH.

Por ejemplo, el aumento de la planeidad (por ejemplo, cuantificado por una relación de diámetro a altura) para un comprimido en forma de disco típicamente aumenta el tiempo de desintegración al aumentar la relación superficie a volumen. Siempre que el comprimido tenga una resistencia mecánica satisfactoria, se puede aumentar la planeidad.

- 5 También, la modificación del perfil de la sección transversal de un comprimido de tipo convexo a un comprimido de forma cóncava reduce el tiempo de desintegración. Cabe destacar que esto puede reducir hasta cierto punto la resistencia mecánica del comprimido, sin embargo, siempre que sea satisfactoria, la búsqueda de la sección transversal cóncava puede ayudar a aumentar la desintegración y, por lo tanto, a reducir el tiempo de desintegración.
- 10 También, cuando se usan aglutinantes, por ejemplo, para obtener una mayor cohesión y resistencia mecánica del comprimido, la cantidad de tales aglutinantes se puede disminuir tanto como sea posible para obtener una tasa de desintegración más alta y, por lo tanto, un tiempo de desintegración más corto.
- 15 Además, al adicionar un agente de salivación al comprimido, se puede facilitar un incremento en la cantidad de saliva en los alrededores del comprimido, lo que nuevamente apoya la disolución y desintegración del comprimido para reducir el tiempo de desintegración.
- 20 Por lo tanto, se puede ajustar una amplia gama de parámetros cuando se diseña un comprimido que se diseña para desintegrarse dentro de un período de 60 segundos tras la administración oral.
- 25 Típicamente, la formulación comprende ingredientes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes de carga, rellenos, sistemas listos para usar, saborizantes, aglutinantes secos, desintegrantes, en la presente descripción superdesintegrantes, coadyuvantes para la formación de comprimidos, agentes antiaglomerantes, emulsionantes, antioxidantes, potenciadores, potenciadores de la absorción, agentes amortiguadores, edulcorantes de alta intensidad, colorantes, deslizantes, lubricantes o cualquier de sus combinaciones. Los potenciadores de la absorción pueden incluir, por ejemplo, agentes reguladores de pH, tales como agentes amortiguadores y mucoadhesivos.
- 30 En una modalidad de la invención, el núcleo del comprimido se provee de un recubrimiento exterior.
- En una modalidad de la invención, dicho recubrimiento externo se selecciona del grupo que consiste en revestimiento duro, revestimiento blando y revestimiento de película comestible o cualquier de sus combinaciones.
- 35 De acuerdo con una modalidad de la invención, al menos una parte de la nicotina se adhiere a las partículas del aglutinante seco.
- De acuerdo con una modalidad de la invención, se usa una cantidad del aglutinante seco para adherir nicotina al edulcorante de carga.
- 40 De acuerdo con una modalidad de la invención, dicho comprimido de desintegración rápida comprende uno o más sistemas de suministro de encapsulación.
- 45 Ejemplo 3
- Ph in vivo
- 50 Los comprimidos de desintegración rápida se diseñan para tener un pH in vivo más alto que el pH de la saliva en reposo en la boca. Por lo tanto, el pH se mide in vivo de la siguiente manera:
- 55 Al menos 6 personas masticaron una base de goma sin amortiguador durante 1 minuto, después de lo cual se mide el pH inicial en una muestra de saliva de cada uno de los individuos con un sistema de electrodos de pH adecuado, por ejemplo, un electrodo de acero inoxidable PHW77- SS. Sólo se seleccionan individuos que después de masticar una base de goma sin amortiguador durante un minuto, tienen un pH inicial en la saliva dentro del rango de 6,7 a 7,3. De esta manera, estos individuos califican como individuos promedio.
- 60 Se administra un comprimido por vía sublingual a al menos seis personas. A continuación, se mide el pH de la saliva de cada uno de los seis individuos a intervalos de tiempo específicos. Por lo tanto, cada valor de pH es la media aritmética de seis mediciones que se realizan en muestras de saliva de seis individuos.
- 65 El volumen de muestra de las muestras de saliva individuales puede variar porque el volumen de saliva que se obtiene de cada individuo puede ser diferente. Esta diferencia en el volumen de muestra no afecta significativamente las mediciones de pH. También, se ha establecido mediante pruebas apropiadas que una variación en el tiempo entre recolecciones de muestras no altera significativamente el resultado. Esto significa que el valor de pH que se mide después de tres minutos no se ve afectado significativamente por si se toma otra muestra de saliva de los seis individuos, por ejemplo, después de dos minutos o no. Además, se ha establecido mediante pruebas apropiadas que el tiempo desde la toma de una muestra hasta el tiempo de la medición no es crítico para el valor que se mide. Sin

embargo, en las presentes mediciones, los valores de pH se midieron en las muestras dentro de un plazo a lo máximo de 15 minutos desde la colecta de la muestra.

Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3G. pH in vivo. Nicorette Microtab (2 mg), Nicotinell gragea de menta (2 mg) y goma de mascar de menta Nicotinell (2 mg) eran productos disponibles comercialmente. Solo las muestras FDT (12) y (13) están de acuerdo con las reivindicaciones.

		pH			DT (s)
		10 s	20 s	90 s	
	FDT (12) (1 mg)	9,3	9,1	8,4	20
	FDT (14) (1 mg)	7,4	7,2	7,6	210
	FDT (13) (1 mg)	5,3	5,8	6,5	15
	Nicorette Microtab (2 mg)	6,7	6,8	6,8	>600
	Gragea de menta Nicotinell (2 mg)	6,9	7,1	7,2	>600
	Goma de mascar de menta Nicotinell (2 mg)	7,2	7,4	7,6	NA

Como se puede ver en la tabla 3G, el pH supera el valor de 7,5 para FDT 12 y 13. Para FDT 12, esto se aplica incluso a los 10 y 20 segundos del contacto con la saliva oral. FDT (13), elaborado sin ningún amortiguador, no dio un pH superior a 7,5.

El aumento necesario de pH de la saliva es de al menos 0,5 - 1,0 unidades de pH. Se eligió un aerosol bucal de nicotina convencional para la comparación, así como también Nicorette Microtab, gragea de menta Nicotinell y goma de mascar de menta Nicotinell. El aerosol bucal de nicotina convencional revela también un rápido alivio del ansia. El spray bucal de nicotina convencional eleva el pH en saliva hasta un máximo de 8,5 de acuerdo con las mediciones internas. Ninguno de los productos Nicorette Microtab y gragea de menta Nicotinell dio como resultado un pH superior a 7,2. La goma de mascar de menta Nicotinell no dio como resultado un pH superior a 7,6.

El volumen de muestra de las muestras de saliva individuales puede variar porque el volumen de saliva que se obtiene de cada individuo puede ser diferente. Esta diferencia en el volumen de muestra no afecta significativamente las mediciones de pH.

Se debe señalar que el pH in vivo sería diferente de un pH in vitro debido al hecho de que el bicarbonato de sodio ácido normalmente se produce continuamente en saliva, por tanto neutraliza la contribución alcalina del amortiguador. Por lo tanto, el pH que se obtiene in vivo será más bajo que el que se mide in vitro, por ejemplo, al disolver el comprimido en un vaso de precipitados.

Ejemplo 4

45 Desintegración de comprimidos de nicotina.

La desintegración in vitro de los comprimidos de desintegración rápida de los ejemplos 1 y 2 se llevó a cabo de acuerdo con la Farmacopea Europea 9.0, sección 2.9.1, *Desintegración de comprimidos y cápsulas*. Como se describe en los ejemplos, cada lote se ha fabricado en varios sublotes de comprimidos en los que se ha variado la fuerza de compresión y, por tanto, los parámetros de salida como la dureza y la friabilidad también variarán. Estos parámetros de salida también tienen un efecto en la desintegración in vitro. Los resultados del ejemplo 1 se describen en la tabla 4. Se da un valor mínimo y máximo para la desintegración que se mide y esto es más o menos una función de la dureza.

55 Tabla 4 - Desintegración in vitro, dureza, friabilidad. El tiempo se da en segundos. Las muestras FDT (b), (c), (e), (f) no están de acuerdo con las reivindicaciones.

	Desintegración in vitro media (s)		Dureza media (N)		Friabilidad media (%)		
	Mín (s)	Máx (s)	Mín (N)	Máx (N)	Mín (%)	Máx (%)	
60	FDT (a)	21	24	14	63	0,0	0,3
	FDT (b)	23	98	12	50	0,0	0,6
	FDT (c)	29	177	14	55	0,0	0,5
65	FDT (d)	15	177	19	62	0,0	0,0

(continuación)

	Desintegración in vitro media (s)		Dureza media (N)		Friabilidad media (%)	
	Mín (s)	Máx (s)	Mín (N)	Máx (N)	Mín (%)	Máx (%)
5	FDT (e)	13	175	15	45	0,0
	FDT (f)	11	259	14	43	0,0

- 10 La tabla anterior se debe interpretar como se ilustra en el siguiente ejemplo. Cuando se mira, por ejemplo, FDT (a), el tiempo medio mínimo de desintegración de 21 segundos corresponde a un comprimido que se prensó lo suficientemente fuerte para obtener un comprimido cohesivo que tiene una dureza media mínima de 14 N y una friabilidad del 0,3 %. De manera similar, el tiempo medio máximo de desintegración de 24 segundos corresponde a otro comprimido que se prensó más fuerte para obtener una dureza media máxima de 63 N. De esta manera, el comprimido que tiene una friabilidad media del 0,0 % de FDT (a) corresponde al comprimido que tiene una dureza media de 63 N. En otras palabras, en la tabla 4 FDT (a) se refiere a dos comprimidos diferentes que se prensaron a dos presiones diferentes, la conexión se indicó anteriormente. Es decir, cada línea corresponde a dos comprimidos diferentes, una para los valores mínimos del tiempo de desintegración y dureza y el valor máximo de friabilidad, y otra para los valores máximos del tiempo de desintegración y dureza y el valor mínimo de friabilidad.
- 15
- 20 Los resultados del ejemplo 2 se describen en la tabla 5.

Tabla 5 - Desintegración, dureza, friabilidad in vitro. El tiempo se da en segundos. Ninguna de las muestras está de acuerdo con las reivindicaciones.

	Desintegración in vitro media (s)		Dureza media (N)		Friabilidad media (%)	
	Mín (s)	Máx (s)	Mín (N)	Máx (N)	Mín (%)	Máx (%)
25	FDT (g)	120	210	17	22	N/A
30	FDT (h)	40	80	16	24	0,5
	FDT (i)	10	46	17	22	0,3
	FDT (j)	42	150	17	22	0,7
35	FDT (k)	45	201	17	22	0,6

- 35 La tabla anterior se debe interpretar como se ilustra en el ejemplo más abajo de la tabla 4.

40 Se ve que la desintegración in vitro puede variar mucho entre los comprimidos de desintegración rápida que se describen. En la presente descripción, puede usarse un perfil de desintegración según se deseé junto con un pH alto in vivo (como se describe en el ejemplo 3), de manera que la nicotina puede usarse de manera más eficiente. Lo más preferible es un perfil de desintegración in vitro por debajo de 60 segundos, ya que aseguraría una alta concentración de nicotina combinada con un pH in vivo relativamente alto.

45 La desintegración in vitro es un método rápido para determinar el tiempo y el mecanismo de rendimiento del comprimido. Se mide la desintegración in vivo con mayor preferencia o en combinación. El tiempo de desintegración in vivo es un valor de la desintegración real del comprimido sublingual debajo de la lengua. Las tablas 6 y 7 destacan los resultados de la desintegración in vivo.

50 Tabla 6 - Desintegración in vivo. El tiempo se da en segundos. Las muestras FDT (b), (c), (e) no están de acuerdo con las reivindicaciones.

	Desintegración media in vivo (s)		
	Mín (s)	Máx (s)	
55	FDT (a)	34	52
	FDT (b)	18	27
	FDT (c)	37	N/A
60	FDT (d)	42	N/A
	FDT (e)	46	N/A

5 Tabla 7 - Desintegración in vivo. El tiempo se da en segundos. Ninguna de las muestras está de acuerdo con las reivindicaciones.

	Desintegración media in vivo (s)		
	Mín (s)	Máx (s)	
5	FDT (g)	19	40
10	FDT (h)	13	48
15	FDT (i)	32	80
20	FDT (j)	N/A	56
25	FDT (k)	N/A	81

15 Las tablas 6-7 anteriores se deben interpretar como se ilustra en el ejemplo más abajo de la tabla 4.

Los resultados entre los lotes descritos pueden variar como se reconoce por los resultados de desintegración in vitro que se encuentran por encima de la velocidad de desintegración in vivo. El tiempo de desintegración debe completarse dentro de los 60 segundos desde el inicio de la desintegración o preferentemente más rápido.

20 Dado que la disolución del bitartrato de nicotina es un proceso relativamente rápido, el tiempo usado para liberar el contenido de nicotina puede ser el mismo tiempo que toma la desintegración de la matriz (en este caso, el comprimido).

25 Ejemplo 5

Liberación y absorción de nicotina

30 Las mediciones de la concentración de nicotina se realizan de la siguiente manera:

Una dosis de los comprimidos de los ejemplos 1 y 2 se administra por vía sublingual a al menos seis personas. A intervalos de tiempo específicos, se colecta la saliva. Se repite el experimento. Por lo tanto, cada valor de concentración de nicotina es la media aritmética de 12 mediciones, es decir, se realiza en muestras de saliva de seis individuos multiplicado por 2. La concentración de nicotina en saliva se analiza en HPLC después de la extracción en un amortiguador pertinente.

35 Los resultados se muestran en las Tablas 8A-8C.

40 Tabla 8A. Cantidad de nicotina en saliva. N/A = No aplica (no evaluado). Solo las muestras FDT (12) y (13) están de acuerdo con las reivindicaciones.

	Medición del tiempo desde el contacto inicial con la saliva oral [segundos]		
	10	20	90
45	Concentración de nicotina [mg/ml]		
Gragea de menta Nicotinell de 2 mg	0,06	0,05	0,10
1 mg FDT (12)	0,52	0,59	0,52
50 1 mg FDT (13)	0,74	0,66	0,66
1 mg FDT (14)	0,36	0,39	0,33
Nicorette Microtab 2 mg	0,03	0,05	0,13
55 Goma de mascar de menta Nicotinell (2 mg)	0,02	0,04	0,18

60

65

Tabla 8B. Cantidad de nicotina en el residuo. N/A = No aplica (no evaluado). Solo las muestras FDT (12) y (13) están de acuerdo con las reivindicaciones.

		Medición del tiempo desde el contacto inicial con la saliva oral [segundos]		
		10	20	90
		Concentración de nicotina [mg/ml]		
5	Gragea de menta Nicotinell de 2 mg	1,90	1,91	1,85
10	1 mg FDT (12)	Sin residuos	Sin residuos	Sin residuos
15	1 mg FDT (13)	Sin residuos	Sin residuos	Sin residuos
20	1 mg FDT (14)	N/A	N/A	Sin residuos
25	Nicorette Microtab 2 mg	1,90	1,87	1,77
30	Goma de mascar de menta Nicotinell (2 mg)	1,98	1,96	1,72

Tabla 8C. Absorción de nicotina. N/A = No aplica (no evaluado). Solo las muestras FDT (12) y (13) están de acuerdo con las reivindicaciones.

		Medición del tiempo desde el contacto inicial con la saliva oral [segundos]		
		10	20	90
		A absorción de nicotina [% en peso]		
25	Gragea de menta Nicotinell de 2 mg	2	2	3
30	1 mg FDT (12)	48	41	48
35	1 mg FDT (13)	26	34	35
40	1 mg FDT (14)	N/A	N/A	67
45	Nicorette Microtab 2 mg	4	4	5
50	Goma de mascar de menta Nicotinell (2 mg)	0	0	5

Como se puede ver en la tabla 8A-8C, las formulaciones de la invención proporcionaron una absorción muy alta, por encima del 40 % o incluso por encima del 50 %. También, se puede observar el efecto de la inclusión del amortiguador, ya que FDT 1 y 2 son comparables, y solo FDT 2 no contiene amortiguador. Se observa que FDT1 tiene una absorción final que es significativamente más alta que FDT2, lo que ilustra cómo la inclusión de amortiguador aumenta la absorción de nicotina. También, se observa que la absorción de nicotina es más o menos constante en tiempos de 10 segundos, 20 segundos y 90 segundos, lo que ilustra cómo el tiempo de desintegración (unos 10 segundos para FDT 1) es el factor limitante, y que el tiempo de la liberación de nicotina después de la desintegración así como también el tiempo de absorción de la nicotina es insignificante para las presentes composiciones.

Los comprimidos de los ejemplos 1 y 2 son muy adecuadas para obtener comprimidos de nicotina de desintegración oral para el alivio del ansia de nicotina que comprenden una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de nicotina y un agente regulador de pH.

Ejemplo 6

Evaluación de comprimidos de desintegración rápida - ardor.

En general, los experimentos han revelado que los comprimidos de nicotina de desintegración rápida de acuerdo con la invención resultan en una alta eficiencia de absorción de nicotina en el torrente sanguíneo de usuarios de comprimidos de desintegración rápida. Con una desintegración tan rápida, un valor de pH alto combinado con una concentración alta de nicotina, solo una pequeña parte de nicotina que ingiere el usuario ingresa al sistema circulatorio, de esta manera resulta en un rápido alivio del ansia de nicotina.

Cuando el pH en la boca es alto, la nicotina se usa de manera muy eficiente. Sin embargo, un pH demasiado alto en la saliva de los usuarios de comprimidos de desintegración rápida puede no ser deseable, ya que el valor de pH altamente alcalino resulta en problemas de irritación y quemaduras del tejido sublingual.

En consecuencia, los comprimidos de desintegración rápida de la invención son adecuados porque proporcionan

una utilización eficiente de la nicotina y al mismo tiempo son agradables para el usuario, es decir, con efectos secundarios no deseados claramente disminuidos; en la presente descripción particularmente lo que se llama ardor por nicotina en la garganta.

- 5 La evaluación de la sensación de ardor se realiza como se describe a continuación.

10 El ardor por nicotina se evaluó por un panel de prueba de 7 evaluadores capacitados. Despues de la calibración por medio de la masticación de dos chicles estándar que contienen nicotina con una intensidad de ardor "conocida", cada evaluador evalúa la sensación de ardor en la garganta en una escala de 1 a 15, donde 15 es la sensación de ardor más intensa. Cada evaluador evalúa todas las muestras dos veces. Las evaluaciones se anotan para los períodos de tiempo indicados. Se calculan los valores promedio.

15 Tabla 9. Evaluación sensorial o ardor de garganta. Solo la muestra FDT (12) está de acuerdo con las reivindicaciones.

		Tiempo [segundos]		
		145	295	505
		Puntuación de ardor (1-15)		
20	FDT (12)	3,5	1,8	0,8
	FDT (14)	6,6	4,5	2,7
25	Goma de mascar de menta Nicotinell (2 mg)	4,6	4,6	3,4
	Gragea de menta Nicotinell (2 mg)	4,8	4,9	4,2
	Nicorette Microtab (2 mg)	6,4	5,9	5,5

30 Ejemplo 7 - Alivio del ansia de nicotina

35 El alivio del ansia de nicotina se probó mediante el uso de un panel de tres usuarios que evaluaron todas las muestras dos veces. Cada usuario anotó el tiempo transcurrido desde la administración oral hasta el alivio del ansia, es decir, hasta sentir el efecto de la nicotina en la cabeza. Los tiempos promedio para FDT (12) y FDT (14) y tres productos disponibles comercialmente se indican en la tabla 10.

40 Tabla 10. Tiempo antes del alivio. Solo la muestra FDT (12) está de acuerdo con las reivindicaciones.

Tiempo antes del alivio	FDT (12)	FDT (14)	Goma de mascar de menta Nicotinell (2 mg)	Gragea de menta Nicotinell (2 mg)	Nicorette Microtab (2 mg)
Promedio	240	300	560	480	400

Como se puede ver en la tabla 10, se obtuvo un alivio significativamente más rápido en comparación con los productos disponibles comercialmente.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de nicotina de desintegración oral para aliviar el ansia de nicotina que comprende una formulación de polvo prensado, el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, la formulación en polvo comprende una cantidad de nicotina, un agente regulador de pH, al menos un poliol y un desintegrante, en donde el poliol comprende más del 40 % en peso del comprimido, en donde al menos un poliol se selecciona de la lista que consiste de sorbitol, eritritol, xilitol, maltitol, manitol, lactitol e isomaltitol,
5. 10. en donde el comprimido comprende el desintegrante en una cantidad de 1-10 % en peso del comprimido, en donde el desintegrante comprende polivinilpirrolidona reticulada y en donde el agente regulador del pH es un agente amortiguador alcalino.
15. 2. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el comprimido se diseña para desintegrarse dentro de un período de menos de 45 segundos tras la administración oral, tal como dentro de un período de menos de 30 segundos tras la administración oral.
20. 3. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el comprimido se diseña para que el contenido de nicotina se disuelva en la saliva dentro de un período de menos de 90 segundos tras la administración oral, tal como dentro de un período de menos de 60 segundos tras la administración oral, tal como dentro de un período de menos de 45 segundos tras la administración oral.
25. 4. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el comprimido comprende nicotina en una cantidad de al menos 0,5 mg.
5. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicha nicotina se proporciona como una sal de nicotina.
30. 6. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la sal de nicotina es una sal de nicotina soluble en agua.
7. El comprimido de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la sal de nicotina es bitartrato de nicotina.
35. 8. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde dicha nicotina se proporciona en asociación con un ácido graso.
9. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el comprimido es un comprimido sublingual.
40. 10. Comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el comprimido se prensa a una presión de 2-20 kN.
11. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde al menos el 50 % en peso de la polivinilpirrolidona reticulada tiene un tamaño de partícula por debajo de 50 micrómetros.
45. 12. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el comprimido comprende un agente regulador de pH en una cantidad de al menos el 2,7 por ciento en peso de dicho comprimido.
13. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el comprimido tiene un peso de 25 a 200 mg, tal como 50 a 150 mg, tal como 70-120 mg, tal como aproximadamente 75 mg o aproximadamente 100 mg.
50. 14. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el comprimido comprende celulosa microcristalina en una cantidad del 1-10 % en peso del comprimido.
15. 55. El comprimido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el comprimido comprende manitol como edulcorante de carga.
16. 60. El comprimido de nicotina de desintegración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en el alivio del ansia de nicotina.