

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 882**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2009 PCT/SE2009/051163**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.04.2010 WO10044736**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2009 E 09820843 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2361081**

54 Título: **Forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones y uso de la misma**

30 Prioridad:

14.10.2008 SE 0802189

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

02.12.2016

73 Titular/es:

**MCNEIL AB (100.0%)
P.O.Box 941
25109 Helsingborg, SE**

72 Inventor/es:

**LINDELL, KATARINA;
THYRESSON, KRISTINA;
NICKLASSON, FREDRIK;
BUNICK, FRANK;
LUBER, JOE y
HUGERTH, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 592 882 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).

Forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones y uso de la misma**Descripción**

5

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones en la que al menos una porción se disgrega rápidamente y al menos una porción se disgrega lentamente, por lo que el tiempo de disgregación para la porción que se disgrega más lenta es al menos dos veces más que para la porción que se disgrega más rápidamente. Es de cierto interés el uso de marcadores/señales sensoriales como ayudas conceptuales para el sujeto.

15 También se describen un método y un sistema de administración de agentes activos, tales como nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-N-β-glucuronido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, además del uso y producción de dichas formulaciones.

Antecedentes de la invención

20 La dependencia del tabaco y la reducción de la misma es una meta deseable. En los últimos años, con el reconocimiento de los efectos perjudiciales de fumar tabaco, ha habido numerosas campañas y programas por agencias gubernamentales y diversos grupos de salud y otras organizaciones interesadas en difundir información sobre los efectos adversos para la salud resultantes de fumar tabaco. Además, y como resultado de este reconocimiento de los efectos perjudiciales, ha habido muchos programas dirigidos a intentar reducir la incidencia del hábito de fumar.

30 La nicotina es un compuesto orgánico y es el principal alcaloide del tabaco. La nicotina es el principal componente adictivo en el tabaco usado en cigarrillos, puros, tabaco en polvo y similares. La nicotina también es una droga adictiva, y los fumadores muestran característicamente una fuerte tendencia a la recaída después de haber dejado satisfactoriamente de fumar durante un tiempo. La nicotina es la segunda droga más usada en el mundo, después de la cafeína del café y del té.

35 El principal problema con el hábito de fumar tabaco es sus enormes implicaciones para la salud. Se estima que las enfermedades relacionadas con el hábito de fumar producen 3 - 4 millones de muertes al año. Según Centers for Disease Control and Prevention, cigarette smoking among adults - United States, 1995. MMWR 1997; 46:1217 - 1220, aproximadamente 500.000 personas en los EE.UU. mueren cada año como resultado del uso de tabaco. En realidad, ahora se ha reconocido que el fumar excesivamente es uno de los principales problemas de salud en todo el mundo. Esta grave consecuencia del hábito de fumar tabaco ha instado a muchas asociaciones médicas y autoridades sanitarias a tomar acciones muy fuertes contra el uso del tabaco.

40 Aún cuando el hábito de fumar tabaco está disminuyendo en muchos países desarrollados hoy en día, es difícil ver cómo las sociedades podrían librarse de la segunda droga más usada en el mundo. La incidencia del hábito de fumar todavía sigue aumentando en muchos países, especialmente en países menos desarrollados.

45 La cosa más ventajosa que un fumador empedernido pueden hacer es dejar de fumar completamente o al menos reducir su hábito de fumar. La experiencia muestra, sin embargo, que la mayoría de los fumadores encuentran esto extremadamente difícil ya que, principalmente, el fumar tabaco produce un trastorno de dependencia o de ansiedad. La Organización Mundial de la Salud ("OMS") tiene en su Clasificación Internacional de Trastornos un diagnóstico llamado dependencia del tabaco. Otros como la Asociación Americana de Psiquiatría llaman a la adicción dependencia de la nicotina. Es generalmente aceptado que estas dificultades para dejar de fumar resultan del hecho de que aquellos fumadores empedernidos dependen de la nicotina. Los factores de riesgo más importantes relacionados con la salud son, sin embargo, las sustancias que se forman durante la combustión del tabaco, tales como productos de alquitrán carcinogénicos, monóxido de carbono, N-nitrosaminas, aldehídos y ácido hidrocianico.

Efectos de la nicotina

60 La nicotina es un alcaloide nocivo adictivo $C_5H_4NC_4H_7NCH_3$ derivado de la planta del tabaco. La nicotina también se usa como insecticida. La administración de nicotina (por ejemplo, en la forma de fumar un cigarrillo, puro o pipa) puede producir una sensación agradable al fumador. Sin embargo, fumar tiene riesgos para la salud y, por consiguiente, es deseable formular una forma alternativa de administrar la nicotina en una forma agradable e inocua, que pueda usarse para facilitar el abandono del hábito de fumar y/o usarse como reemplazo al hábito de fumar.

65 Cuando se fuma un cigarrillo, la nicotina se absorbe rápidamente en la sangre del fumador y llega al cerebro en el plazo de aproximadamente diez segundos después de la inhalación. La rápida absorción de la nicotina le proporciona al consumidor una satisfacción rápida o estimulación. La satisfacción dura normalmente durante el tiempo que se fuma el cigarrillo y durante un periodo de tiempo posterior. La naturaleza nociva, tóxica, carcinogénica

y adictiva del hábito de fumar ha proporcionado una fuerte motivación para desarrollar métodos, composiciones y dispositivos que puedan usarse para dejar el hábito de fumar cigarrillos.

Productos de sustitución de la nicotina

Una manera de reducir el hábito de fumar es proporcionar la nicotina en una forma o manera distinta de fumando y se han desarrollado algunos productos para satisfacer esta necesidad. Las formulaciones que contienen nicotina son actualmente los tratamientos dominantes para la dependencia del tabaco. También se ha encontrado que las formulaciones que comprenden metabolitos de la nicotina, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas de los mismos, con o sin nicotina, son útiles para este fin.

El éxito para lograr la reducción de la incidencia del hábito de fumar ha sido relativamente escaso usando los productos actualmente conocidos. El presente estado de la técnica implica tanto a enfoques de conducta como a enfoques farmacológicos. Más del 80 % de los fumadores de tabaco que inicialmente dejan de fumar después de usar algún enfoque de conducta o farmacológico para reducir individualmente la incidencia del hábito de fumar, por lo general, reinciden y retoman el hábito de fumar con la frecuencia anterior de fumar en el plazo de un periodo de tiempo de aproximadamente un año.

Como ayuda para aquellos que quieren dejar de fumar, hay varias maneras y formas de productos de sustitución de la nicotina disponibles en el mercado. Se han descrito varios métodos y medios para reducir el deseo de un sujeto de usar tabaco, que comprenden la etapa de administrar al sujeto nicotina o un derivado de la misma, tal como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Número 5.810.018 (espray bucal que contiene nicotina), la patente de EE.UU. Número 5.939.100 (microesferas que contienen nicotina) y la patente de EE.UU. Número 4.967.773 (pastilla para chupar que contiene nicotina).

Se ha informado de gotas nasales que contienen nicotina (Russell et al., British Medical Journal, Vol. 286, p. 683 (1983); Jarvis et al., Brit. J. of Addiction, Vol. 82, p. 983 (1987)). Sin embargo, las gotas nasales son difíciles de administrar y no son convenientes para su uso en el trabajo o en otras situaciones públicas. Formas para administrar la nicotina por medio de administración directa en la fosa nasal pulverizando se conocen a partir de la patente de EE.UU. Número 4.579.858, los documentos DE 32 41 437 y WO93/12764. Sin embargo, puede haber irritación nasal local con el uso de las formulaciones nasales de nicotina. La dificultad en la administración también produce falta de predictibilidad de la dosis de nicotina administrada.

Se ha informado del uso de parches para la piel para la administración transdérmica de nicotina (Rose, en Pharmacologic Treatment of Tobacco Dependence, (1986) pp. 158-166, Harvard Univ. Press). Los parches para la piel que contienen nicotina que están en amplio uso hoy en día pueden producir irritación local y la absorción de nicotina es lenta y está afectada por la circulación sanguínea cutánea.

Por tanto, los dispositivos de inhalación que se parecen a un cigarrillo son conocidos para la captación de vapores de nicotina como se sugiere en la patente de EE.UU. Número 5.167.242. Dichos medios y métodos tratan los problemas asociados a la adicción a la nicotina.

Un producto satisfactorio que se usa como sustituto al fumar y/o como ayuda para dejar de fumar y que se basa en nicotina es el chicle Nicorette®. Este producto fue una de las primeras formas de sustitución de nicotina que fue autorizada por la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA) y es todavía uno de los productos de sustitución de nicotina más usados. El chicle Nicorette® ha estado en el mercado en aproximadamente 60 países durante varios años. En este chicle, la nicotina está presente en forma de un complejo con un intercambiador catiónico insoluble (polacrilex) que está disperso en una base de goma. La nicotina se libera lentamente de la goma debido al masticar y alcanzará niveles en plasma similares a como cuando se fuma un cigarrillo después de aproximadamente 30 minutos dependiendo de la técnica de masticar, es decir, lenta o activa. Las patentes relacionadas con este producto son, por ejemplo, la patente de EE.UU. Número 3.877.468, la patente de EE.UU. Número 3.901.248 y la patente de EE.UU. Número 3.845.217.

Otros productos de sustitución de la nicotina satisfactorios son Nicorette® Microtab y su sucesor Microtab Lemon. Estos comprimidos son comprimidos sublinguales y proporcionan la liberación lenta de nicotina que ayuda a un sujeto a lograr un perfil en plasma de nicotina similar (bioequivalente) a aquél del chicle Nicorette®.

Los productos farmacéuticos previstos para administración por vía oral normalmente se proporcionan en forma sólida como comprimidos, cápsulas, píldoras, pastillas para chupar o gránulos. Los comprimidos que se disgregan rápidamente se emplean frecuentemente en la administración de productos farmacéuticos en los que es poco práctico proporcionar un comprimido para ser tragado entero, por ejemplo, con pacientes pediátricos. Varios trabajadores en el campo han explorado comprimidos que se disgregan rápidamente (por ejemplo, las patentes de EE.UU. N.º 6.106.861 y 6.024.981 y la solicitud PCT N.º WO 99/47126).

La invención del solicitante se refiere, por ejemplo, a una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones que combina el uso de, por ejemplo, una porción que se disgrega rápidamente que comprende un agente

- farmacéuticamente activo con una porción dura que se disgrega más lenta, por ejemplo, una pastilla para chupar. Así, la forma de dosificación puede proporcionar tanto el beneficio de la rápida administración de compuesto/s farmacéuticamente activo/s contenido/s dentro de la porción que se disgrega rápidamente con el beneficio de la liberación lenta/prolongada de la porción que se disgrega lentamente que puede comprender otro/s compuesto/s farmacéuticamente activo/s o el/los mismo/s. La forma de dosificación puede ser, pero no se limita a, una pastilla para chupar, un comprimido, una cápsula, un película oral, un comprimido sublingual, un trocisco, una piruleta, un caramelo duro, una lenteja de chocolate, una microperla, un dulce, una gominola, un semisólido, una forma de dosificación rellena en el centro, una combinación de los mismos, o cualquier otra forma de dosificación intra-oral.
- 5
- 10 Además, la forma de dosificación facilita el uso de marcadores/señales sensoriales o sensaciones organolépticas como ayuda sensorial para indicar al sujeto el contenido de las diferentes capas, por ejemplo, mentol o canela en la porción que se disgrega rápidamente y sabor a menta perenne en la porción que se disgrega lentamente. En realizaciones adicionales también puede preverse que una señal sensorial sea transmitida al sujeto, por ejemplo, cuando el/los compuesto/s farmacéuticamente activo/s ha/n empezado/empezará/n a ser liberado/s de ella o cuando se haya liberado aproximadamente un cuarto del activo, etc.
- 15

Estado de la técnica

- El documento US 5.879.710 desvela una formulación de capa doble mucoadhesiva específica para administración de melatonina.
- 20
- El documento US 5.236.713 desvela una preparación laminada para la liberación intermitente de un agente activo.
- El documento WO 1992/01445 desvela un dispositivo osmótico para la liberación controlada de base de nicotina mediante una membrana de la mucosa bucal.
- 25
- El documento US 20060073189A1 desvela preparaciones orales monocapa para la administración bifásica de nicotina.
- 30
- El documento US 5.681.583 desvela un comprimido de capa doble para ser tragado para administración de un material activo, por lo que una capa libera el activo rápidamente, mientras que la otra capa libera el activo más gradualmente. Un comprimido que va a ser tragado está previsto para la captación de un activo en el tubo GI, que es totalmente diferente de una forma de dosificación para la captación intraoral de un activo.
- 35
- El documento US 20030118648A1 desvela una composición farmacéutica que comprende una porción de sustancia triturada moldeada rodeada por un comprimido anular comprimido que comprende un principio farmacéuticamente activo.
- 40
- El documento WO2001/037814 desvela un comprimido que puede unirse a la mucosa bucal, en la que libera una sustancia de una manera multifásica, normalmente con una explosión inicial, seguido de liberación controlada durante un periodo más largo. Aunque el documento '814 no comprende ninguna prueba de utilidad de este concepto.
- 45
- El documento US 6.248.760 desvela un comprimido que contiene nicotina multi-capa en el que una capa de matriz no tóxica comprende un antiácido, pero no contiene nicotina.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

- 50 Las definiciones a continuación se aplican, cambiando lo que se deba cambiar, a expresiones que son similares a aquellas que se definen más adelante.
- El término "sensación organoléptica" pretende significar en el presente documento una característica de la realización que es perceptible para el sabor, sensación en la boca, olor, oído y/o visión del sujeto tal como, pero no se limita a, sabor, sensación refrescante, ardor, templado, hormigueo, burbujeo, formación de espuma, efervescencia, calor, apetencia, crujiente, adhesividad, forma física, textura, por ejemplo, dureza, suavidad, aspereza y relieves.
- 55
- El término "componente que imita a la nicotina" pretende significar en el presente documento un componente que en algunos aspectos puede considerarse que comparte o se parece a cualquier característica organoléptica de la nicotina independientemente de la forma de la nicotina.
- 60
- El término "forma de dosificación intra-oral" pretende significar en el presente documento la forma de dosificación prevista para administración en la circulación sistémica de la sangre por medio de absorción de un principio activo, es decir, un compuesto farmacéuticamente activo, por cualquier tejido de la cavidad bucal.
- 65

El término “formulación oral” o similar pretende significar en el presente documento todas las formulaciones que son adecuadas para ponerse en la cavidad bucal para administrar la nicotina esencialmente al tejido de la cavidad bucal.

- 5 El término “reducción completa o “completa” pretende significar en el presente documento reducción completa o sustancialmente completa.

10 El término “liberación controlada” pretende significar una liberación de nicotina de una formulación oral en la cavidad bucal del sujeto, por lo que la succión activa u otra manipulación de la formulación oral está controlando la cantidad de nicotina liberada.

El término “disgregación” pretende significar la disgregación de una porción en partículas y la posterior solubilización, además de la disolución de una porción o fusión de una porción y la extensión de un líquido.

- 15 El término “porción” pretende significar una entidad separada de una forma de dosificación. Ejemplos de una porción es, por ejemplo, una capa de comprimido, una capa de caramelo duro, una capa de fundido, una película, un líquido, una cápsula, un recubrimiento y una pastilla de goma.

20 El término “liberación lenta” pretende significar que, por ejemplo, la nicotina se libera de la formulación oral tras la succión u otra manipulación durante un periodo de tiempo, por ejemplo, varios minutos a una hora.

El término “fórmula unitaria” pretende significar una unidad de formulación intra-oral de múltiples porciones.

25 El término “transitorio” pretende significar un cambio no permanente, tras el cual el estado relevante, por ejemplo, estado biológico o fisiológico, después de un cierto periodo de tiempo volverá a su valor o comportamiento antes de de dicho cambio.

30 Los términos “bucal” y “por vía bucal” pretenden referirse en el presente documento a todos de o cualquier parte del tejido de la cavidad bucal.

El término “recubrimiento” o “capa de recubrimiento” o similar pretende aquí significar una capa que encierra totalmente un objeto sólido o semi-sólido, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica sólida o semi-sólida. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según la presente invención puede o puede no estar recubierta.

35 *Sumario de la invención*

40 La presente invención se refiere a una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones como se describe en la reivindicación 1, en la que al menos una porción se disgrega rápidamente y al menos una porción se disgrega lentamente, por lo que el tiempo de disgregación para la porción que se disgrega más lenta es al menos dos veces más que para la porción que se disgrega más rápidamente.

45 Es de cierto interés el uso de marcadores/señales sensoriales como ayudas conceptuales para el sujeto, en el que al menos una porción puede comprender un componente para crear una sensación organoléptica. También se contemplan un método y un sistema de administración de nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, además del uso y la producción de dichas formulaciones. La nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, en cualquier forma, y/o un compuesto que imita a la nicotina pueden incluirse en una o varias porciones de la forma de dosificación.

50 Así, es un objetivo de la presente invención proporcionar un producto eficiente y eficaz para administrar nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos y/o un compuesto que imita a la nicotina y opcionalmente componente/componentes para crear una sensación organoléptica, a un sujeto para obtener una captación transmucosa de nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, en la cavidad bucal del sujeto. Por tanto, la presente invención proporciona la forma de dosificación según la reivindicación 1. Así, en el presente documento se describe un método de administración, por ejemplo, de nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, en cualquier forma a un sujeto que comprende administrar a un sujeto una formulación oral que contiene nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, en cualquier forma en la cavidad bucal del sujeto y, si se necesita, permitir que la nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, en cualquier forma en la formulación oral sean liberados en la saliva en la cavidad bucal y absorbidos en la circulación

sistémica del sujeto, además de un método de producción de dicha formulación oral.

También se describe un método para obtener la reducción del deseo de fumar o de usar material que contiene tabaco y/o para proporcionar una sensación de satisfacción de fumar sin fumar, que comprende las etapas de sustituir al menos parcialmente el material que contiene tabaco con dicha formulación oral anterior, administrar a un sujeto una formulación oral que contiene nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, normicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, en cualquier forma en la cavidad bucal del sujeto y, si se necesita, permitir que la nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, normicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, en cualquier forma de la formulación oral sean liberados en la saliva en la cavidad bucal y absorbidos por el sujeto.

También se describe un sistema para administrar nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, normicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, en cualquier forma a un sujeto, que comprende dicha formulación oral y al menos otros medios para obtener una reducción del deseo de fumar o el uso de tabaco, además de un sistema para obtener una reducción del deseo de fumar o de usar otro modo el tabaco y/o para proporcionar una sensación de satisfacción de fumar sin fumar, que comprende una formulación oral como se ha descrito anteriormente y al menos otro método de obtención de la reducción del deseo de fumar o de usar de otro modo tabaco. Dicho sistema puede ser un sistema en el que el al menos otro método está seleccionado del grupo que consiste en administración de nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, normicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, en cualquier forma a un sujeto mediante, por ejemplo, pero no se limita a, esprays bucales, esprays nasales, parches transdérmicos, dispositivos de inhalación, pastillas para chupar, comprimidos y métodos parenterales, métodos subcutáneos y métodos transmucosos; u otro uso de tabaco.

Además, se describe la producción de una formulación que comprende nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, normicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, en cualquier forma para su uso en terapia, en la que la terapia es el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en dependencia del tabaco o de la nicotina, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, colitis ulcerosa y control del peso después de dejar de fumar.

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

Agente farmacéuticamente activo

El agente farmacéuticamente activo incluido dentro de la/s porción/porciones que se disgrega/n rápidamente o dentro de la/s porción/porciones que se disgrega/n lentamente puede ser un compuesto de dejar de fumar tal como, pero no se limita a, nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, normicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, en cualquier forma, vareniclina, bupropión, nortriptilina, doxepina, fluoxetina, imipramina, moclobemida y/o citisina, y sales farmacéuticamente aceptables, complejos de inclusión y profármacos de los mismos.

El uno o más agente(s) farmacéuticamente activo(s) también puede(n) elegirse de

- o los agentes antiinflamatorios diclofenaco, ketorolaco, indometacina, tornoxicam, piroxicam, tenoxicam, ketoprofeno, celecoxib y roficoxib;
- o los relajantes musculares orfenadrina y baclofeno;
- o los fármacos que afectan la mineralización del hueso ácido alendrónico y ácido risedrónico;
- o los analgésicos propoxifeno, buprenorfina, ketobenidona, hidromorfona, tramadol, morfina y tapentadol;
- o las preparaciones antijaquecosas: dihidroergotamina, ergotamina, eletriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán;
- o los fármacos antiparkinsonianos pramipexol, ropinirol y selegilina;
- o los ansiolíticos alprazolam, diazepam, lorazepam y oxazepam;
- o los hipnóticos flunitrazepam, midazolam, nitrazepam, triazolam, zaleplona, zopiclona, zolpidem, clometiazol y propiomazina;
- o el psicoestimulante cafeína;
- o los fármacos contra la dependencia de sustancias bupropión, lobelina, naltrexona y metadona;
- o el remedio para la úlcera gástrica famotidina;
- o el antiespasmódico hiosciamina;
- o los antieméticos metoclopramida, ondansetrón, escopolamina, hioscina, perfenazina, procloperazina y haloperidol;
- o el agente antidiabético rosiglitazona;
- o los agentes cardiovasculares etilefrina, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida y mononitrato de isosorbida;

- o el agente antihipertensor hidralazina;
- o los diuréticos furosemida y amilorida;
- o los agentes beta-bloqueantes propranolol y timolol;
- o el bloqueante de los canales de calcio amlodipino;
- o los inhibidores de ACE kaptoprilo, lisinoprilo y fosinoprilo;
- o el agente hipolipemiente sérico simvastatina;
- o el antipsoriásico acitretina;
- el antiasmático terbutalina;
- los antitusivos codeína y noscapina;
- los antihistamínicos clemastina, clorfeniramina, ciproheptadina, loratadina y acrivastina: el fármaco antidepresivo y para disfunción sexual dapoxetina;
- los fármacos para la disfunción sexual sildenafil (Viagra), tadalafilo, vardenafilo, cabergolina y pramipexol,
- el antiepiléptico topiramato, y
- el agente oral y/o gastrointestinal y/o promotor de la salud general Lactobacillus reuteri.

donde el área terapéutica administrada debe considerarse como ejemplo no limitante de un área terapéutica adecuada para el (los) fármaco(s) establecido(s).

En la presente invención, el sistema de administración de fármacos de pastilla para chupar de dos porciones puede usarse para administrar nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, a un sujeto para tratar, por ejemplo, dependencia del tabaco. El sistema de administración de fármacos proporciona un sistema de administración de fármacos potencialmente ventajoso para la administración de nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, en el que la porción que se disgrega rápidamente facilita una liberación rápida de nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, en la saliva en la cavidad bucal y posterior absorción en la circulación sistémica de un sujeto, seguido de una liberación y absorción prolongada en la circulación sistémica de la/s porción/porciones que se disgrega/n más lenta/s. Están disponibles varias formas de sustitución de nicotina, pero el presente sistema de administración de fármacos proporciona medios nuevos para producir productos de dejar de fumar y aumentar el cumplimiento y posiblemente también reducir el deseo compulsivo inicial de la nicotina, además del deseo compulsivo con el tiempo y, por tanto, reducir el deseo de usar material que contiene tabaco.

La/s porción/porciones también pueden comprender, por ejemplo, pero no se limitan a, cinc, clorhexidina, L. reuteri, nistatina, anfotericina, miconazol, fenilefrina, dextrometorfano, pseudoefedrina, acetaminofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, loperamida, famotidina, carbonato cálcico, simeticona, pseudoefedrina, clorfeniramina, metocarbamol, clofedianol, ácido ascórbico, mentol, timol, salicilato de metilo y eucamenteptol, pectina, diclonina, benzocaína, y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos.

Nicotina

Con nicotina se pretende incluir la nicotina, 3-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, con su forma de base, que incluye nicotina sintética, además de extractos de nicotina de plantas de tabaco, o partes de las mismas, tales como el género Nicotiana solo o en combinación; o sales farmacéuticamente aceptables, complejos de inclusión, isómeros y profármacos de los mismos.

En realizaciones preferidas, la nicotina en cualquier forma está seleccionada del grupo que consiste en la forma de base libre de nicotina, una sal de nicotina, un derivado de nicotina, tal como un intercambiador catiónico de nicotina, un complejo de inclusión de nicotina o nicotina en cualquier unión no covalente, nicotina unida a zeolitas, nicotina unida a celulosa o microesferas de almidón, y mezclas de los mismos.

Se conocen numerosas sales de nicotina y pueden usarse, por ejemplo, las sales presentadas en la Tabla 1, preferentemente monotartrato, hidrogenotartrato (también llamado bitartrato o bitartrato dihidratado), citrato, malato, y/o clorhidrato.

Tabla 1. Ejemplos de posibles ácidos útiles para la formación de sales de nicotina

	Acido	relación molar* de acido: Nicotina
5	Formico	2:1
	Acético	3:1
	Propionico	3:1
10	Butirico	3:1
	2-Metilbutirico	3:1
	3-Metilbutirico	3:1
15	Valerico	3:1
	Lauric	3:1
	Palmitico	3:1
20	Tartarico	2:1
	Citrico	2:1
	Malico	2:1
	Oxalico	2:1
25	Benzoico	1:1
	Gentísico	1:1
	Gallico	1:1
30	Fenilacetico	3:1
	Salicilico	1:1
	Ftálico	1:1
35	Pícrico	2:1
	Sulfosalicílico	1:1
	Tanico	1:5
	Pectico	1:3
40	Algínico	1:2
	Hidroclorico	2:1
	Cloroplatínico	1:1
45	SilicoTunstico	1:1
	Piruvico	2:1
	Glutámico	1:1
50	Aspártico	1:1

*Recomendado al tiempo de producción

55 El complejo de inclusión puede incluir complejación con ciclodextrina, tal como complejación del compuesto farmacéuticamente activo con ciclodextrina en la que preferentemente la ciclodextrina usada se elige de entre α -, β - y γ -ciclodextrina, los derivados de hidroxipropilo de α -, β - y γ -ciclodextrina, ciclodextrinas de sulfoalquiléter tales como β -ciclodextrina de sulfobutiléter, ciclodextrinas alquiladas tales como la β -ciclodextrina metilada al azar, y diversas ciclodextrinas ramificadas tales como glucosil- y maltosil- β -ciclodextrina.

60 Algunos intercambiadores catiónicos adecuados se facilitan a continuación en la Tabla 2 y se desvelan adicionalmente en el documento U.S. 3.845.217. Se prefieren intercambiadores catiónicos de nicotina de poliacrilatos, tales como la colección Amberlite de Rohm & Haas.

65

Tabla 2 Ejemplos de intercambiadores catiónicos

	Nombre	Tipo de polímero reticulado	Fabricante
5	Amberlite IRC 50	Divinilbenceno-acido metaclórico	Rohm & Haas
	Amberlite IRP 64	Divinilbenceno-acido metaclórico	Rohm & Haas
10	Amberlite IRP64M	Divinilbenceno-acido metaclórico	Rohm & Haas
	BIO-REX 70	Divinilbenceno-ácido acrílico	BIO-RAD Lab.
	Amberlite IR 118	Estireno-Divinilbenceno	Rohm & Haas
	Amberlite IRP 69	Estireno-Divinilbenceno	Rohm & Haas
15	Amberlite IRP 69M	Estireno-Divinilbenceno	Rohm & Haas
	BIO-REX 40	Fenólico	BIO-RAD Lab.
	Amberlite IR 120	Estireno-Divinilbenceno	Rohm & Haas
20	Dowex 50	Estireno-Divinilbenceno	Dow Chemical
	Dowex 50W	Estireno-Divinilbenceno	Dow Chemical
	Duolite C 25	Estireno-Divinilbenceno	Chemical Process Co
25	Lewalit S 100	Estireno-Divinilbenceno	Farbenfabriken Bayer
	Ionac C 240	Estireno-Divinilbenceno	Ionac Chem.
	Wofatit KP S 200	Estireno-Divinilbenceno	I.G Farben Wolfen
	Arlerlyst 15	Estireno-Divinilbenceno	Rohm & Haas
30	Duolite C-3	Fenólico	Chemical Process
	Duolite C-10	Fenólico	Chemical Process
	Lewatik KS	Fenólico	Farbenfabriken Bayer
35	Zerolit 215	Fenólico	The Permutit Co.
	Duolite ES-62	Estireno-Divinilbenceno	Chemical Process
	BIO-REX 63	Estireno-Divinilbenceno	Bio-rad Lab.
40	Duolite ES-63	Estireno-Divinilbenceno	Chemical Process
	Duolite Es-65	Fenólico	Chemical Process
	Ohelex 100	Estireno-Divinilbenceno	BIO-RAD Lab.
	Dow Chelating Resin A-1	Estireno-Divinilbenceno	Dow Chemical Company
45	CM Sephadex C-25	Dextran	Pharmacia Fine Chemicals
	SE Sephadex C-25	Dextran	Pharmacia Fine Chemicals

50

Cantidad y distribución de la nicotina en la formulación oral

55 El término nicotina a continuación pretende incluir metabolitos de la nicotina, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, a menos que el contexto indique que solo significa la nicotina como tal.

60 La nicotina en cualquier forma según la invención se formula para proporcionar al sujeto una dosis para lograr un efecto. El efecto puede ser proporcionar una sensación de satisfacción de fumar sin fumar. Otro efecto de la nicotina administrada en cualquier forma puede ser una reducción del deseo de fumar o de usar tabaco.

65 El efecto también puede ser una combinación de reducción de dicho deseo y proporcionar una sensación de satisfacción de fumar sin fumar. La cantidad de nicotina debe ser suficiente para proporcionar un efecto tal en un sujeto. Esta cantidad puede, por supuesto, variar de persona a persona.

Según la invención, las realizaciones de la formulación oral comprenden realizaciones en las que la nicotina en

cualquier forma está presente en una cantidad de 0,05 - 12 mg calculada como la forma de base libre de nicotina por dosis unitaria de la formulación oral. Esto puede en diferentes realizaciones incluir 0,05, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 mg calculados como la forma de base libre de nicotina por dosis unitaria, preferentemente en una cantidad de 0,1 - 6 mg, más preferentemente en una cantidad de 1 - 6 mg, y lo más preferentemente en una cantidad de 2 - 5 mg calculados como la forma de base libre de nicotina por dosis unitaria.

La nicotina en cualquier forma puede distribuirse en las formulaciones orales en diferentes realizaciones. Diferentes distribuciones de la nicotina en todas las formulaciones orales implicarán la administración de la nicotina al sujeto de diferentes formas. Esto puede proporcionar, entonces, varias posibilidades para ajustar la composición de la formulación oral según diferentes necesidades de diferentes sujetos dependiendo del deseo de fumar o de usar tabaco del sujeto. En los ejemplos más adelante se desvelan diferentes de tales realizaciones.

Agentes de tamponamiento

La(s) porción (porciones) que se disgrega(n) rápidamente y/o la(s) porción (porciones) que se disgrega(n) lentamente también pueden comprender un sistema de agente/s de tamponamiento adecuado para facilitar la administración de la nicotina. La absorción de nicotina de la cavidad bucal a la circulación sistémica depende del pH de la saliva, el pH del plasma sanguíneo y el pKa de la nicotina, que es aproximadamente 7,8. Así, el nivel y tipo de agente/s de tamponamiento o combinación de los mismos afectará el pH de la saliva y, por tanto, la absorción de nicotina en una forma de base libre, que es la forma predominantemente absorbida a través de la mucosa. El tamponamiento se diseña para lograr un tamponamiento transitorio de la saliva de un sujeto durante la fusión, disgregación o disolución de la formulación oral. Como el cambio es transitorio, el pH volverá a su valor normal después de un cierto periodo de tiempo.

El agente de tamponamiento puede ser, pero no se limita a, agentes de tamponamiento del grupo que consiste en carbonato (incluyendo bicarbonato o sesquicarbonato), trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol, y también denominado trometamina, tris(hidroximetilaminometano y TRIS), glicinato, diferentes sistemas de fosfato tales como trifosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio; y trifosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio, glicerofosfato o citrato de un metal alcalino (tal como potasio o sodio, o amonio), por ejemplo, citrato de trisodio y tripotasio, diferentes hidróxidos, aminoácidos, por ejemplo, según la Tabla 3 a continuación, y mezclas de los mismos.

Tabla 3 Ejemplos de aminoácidos útiles.

Compuesto	Número CAS	Valor pKa (entre 8-9,6)	Solubilidad en agua, g/Kg
Arginina	74-79-3	9,00	182,6 ^{a)}
Aspargina	70-47-3	8,73	25,1
Ácido Glutámico	56-86-0	9,58	8,61 ^{a)b)}
Glutamina	56-85-9	9,00	42
Glicina	56-40-6	9,58	250,9
Histidina	71-00-1	9,09	43,5
Isoleucina	73-32-5	9,60	34,2
Leucina	61-90-5	9,58	22,0
Lisina	56-97-1	9,16	Muy soluble ^{a)b)}
Metionina	63-68-3	9,08	56
Fenilalanina	63-91-2	9,09	27,9
Serina	56-45-1	9,05	50,2
Teonina	72-19-5	8,96	98,1
Valina	72-18-4	9,52	88,5
Ácido cisteico	13100-82-8	8,70	Muy Soluble
N-Gliceglicina	56-50-3	8,10	Sin información
Ornitine	70-26-8	8,78	Muy Soluble

a) informado como tampón en las formulaciones farmacéuticas que no contienen nicotina.

b) Valor bajo o incierto de la solubilidad en agua

Los datos mencionados sobre los aminoácidos se toman de "Handbook of Chemistry and Physics", 85ª Edición; Tabla 7-1 ("20 standard amino acids that are the basic constituents of proteins") y Tabla 7-2 ("Amino acids and related compounds of biochemical importance").

Otros aditivos para la formulación oral

Pueden añadirse opcionalmente otros aditivos a la formulación oral. Aditivos opcionales comprenden al menos uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en disolventes, tales como etanol y agua; co-disolventes, tales como propilenglicol; estabilizadores, tales como conservantes, por ejemplo, antioxidantes; ablandadores, tales como sorbitol y glicerina; espesantes, tales como dióxido de silicio coloidal; aglutinantes, tales como goma xantana; agentes de carga, tales como manitol, isomalt, polvo de cacao y crospovidona; solubilizantes, tales como Polisorbato 80 y Atmos 300; cauchos, barreras de lípido, tales como ésteres de ácidos grasos de sacarosa y aceites vegetales hidrogenados; agentes formadores de película, tales como gelatina porcina, pululano, carragenina, pectina, goma de semilla de algarrobo y goma xantana; emulsionantes, tales como pectina, lecitina de soja, monoestearato de glicerol, aceite de ricino y poloxámero; deslizantes, tales como dióxido de silicio coloidal; lubricantes, tales como estearato de magnesio; agentes de recubrimiento, tales como aceite de ricino y sorbitol; vehículos de fusión, tales como aceites vegetales; edulcorantes, saborizantes, compuestos aromáticos, agentes de sensación refrescante, potenciadores, agentes colorantes, vitaminas, minerales, flúor, refrescantes del aliento, agentes de blanqueamiento dental y mezclas de los mismos. Según la invención, al menos uno de tales aditivos se añade opcionalmente al producto.

Los potenciadores pueden añadirse esencialmente para aumentar la captación transmucosa de la nicotina desde la cavidad bucal.

Los edulcorantes se añaden esencialmente para mejorar el sabor. Los edulcorantes comprenden uno o más azúcares sintéticos o naturales, es decir, cualquier forma de hidratos de carbono adecuada para su uso como edulcorante, además de los llamados edulcorantes artificiales tales como sacarina, sacarina sódica, aspartamo, por ejemplo, NutraSweet®, acesulfame o Acesulfame K, acesulfame de potasio, taumatina, glicirrizina, sucralosa, dihidrochalcona, alítame, miraculina, monelina, esteviósido y neotame.

Edulcorantes adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste en alcoholes de azúcar, tales como sorbitol, xilitol, azúcares individuales que incluyen azúcares extraídos de caña de azúcar y remolacha azucarera (sacarosa), dextrosa (también llamada glucosa), fructosa (también llamada leavulosa) y lactosa (también llamada azúcar de la leche); sorbitol, manitol, glicerol, xilitol, eritritol, jarabe de maltitol (o hidrolizado de almidón hidrogenado), isomalt, lactitol; y mezclas de azúcares que incluyen jarabe de glucosa, por ejemplo, hidrolizados de almidón, que contienen una mezcla de dextrosa, maltosa y una gama de azúcares complejos, jarabe de azúcar invertido, por ejemplo, sacarosa invertida por invertasa (también llamada sucraza o sacraza) que contiene una mezcla de dextrosa y fructosa, jarabes con alto contenido de azúcares tales como melaza y miel que contiene una mezcla de leavulosa, dextrosa, maltosa, lactitol, sacarosa, resinas, dextrina y azúcares superiores particulares; y malta o extractos de malta.

Los aditivos de sabor y de aroma pueden comprender uno o más agentes de enmascaramiento del sabor, agentes saborizantes o aromatizantes sintéticos o naturales y puede añadirse como líquidos y/o como polvo. Los agentes de sabor y de aroma pueden seleccionarse de aceites esenciales que incluyen destilaciones, extracciones con disolvente o prensados en frío de flores cortadas, hojas, cáscara o frutas enteras con pulpa que comprenden mezclas de alcoholes, ésteres, aldehídos y lactonas; esencias que incluyen tanto disoluciones diluidas de aceites esenciales como mezclas de compuestos químicos sintéticos mezcladas para coincidir con el sabor natural de la fruta, por ejemplo, fresa, frambuesa y grosella negra; sabores artificiales y naturales de fermentaciones y licores, por ejemplo, coñac, whisky, ron, ginebra, jerez, oporto y vino; tabaco, café, té, cacao y menta; zumos de frutas que incluyen zumo exprimido de frutas exfoliadas lavadas tales como limón, naranja y lima; hierbabuena, menta piperita, gaulteria, canela, cacao/cocoa, vainilla, regaliz, mentol, eucalipto, semillas de anís, frutos secos (por ejemplo, cacahuetes, cocos, avellanas, castañas, nueces, nueces de cola), almendras, pasas; y polvo, harina o partes de materia vegetal que incluyen partes de plantas de tabaco, por ejemplo, el género Nicotiana, en cantidades que no contribuyen significativamente al nivel de nicotina, y jengibre.

Los aditivos colorantes pueden seleccionarse de colorantes que están autorizados como aditivo alimentario.

Los aditivos estabilizantes pueden seleccionarse del grupo que consiste en antioxidantes que incluyen vitamina E, es decir, tocoferol, ácido ascórbico, piro-sulfito de sodio, butilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado, ácido edético y sales de edetato; y conservantes que incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico y ácido sórbico. Realizaciones preferidas comprenden un antioxidante como estabilizador, e incluso más preferentemente el antioxidante la vitamina E y/o hidroxitolueno butilado (BHT).

Excipientes compresibles

5 En una realización, al menos una porción de comprimido que se disgrega rápidamente incluye uno o más excipientes compresibles. En una realización, la al menos una porción de comprimido intra-oral que se disgrega rápidamente comprende al menos el 40 % en peso de tales excipientes compresibles. Con “excipiente compresible” se indica aquí un componente que puede comprimirse dentro de una forma de comprimido sin la adición de otros aglutinantes. En ciertas realizaciones, el excipiente compresible está en forma de un hidrato, y puede seleccionarse de compuestos orgánicos tales como dextrosa monohidratada, maltodextrina, lactosa monohidratada y dextrina, además de compuestos inorgánicos que incluyen fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato de sodio dihidratado dibásico, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio dibásico dodecahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado y fosfato de sodio monobásico dihidrato. En una realización, la porción de comprimido que se disgrega rápidamente incluye un excipiente compresible seleccionado del grupo que consiste en isomalt, dextrosa monohidratada, maltodextrina, lactosa monohidratada, dextrina, manitol, lactitol, sorbitol, xilitol, eritritol, sacarosa y lactosa.

20 En una realización, el (los) excipiente(s) compresible(s) está(n) en forma de partículas que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 micrómetros, tal como de aproximadamente 75 a aproximadamente 400 micrómetros.

25 En una realización, la porción de comprimido que se disgrega rápidamente incluye de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 90 por ciento, tal como de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 75 por ciento, en peso de uno o más excipientes compresibles. En una realización, la porción de comprimido que se disgrega incluye al menos el 40 por ciento en peso del uno o más excipientes compresibles, basado en el peso total de la porción de comprimido que se disgrega.

Excipientes que se hinchan en agua

30 En la presente invención, la porción de comprimido que se disgrega rápidamente incluye adicionalmente uno o más excipientes que se hinchan en agua como se define en las reivindicaciones. Con “excipiente que se hincha en agua” se indica aquí un material que está diseñado para hincharse o absorber líquido tras el contacto con un medio líquido y para ayudar en la disgregación del comprimido. El excipiente que se hincha en agua puede seleccionarse de superdisgregantes tales como crospovidona, croscarmelosa, glicolato sódico de almidón, compuestos de celulosa tales como celulosa microcristalina, almidones, ácido algínico y arcillas inorgánicas tales como bentonita, atapulgita y silicato de magnesio y aluminio. En una realización, el excipiente que se hincha en agua está al menos parcialmente hidratado y se selecciona del grupo que consiste en glicolato sódico de almidón, crospovidona, croscarmelosa, celulosa microcristalina, almidones, hidroxipropilcelulosa y ácido algínico.

40 En una realización, la cantidad de excipiente(s) que se hincha(n) en agua en la porción de comprimido que se disgrega rápidamente es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso, tal como de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 3 por ciento en peso, del peso total de la porción de comprimido que se disgrega rápidamente.

45 En una realización, el (los) excipiente(s) compresible(s) está(n) presente(s) en una mayor cantidad a la del (de los) excipiente(s) que se hincha(n) en agua. En una realización, la relación de excipiente(s) compresible(s) con respecto a excipiente(s) que se hincha(n) en agua en la porción de comprimido que se disgrega es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 150:1, tal como de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 100:1, tal como de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 75:1.

Par efervescente

50 En una realización, la porción de comprimido que se disgrega incluye adicionalmente uno o más pares efervescentes. En una realización, el par efervescente incluye un miembro del grupo que consiste en bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato cálcico, carbonato de magnesio, carbonato sódico y un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido algínico.

60 En una realización, la cantidad combinada del (de los) par(es) efervescente(s) en la porción de comprimido que se disgrega es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 20 por ciento en peso, tal como de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 10 por ciento en peso, del peso total de la porción de comprimido que se disgrega.

Información adicional sobre componentes

65 Una porción de comprimido que se disgrega rápidamente puede incluir componentes convencionales, que incluyen otras cargas, que incluyen hidratos de carbono compresibles solubles en agua tales como dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, lactosa, y mezclas de los mismos; otros aglutinantes secos convencionales como

polivinilpirrolidona y similares; edulcorantes tales como aspartamo, acesulfame potásico, sucralosa y sacarina; lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, talco y ceras; conservantes; saborizantes; disgregantes, antioxidantes; acidulantes, tales como, pero no se limitan a, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido ascórbico y ácido fumárico; tensioactivos; y agentes colorantes.

Una porción o porciones que se disgregan lentamente pueden comprender un excipiente seleccionado de, pero no se limita a, el grupo que consiste en isomalt, sacarosa, dextrosa, dextrosa monohidratada, jarabe de maíz, lactitol, licasina, manitol, sorbitol, eritritol, xilitol, almidones, almidones gelatinizados, maltodextrina, lactosa, lactosa monohidratada, dextrina, y mezclas y/o derivados de los mismos. La/s porción/porciones que se disgrega/n lentamente puede/n comprender un excipiente seleccionado de, pero no se limita a, el grupo que consiste en isomalt, sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz, lactitol y licasina, y mezclas y/o derivados de los mismos.

Especialmente, la/s porción/porciones que se disgrega/n rápidamente puede/n comprender un par efervescente que comprende, por ejemplo, un miembro seleccionado del grupo que consiste en bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato cálcico, carbonato de magnesio y carbonato sódico, y un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido algínico.

Ejemplos

El experto también puede prever, basándose en los siguientes ejemplos, otras realizaciones de la presente invención. Los tamaños de lotes para la fabricación de las siguientes formulaciones pueden modificarse según la necesidad actual y las instalaciones de producción actuales.

Ejemplo 1

Preparación de un comprimido de dos porciones en el que la porción que se disgrega rápidamente contiene 0,5 mg de nicotina (NRC) junto con sabor a mentol y la porción que se disgrega lentamente contiene 1,5 mg de nicotina (NRC) con un sabor a limón.

Método

Los componentes enumerados en la siguiente Tabla A1 y Tabla A2 se tamizan y después se mezclan, cada uno por separado, según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, usando una mezcladora de doble cono. Las dos porciones de material mezclado se comprimen en comprimidos por medio de compresión directa. La compresión del polvo puede realizarse, por ejemplo, usando una prensa para comprimidos giratoria de doble cara con estaciones de llenado individuales y en la que cada una de las dos capas, es decir, la porción de comprimido que se disgrega rápidamente y la porción que se disgrega lentamente, se someten a pre-compresión y compresión principal, respectivamente, para formar una pastilla para chupar de dos porciones.

Tabla A1: Componentes de la porción de comprimido que se disgrega rápidamente.

Ingredientes	Porcentaje (w/w)	Mg/porción
Complejo de resina de nicotina (20% nicotina)	0.625	2.5*
Crospovidona	0.75	3
Celulosa microcristalina (Avicel PH 100)	5	20
Dextrosa Monohidratada	90.74	362.96
Trometamol	1.875	7.5
Mentol	0.25	1
Agente colorante	0.01	0.04
Estearato de magnesio	0.75	3
TOTAL	100.0	400
Equivalente a una dosis de 0.5 mg de nicotina		

Tabla A2: Componentes de la porción que se disgrega lentamente.

Ingredientes	Porcentaje (w/w)	Mg/porción
Complejo de resina de nicótica (20% nicotina)	0.75	7.5
Sorbitol	95.75	957.5
Trometamol	1.0	10
Carbonato de Sodio	0.5	5
Sabor a limón	1	10
Estearato de Magnesio	1	10
TOTAL	100.0	1000.0
*Equivalente a una dosis de 1.5 de nicotina		

Ejemplo 2

Preparación de un comprimido de dos porciones en el que la porción que se disgrega lentamente tiene un patrón o forma o dimensión geométrica rugosa y la porción que se disgrega rápidamente tiene una superficie suave.

Método

El mismo método que en el Ejemplo 1, excepto por la forma de punzones usados.

Tabla B1: Componentes de la porción que se disgrega rápidamente.

Ingrediente	Porcentaje (w/w)	Mg por table
dihidrato de bitartrato de nicotina	0.77	3.08*
Crospovidona	0.75	3
Celulosa Microcristalina (Avicel PH 100) 100101)	5	20
Monohidrato de dextrosa	85.32	345.28
L-Arginina	5.4	21.6
Limon	1	4
Agente colorante	0.01	0.04
Estearato de Magnesio	0.75	3
TOTAL	100	400
*Equivalente a a una dosis de 1.0 mg de nicotina		

Tabla B2: Componentes de porciones de lenta desintegración

Ingredientes	Porcentaje (w/w)	Mg/porción
Complejo de resina de nicotina (20% Nicotina)	1	10*
isomalt	91.68	926.8
L-Arginina	4.32	4.32
Menta	1	10
Estearato de Magnesio	1	10
TOTAL	100.0	1000.0
*Equivalente a una dosis de 2.0 mg de nicotina		

Ejemplo 3

Preparación de un comprimido de dos porciones en el que el comprimido tras el contacto con la saliva muestra que la porción que se disgrega rápidamente es más blanda y puede sentirse como escamosa/desmenezable a medida que se disgrega y la porción que se disgrega lentamente es más dura y no se desmenuza/forma escamas.

Método

Se usan el mismo método y la misma formulación que en el Ejemplo 1 y 2, pero sin saborizante añadido. Por este documento, la diferencia en la escamosidad/desmenezamiento entre las porciones llega a ser más perceptible que en los Ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 4

Preparación de un comprimido de tres porciones con dos porciones que se disgregan rápidamente, en el que una porción comprende 1 mg de nicotina y la otra porción comprende sabor a canela, y una porción que se disgrega lentamente, que comprende 3 mg de nicotina.

Método

Se usan principios de fabricación según los ejemplos precedentes.

Tabla C1: Componentes de la primera porción de comprimido que se disgrega rápidamente que contiene 1,0 mg de nicotina.

Ingredientes	Porcentaje (w/w)	Mg/porción
Complejo de resina de nicotina (20% Nicotina)	1.25	5*
Crospovidona	0.75	3
Celulosa Microcristalina(Avicel PH 100)	5	20
Monohidrato de dextrosa	91.345	360.46
Trometamol)	1.875	7.5
Mentol	0.25	1
Agente colorante	0.01	0.04
Estearato de Magnesio	0.75	3
TOTAL	100.0	400
*Equivalente a una dosis de 1.0 mg de nicotina		

5 Tabla C2: Componentes de la segunda porción de comprimido que se disgrega rápidamente que contiene sabor a canela.

Ingrediente	Porcentaje (w/w)	Mg/porción
10 Crospovidona	0.75	3
Celulosa Microcristalina (Avicel PH 100)	5	20
Monohidrato de dextrosa	91.345	360.46
15 Trometamol	1.875	7.5
Canela	1.5	6
Agente Colorante	0.01	0.04
20 Estearato de Magnesio	0.75	3
TOTAL	100.0	400

25

Tabla C3: Componentes de la porción que se disgrega lentamente.

Ingredientes	Porcentaje (w/w)	Mg/porción
30 Complejo de resina de nicotina (20% Nicotina)	1.5	15
35 Sorbitol	96.5	965
Trometamol	1.0	10
Carbonato Sódico	0.5	5
Sabor a limón	1	10
40 Estearato de Magnesio	1	10
TOTAL	100.0	1000.0
*Equivalente a una dosis de 3.0 mg. De nicotina		

45

50 *Ejemplo 5*

Preparación de un comprimido de dos porciones como en el Ejemplo 1, pero en el que una porción previamente comprimida que se disgrega lentamente tiene la forma de un toro en el que se llena el polvo de la porción que se disgrega rápidamente, donde después se realiza la compresión principal.

55 *Ejemplo 6*

Preparación de un comprimido de dos porciones con 2 mg de nicotina que contiene una porción de azúcar hervida que se disgrega lentamente y una porción de comprimido que se disgrega rápidamente.

60 **Método**

El método de preparación de la porción de azúcar hervida que se disgrega lentamente es del siguiente modo: Tamizar los materiales secos dados en la tabla D1 anterior. Añadir agua purificada, disolución de isomalt y maltitol a un vaso de precipitados de acero inoxidable. Mezclar y calentar a aproximadamente 170 °C durante la mezcla continua hasta que se evapore el agua. Interrumpir el calor y enfriar a 135-140 °C. Añadir bitartrato de nicotina dihidratado y mezclar hasta que se disperse completamente. Añadir componentes tampón y mezclar a 120 °C hasta

65

que se disperse, después añadir saborizante y mezclar hasta que sea uniforme. Mientras que está en el estado fluido, depositar la mezcla de porción de caramelo duro dentro de moldes de acero inoxidable circulares con caras planas dobles. La porción de azúcar hervida resultante se deja enfriar y endurecer a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. La porción de caramelo dura se dispone entonces en un molde de goma. Se dispersan uniformemente aproximadamente 30 miligramos de polietilenglicol (PEG) 3350 en polvo a lo largo de una superficie de la porción de caramelo duro.

Tabla D1: Componentes de la mezcla de porción de azúcar hervido que se disgrega lentamente.

Ingredientes	Porcentaje (w/w)	Mg. por porción de caramelo duro
dihidrato de bitartrato de nicotina	0.538	5.376*
Isomalt	76.46	764.6
Maltitol solución al 75%	19.5	195
Anhidro de carbonato sódico	1	10
Bicarbonato sódico	0.5	5
Agentes saborizantes	2	20
Agua purificada	-	-
TOTAL	100.0	1000.0
*Equivalente a una dosis de 1.75 de nicotina		

Se fabrica un comprimido de caras planas según el Ejemplo 1 con los componentes según la siguiente Tabla D2.

Tabla D2: Componentes de la porción de comprimido que se disgrega rápidamente.

Ingrediente	Porcentaje (w/w)	Mg por tableta
dihidrato de bitartrato de nicotina	0.192	0.768*
Crospovidona	0.75	3
Celulosa Microcristalina (Avicel PH 100) 100101)	5	20
Monohidrato de dextrosa	88.8	355.19
Anhidro de carbonato sódico	2.5	10
Agentes saborizantes	2	8
Agente colorante	0.01	0.04
Estearato de Magnesio		
TOTAL	100.0	400
*Equivalente a una dosis de 0.25 gm de nicotina		

La porción de comprimido que se disgrega rápidamente se une a la porción de caramelo duro hervida del siguiente modo: Un comprimido de caras planas según antes se dispone encima de la porción de caramelo duro, y la forma de dosificación resultante se dispone en un horno que proporciona una temperatura que es tan alta que se funde el PEG 3350 y crea una adhesión entre el comprimido y la porción de caramelo duro. El comprimido de dos porciones resultante se deja entonces enfriar a temperatura ambiente durante 30 minutos y se saca del molde de goma.

Ejemplo 7

Preparación de un comprimido de dos porciones con 2 mg de nicotina, que contiene una porción de caramelo duro que se disgrega lentamente y una porción de comprimido fundido que se disgrega rápidamente.

Método

La porción de caramelo duro que se disgrega lentamente se prepara según el Ejemplo 6.

Para preparar la porción de comprimido fundido con la composición según la siguiente Tabla E1a, primero se funde

parte del aceite de soja hidrogenado. Entonces, los componentes sólidos, es decir, el polvo de cacao, manitol, acesulfame-K y los agentes saborizantes, si son sólidos, se añaden y se mezcla. Se realiza una reducción del tamaño de partícula de los componentes sólidos moliendo en un refinador de rodillos. Si los componentes sólidos ya habían alcanzado el tamaño de partícula requerido, por ejemplo, moliendo antes de la mezcla con el aceite, se prescinde del refinador de rodillos. Después del tratamiento en el refinador de rodillos, la mezcla se mezcla con el resto de los componentes grasos fundidos o se vuelve a fundir, si ha solidificado, y se mezcla con el resto del aceite de soja hidrogenado fundido. Se realiza una mezcla del fundido en una mezcladora adecuada. Los componentes líquidos, es decir, la lecitina de soja y los agentes saborizantes (si son líquidos), se añaden en esta etapa. Las dos porciones, caramelo duro y comprimido fundido, se combinan entonces dispensando el fundido encima de la porción de caramelo duro enfriada y endurecida en un molde adecuado. Entonces se deja solidificar el fundido enfriando a 8-15 °C durante 2 horas. La forma de dosificación de dos porciones completa se rompe entonces del molde y se envasa adecuadamente.

Tabla E1: Componentes de la porción de comprimido fundido.

Ingredientes	Porcentaje (w/w)	Mg/porción de tablet fundida
Aceite de soja Hidrogenado	40,0	80,0
polvo de cacao	38,3	76,6
Manitol	20,0	40,0
Acesulfamo-k	0,4	0,8
Agentes saborizantes	1,0	1,4
Lecitina de soja	0,7	1,4
TOTAL	100,0	200,0

Ejemplo comparativo 8

Preparación de cápsulas intra-orales de tres porciones concéntricas de gel blando perfectamente integradas

Tabla F1: Componentes de las cápsulas de tres porciones.

Ingredientes	Porcentaje en porción (w/w)	Mg/cápsula
Ingredientes en el centro principal		
Porción:	2.2	2.0
Base libre de nicotina	91.8	83.5
Triglicéridos de Cadena Media	5.5	5.0
Aromas y edulcorantes de dióxido de silicio Coloidal	0.5	0.5
Ingredientes del revestimiento interior		
Porción:	58.0	24.7
Sacaroesteres de ácidos grasos de aceites vegetales	38.0	16.2
hidrogenados de anhídrido carbonato de sodio	4.0	1.7
Ingredientes del revestimiento exterior		
Porción:	18.0	1.5
Gelatina	3.0	0.3
Sorbitol	2.0	0.2
Aromas y edulcorantes		
Glicerina		
Ratio de peso:		
Centro/revestimiento interior/ revestimiento exterior	64/30/6%	

(Continua)

Ingredientes	Porcentaje en porción (w/w)	Mg/capsula
Total peso de capsula		142.1 mg

Método

Se fabrican cápsulas de gel blando perfectamente integradas mediante la formación de gotitas que consisten en dos o más capas concéntricas con los ingredientes según la Tabla F1 anterior. Las gotitas se forman alimentando diferentes líquidos a través de boquillas concéntricas. La boquilla más externa alimenta una disolución hidrófila que consiste en gelatina y aditivos, por ejemplo, plastificantes. La una o más boquillas internas alimentan un líquido lipófilo (por ejemplo, aceites, triglicéridos) en el que pueden dispersarse una o más sustancias activas. El centro lipófilo y el perímetro hidrófilo de las gotitas formadas aseguran una buena separación de fases entre el contenido de la vaina y el núcleo. Las cápsulas formadas se someten entonces a etapas de procesamiento secuenciales, tales como enfriamiento, secado, lavado y selección de tamaño y forma.

Ejemplo 9

Preparación de un dulce masticable libre de azúcar

Puede prepararse una formulación de dos porciones masticable, en la que la porción que se disgrega rápidamente contiene 1 mg de nicotina (NRC) junto con sabor a mentol, y la porción que se disgrega lentamente contiene 2 mg de nicotina (NRC) con un sabor a limón, usando esencialmente el método descrito en el documento US 6.372.271 B1. Opcionalmente, puede añadirse una capa estabilizante a la mezcla de caramelo blando.

Preparación de la mezcla de caramelo blando para el centro

Método

Se calientan ISOMALT.RTM. (tipo M), jarabe de maltitol y agua a 125-135 °C, preferentemente, 131 °C, en una caldera. Añadir la disolución de gelatina. Añadir grasa vegetal, emulsionante, ácido cítrico, ISOMALT.RTM. (tipo PF) en la secuencia dada, mientras se mezcla a alta velocidad durante 2 a 3 minutos hasta que se obtiene una mezcla homogénea. Añadir saborizante frutal, mezclar y vaciar la caldera. Homogeneizar usando un homogeneizador adecuado. Enfriar la mezcla a 42 a 48 °C. Tiempo de tracción para la mezcla del centro: 1 a 15 minutos, preferentemente 8 minutos. La preparación de la mezcla de caramelo blando puede llevarse a cabo en una olla para cocción discontinua o equipo de cocción continuo. La tracción de la mezcla se lleva a cabo con máquinas de tracción estándar o máquinas de tracción continua o, en el caso de aireación, con aireadores estándar.

Formación de la mezcla: El procesamiento de la mezcla se lleva a cabo de la manera habitual, en la que la formación de los rellenos se realiza con una máquina de estampado. La temperatura superficial de la cuerda antes de la operación de estampado es no superior a 35 °C. Después del estampado, los rellenos pasan a través de un túnel de enfriamiento. Después, la temperatura es 10 a 30 °C, preferentemente 25 °C

Engomado previo: Inmediatamente después de abandonar el túnel de enfriamiento, los rellenos se recogen en recipientes y se someten a un engomado previo. Para este fin, se prepara una disolución al 50 % de Quick Coat (goma arábiga, Wolff & Olsen, Hamburgo) con 10 % de dióxido de titanio, que se aplica en una cantidad a los rellenos de manera que éstos se humedezcan bien, entonces la disolución aplicada se rocía con polvo de Quick Coat hasta que los rellenos se secan. Este proceso se repite hasta dos o tres veces para que los rellenos se estabilicen contra cambios de volumen y no se peguen juntos.

Tabla G1: Composición de la porción que se disgrega rápidamente

Ingredientes	Porcentaje (w/w)	Mg/porción
Complejo de resina de nicotina (20% Nicotina)	0.75	15*
ISOMALT.RTM.(TYPE M)	24.20	484
Jarabe de Maltitol (75% TS)	49.70	994
ISOMALT. RTM (Type PF)	8.40	168
Grasa vegetal (34-36 grados. Sp)	5.80	116

Continua

	Ingredientes	Porcentaje (w/w)	Mg/porción
5	Gelatin 120 Bloom (40%)	3.55	71
	Trometamol)	0.5	10
	Carbonato Sodico	0.25	5
10	Emulsionante	0.75	15
	Acido citrico (monohidrato)	0.70	14
	Sabor a limón	0.40	8
15	TOTAL	100.0	2000
	*Equivalente a una dosis de 3.0 de nicotina		

20 *Recubrimiento dulce:* Preparación de la disolución. Se mezcla ISOMALT.RTM. (tipo M) en agua caliente y se calienta a 70 a 80 °C hasta que la disolución esté libre de cristales. Preparación de la suspensión: La disolución preparada como se describió previamente se enfría a 60 °C. Se añaden aspartamo, acesulfame K y disolución de goma arábica, TiO₂ e ISOMALT.RTM. (tipo PF) y se agita hasta obtener una mezcla homogénea. La temperatura de la suspensión se mantiene a 60 °C durante el proceso.

25 Tabla G2: Componentes de la porción que se disgrega lentamente.

	Ingredientes	Porcentaje (w/w)	Mg/porción
30	dihidrato de bitartrato de nicotina	0.88	3.08*
	ISOMALT. RTM (Type M)	40.23	140.80
	Agua	29.00	101.5
35	ISOMALT.RTM (Type PF)	22.15	77.53
	Goma arábica (solución 1:1)	4.10	14.35
	Trometamol)	2.14	7.49
	TiO ₂	1.00	3.5
40	Mentol	0.4	1.4
	Acesulfamo K	0.05	0.175
	Aspartamo	0.05	0.175
45	TOTAL	100.0	350
	*Equivalente a una dosis de nicotina de 1.0 mg		

50 También puede incluirse una capa estabilizante que consiste en una mezcla de caramelo blando.

Ejemplo 10

55 Preparación de un comprimido que contiene 2 mg de nicotina y 10 x10⁶ ufc de Lactobacillus reuteri ATCC PTA-5289

Preparación de un comprimido de dos porciones en el que la porción que se disgrega rápidamente contiene Lactobacillus reuteri para una salud bucal mejorada junto con sabor a fruta y la porción que se disgrega lentamente contiene 2,0 mg de nicotina (NRC) con un sabor a menta.

60 Método

Se usa el mismo método que en el Ejemplo 1.

65

Tabla H1: Componentes de la porción de comprimido que se disgrega rápidamente.

5	Ingredientes	Mg o cantidad/porción
	Lactobacilo reuteri ATCC PTA-5289	10X10 ⁶ cfu
	Crospovidona	3
10	Cesulosa Microcristalina (Avicel PH 100) 100101)	20
	Monohidrato de dextrosa	360
	Sabor a fruta	1
15	Agente Colorante	0.04
	Estearato de magnesio	3

Tabla H2. Componentes de la porción que se desintegra lentamente.

25	Ingredientes	Pocentaje (w/w)	Mg/porción
	Complejo de resina de nicotina (20% Nicotina)	1	10*
	Sorbitol	95.5	955
30	Trometamol	1.0	10
	Carbonato sodico	0.5	5
	Sabor a menta	1	10
35	Estearato de magnesio	1	10
	TOTAL	100.0	1000.0
	*Equivalente a una dosis de nicotina de 2.0 mg		

Ejemplo 11.

Preparación de un comprimido que contiene 5 mg de sulfato de terbutalina y 10 mg de loratadina

Tabla A1 : Componentes de la porción de comprimido que se disgrega rápidamente.

50	Ingredientes	Porcentaje (w/w)	Mg/porción
	Sulfato de terbutalina	1.67	5
	Crospovidona	3.33	10
	Manitol	93.15	279.46
55	Mentol	0.33	1
	Edulcorante	0.50	1.5
	Agente colorante	0.01	0.04
60	Estearato de magnesio	1.00	3
	TOTAL	100.00	300

Tabla A2: Componentes de la porción que se disgrega lentamente.

Ingredientes	Porcentaje (w/w)	Mg/porción
Loratadine	1	10
Sorbitol	97	966.5
Acido cítrico	0.35	3.5
Sabor a limón	1	10
Estearato de Magnesio	1	10
TOTAL	100.0	1000.0

Preparación de un comprimido de dos porciones en el que la porción que se disgrega rápidamente contiene sulfato de terbutalina como broncodilatador agonista beta-adrenérgico junto con mentol y la porción que se disgrega lentamente contiene loratadina con sabor a limón.

Método

Se usa el mismo método que en el Ejemplo 1.

También muchas otras realizaciones distintas de aquellas presentadas en los ejemplos mencionados están englobadas por la presente invención.

Una de estas otras realizaciones es, por ejemplo, una preparación masticable con un recubrimiento duro. El centro de una preparación tal puede ser una mezcla de caramelo blando que comprende complejo de resina de nicotina, isomalt, jarabe de maltitol, grasa vegetal, gelatina, emulsionante, tampón y saborizante. Este centro blando puede fabricarse usando tecnología convencional. Posteriormente, se aplica un recubrimiento duro al centro con una disolución de recubrimiento que comprende bitartrato de nicotina dihidratado, isomalt, goma arábica, tampón, edulcorante y saborizante. Debe observarse que una forma de nicotina se usa en el centro y otra forma de nicotina se usa en el recubrimiento. Opcionalmente, puede disponerse una capa estabilizante delgada que consiste en una mezcla de caramelo blando entre el centro blando y el recubrimiento duro.

Reivindicaciones

- 5
1. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones que comprende un componente para tratar la dependencia del tabaco, que es nicotina y/o los metabolitos de la misma, seleccionados de cotinina, N'-óxido de nicotina, normicotina y (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, en cualquier forma,
- 10
- en la que al menos una porción de la forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones se disgrega rápidamente y al menos una porción se disgrega lentamente, por lo que el tiempo de disgregación para la porción que se disgrega más lenta es al menos dos veces más que para la porción que se disgrega más rápidamente, y en la que cada porción comprende al menos un artículo seleccionado de los siguientes artículos:
- 15
- un componente farmacéuticamente activo, un componente que imita a la nicotina, un componente de tamponamiento del pH, un componente regulador del pH, un saborizante, un componente de barrera, un componente de color, un componente adhesivo, un agente enmascarador del sabor, un agente de blanqueamiento dental, un agente refrescante del aliento, un agente promotor de la salud bucal, un agente anticaries y un agente antiinflamatorio; y
- 20
- en la que la al menos una porción que se disgrega rápidamente comprende además un excipiente que se hincha en agua seleccionado de glicolato sódico de almidón, crospovidona, croscarmelosa, celulosa microcristalina, almidones, hidroxipropilcelulosa y ácido alginico.
- 25
2. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según la reivindicación 1, en la que un componente farmacéuticamente activo es un componente para tratar dependencia del tabaco.
- 30
3. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según la reivindicación 1 o 2 que no es un chicle o sustancia triturada.
4. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un tampón y/o un agente de ajuste del pH, que tras la administración a un sujeto eleva transitoriamente el pH de la saliva del sujeto 0,2 - 3,5 unidades de pH, preferentemente 0,5 - 2,0 unidades de pH.
- 35
5. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones 2 - 4, en la que al menos una de las porciones que se disgregan rápidamente y lentamente comprende un componente para crear una sensación organoléptica perceptible; en la que preferentemente la(s) sensación (sensaciones) organoléptica(s) es/están en forma de uno o más de percepción de o cambio en la percepción del sabor, sensación refrescante, ardor, templado, calor, crujiente, hormigueo, burbujeo, formación de espuma, efervescencia, apetencia, forma física, adhesividad y textura, por ejemplo, dureza, suavidad, aspereza y relieves; en la que preferentemente la la(s) sensación (sensaciones) organoléptica(s) es/son tales que facilita/n que un sujeto que usa la forma de dosificación diferencie entre diferentes porciones de la misma; y en la que preferentemente la sensación organoléptica es una percepción del sabor o un cambio en la percepción del sabor.
- 40
- 45
6. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según la reivindicación 5, en la que una sensación organoléptica se administra de una porción como señal para informar a un sujeto que usa la forma de dosificación que una cierta fracción de, por ejemplo superior a tres cuartos de, todo o casi todo un principio farmacéuticamente activo que inicialmente está presente en dicha porción ha sido liberado de ella.
- 50
7. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en la que una sensación organoléptica se administra de una porción como señal para informar a un sujeto que usa la forma de dosificación que un principio farmacéuticamente activo que está presente en dicha porción ha empezado a ser liberado de ella.
- 55
8. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquier reivindicación precedente, en la que
- 60
- I. las porciones que se disgregan rápidamente y lentamente comprenden el mismo agente farmacéuticamente activo, o
- II. las porciones que se disgregan rápidamente y lentamente comprenden diferentes agentes farmacéuticamente activos, o
- III. las porciones que se disgregan rápidamente y lentamente, independientemente de su tiempo de disgregación respectivo, tienen los mismos agentes farmacéuticamente activos o diferentes, y/o
- 65
- IV. la forma de dosificación proporciona incluir componentes no compatibles, tales como componentes de sabor, tampones y agentes farmacéuticamente activos que no son compatibles, formulando tales componentes

en porciones separadas.

- 5 9. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquier reivindicación precedente, en la que el tiempo de disgregación para la porción que se disgrega más lentamente es 3 - 10 veces más, preferentemente 3 - 5 veces más, que para la porción que se disgrega más rápidamente.
10. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquier reivindicación precedente, en la que la(s) porción (porciones) que se disgrega(n) rápidamente comprende(n) un efervescente.
- 10 11. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquier reivindicación precedente, en la que la al menos una porción que se disgrega rápidamente cubre al menos parcialmente la al menos una porción que se disgrega lentamente.
- 15 12. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquier reivindicación precedente, en la que la(s) porción (porciones) que se disgrega(n) lentamente cubre(n) al menos parcialmente la superficie de la porción que se disgrega rápidamente.
- 20 13. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquier reivindicación precedente, que es una pastilla para chupar, un comprimido, una película oral, un comprimido sublingual, un trocisco, una piruleta, un caramelo duro, una lenteja de chocolate, una microperla, un dulce, una gominola, una pastilla de goma, un semisólido, una forma de dosificación rellena en el centro o una combinación de los mismos
- 25 14. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquier reivindicación precedente, en la que cada porción disgregante está compuesta por dos o más subporciones, comprendiendo cada subporción un agente farmacéuticamente activo, por lo que el agente farmacéuticamente activo en al menos una de dicha subporciones está recubierto.
- 30 15. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquier reivindicación precedente que comprende un componente para tratar la dependencia del tabaco, que está seleccionada del grupo que consiste en una sal de nicotina, la forma de base libre de nicotina, un derivado de nicotina, tal como un intercambiador catiónico de nicotina, un complejo de inclusión de nicotina o nicotina en cualquier unión no covalente, nicotina unida a zeolitas, nicotina unida a celulosa o micro-esferas de almidón, un pro-fármaco de nicotina, y/o mezclas de los mismos; en la que el complejo de inclusión de nicotina es preferentemente un complejo de ciclodextrina, en la que la ciclodextrina usada se elige entre α -, β - y γ -ciclodextrina, derivados de hidroxipropilo de α -, β - y γ -ciclodextrina, ciclodextrinas de sulfoalquiléter tales como β -ciclodextrina de sulfobutiléter, ciclodextrinas alquiladas tales como β -ciclodextrina metilada al azar y ciclodextrinas ramificadas tales como glucosil- y maltosil- β -ciclodextrina; y en la que el intercambiador catiónico de nicotina es preferentemente un intercambiador catiónico de poliacrilato; y en la que la sal de nicotina es preferentemente sal de mono-tartrato, hidrogenotartrato, citrato, malato y/o de clorhidrato; en la que dicha nicotina y/o los metabolitos de la misma están presentes en una cantidad de 0,05 - 12 mg, preferentemente en una cantidad de 0,1 - 6 mg, más preferentemente en una cantidad de 1 - 6 mg, y lo más preferentemente en una cantidad de 2 - 5 mg calculados como la forma de base libre de nicotina por dosis unitaria.
- 40 16. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquier reivindicación precedente, que comprende un componente para tratar la dependencia del tabaco que se selecciona de uno o más de vareniclina, bupropión, nortriptilina, doxepina, fluoxetina, imipramina, moclobemida y/o citisina.
- 45 17. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 para su uso en obtener una reducción rápida y/o sostenida y/o completa del deseo de fumar o de usar tabaco.
- 50 18. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, en la que al menos una porción que se disgrega rápidamente comprende un excipiente compresible seleccionado de isomalt, dextrosa monohidratada, maltodextrina, lactosa monohidratada, dextrina, manitol, lactitol, sorbitol, xilitol, eritritol, sacarosa y lactosa, y mezclas o derivados de los mismos; en la que preferentemente la porción que se disgrega rápidamente comprende al menos el 40 % en peso de un excipiente compresible seleccionado de isomalt, dextrosa monohidratada, maltodextrina, lactosa monohidratada, dextrina, manitol, lactitol, sorbitol, xilitol, eritritol, sacarosa y lactosa, y mezclas de los mismos; en la que preferentemente el excipiente compresible está en forma de partículas con un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 micrómetros.
- 55 19. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según la reivindicación 18, en la que la relación de peso del excipiente compresible con respecto al excipiente que se hincha en agua es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 500:1.
- 60 20. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, en la que al menos una porción que se disgrega rápidamente comprende además un componente de tamponamiento del pH y/o un componente de ajuste del pH seleccionados de un carbonato que incluye bicarbonato o sesquicarbonato, glicinato, fosfato, glicerofosfato o citrato de un metal alcalino, tal como potasio o sodio, o amonio, que incluye
- 65

trifosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio; trifosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio, e hidróxido de calcio, glicinato de sodio, trometamol o un aminoácido; y mezclas de los mismos.

- 5 21. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 o 18 - 20, en la que la porción o porciones que se disgregan rápidamente tiene/n una dureza inferior a aproximadamente 15 kp/cm², y la porción o porciones que se disgregan lentamente tiene/n una dureza superior a aproximadamente 15 kp/ cm².
- 10 22. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 o 18 - 21, en la que la porción o porciones que se disgregan lentamente comprende(n) un excipiente seleccionado de, pero no se limita a, el grupo que consiste en isomalt, sacarosa, dextrosa, dextrosa monohidratada, jarabe de maíz, lactitol, licasina, manitol, sorbitol, eritritol, xilitol, almidones, almidones gelatinizados, maltodextrina, lactosa, lactosa monohidratada, dextrina, y mezclas y/o derivados de los mismos.
- 15 23. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 o 18 - 22, en la que la porción o porciones que se disgregan lentamente comprende(n) al menos el 50 % en peso de un azúcar seleccionado de isomalt, sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz, lactitol y licasina, y mezclas y/o derivados de los mismos; en la que preferentemente la porción o porciones que se disgregan rápidamente comprende(n) además un par efervescente que comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato cálcico, carbonato de magnesio y carbonato sódico, y un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido alginico.
- 20 24. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 o 18 - 23, en la que el agente farmacéuticamente activo está en forma de partículas que están adicionalmente recubiertas con un polímero de enmascaramiento del sabor y en la que el diámetro de partícula promedio de las partículas es de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros.
- 25 25. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 o 18 - 24, en la que al menos una de las porciones que se disgrega lentamente comprende una pluralidad de aberturas que exponen el área superficial de esta/s porción/porciones, y sustancialmente cubre el área superficial de al menos las porciones que se disgregan rápidamente, por lo que dicha/s porción/porciones que se disgrega/n lentamente comprende/n además una pluralidad de indentaciones que, tras el contacto con fluidos en la cavidad bucal, están adaptadas para disolverse y exponer el área superficial de la/s porción/porciones que se disgrega/n rápidamente.
- 30 26. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 o 18 - 25, en la que un agente farmacéuticamente activo dentro de una porción que se disgrega rápidamente está seleccionado del grupo que consiste en cinc, clorhexidina, L. reuteri, nistatina, anfotericina, miconazol, fenilefrina, dextrometorfano, pseudoefedrina, acetaminofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, loperamida, famotidina, carbonato cálcico, simeticona, pseudoefedrina, clorfeniramina, metocarbamol, clofedianol, ácido ascórbico, mentol, pectina, diclonina, benzocaína y mentol, y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos.
- 35 27. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 o 18 - 26, en la que la cara de al menos una porción tiene una forma convexa y la cara de una porción contigua tiene una forma cóncava.
- 40 28. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 o 18 - 27 que tiene similitudes geométricas a una esfera, un objeto oblongo cerrado o abierto, un sándwich, una hamburguesa o un toro.
- 45 29. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 o 18 - 28 que tiene capa/s entre porciones que comprenden un material similar a adhesivo comestible; en la que preferentemente el material similar a adhesivo comestible comprende un componente seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol, poli(óxido de etileno), policaprolactona, cera carnauba, cera microcristalina, Oppanol, cera Shellac y cera de abeja.
- 50 30. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 o 18 - 29, en la que al menos una porción que se disgrega rápidamente comprende al menos un agente farmacéuticamente activo seleccionado del grupo de fenilefrina, dextrometorfano, clorfeniramina, clofedianol y pseudoefedrina, y en la que al menos una porción que se disgrega lentamente comprende al menos un agente farmacéuticamente activo seleccionado del grupo de mentol, nicotina, diclonina, pectina, benzocaína, timol, salicilato de metilo y eucamentepol.
- 55 31. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 o 18 - 30, en la que al menos una porción que se disgrega rápidamente está sustancialmente libre de nicotina, por lo que sustancialmente libre se define como que contiene 0,05 mg por dosis unitaria o menos.
- 60 65

32. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 o 18 - 31, en la que al menos una porción que se disgrega rápidamente es una porción comprimida y en la que al menos una porción que se disgrega lentamente tiene una matriz que es un vidrio de caramelo duro.

5 33. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquier reivindicación precedente, en la que la(s) porción (porciones) que se disgrega(n) lentamente o rápidamente tiene(n) indentación (indentaciones) y/u orificios rellenos por la(s) otra(s) porción (porciones) que se disgregan.

10 34. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16 o 18 - 33 que comprende nicotina y/o los metabolitos de la misma, tales como cotinina, N'-óxido de nicotina, nornicotina, (S)-nicotina-N-β-glucurónido y mezclas, isómeros, sales y complejos de los mismos, en cualquier forma para su uso en terapia, en la que la terapia es el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en dependencia del tabaco o de la nicotina, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, colitis ulcerosa.

15 35. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según cualquier reivindicación precedente, caracterizada porque el uno o más agente(s) farmacéuticamente activo(s) se elige/n de los agentes antiinflamatorios diclofenaco, ketorolaco, indometacina, tornoxicam, piroxicam, tenoxicam, ketoprofeno, celecoxib y rofecoxib; los relajantes musculares orfenadrina y baclofeno; los fármacos que afectan la mineralización del hueso ácido alendrónico y ácido risedrónico; los analgésicos propoxifeno, buprenorfina, ketobenidona, hidromorfona, tramadol, morfina y tapentadol; las preparaciones antiyaquecosas: dihidroergotamina, ergotamina, eletriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán; los fármacos antiparkinsonianos pramipexol, ropinirol y selegilina; los ansiolíticos alprazolam, diazepam, lorazepam y oxazepam; los hipnóticos flunitrazepam, midazolam, nitrazepam, triazolam, zaleplona, zopiclona, zolpidem, clometiazol y propiomazina; el psicoestimulante cafeína; los fármacos contra la dependencia de sustancias bupropión, lobelina, naltrexona y metadona; el remedio para la úlcera gástrica famotidina; el antiespasmódico hiosciamina; los antieméticos metoclopramida, ondansetrón, escopolamina, hioscina, perfenazina, procloperazina y haloperidol; el agente antidiabético rosiglitazona; los agentes cardiovasculares etilefrina, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida y mononitrato de isosorbida; el agente antihipertensor hidralazina; los diuréticos furosemida y amilorida; los agentes beta-bloqueantes propranolol y timolol; el bloqueante de los canales de calcio amlodipino; los inhibidores de ACE kaptoprilo, lisinopril y fosinopril; el agente hipolipemiente sérico simvastatina; el antipsoriásico acitretina; el antiasmático terbutalina; los antitusivos codeína y noscapina, y los antihistamínicos clemastina, clorfeniramina, ciproheptadina, loratadina y acrivastina; el fármaco antidepresivo y para disfunción sexual dapoxetine; los fármacos para la disfunción sexual sildenafil (Viagra), tadalafil, vardenafil, cabergolina y pramipexol, el antiepiléptico topiramato, y el agente oral y/o gastrointestinal y/o promotor de la salud general Lactobacillus reuteri.

35 36. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según la reivindicación 35, caracterizada porque comprende nicotina y Lactobacillus reuteri.

40 37. Una forma de dosificación intra-oral de múltiples porciones según la reivindicación 35, caracterizada porque comprende terbutalina y loratadina.

45

50

55

60

65