

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 660**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/465** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2009 E 09801365 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2519225**

54 Título: **Tiras finas de nicotina extrudidas en fundido**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.07.2015**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BRUCE, CAROLINE y  
MANNING, MARK**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 539 660 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

Tiras finas de nicotina extrudidas en fundido

**Antecedentes de la invención**

5 La presente solicitud se refiere a tiras finas que contienen nicotina extrudidas en fundido que proporcionan la liberación mantenida de nicotina para su absorción yugal a través de la mucosa bucal.

10 Las películas comestibles o las películas que se disuelven en la boca se han usado en una variedad de aplicaciones, incluidas la administración de fármacos y vitaminas y la administración de refrescantes del aliento (véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. N° 5.948.430, 6.596.298 y la patente de EE. UU. N° 6.923.981.) Comúnmente, estas películas se fabrican por un procedimiento de moldeo en húmedo (véase la patente de EE. UU. N° 7.425.292), pero también se ha sugerido que se pueden emplear técnicas de extrusión. (Véanse las patentes de EE. UU. N° RE33.093, 6.072.100 y 6.375.963.) La selección de materiales a usar en una tira fina, así como el planteamiento más adecuado para la fabricación de la tira fina, dependen del principio activo farmacéutico (PAF) a incluir en la tira y de los requisitos para su administración. Por ejemplo, si se pretende administrar el PAF en el estómago o el intestino, se desean una disolución y un paso por la boca rápidos. Por el contrario, en casos en los que la administración deseada es una administración transmucosa en la boca (por ejemplo, transyugal), se desea una disolución mucho más lenta. Además, la tira debe tener la capacidad de soportar (y liberar después) una cantidad suficiente del PAF y el PAF no debe resultar dañado o destruido en el procedimiento de fabricación.

20 Se conocen diversos productos que proporcionan nicotina a una persona en sustitución de la nicotina de los cigarrillos como parte de un programa para dejar de fumar. Incluyen parches transdérmicos que contienen nicotina (véase la patente de EE. UU. N° RE37.934), pulverizadores nasales (véase la patente de EE. UU. N° 6.596.740) y pastillas para chupar (véase la patente de EE. UU. N° 4.967.773) y chicles (véase la patente de EE. UU. N° 6.344.222) de nicotina.

30 En la publicación de patente de EE. UU. N° 2009/0098192 se analizan muchos de los desafíos relacionados con las formulaciones de tiras finas y se desvela una composición de tiras finas extrudidas. Se fabricaron ejemplos específicos de hidroxipropilcelulosa (HPC) con contenido en PAF que incluían tabaco o rapé. En la publicación no se proporciona información sobre el tiempo de disolución de estas tiras. En la patente de EE. UU. N° 4.764.378, se desvelan formas de dosificación oral para la administración transmucosa de fármacos, incluida la nicotina, que comprenden un compuesto farmacéutico dispersado en una matriz erosionable que comprende de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 75 por ciento en peso de un componente de polietilenglicol de peso molecular bajo, de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 65 por ciento en peso de un componente de polietilenglicol de peso molecular medio o alto y de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 40 % por ciento en peso de un polímero auxiliar de peso molecular alto. Los polímeros auxiliares de peso molecular alto preferentes son el poli(óxido de etileno) y la polivinilpirrolidona, que mejoran la propiedades de moldeo de la matriz y proporcionan propiedades adhesivas que se activan con el agua a las composiciones para proporcionar una forma de dosificación oral.

40 En la publicación de patente de EE. UU. N° 2008/0260807 se desvela una película hidrosoluble que comprende nicotina en la que se aplica un líquido que contiene nicotina a al menos una superficie de una película hidrosoluble preformada.

**Sumario de la invención**

45 La presente invención proporciona procedimientos de extrusión en fundido para formar tiras finas y tiras finas que se disuelven en la boca para administrar nicotina a través de la mucosa bucal durante un período de tiempo adecuado para ayudar a dejar de fumar. Según la invención, la tira fina tiene un espesor de entre 0,05 milímetros y 2,00 milímetros y comprende:

- 50 del 10 al 80 % en peso de poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular de 70.000 a 300.000 dalton;  
 del 5 al 50 % en peso de un alcohol de azúcar que tiene un punto de fusión de más de 75 °C;  
 del 5 al 30 % en peso de polietilenglicol que tiene un peso molecular de 100 a 4.000 dalton;  
 del 1 al 30 % en peso de un polímero de carboxivinilo reticulado con un éter alílico de pentaeritritol; y  
 55 del 1 al 10 % en peso de una sal de adición de ácido de nicotina.

60 Preferentemente, cada tira contiene de 1 a 8 mg de nicotina (equivalente de base libre), por ejemplo, 2 o 4 mg de nicotina. Preferentemente, las tiras finas tienen un tamaño que es adecuado para que el usuario las ingiera por vía oral (p. ej., de 22 mm x 16 mm a 22 mm x 37 mm). En otro modo de realización, se forma la tira de prueba de tal modo que la superficie total de la tira es de entre 1 cm<sup>2</sup> y 20 cm<sup>2</sup> (p. ej., de entre 1 cm<sup>2</sup> y 10 cm<sup>2</sup>).

65 La tira fina se forma por un procedimiento de extrusión en fundido. El procedimiento incluye las etapas de: (I) formar una composición que comprende los componentes de la tira fina; (II) extrudir en fundido en caliente una hoja fina hasta que tenga un espesor de entre 0,05 milímetros y 2,00 milímetros a partir de la composición; y (III) cortar la hoja fina en tiras finas. La temperatura de procesamiento durante las etapas (I), (II) y (III) no supera la

temperatura del punto de fusión del alcohol de azúcar.

En otro modo de realización, la presente invención proporciona una tira fina que comprende:

- 5 del 10 al 80 % en peso de poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular de 70.000 a 300.000 dalton;
- del 5 al 50 % en peso de un alcohol de azúcar que tiene un punto de fusión de más de 75 °C;
- del 5 al 30 % en peso de polietilenglicol que tiene un peso molecular de 100 a 4.000 dalton;
- del 1 al 30 % en peso de un polímero de carboxivinilo seleccionado del grupo que consiste en un polímero de carboxivinilo reticulado con divinil glicol o un polímero de carboxivinilo reticulado con un éter alílico de pentaeritritol; y
- 10 del 1 al 10 % en peso de un principio activo farmacéutico adaptado para su absorción transmucosa hacia el torrente circulatorio, en el que la tira fina tiene un espesor de entre 0,05 milímetros y 2,00 milímetros.

**Breve descripción de los dibujos**

- 15 La figura 1 muestra el efecto de la formulación y el espesor de la película sobre el tiempo de disgregación de la película (ejemplos 1-4).
- La figura 2 muestra el efecto del mantenimiento isotérmico sobre el peso del bitartrato de nicotina dihidratado.
- La figura 3 muestra la correlación del espesor de la película y el peso de la película de películas extrudidas en fundido que contienen bitartrato de nicotina dihidratado.
- 20 La figura 4 muestra el tiempo de disgregación de películas extrudidas en fundido que contienen bitartrato de nicotina dihidratado (n=3).
- La figura 5 muestra la correlación del espesor de la película y el tiempo de disgregación de la película de películas extrudidas en fundido que contienen bitartrato de nicotina dihidratado (ejemplos 5-9).
- 25 La figura 6 muestra la correlación del peso de la película y el tiempo de disgregación de la película de películas extrudidas en fundido que contienen bitartrato de nicotina dihidratado (ejemplos 5-9).
- La figura 7 muestra la potencia de películas extrudidas en fundido que contienen bitartrato de nicotina dihidratado determinada por el procedimiento original.
- La figura 8 muestra la dosis de bitartrato de nicotina dihidratado de películas extrudidas.
- 30 La figura 9 muestra la correlación del peso de la película y la dosis de bitartrato de nicotina dihidratado de películas extrudidas en fundido (N=6).
- La figura 10 muestra la correlación del espesor de la película y la dosis de bitartrato de nicotina dihidratado de películas extrudidas en fundido (N=8).

**Descripción detallada de la invención**

- 35 Los valores numéricos de la memoria descriptiva y las reivindicaciones de la presente solicitud, en particular los relativos a materiales poliméricos, reflejan valores promedio para una composición que puede contener moléculas poliméricas individuales de diferentes características. Además, se ha de entender que los valores numéricos incluyen valores numéricos que son iguales cuando se reducen al mismo número de cifras significativas y valores numéricos que difieren del valor indicado menos que el error experimental de la técnica de medida usada para determinar el valor.
- 40

La referencia a lo largo de la memoria descriptiva a "un modo de realización", "otro modo de realización", "algunos modos de realización", etc. significa que un elemento en particular (p. ej., rasgo, estructura, propiedad y/o característica) descrito en relación con el modo de realización está incluido en al menos un modo de realización descrito en el presente documento y puede o no estar presente en otros modos de realización. Además, se ha de entender que el/los elemento(s) se puede(n) combinar de cualquier manera adecuada en los diversos modos de realización.

- 50 Con el fin de proporcionar una formulación de tira fina aceptable para nicotina, de forma deseable, una formulación de tira tiene varias características importantes, a saber:

- 55 (1) la capacidad de soportar suficiente nicotina para proporcionar una dosis deseada en una tira de un tamaño considerado aceptable para el usuario. La tiras que tienen una capacidad de soporte muy baja requieren que una tira muy grande o el uso de demasiadas tiras como para considerarlas aceptables por el consumidor.
- (2) un tiempo de disolución en la boca que es apropiado para la administración de nicotina a la mucosa bucal. Un tiempo de disolución muy corto hace que se trague la mayoría de la nicotina, mientras que un tiempo de disolución muy largo da lugar a una absorción demasiado lenta para alcanzar concentraciones sanguíneas eficaces para reducir el ansia de nicotina. Preferentemente, la tira es bioadhesiva para controlar mejor el tiempo de disgregación en la boca.
- 60 (3) la capacidad de conformar una tira fina sin que se produzcan una degradación y/o una pérdida sustancial de la nicotina de la formulación original.
- (4) la capacidad de evitar la degradación y la pérdida de la nicotina con el tiempo. La tira fina debe tener un período de validez adecuado para que se pueda fabricar, transportar y vender al consumidor al mismo tiempo que se mantienen las propiedades deseables descritas en el presente documento.
- 65

Se pueden formar tiras finas por técnicas de moldeo con disolvente donde los ingredientes de la tira, incluido un principio activo farmacéutico (PAF), se disuelven o suspenden en un disolvente vehículo. Después, se aplica la suspensión espesa o solución en una hoja u otra superficie que tiene un área de superficie grande, donde se retira el disolvente de la solución y quedan los ingredientes deseados en forma de una película fina. El procedimiento de moldeo con disolvente se lleva a cabo en modo discontinuo y requiere varios elementos de equipos de procesamiento, incluidos los que se dedican a la recaptura y purificación del disolvente. Se ha descubierto que este enfoque no es particularmente adecuado para formar tiras finas que contienen una sal de adición de ácido orgánico de nicotina. A este respecto, se ha descubierto que, con frecuencia, las tiras finas formadas por el enfoque de moldeo con disolvente son demasiado finas para contener la carga deseada de la sal de adición de ácido orgánico de nicotina. Además, la sal de nicotina es muy volátil y se puede descomponer en agua o en un disolvente. Durante la fase de "secado" cara y de consumo energético elevado del enfoque de moldeo con disolvente, también se puede retirar la sal de nicotina con el disolvente, reduciendo de este modo también la concentración de dosis real de la tira fina durante su formación. La sal de nicotina también se puede transformar durante el procedimiento para formar una base de nicotina volátil. Además, cuando se desea un polímero bioadhesivo en la tira fina, es enfoque de moldeo con disolvente no es aceptable, ya que el polímero puede absorber y retener demasiada humedad para soportar un procesamiento corriente abajo adecuado de las hojas moldeadas con disolvente para formar tiras.

También se pueden formar tiras finas por un procedimiento de extrusión en fundido en caliente por el que se combinan los ingredientes antes o al introducirlos en una extrusora que calienta y mezcla los ingredientes y extrude en fundido una composición laminar que después se somete a calandrado y se corta/perfora para proporcionar tiras finas de espesor deseado. Si bien un procedimiento de extrusión en fundido en caliente se puede llevar a cabo en modo semicontinuo o continuo, con o sin agua, se ha descubierto que los procedimientos de extrusión en fundido y las formulaciones de extrusión no son particularmente adecuadas para producir tiras finas que contienen sal de nicotina aceptables. En particular, a lo largo del desarrollo de los procedimientos y las formulaciones adecuados para producir tiras finas que contienen sal de nicotina, los presentes inventores descubrieron que los parámetros del procedimiento que incluyen la temperatura de funcionamiento de la extrusora, la fuerza de cizalladura, la presión, la velocidad de los husillos y el caudal, entre otros, pueden dar lugar a pérdidas de la sal de nicotina. Los inventores descubrieron también, para su sorpresa, que las composiciones que inicialmente creían adecuadas para someterlas a extrusión en fundido y formar tiras finas aceptables, no eran en realidad compatibles con los procedimientos de extrusión y/o presentaban propiedades indeseables cuando adoptaban forma de película.

***Una composición de extrusión en fundido en caliente que contiene una sal de nicotina:***

En un modo de realización, la presente invención proporciona una composición que contiene una sal de nicotina adecuada para someterla a extrusión en fundido para producir tiras finas. La composición permite formular tiras finas que logran las propiedades descritas anteriormente. En particular, las tiras finas fabricadas a partir de la presente composición tiene la capacidad de soportar una cantidad suficiente de una sal de adición de ácido orgánico de nicotina para proporcionar una dosis deseada de nicotina en una tira de un tamaño considerado aceptable para el usuario. La composición comprende poli(óxido de etileno); un alcohol de azúcar que tiene un punto de fusión que supera los 75 °C (p. ej., manitol,  $p_f = 167\text{ °C}$ ); polietilenglicol de peso molecular bajo o un plastificante similar; un polímero de carboxivinilo reticulado con un éter alílico de pentaeritrol; y una sal de adición de ácido orgánico de nicotina.

El poli(óxido de etileno) (POE) adecuado para su uso en las composiciones de la presente invención tiene un peso molecular de 70.000 a 300.000 dalton, por ejemplo, de 100.000 a 200.000 dalton (p. ej., preferentemente, de aproximadamente 100.000 dalton). Por lo general, no se desean pesos moleculares significativamente más altos ni composiciones que incluyen coagulantes que provocan un aumento del peso molecular del poli(óxido de etileno). Está disponible POE con estas características de Dow Chemical como POLYOX™ WSR N-10 (Pm de aproximadamente 100.000 dalton) y POLYOX™ WSR N-80 (Pm de aproximadamente 200.000 dalton). De estos, frecuentemente se prefiere POLYOX™ WSR N-10.

De forma adecuada, el POE está presente en la composición de la invención en una cantidad del 10 al 80 % en peso, por ejemplo, del 25 al 55 % en peso (p. ej., el 40 % en peso). Cabe señalar que, en la técnica, también se hace referencia al POE como polietilenglicol (PEG). Sin embargo, dado que en la composición también se usa un plastificante de peso molecular bajo que puede ser PEG, este componente se denomina POE para mantener una distinción.

Las composiciones de la invención incluyen también un plastificante de peso molecular bajo. Los plastificantes de este tipo incluyen glicerol, propilenglicol, citrato de trietilo y polietilenglicol (PEG). En un modo de realización preferente, el plastificante de peso molecular bajo es PEG, que es miscible con el POE, que tiene un peso molecular promedio en peso (Pm) de entre 100 y 4000 dalton, más preferentemente, de entre 300 y 600 dalton (p. ej., 400 dalton o PEG 400 en forma líquida). El PEG está presente en una cantidad del 5 al 30 % en peso de la formulación, más preferentemente, entre el 7 y el 15 % en peso (p. ej., el 10 % en peso) de la formulación.

La composición de la presente invención contiene también un poliol soluble en agua (p. ej., un alcohol de azúcar). El poliol se selecciona para que tenga un punto de fusión superior a 75 °C, más preferentemente,

superior a 90 °C, 100 °C, 110 °C, 130 °C o superior a 150 °C. El poliol se selecciona de tal modo que su punto de fusión supere la temperatura más alta a la que se tratará la formulación durante la formación de las tiras finas. Sin desear quedar ligados a ningún mecanismo en particular, se cree que los alcoholes de azúcar son solubles en el agua y la saliva y son eficaces para controlar la velocidad de disolución de las tiras finas conformadas a partir de las composiciones, de modo que las concentraciones de alcohol de azúcar más altas dan lugar a una disolución más rápida. Se cree que el alcohol de azúcar se disuelve rápidamente y crea una matriz porosa en las tiras finas para la disolución rápida de los demás componentes. Por tanto, se pueden usar concentraciones mayores de alcohol de azúcar para contrarrestar el el POE de peso molecular más alto. En general, las concentraciones de alcohol de azúcar son del 5 al 50 % en peso de la composición, más preferentemente, de entre el 35 y el 45 % en peso (p. ej., el 40 % en peso) de la composición.

Los ejemplos específicos y no limitantes de alcoholes de azúcar útiles para este fin incluyen el sorbitol, el xilitol, el manitol, el lactitol y el maltitol. En otros modos de realización, opcionalmente, se puede usar eritritol como el alcohol de azúcar en combinación con otros alcoholes de azúcar. De estos, son particularmente preferentes el sorbitol (punto de fusión de 95 °C) y el manitol (punto de fusión de 167 °C), siendo el manitol en más preferente.

Las composiciones de la presente invención contienen también un polímero de carboxivinilo (también conocidos como "polímeros de ácido acrílico") que está reticulado con un éter alílico de pentaeritritol como el reticulador. Típicamente, estos polímeros se polimerizan en acetato de etilo y son aceptables en preparaciones farmacéuticas. Son de aspecto esponjoso y blanco y son polímeros moderadamente ácidos. Son polímeros de peso molecular alto (p. ej., debido a una gran reticulación). El nombre genérico de estos materiales es "carbómero". Son polímeros de carbonilvinilo ejemplares el carbómero 940 y el carbómero 947P, el carbómero 974P, el carbómero 971P y el carbómero 71G.

Los polímeros de este tipo también reciben el nombre de polímeros Carbopol y los vende Lubrizol. Una lista preferente de polímeros de carbonilvinilo aceptables se vende con los nombres comerciales Carbopol 974P, Carbopol 971P y Carbopol 71G (p. ej., Carbopol 971P en forma granulada). Estos polímeros se reticulan con éteres alílicos de pentaeritritol como el reticulador y se polimerizan en acetato de etilo. Típicamente, estos carbómeros preferentes tienen una temperatura de transición vítrea de entre 100 °C y 110 °C (p. ej., de 105 °C) sin la adición de plastificantes. De estos carbómeros, en ocasiones se prefieren el Carbopol 974P, con una viscosidad de 29.400 a 39.400 centipoise medida a 25 °C, y el Carbopol 971P, con una viscosidad de 4.000-11.000 centipoise medida a 25 °C. El Carbopol 974P y el Carbopol 971P varían en densidad de reticulación. El Carbopol 974P tiene una densidad de reticulación mayor que el Carbopol 971P. En general, preferentemente, el polímero de carboxivinilo está presente en una cantidad que corresponde a del 1 al 30 % en peso, por ejemplo, del 5 al 15 % en peso (p. ej., el 5 % en peso) de la composición.

La información del fabricante indica que el Carbopol 974P tiene las propiedades de la tabla siguiente:

Prueba	Especificación	Frecuencia de prueba del lote <sup>1</sup>	Procedimiento de prueba <sup>2</sup>
Identificación			
Prueba de colorimetría	Aprobado	1:200	USP/NF; Ph. Eur.
Prueba de formación de gel	Aprobado	1:1	USP/NF; Ph. Eur.
Espectro infrarrojo	Aprobado	- <sup>3</sup>	Ph. Eur.; JPE
Prueba de precipitado	Aprobado	1:200	Ph. Eur.
Ensayo del contenido porcentual en ácido carboxílico	56,0-68,0 <sup>4</sup>	1:1	USP/NF
Viscosidad, cP, a 25 °C			
Brookfield RVT, 20 rpm, neutralizado a pH 7,3 - 7,8			
0,5 % en peso de mucílago, husillo N° 6	29.400 - 39.400	1:1	USP/NF; Ph. Eur.
Pérdida con el secado, %	2,0 máx.	1:1	USP/NF
Metales pesados, ppm			
Metales pesados totales, como el Pb	20 máx.	1:200	USP/NF
Metales específicos: Hg, Pb, As, Sb	10 máx.	1:200	Lubrizol SA-012
Disolvente residual <sup>5</sup>			
Acetato de etilo, %	0,50 máx.	1:1	Lubrizol SA-009
Benceno, ppm	0,50 máx.	1:1	Ph. Eur.
Monómero residual, ppm			
Ácido acrílico libre	1.000 máx.	1:1	Lubrizol SA-005
Ceniza sulfatada, % (residuos de ignición)	2,5 máx.	1:200	Ph. Eur.; JPE
pH, dispersión al 0,2 %	2,5-4,0	1:200	JPE

## ES 2 539 660 T3

La información del fabricante indica que el Carbopol 971P y 71G tiene las propiedades de la tabla siguiente:

Prueba	Especificación	Frecuencia de prueba del lote <sup>1</sup>	Procedimiento de prueba <sup>2</sup>
5 Identificación Prueba de colorimetría	Aprobado	1:200	USP/NF; Ph. Eur.
Prueba de formación de gel	Aprobado	1:1	USP/NF; Ph. Eur.
Espectro infrarrojo	Aprobado	- <sup>3</sup>	Ph. Eur.; JPE
Prueba de precipitado	Aprobado	1:200	Ph. Eur.
Ensayo del contenido porcentual en ácido carboxílico	56,0-68,0 <sup>4</sup>	1:1	USP/NF
10 Viscosidad, cP, a 25 °C			
Brookfield RVT, 20 rpm, neutralizado a pH 7,3 - 7,8			
0,5 % en peso de mucílago, husillo N° 5	4.000 - 11.000	1:1	USP/NF, Ph. Eur.
Pérdida con el secado, %	2,0 máx.	1:1	USP/NF
15 Metales pesados, ppm			
Metales pesados totales, como el Pb	20 máx.	1:200	USP/NF
Metales específicos: Hg, Pb, As, Sb	10 máx.	1:200	Lubrizol SA-012
Disolvente residual <sup>5</sup>			
Acetato de etilo, %	0,50 máx.	1:1	Lubrizol SA-009
20 Benceno, ppm	0,50 máx.	1:1	Ph. Eur.
Monómero residual, ppm			
Ácido acrílico libre	1.000 máx.	1:1	Lubrizol SA-005
Ceniza sulfatada, % (residuos de ignición)	2,5 máx.	1:200	Ph. Eur.; JPE
25 pH, dispersión al 0,2 %	2,5-4,0	1:200	JPE

30 Las composiciones de la presente invención contienen también del 1 al 10 % en peso, por ejemplo, del 2 al 6 % en peso (p. ej., el 4,34 % en peso) de una base sin nicotina en forma de una sal de adición de ácido orgánico de nicotina. En un modo de realización preferente, la sal de adición de ácido orgánico de nicotina es bitartrato de nicotina dihidratado.

35 En algunos modos de realización es deseable un pH básico para facilitar la absorción de la nicotina en la boca mediante la liberación de la forma de base libre del bitartrato de nicotina. En estos modos de realización, se ha descubierto que es preferente que la composición comprenda además un agente tamponador que imparta un pH alcalino. En los modos de realización más preferentes, estos agentes tamponadores se seleccionan del grupo que consiste en: fosfato de potasio monobásico, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico.

40 La técnica de añadir otros excipientes a la composición farmacéutica es bien conocida en la técnica y tales adiciones no se alejan del ámbito de la presente invención. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención se pueden mezclar con composiciones aromatizantes bien conocidas que contienen aromatizantes activos para formar una mezcla aromatizada adecuada para someterla a extrusión en fundido en caliente para formar tiras finas. Una lista no limitante de aromatizantes activos ejemplares incluye capsaicina, pieprina, chavicina, vainillina, éter butílico de vainillilo, éter etílico de vainillilo, N-nonanoil vainillilamida, jengiroles, 45 zingerona y combinaciones de otros aromas naturales y artificiales tales como naranja, uva, vainilla, cereza, uva, arándano rojo, menta piperita, hierbabuena, anís, arándano azul, frambuesa, plátano, chocolate, caramelo, cítricos, fresa, limón y lima. Con frecuencia, estos aromatizantes activos se mezclan con un vehículo a granel para formar una composición aromatizantes para una distribución más eficaz y homogénea en la composición que se contempla en el presente documento. Típicamente, cuando se usa una composición aromatizante (p. ej., un aroma activo dispuesto en un vehículo a granel), supondrá aproximadamente del 2 al 20 % en peso de la tira fina. Otros aditivos (p. ej., edulcorante y conservantes) son bien conocidos en la técnica y, opcionalmente, se pueden mezclar con la composición.

**Una composición para extrusión en fundido en caliente que contiene un PAF de absorción transmucosa:**

55 En otro modo de realización, la presente invención proporciona otra composición de tira fina adecuada para la administración transmucosa de principios activos farmacéuticos. Si bien se ha observado que la composición de tira fina descrita anteriormente proporciona tiempos de disgregación de la tira inesperadamente prolongados que son adecuados para la administración de un principio activo farmacéutico adaptado para la absorción 60 transmucosa en el torrente circulatorio (p. ej., bitartrato de nicotina), se contemplan otras formulaciones que permiten un tiempo de disgregación igual o menos prolongado. Estas composiciones son adecuadas para la absorción transmucosa (p. ej., yugal) y la administración en el torrente circulatorio de principios activos farmacéuticos que se absorben más fácilmente a través de la mucosa bucal. En el presente modo de realización, la tira fina tiene un espesor de entre 0,05 milímetros y 2,00 milímetros, como se describe 65 anteriormente, y comprende

del 10 al 80 % en peso de poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular de 70.000 a 300.000 dalton, como se describe anteriormente;

del 5 al 50 % en peso de un alcohol de azúcar que tiene un punto de fusión de más de 75 °C y descrito anteriormente;

5 del 5 al 30 % en peso de polietilenglicol que tiene un peso molecular de 100 a 4.000 dalton, como se describe anteriormente;

del 1 al 30 % en peso de un polímero de carboxivinilo seleccionado del grupo que consiste en un polímero de carboxivinilo reticulado con divinil glicol o un polímero de carboxivinilo reticulado con un éter alílico de pentaeritritol; y del 1 al 10 % en peso de un sal de adición de ácido orgánico de nicotina.

10 En el presente modo de realización, cabe señalar que el polímero de carboxivinilo puede estar reticulado con otros agentes de reticulación. El polímero de carboxivinilo es uno o ambos del polímero de carboxivinilo reticulado con un éter alílico de pentaeritritol como se describe anteriormente y/o un polímero de carboxivinilo reticulado con divinil glicol. Los polímeros reticulados con un reticulados de divinil glicol también se conocen como policarbófilos y se venden con el nombre comercial de policarbófilos Noveon®. Un policarbófilo preferente es el policarbófilo Noveon® AA-1 de la USP. Típicamente, este polímero se polimeriza y se reticula en acetato de etilo con un reticulador de divinil glicol y tiene una viscosidad de entre 4.000 y 11.000 centipoise medida a 25 °C. La información del fabricante indica que el policarbófilo Noveon® AA-1 de la USP tiene las propiedades de la tabla siguiente:

Prueba	Especificación	Frecuencia de prueba del lote <sup>1</sup>	Procedimiento de prueba <sup>2</sup>
Identificación			
Prueba de colorimetría	Aprobado	1:200	USP/NF
Prueba de formación de gel	Aprobado	1:1	USP/NF
Poder de absorción, g/g	62 min	1:1	USP/NF
Viscosidad, cP, a 25 °C			
Brookfield RVT, 20 rpm, neutralizado a pH 7,3 - 7,8			
0,2 % en peso de mucílago, husillo N° 5	2.000-12.000	1:1	Lubrizol 430-I <sup>3</sup>
Pérdida con el secado, %	1,5 máx.	1:1	USP/NF
pH, dispersión al 1 %	4,0 máx.	1:1	USP/NF
Disolvente residual <sup>4</sup>			
Acetato de etilo, %	0,45 máx.	1:1	Lubrizol SA-009
Benceno, ppm	0,50 máx.	1:1	Lubrizol SA-064
Monómero residual, ppm			
Ácido acrílico libre	3,000 máx.	1:1	Lubrizol SA-005
Ceniza sulfatada, % (residuos de ignición)	4,0 máx.	1:100	USP/NF

**El procedimiento de extrusión en fundido:**

45 De forma bastante sorprendente, los inventores han descubierto que la formulación de la tira fina de la presente invención permite el tratamiento en condiciones de procesamiento moderadas (p. ej., temperatura, cizalladura y presión bajas, entre otros), de modo que se conservan los componentes de las tiras finas. La formulación de la tira fina se puede extrudir en fundido a temperaturas de la masa fundida inferiores a 150 °C (p. ej., inferiores a 100 °C, 90 °C, 80 °C, 70 °C, 60 °C y, en algunos modos de realización, incluso inferiores a 50 °C, por ejemplo, a 40 °C o 45 °C). Debido a los esfuerzos de fricción en los que se incurre en la extrusora en fundido, la temperatura de fusión de los componentes suele ser de varios grados más que la temperatura de referencia de la extrusora. Por lo tanto, se deberá poner atención para garantizar que la temperatura de fusión de los componentes de la extrusora está dentro de estos intervalos. Además, es preferente seleccionar una velocidad del husillo de la extrusora y un caudal de salida que reduzcan al mínimo la ganancia de temperatura debida a la fricción dentro de la extrusora. Como se describe en el presente documento, los esfuerzos por fricción durante la composición también pueden dar lugar a la degradación de los componentes de la tira y a la volatilización de la sal de nicotina. La formación de la formulación de la tira fina en estas condiciones de procesamiento moderadas permite la conservación de los componentes y la conservación de la sal de nicotina. Por lo tanto, la invención también proporciona un procedimiento para formar una tira fina en estas condiciones de procesamiento moderadas, así como tiras finas formadas en estas condiciones.

60 La composición de extrusión en fundido en caliente de la presente invención se puede formar antes de su introducción en la extrusora o dentro de la propia extrusora. Cuando se forma la composición antes de su introducción en la extrusora, es preferente que el perfil de temperatura de la extrusora y los procedimientos posteriores (p. ej., el calandrado) se mantenga a una temperatura inferior al punto de fusión del alcohol de azúcar o del alcohol de azúcar y del material de recubrimiento del PAF. Cuando el alcohol de azúcar es manitol, esta temperatura no debería superar los 150 °C. Cuando el alcohol de azúcar es sorbitol, esta temperatura no

debería superar los 90 °C. En los modos de realización más preferentes, esta temperatura será de entre 40 y 80 °C (p. ej., no supera los 80 °C y, lo más preferentemente, no supera los 70 °C, por ejemplo, la temperatura es de entre 50 y 70 °C) para evitar la fusión del alcohol de azúcar y para evitar la pérdida por volatilización y la degradación de la sal de adición orgánica de nicotina.

5 Cuando la composición se forma dentro de la extrusora (p. ej., al introducir por un lateral uno o más de los componentes), algunas partes de la extrusora pueden funcionar a temperaturas superiores a las descritas anteriormente, lo que permite tratar algunos de los componentes de la composición a temperaturas elevadas durante períodos de tiempo amplios. En el último modo de realización, de nuevo, se prefiere reducir al mínimo la exposición de la sal de nicotina a una temperatura elevada durante un período de tiempo amplio. Por lo tanto, en otro modo de realización preferente, se introduce/se introduce por un lateral la sal de adición orgánica de nicotina en la extrusora en una sección de cuba corriente abajo de donde se introduce el resto de componentes. Por ejemplo, se introduce por un lateral de la extrusora una parte o la totalidad de la sal de adición orgánica de nicotina, se forma la composición de extrusión y se mezcla exhaustivamente antes de alcanzar la sección de salida de la cuba (p. ej., la boquilla) de la extrusora. Las secciones de cuba corriente arriba de la(s) cuba(s) de introducción lateral de la sal de adición orgánica de nicotina pueden funcionar a temperaturas elevada. Preferentemente, la sección de cuba de introducción lateral y las secciones de cuba corriente abajo funcionan en los intervalos de temperatura preferentes descritos anteriormente.

20 Tras la salida de la extrusora, el extrudido se puede calandrar hasta el espesor deseado con uno o más rodillos de calandrado, opcionalmente a temperatura controlada. Cuando se controla la temperatura de los rodillos, es preferente seleccionar una temperatura a la que el extrudido no se pega a los rodillos. La temperatura controlada de los rodillos puede estar, por ejemplo, entre 10 °C y 100 °C, más preferentemente, entre 20 y 70 °C, por ejemplo, entre 25 y 50 °C (p. ej., 30 °C). En modos de realización preferentes, el espesor de la tira fina es de entre 0,05 mm y 2 mm, por ejemplo, de entre 0,1 mm y 0,8 mm (p. ej., de entre 0,2 mm y 0,5 mm). En otros modos de realización preferentes, el espesor de la tira fina es de menos de 0,4 mm, por ejemplo, de 0,3 mm o 0,25 mm.

30 Después, se puede introducir la composición calandrada en un material de refuerzo y pasarla por los rodillos para formar una bobina principal. Después, se puede cortar la bobina principal en bobinas de suministro con la anchura o la longitud de la tira fina deseadas y después desenrollarlas y cortarlas o marcar los cortes para formar tiras finas con tamaño de dosificación. La cantidad de la sal de adición orgánica de nicotina de la tira fina dependerá del tamaño de la tira fina (longitud x anchura x espesor) y de la concentración de la sal de adición orgánica de nicotina en la composición. En un modo de realización preferente, una tira fina individual contendrá una dosis recomendada de la sal de adición orgánica de nicotina. En modos de realización preferentes, la tira fina tendrá una anchura de 0,5 a 4 cm por una longitud de 0,5 a 6 cm. En otros modos de realización, la tira fina tendrá una anchura de 1,5 a 3 cm (p. ej., una anchura de aproximadamente 2 cm) por una longitud de 1,5 a 5 cm (p. ej., una longitud de aproximadamente 3,5 cm). En otro modo de realización, preferentemente, las tiras finas tienen un tamaño de 22 mm x 16 mm a 22 mm x 37 mm. En otro modo de realización, se forma la tira de prueba de tal modo que el área de superficie total de la tira es de entre 1 cm<sup>2</sup> y 20 cm<sup>2</sup> (p. ej., de entre 1 cm<sup>2</sup> y 10 cm<sup>2</sup>). Una vez en forma de tira fina individual, se pueden acondicionar las tiras individualmente o combinarlas con otras y acondicionarlas en un recipiente de varias dosis (p. ej., en lazo/dispensador de tiras apiladas). En otro modo de realización, se corta la tira para que tenga entre 1 y 8 mg de nicotina (equivalente de base libre), por ejemplo, 2 o 4 mg de nicotina.

45 Tal como se describe en el presente documento, la formulación y las técnicas de la presente invención permiten la preparación de composiciones de tiras finas que contienen una sal de adición orgánica de nicotina. Los procedimientos descritos permiten la conservación de la sal de adición orgánica de nicotina. En el modo de realización más preferente, los procedimientos de formación de la tira fina de la presente invención producirán una tira fina que contiene más del 80 % en peso, el 90 % en peso, el 95 % en peso, el 97 % en peso, el 99 % en peso o más de la sal de adición orgánica de nicotina presente en la composición inicial para extrusión en fundido.

### Ejemplos

55 Una vez descrita la invención con detalle, se proporcionan los ejemplos siguientes. Los ejemplos siguientes proporcionan estrategias aceptables y preferentes para formar tiras de prueba que son aceptables para su uso en la industria.

### **1 Extrusión de películas de placebo y caracterización térmica de bitartrato de nicotina por ATG**

#### 60 1.1 Introducción

La solicitud de patente de PCT PCT/US09/69793 titulada "MELT EXTRUDED THIN STRIPS CONTAINING COATED PHARMACEUTICAL" presentada el 30 de diciembre de 2009 desvela una composición de extrusión en fundido en caliente que contiene PEO de peso molecular alto, PEG, un alcohol de azúcar y gránulos de PAF recubiertos. En esa referencia, se descubrió de forma inesperada que se podía extrudir en fundido la composición en condiciones moderadas (p. ej., temperatura baja) para formar tiras finas con un tiempo de disolución rápido y otras propiedades deseables.

Debido a la capacidad de esta composición para ser extrudida en fundido en estas condiciones moderadas, se seleccionaron los componentes de base de POE, PEG y alcohol de azúcar para la composición inicial de películas extrudidas en fundido que contienen la sal de adición orgánica de nicotina volátil y sensible a la temperatura (p. ej., bitartrato dihidratado).

5 Para probar la viabilidad de formular bitartrato de nicotina dihidratado como películas extrudidas en fundido que tienen las propiedades deseadas, se realizaron estudios iniciales. Se investigaron formulaciones de película de placebo para seleccionar un polímero que prolongara el tiempo de disgregación de la película.

10 El bitartrato de nicotina dihidratado tiene un punto de fusión bajo y se sabe que la base libre, la nicotina, es volátil e inflamable. Para estudiar la respuesta de la sal de nicotina a temperaturas elevadas, se usó el análisis termogravimétrico (ATG).

**1.2 Preparación de una película de placebo**

15 Para ampliar la cohesión de la película se añadieron polímeros de peso molecular más alto a una formulación de base que contenía POE, PEG y manitol. Los polímeros de peso alto también imparten propiedades bioadhesivas a la película. Se escogió Polyox Coagulant, ya que una calidad de peso molecular más bajo del mismo polímero (POE), Polyox WSR N10 (MW 100k), ya formaba parte de la formulación, y se evitaron los problemas derivados de una miscibilidad insuficiente de los polímeros. Se sabe que el policarbófilo y el carbómero 974P son polímeros bioadhesivos excelentes. Son polímeros de ácido acrílico de peso molecular alto, reticulados químicamente con divinil glicol y éteres alílicos de pentaeritritol, respectivamente. En la tabla 1 se enumeran las películas de placebo extrudidas en fundido para este estudio y en la tabla 2 se muestran las condiciones de procesamiento para las películas.

25 Tabla 1. Formulaciones de película de placebo.

Componentes	Número de ejemplo			
	1	2	3	4
Polyox WSRN10 (PM 100.000)	40	35	35	35
Manitol	40	40	40	40
PEG 400	20	20	20	20
Polyox Coagulant (PM 5 millones)		5		
Policarbófilo			5	
35 Carbómero 974P				5

Tabla 2. Condiciones de procesamiento para películas extrudidas en fundido.

Condiciones de procesamiento	Número de ejemplo			
	1	2	3	4
40 Temperatura de extrusión, °C	55	55	55	55
Velocidad de alimentación, kg/h	1,0	1,0	1,0	1,0
45 Velocidad del husillo, RPM	50	125	125	125

**1.2.1 Películas de placebo - Pruebas de disgregación**

50 Se perforaron películas para obtener muestras de película (de aproximadamente 2 cm x 0,65 cm) con un troquel de acero inoxidable y un mazo. Se sujetaron las muestras en plomadas (con clips pequeños, n=3) y se sometieron a prueba en un dispositivo USP de prueba de disgregación en agua desionizada (a 36,5 °C). En la figura 1 se muestran los tiempos de disgregación promedio. El espesor afectaba al tiempo de disgregación, como se esperaba.

55 La figura 1 indica que la película del ejemplo 4 tenía el tiempo de disgregación más largo y el mayor cociente entre el tiempo de disgregación y el espesor de la película.

**1.3 Análisis termogravimétrico del bitartrato de nicotina dihidratado**

60 Durante el análisis termogravimétrico (ATG) se mide el peso de una muestra de forma muy precisa, ya que se somete la muestra a un programa de temperatura (habitualmente con un aumento gradual de la temperatura). Se detectarán cambios en la muestra que dan lugar a cambios de peso y se pueden correlacionar con la temperatura. Esta técnica se usó para investigar el inicio de las temperaturas de deshidratación y degradación de la sal de nicotina.

65 **1.3.1 Barrido de temperatura de 30 °C a 950 °C**

En la tabla 4 se detalla el programa de temperatura para este estudio. Se calentó la muestra desde 30 hasta 950 °C en nitrógeno (gas inerte) o aire.

En los termogramas del ATG se observaron dos acontecimientos: El primero dio lugar a una pérdida de aproximadamente el 4 % del peso; su inicio es a 73 °C y la inflexión a 82 °C. Probablemente, este acontecimiento se debe a la pérdida de agua de la estructura dihidratada. El segundo acontecimiento tiene el punto de inicio a 191 °C y la inflexión a 203 °C. Se consideró que se debía a la descomposición térmica del PAF. En la literatura se sugiere que la pérdida de peso se produce a medida que el bitartrato de nicotina se convierte en la base libre de nicotina, que es volátil (Jeffrey I. Seeman, Jay A Fournier, John B. Paine III y Bruce E. Waymack. The Form of Nicotine in Tobacco. Thermal Transfer of Nicotine and Nicotine Acid Salts to Nicotine in the Gas Phase. J. Agric. Food Chem., 1999, 47 (12), págs. 5133-5145). Independientemente del motivo de la pérdida de peso, la temperatura de inicio de este acontecimiento presenta el límite superior de la ventana de temperatura de procesamiento.

Se sabe que el PAF es sensible a la oxidación y, para investigar el efecto del oxígeno sobre la posible degradación, se probaron las muestras por separado en aire y en nitrógeno. Las temperaturas de inicio no se vieron afectadas por el tipo de gas (tabla 5), lo que se puede interpretar como un respaldo de la visión de que la nicotina escapa en la fase gaseosa en lugar de descomponerse.

Las temperaturas de extrusión son más bajas que las temperaturas de inicio de los episodios térmicos detectados por ATG, lo que destaca la importancia de las condiciones de procesamiento. Estos resultados indican también que el análisis ATG en aire no aceleró la pérdida de peso.

Tabla 3. Perfil del programa de temperatura del ATG.

Acontecimiento	Temperatura (°C)	Temperatura final (°C)	Velocidad (°C/min)	Tiempo (min)
Mantenimiento	30	-	-	2
Calor	30	400	10	-
Calor	400	950	50	-
Mantenimiento	950	-	-	3
Frío	950	30	50	-
Mantenimiento	30	-	-	1

Tabla 4. Temperaturas de inicio de los acontecimientos térmicos

Ciclo	Temperatura de inicio del primer acontecimiento (°C)	Temperatura de inicio del segundo acontecimiento (°C)
Muestra purgada en nitrógeno	72,54	190,78
Muestra purgada en aire	73,93	190,23

### 1.3.2 Mantenimiento isotérmico

Independientemente de los acontecimientos a temperaturas mayores, se llevaron a cabo pruebas para determinar cómo afectaban las temperaturas de procesamiento de la extrusión en fundido al bitartrato de nicotina dihidratado durante el procedimiento. Se hizo un seguimiento del peso de la muestra durante 20 minutos a temperaturas de extrusión probables de 50, 55 y 60 °C. Esta duración es mayor que el tiempo de procedimiento esperado para lotes pequeños, incluido el tiempo de mantenimiento en las tolvas.

Después de un mantenimiento isotérmico de 20 minutos, la pérdida de peso del bitartrato de nicotina dihidratado era del 0,497 %, el 0,678 % y el 1,147 % para 50, 55 y 60 °C, respectivamente (figura 2: efecto del mantenimiento isotérmico sobre el peso del bitartrato de nicotina dihidratado). Es probable que la naturaleza del acontecimiento esté relacionada con la pérdida de agua de hidratación molecular, ya que la principal pérdida de peso en el ATG se produjo a temperaturas mucho más altas. Se demuestra que el grado de pérdida de peso en este estudio está relacionado con la temperatura a mantenimiento. Estos resultados indican que debería reducirse al mínimo la temperatura de extrusión.

### 1.4 Sumario

Se escogió una formulación de placebo que contenía el 5 % de carbómero 974P como la composición preliminar para películas que contienen bitartrato de nicotina en base a valores de disgregación de la película inesperados. Sin embargo, también se mostró la preparación de películas que se disgregan que contienen policarbófilo a temperaturas de extrusión bajas y en condiciones de procesamiento moderadas.

En análisis ATG del bitartrato de nicotina dihidratado mostró dos acontecimientos de pérdida de peso, ambos

por encima de las presentes temperaturas de extrusión. Las temperaturas a las que se produjo la pérdida de peso no se vieron afectadas por el gas del análisis (aire o nitrógeno). Se observó cierta pérdida de peso dependiente de la temperatura en mantenimientos isotérmicos de 20 minutos en el intervalo de temperatura de procesamiento.

## 5 2 Extrusión inicial de películas finas de contienen bitartrato de nicotina dihidratado

### 2.1 Introducción

Después de escoger la formulación preliminar, el fin de la extrusión inicial de películas con contenido en bitartrato de nicotina era determinar si se podía someter el principio activo a extrusión en fundido sin pérdidas significativas debidas al procedimiento de extrusión. Además, se añadieron dos sales alcalinas a la formulación para investigar si la presencia de sales sólidas durante la extrusión afectaba a la estabilidad del bitartrato de nicotina. Con este fin, se prepararon películas en diferentes condiciones de procesamiento y se analizaron la potencia y las propiedades de las películas.

### 15 2.2 Composiciones de película

Se añadió Carbopol 974P (al 5 %) como agente bioadhesivo y para ampliar el tiempo de disgregación de la película. Es deseable un pH básico para facilitar la absorción de la nicotina en la boca mediante la liberación de la forma de base libre del bitartrato de nicotina. Se escogieron dos sales como agentes tamponadores que imparten un pH alcalino: óxido de magnesio, que es poco soluble, y un fosfato de potasio monobásico, que es muy soluble. Las composiciones de película se enumeran en la tabla 5.

Tabla 5. Composiciones de película.

Componentes, % en peso	Composición de la película		
	A	B	C
Bitartrato de nicotina	4,34	4,34	4,34
Polyox N10 (POE)	40	40	40
Manitol	40	40	40
PEG 400	10	10	10
Carbómero 974P (Carbopol)	5,66	5	5
Óxido de magnesio		0,66	
Fosfato de potasio monobásico			0,66

### 2.3 Extrusión en fundido de películas

El objetivo del presente estudio era explorar el comportamiento del bitartrato de nicotina durante la extrusión en fundido. La mezcla básica de la película que contenía el PAF (comp. A) se extruyó en todo el intervalo de temperatura, mientras que las películas que contenían sales se extrudieron únicamente a la temperatura más baja (tabla 6). Se prepararon películas de forma satisfactoria a todas las temperaturas de extrusión.

Tabla 6. Condiciones de procesamiento.

Número de ejemplo	Temperatura de extrusión, °C	Velocidad del husillo, RPM
5 (Comp A)	55	125
6 (Comp A)	75	125
7 (Comp A)	95	125
8 (Comp B)	55	125
9 (Comp C)	55	125

### 55 2.4 Caracterización de películas extrudidas en fundido que contienen bitartrato de nicotina dihidratado

El objetivo del estudio era investigar si se puede extrudir en fundido el bitartrato de nicotina dihidratado y cuantificar la pérdida de PAF durante el procedimiento. Además, se investigaron las características de la película.

El espesor de la película y el peso de la película mostraron una correlación lineal ( $R^2 = 0,994$ , figura 3), como se esperaba, ya que la formulación era similar a la de películas que contienen dextrometorfano HBr y se demostró que esas películas tienen correlaciones similares. Los tiempos de disgregación (figura 4) se vieron afectados por el espesor de la película y el peso de la película. Al usar datos de todas las formulaciones se observó una correlación lineal del espesor de la película y los tiempos de disgregación ( $R^2=0,646$ , figura 5, no se muestra la línea de tendencia), así como del peso de la película y los tiempos de disgregación ( $R^2=0,716$ , figura 6).

En la figura 5 y la figura 6, el valor alejado del cuadrante superior derecho de la gráfica se debió a la muestra más pesada y más gruesa obtenida en el ejemplo 8, que se disgregó en 7:47 min. No obstante, dado que el espesor y el peso de la muestra eran similares a los de dos películas de disgregación más rápida, que se disgregaron en el intervalo de 4-5 minutos, es probable que la composición de película contribuya al tiempo de disgregación más prolongado. Estos resultados indican que la solubilidad baja de la sal reguladora del pH fue responsable del tiempo de disgregación prolongado de las películas gruesas, ya que una formulación equivalente con una sal de disolución rápida (fosfato de potasio monobásico, ejemplo 9), presentó un tiempo de disgregación más bajo con un espesor de película similar.

## 2.5 Caracterización del contenido farmacológico de películas que contienen bitartrato de nicotina dihidratado

### 2.5.1 Contenido farmacológico y potencia

Los resultados originales de potencia de películas extrudidas en fundido con contenido en bitartrato de nicotina iban del 85,4 % al 92,6 %, ajustada para la pureza del PAF y el contenido en agua de hidratación (figura 7). Se sospechó que la baja pureza estaba relacionada con el procedimiento de extracción y que no se debía a un efecto de la extrusión en fundido sobre el PAF. Después de optimizar el procedimiento de extracción y el procedimiento de HPLC, la potencia del ejemplo 9 aumentó del  $92,0 \pm 1,6$  % al  $96,6 \pm 1,1$  %. Las demás películas no se probaron con el procedimiento analítico mejorado.

La figura 7 muestra la potencia de películas extrudidas en fundido que contienen bitartrato de nicotina dihidratado determinada por el procedimiento original.

Una prueba inicial de la eficacia del procedimiento para encontrar bitartrato de nicotina en una muestra fue el análisis de una mezcla en polvo por el mismo procedimiento de extracción que para la película. Se preparó la mezcla en una balanza analítica para que tuviera la misma composición que las películas del ejemplo 5-7. Se descubrió que la potencia del bitartrato de nicotina dihidratado era del  $88,1 \pm 0,01$  (DE, n=6), lo que confirmó que el procedimiento de extracción, más que al procedimiento, influía en los resultados.

La cantidad total de PAF por dosis de tira de película es una consideración importante para el desarrollo posterior. Incluso con el procedimiento de extracción ineficaz, una película de 32 x 22 mm contenía al menos entre 12,3 y 16,2 mg de bitartrato de nicotina dihidratado (figura 8). Esto era superior a la dosis objetivo para la sal (6,14 mg) y, por tanto, abría nuevas oportunidades para demostrar que se podían fabricar películas de tamaño más pequeño que contengan una dosis deseada del PAF. La cantidad de PAF de la película se correlacionaba con el peso de la película ( $R^2=0,904$ , figura 9) y algo menos con el espesor de la película ( $R^2=0,865$ , figura 10).

### 2.6 Propiedades térmicas de las películas

Para comprender el estado del PAF en la película, se usó la calorimetría diferencial de barrido (DSC) para analizar las propiedades térmicas de las películas. Se analizaron películas sin soluciones tamponadoras añadidas (ejemplo 5), con una sal insoluble (óxido de magnesio, ejemplo 8) y son una sal soluble (fosfato de potasio monobásico, ejemplo 9). Se investigó el bitartrato de nicotina dihidratado en polvo como control.

Se pesaron las muestras (aproximadamente 15 mg de película o aproximadamente 2 mg de PAF en polvo, n=2) con precisión en un recipiente de aluminio de 30 microlitros. Se sometió el recipiente cerrado al programa de temperatura siguiente:

1. Mantenimiento a  $-50$  °C durante 1 minuto.
2. Calor de  $-50$  °C a  $130$  °C a  $20$  °C/min.

Se optó por que el límite superior del programa fuera  $130$  °C para que el barrido llegara lo suficientemente más allá del punto de fusión del PAF puro (aproximadamente  $91$  °C) y, aun así, evitar la proximidad del inicio de la degradación detectado por ATG (aproximadamente  $190$  °C). La velocidad de barrido,  $20$  °C/min, se consideró un compromiso entre un barrido rápido y la precisión de las temperaturas de los acontecimientos.

Los termogramas de todas las películas fueron similares y mostraron dos acontecimientos: un pico endotérmico grande a  $58-59$  °C y un pico endotérmico más pequeño a  $85-87$  °C. Los datos de toda la formulación estaban en el mismo intervalo (tabla 7). Se asignó el primer pico a la fusión del POE y se consideró que el segundo pico era el punto de fusión de la sal de nicotina. El análisis de la sal de nicotina mostró un único acontecimiento: un pico endotérmico a  $91-92$  °C. Por tanto, el punto de fusión del PAF de la película bajaba en comparación con el de la sustancia pura, lo que no fue sorprendente, dada la presencia de la sal en la mezcla. De los demás componente de la película, el PEG 400 es líquido, sin acontecimientos térmicos en el intervalo de temperatura, y el manitol tiene un punto de fusión de  $167$  °C, que está fuera del intervalo de temperatura del análisis.

Los datos térmicos llevan a la conclusión de que la adición de una cantidad pequeña de sal tamponadora (el  $0,66$  % en peso) a la formulación no tiene efectos sobre el estado de la película, según se detecta por DSC. Si el tampón alcalino hubiera dado lugar a una transformación de la sal de nicotina en la base de nicotina libre, se

habría visto afectado el grado del acontecimiento térmico asociado con la fusión de la sal, ya que la base es oleosa a temperatura ambiente, y no se habría mostrado una endoterma a 85-87 °C.

Tabla 7. Características térmicas de películas extrudidas en fundido que contienen bitartrato de nicotina.

Muestra	Acontecimiento térmico N° 1, °C		Acontecimiento térmico N° 2, °C	
	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 1	Muestra 2
5	58,0	58,6	85,0	86,6
8	59,5	59,5	87,1	87,0
9	58,5	58,7	87,5	87,0
Bitartrato de nicotina	N/A	N/A	91,5	92,2

## 15 2.7 Sumario

Se extrudieron películas con contenido en bitartrato de nicotina dihidratado a 55, 75 y 95 °C y se obtuvieron películas de textura y aspecto satisfactorios. El espesor y el peso de las películas mostraron una correlación estrecha ( $R^2=0,994$ ) y el tiempo de disgregación mostró una correlación menor tanto con el espesor de la película ( $R^2=0,646$ ) como con el peso de la película ( $R^2=0,716$ ). Se determinó la potencia en películas después de la extracción del PAF y variaba del 85,4 al 92,6 %, lo que en películas de 32 x 22 mm corresponde a de 12,3 a 16,2 mg/muestra de película. La dosis de PAF por película se correlacionaba con el peso de la película ( $R^2=0,904$ ) y el espesor de la película ( $R^2=0,865$ ). El procedimiento de extracción usado en este estudio fue eficaz al 100 % para la extracción del PAF, ya que la extracción de la mezcla en polvo recuperó solamente el 88,1%±0,01 (DE, n=6) del fármaco. La adición del 0,66 % en peso de sal tamponadora alcalina (óxido de magnesio o fosfato de potasio monobásico) no tuvo efectos sobre el pico de fusión de la sal de nicotina detectado por DSC, si bien el punto de fusión disminuyó con respecto al del material puro (85-87 °C y 91-92 °C, respectivamente).

REIVINDICACIONES

1. Una tira fina extrudida en fundido que comprende:
  - 5 del 10 al 80 % en peso de poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular de 70.000 a 300.000 dalton;
  - del 5 al 50 % en peso de un alcohol de azúcar que tiene un punto de fusión de más de 75 °C;
  - del 5 al 30 % en peso de polietilenglicol que tiene un peso molecular de 100 a 4.000 dalton;
  - del 1 al 30 % en peso de un polímero de carboxivinilo reticulado con un éter alílico de pentaeritritol; y
  - 10 del 1 al 10 % en peso de una sal de adición de ácido orgánico de nicotina, en la que la tira fina tiene un espesor de entre 0,05 milímetros y 2,00 milímetros,

en la que el alcohol de azúcar es seleccionado de tal modo que su punto de fusión supere la temperatura más alta a la que se va a tratar la formulación durante la formación de la tira fina.
- 15 2. La tira fina de la reivindicación 1, en la que el alcohol de azúcar comprende manitol o sorbitol.
3. La tira fina de la reivindicación 1, en la que la tira fina comprende:
  - 20 del 25 al 55 % en peso de poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular de 100.000 a 200.000 dalton;
  - del 35 al 45 % en peso de un alcohol de azúcar que tiene un punto de fusión de más de 150 °C;
  - del 7 al 15 % en peso de polietilenglicol que tiene un peso molecular de 300 a 600 dalton;
  - del 5 al 15 % en peso de un polímero de carboxivinilo reticulado con un éter alílico de pentaeritritol; y
  - del 2 al 6 % en peso de una sal de adición de ácido orgánico de nicotina.
- 25 4. La tira fina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además una solución tamponadora alcalina del grupo que consiste en fosfato de potasio monobásico, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico y fosfato de sodio monobásico.
5. La tira fina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el polímero de carboxivinilo reticulado con un éter alílico de pentaeritritol es un polímero que se hincha en el agua.
- 30 6. La tira fina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el polímero de carboxivinilo reticulado con un éter alílico de pentaeritritol tiene una temperatura de transición vítrea de entre 100 °C y 110 °C en forma de polvo.
- 35 7. Un procedimiento de formación de una tira fina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, procedimiento que comprende las etapas de:
  - 40 (I) formar una composición que comprende los componentes de la tira fina de poli(óxido de etileno), el alcohol de azúcar, el polietilenglicol, el polímero de carboxivinilo, la sal de adición de ácido orgánico de nicotina y, opcionalmente, la solución tamponadora alcalina de la reivindicación 4,
  - (II) extrudir en fundido una hoja fina hasta que tenga un espesor de entre 0,05 milímetros y 2,00 milímetros a partir de la composición; y
  - (III) cortar la hoja fina en tiras finas;

en el que la temperatura de procesamiento durante las etapas (I), (II) y (III) no supera la temperatura del punto de fusión del alcohol de azúcar.
- 45 8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el alcohol de azúcar comprende manitol y la temperatura de la masa fundida durante las etapas (I), (II) y (III) no supera los 150 °C.
- 50 9. El procedimiento de las reivindicaciones 7 u 8, en el que el alcohol de azúcar comprende sorbitol y la temperatura de la masa fundida durante las etapas (I), (II) y (III) no supera los 90 °C.
10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la temperatura de la masa fundida durante las etapas (I), (II) y (III) no supera los 80 °C.
- 55 11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que la temperatura de la masa fundida durante las etapas (I), (II) y (III) no supera los 70 °C.
12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que la tira fina tiene un espesor de 0,1 a 0,8 milímetros.
- 60 13. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el que la composición es formada en una extrusora durante una etapa de extrusión en fundido en caliente (II), en el que una parte de la sal de adición de ácido orgánico de nicotina es introducida en la extrusora en una cuba corriente abajo de donde se introducen los demás componente de la tira fina.
- 65 14. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en el que las etapas (I), (II) y (III) son

## ES 2 539 660 T3

realizadas de tal modo que la tira fina tiene 2 mg o 4 mg de nicotina (equivalente de base libre).

15. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, en el que la etapa de extrusión en fundido (II) incluye además calandrar el extrudido hasta un espesor de entre 0,05 milímetros y 2,00 milímetros, o de 0,1 a 0,8 milímetros.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

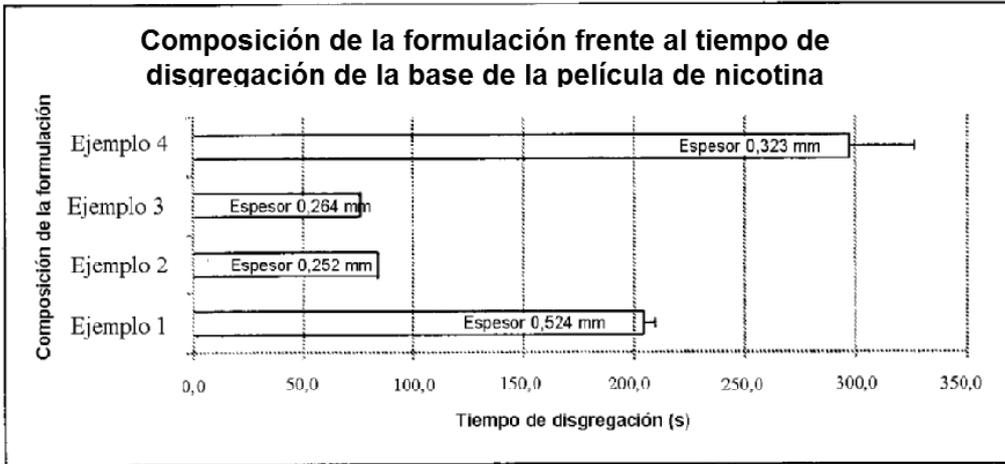


Figura 2

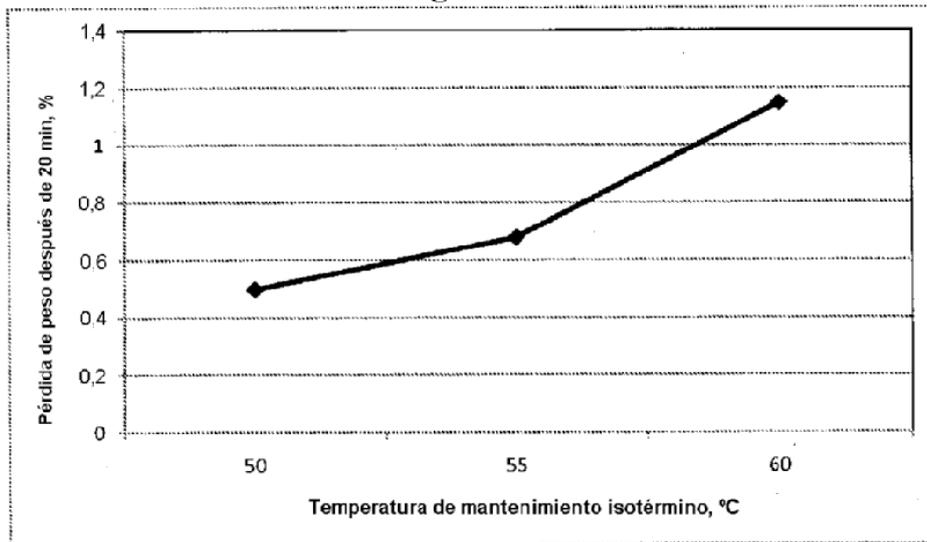


Figura 3

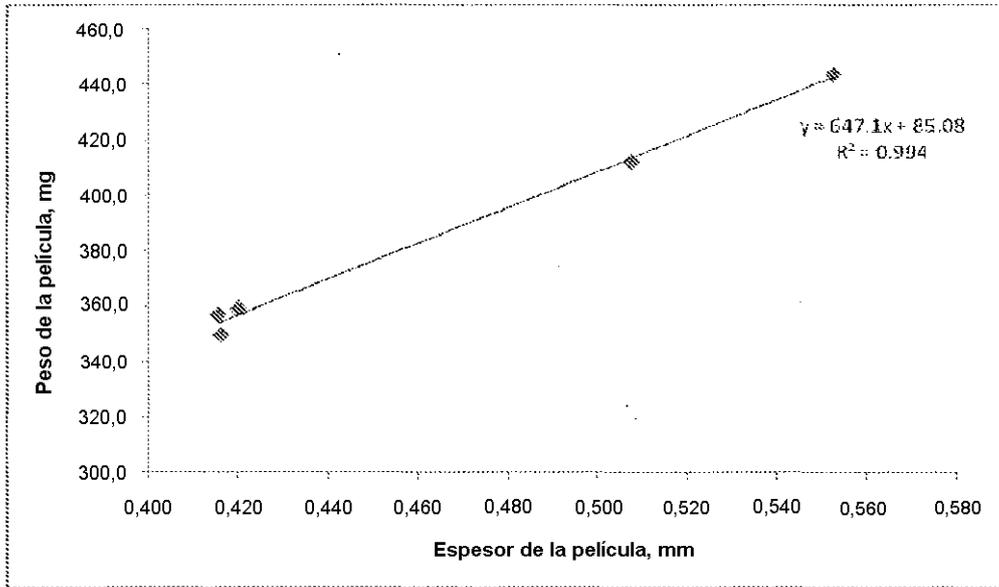


Figura 4

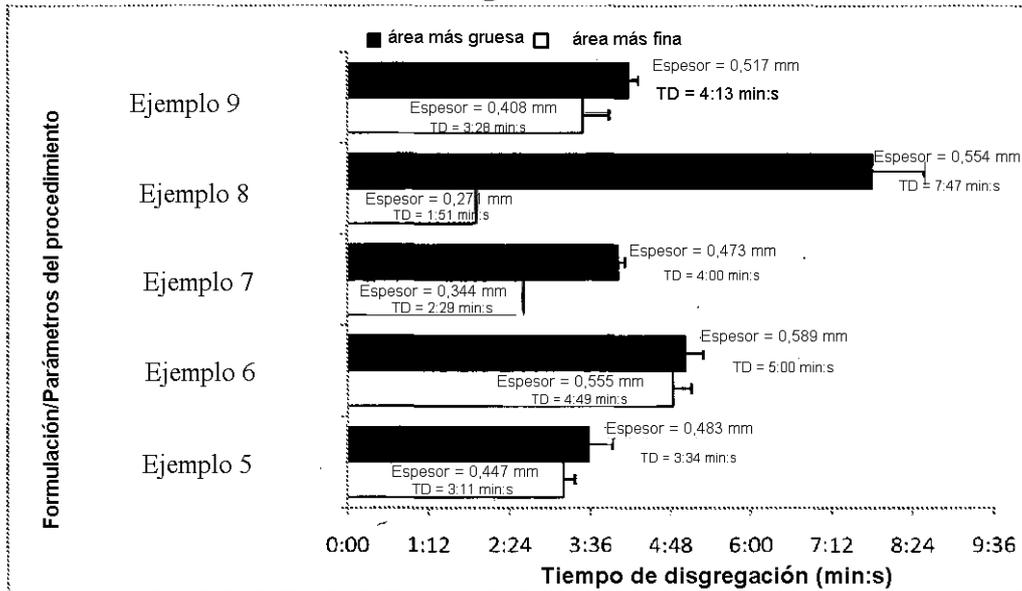


Figura 5

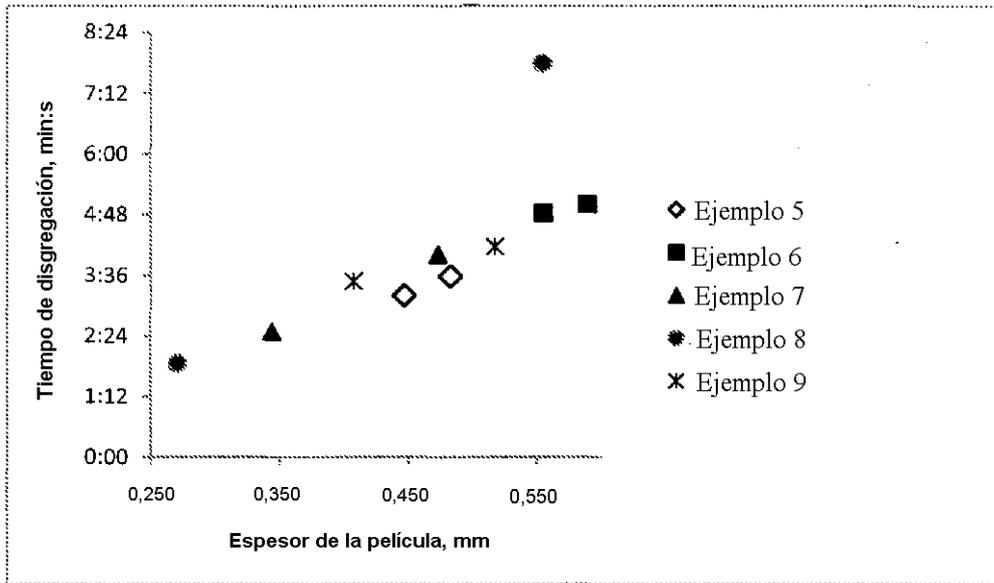
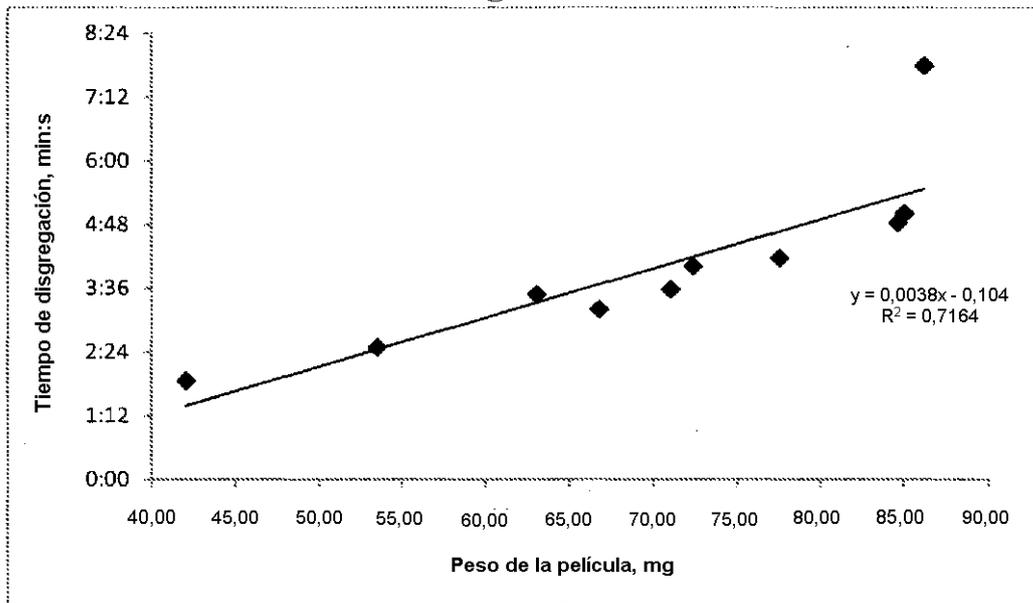
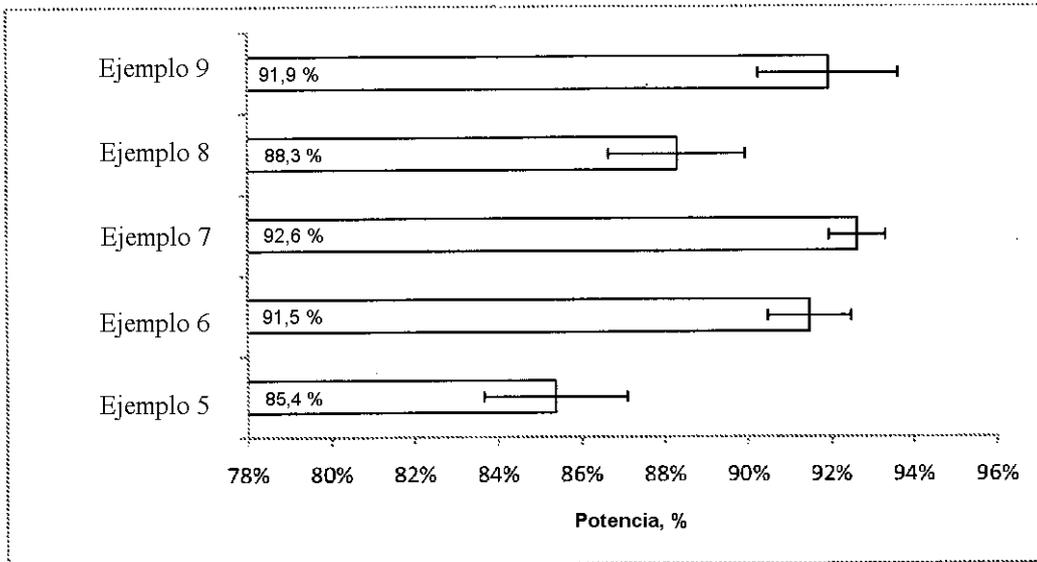


Figura 6



**Figura 7**



**Figura 8**

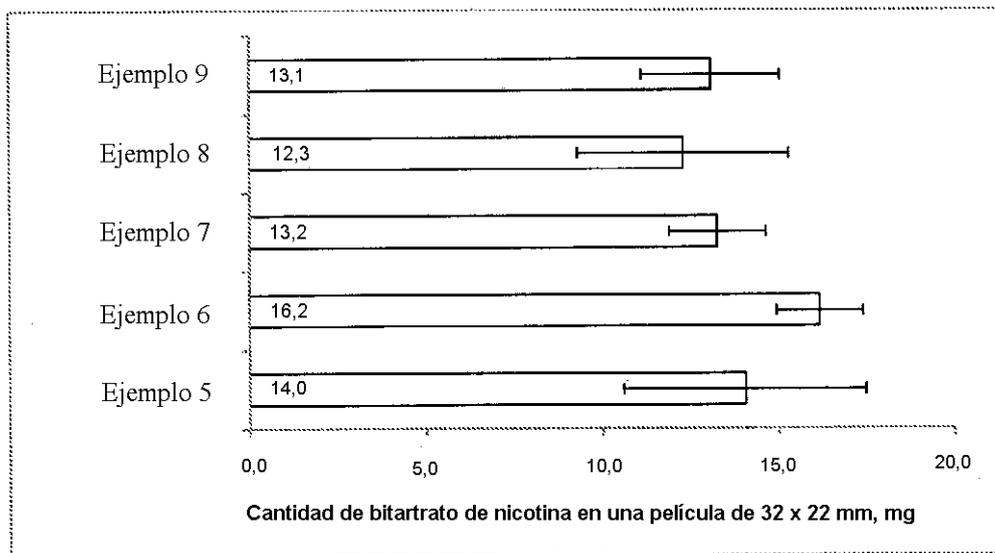


Figura 9

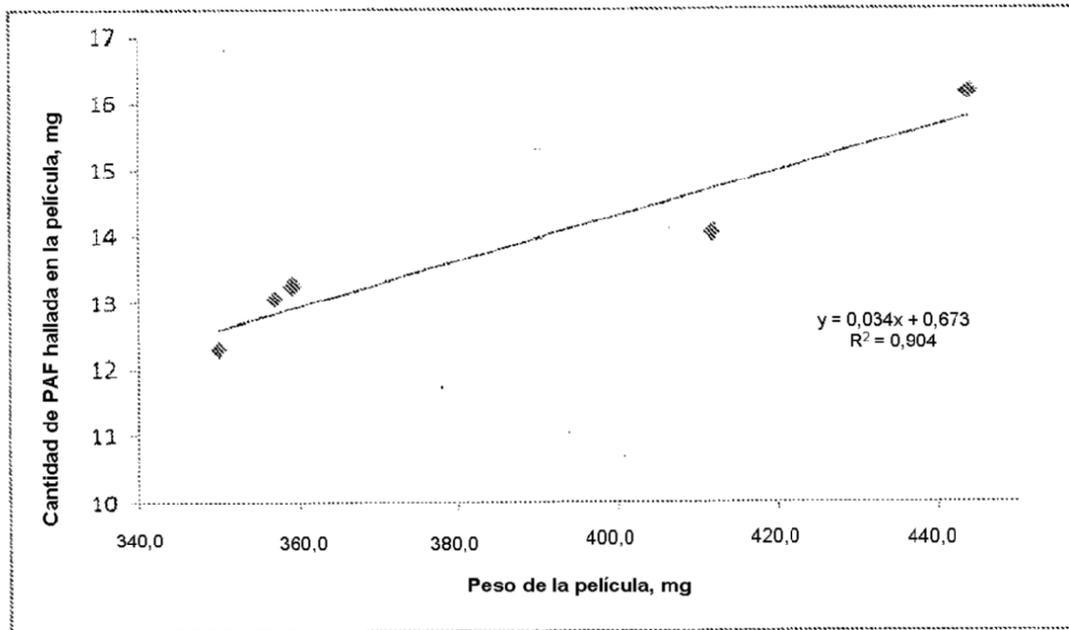


Figura 10

