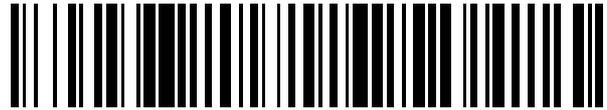


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 244**

51 Int. Cl.:

A61K 31/715 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2009 PCT/US2009/042190**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2009 WO09134947**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2009 E 09739749 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2285411**

54 Título: **Composiciones de pastilla de nicotina**

30 Prioridad:

01.05.2008 US 49515

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

13.03.2017

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC, CORPORATION
SERVICE COMPANY (100.0%)
2711 Centerville Road, Suite 400
Wilmington DE 19808, US**

72 Inventor/es:

CHEN, LI-LAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 605 244 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

Composiciones de pastilla de nicotina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones de pastilla de nicotina que presentan perfiles sensoriales mejorados y observancia por parte del usuario. La presente invención además se refiere a composiciones de pastillas que comprenden niveles reducidos de agentes tampón que proporcionan un pH oral óptimo y, de este modo, mejoran la absorción de nicotina a través de los tejidos orales o mucosales.

Antecedentes de la invención

10 Generalmente, se sabe que la acción de fumar, tanto activa como pasiva, los productos de tabaco, tal como cigarrillos, puros y tabaco en pipa, presenta serios riesgos para la salud del usuario y las personas sometidas al humo secundario. También se sabe que las formas de tabaco sin humo, tales como el tabaco en chicles, tabaco para mascar y tabaco para inhalar, presentan serios riesgos para la salud del usuario. Además, el uso de productos de tabaco en áreas públicas está siendo cada vez más restringido o socialmente inaceptable. Por consiguiente, los fumadores y otros tipos de usuarios de tabaco, con frecuencia, pretenden abandonar el hábito potencialmente mortal. Otros se ven forzados a recortar la cantidad de tabaco usada en la medida en que los ámbitos sociales y laborales restringen cada vez más a los fumadores y otros usos del tabaco.

15 Aunque los efectos nocivos del hábito del tabaco se conocen bien, la mayoría de los individuos que presentan una dependencia de la nicotina tienen una gran dificultad para superar su dependencia de la nicotina, normalmente en forma de cigarrillos. La dificultad surge en parte debido a la naturaleza altamente adictiva de la nicotina y los síntomas fuertes de abstinencia de nicotina que pueden aparecer cuando se comienza a privar al cuerpo de la nicotina, de la cual se hecho dependiente. De hecho, superar los síntomas de abstinencia de la nicotina es un reto crítico para aquellos que pretenden vencer la dependencia de la nicotina.

20 Los síntomas de abstinencia de la nicotina, en particular el ansia de nicotina, pueden surgir de varias formas. Por ejemplo, los estudios han comprobado que tras un rápido intento, los fumadores presentan niveles moderados de ansia de nicotina permanente durante el día. En algunos casos este ansia puede volverse demasiado, lo cual conduce a una recaída y vuelta al hábito de tabaco para algunos de esos individuos que intentan dejarlo. Además del ansia permanente, los fumadores también pueden experimentar ansia episódica o aguda. Estas ansias agudas pueden estar provocadas por un número de estímulos, tales como la exposición a señales relacionadas con el tabaco, presenciar la parafernalia del fumador, estar en las proximidades de otras personas que fuman, o inhalar humo de forma pasiva. Dichas ansias agudas también pueden conducir a recaídas si no se adoptan medidas de contención eficaces por parte del individuo.

25 En un intento por ayudar a los que desean eliminar o reducir el hábito de tabaco, se han llevado a cabo esfuerzos para proporcionar a aquellos que lo requieran cierto nivel de alivio en cuanto al ansia de nicotina. Históricamente, estos esfuerzos se han centrado en la actividad y administración de la propia nicotina. La terapia de sustitución de nicotina (NRT) ayuda a combatir los síntomas intensos de abstinencia de nicotina que se presentan en muchos individuos tras abandonar el tabaco u otro hábito del tabaco. En los últimos años, NRT se ha comercializado de forma satisfactoria tanto en Estados Unidos como en otras partes del mundo. Dicha oferta comercial de NRT incluye chicles de nicotina y parches transdérmicos de nicotina (por ejemplo, parches de la marca NICODERM® y chicles de la marca NICORETTE® comercializados por GlaxoSmithKline Consumer Healthcare).

30 Además de la oferta de NRT tradicional de chicles y parches, más recientemente, se han introducido comercialmente pastillas que contienen nicotina, tanto dentro como fuera de Estados Unidos. Por ejemplo, las pastillas de la marca COMMIT® ofrecen una forma alternativa de NRT. La patente de Estados Unidos 5.110.605 de Acharya et al. se refiere a composiciones de pastillas que comprenden componentes de ácido algínico y policarbofilo. El documento US-A-5135753 divulga una composición de pastilla de nicotina con agente tampón que comprende gránulos, que carecen del agente tampón alcalino en el interior de los gránulos. Otros ejemplos de formulaciones de pastilla que contienen nicotina se encuentran en un número de publicaciones, la patente de Estados Unidos 4.967.773 de Shaw; la patente de Estados Unidos 5.549.906 de Santus; la patente de Estados Unidos 6.183.775 de Ventouras; y el documento WO 2007/104575 de Axelsson et al. Similarmente, las patentes de Estados Unidos 5.593.684; 5.721.257 y 5.392.496 (todas de Baker et al.) divulgan procedimientos y sistemas terapé

35 uticos para dejar de fumar, que utilizan tanto administración de nicotina transdérmica para la obtención de niveles de referencia de nicotina en plasma como la administración transmucosal de nicotina, para satisfacer las ansias transitorias. Aunque dichos medios son útiles como ayuda para reducir o dejar de fumar, existe una necesidad de proporcionar formulaciones de pastillas mejoradas para ayudar al individuo a abandonar el hábito de la nicotina. En particular, sigue siendo necesario desarrollar formas de pastillas que proporcionen niveles tradicionales de alivio de la ansiedad al individuo, pero que estén diseñadas para mejorar la observancia por parte del usuario con un programa de NRT. En particular, una pastilla, con tiempo de solución comparable o más rápido y aparición del alivio de la ansiedad estimularía la observancia por parte del paciente con un régimen de NRT y sería ventajosa.

La presente invención proporciona formulaciones de pastillas de nicotina con características organolépticas mejoradas, comienzo mejorado de administración y tiempo de solución reducido en la cavidad oral y, de este modo, mejor observancia por parte del usuario.

Sumario de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones de pastillas que contienen nicotina que comprenden niveles de agentes tampón alcalinos menores que las formas de dosificación oral tradicionales que contienen nicotina al tiempo que logran un pH oral óptimo y apetecible y mejoran la absorción de nicotina a través de la cavidad oral. La presente invención comprende agentes tampón alcalinos con una granulación externa a principal, al tiempo que incorporan niveles menores de agente tampón alcalino dentro de la composición frente a las pastillas tradicionales en las que se dispersan uniformemente los agentes tampón en la parte intergranular. Ventajosamente, las composiciones de la presente invención se pueden formular en una pastilla mucho más pequeña que las pastillas tradicionales que contienen nicotina y, de este modo, tienen tiempos de solución reducidos en la cavidad oral al tiempo que todavía logran un nivel significativo de nicotina en el plasma y obtienen perfiles farmacocinéticos de nicotina comparables con la pastilla tradicional. Con la reducción del tiempo de solución, la optimización del pH oral y la mejora de la velocidad de absorción de nicotina, también se mejora la observancia por parte del paciente.

Breve descripción de los dibujos

20 La Figura 1 muestra el perfil de solución (en forma de % de liberación frente a tiempo) de una pastilla que contiene nicotina de la formulación del Ejemplo 1, en la que el agente tampón está presente tanto dentro como en posición extragranular con respecto a los gránulos maestros frente a una pastilla de la formulación del Ejemplo 2, en el que el agente tampón está presente en posición intragranular con respecto a los gránulos maestros. Se usó el aparato USP I para llevar a cabo el estudio de solución.

25 La Figura 2 muestra el pH en agua con el tiempo tras la solución de una pastilla de la formulación del Ejemplo 1 frente a una pastilla de la formulación del Ejemplo 2 y la del Ejemplo 5, en la que todo agente tampón está presente en posición intragranular con respecto a los gránulos maestros. Se usó el aparato de desintegración USP para medir el pH del agua mayor tras la desintegración y la solución de las pastillas.

La Figura 3 muestra la concentración de nicotina en plasma de una pastilla de la presente invención (Ejemplo 1) frente a la de la pastilla tradicional (Ejemplo 2) en fumadores sanos.

Descripción detallada de la invención

30 A menos que se especifique lo contrario, todas las partes y porcentajes explicados en la presente memoria son porcentajes en peso basados en el peso total de la pastilla de solución oral relevante que se describe.

A menos que se especifique lo contrario, tal y como se usa en la presente memoria, el término “un”, “uno” o “una” incluye uno o más de los componentes modificados.

La presente invención puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en los componentes explicados a continuación, al menos que se afirme lo contrario.

35 Como se ha descrito anteriormente, las formulaciones de la presente invención comprenden un componente granular maestro así como también un componente extragranular.

40 El uso de las formulaciones de “gránulo maestro” es común en las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos y pastillas comprimidas. Normalmente, el granulado maestro se realiza para mejorar la elaborabilidad de la forma de dosificación sólida y para reducir la friabilidad durante el transporte y la manipulación. En ausencia del componente de gránulo maestro, los comprimidos o pastillas en los cuales se usan niveles elevados de diluyentes aptos para compresión no directa pueden resultar difíciles de procesar o dan como resultado un producto con elevada friabilidad. En una formulación de pastilla normal de nicotina, tal como la pastilla COMMIT, las cargas o diluyentes (denominados de forma colectiva a continuación como “diluyentes”) y los modificadores de solución o agentes de enlace (denominados de forma colectiva a continuación como “modificadores de solución”) generalmente se granulan junto con agentes tampón para formar estos gránulos maestros. Los agentes activos y otros excipientes opcionales y agentes aromatizantes, se mezclan posteriormente con los gránulos maestros, antes de la compresión, y constituyen el componente “extragranular” de estas formulaciones tradicionales de pastillas.

50 Por el contrario, no obstante, en las formulaciones de la presente invención, los gránulos maestros comprenden al menos un diluyente, al menos un modificador de solución y al menos un agente tampón. Los gránulos maestros se combinan después con un agente tampón alcalino adicional, sustancia activa de nicotina y, opcionalmente, agentes de enmascarado de sabor, aromas, edulcorantes, agentes quelantes, anti-oxidantes o conservantes, coadyuvantes de procesado tales como sustancias de deslizamiento o lubricantes o colorantes.

55 Tal y como se usa en la presente memoria, la expresión “sustancia activa de nicotina” se refiere a uno o más compuestos seleccionados entre; nicotina; derivados de nicotina, tales como sales de nicotina y complejos de nicotina; extracto de tabaco u hoja; cualesquiera compuestos o composiciones que produzcan un efecto fisiológico similar a la nicotina, tales como lobelina; y sus mezclas. Una diversidad de sustancias activas de nicotina se conoce

bien en la técnica y se encuentran comercialmente disponibles. Las sustancias activas de nicotina apropiadas para su uso en la presente memoria incluyen resinas poliméricas tales como polacrilex de nicotina. La sustancia activa de nicotina se puede usar en una o más formas físicas distintas bien conocidas en la técnica, incluyendo formas de base libre, formas encapsuladas, formas ionizadas y formas secadas por pulverización. La sustancia activa de nicotina es polacrilex de nicotina.

El polacrilex de nicotina está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de base de nicotina por cada forma de dosificación. El porcentaje de polacrilex de nicotina por forma de dosificación es de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 20 % del peso total de la forma de dosificación.

De manera importante, en la presente invención, tanto la sustancia activa de nicotina como los contra iones procedentes del agente tampón alcalino existen en el espacio extra-granular dentro de las presentes formulaciones. En los casos en los que la sustancia activa de nicotina sea una resina polimérica, tal como polacrilex de nicotina, la nicotina forma un complejo iónico con polacrilex que es estable e insoluble en agua. Una vez que se produce la administración, la liberación de nicotina a partir del complejo de resina polimérico tiene lugar a través de un procedimiento de intercambio iónico con contra iones que también se vuelven disponibles a través de solución en la cavidad oral. Esto tiene como resultado la liberación de nicotina libre a partir de resinas insolubles en agua que, posteriormente, se encuentran listas para absorción a través de la mucosa oral. En una formulación tradicional de pastilla, más del doble de la cantidad de agentes tampón de la presente invención se incorporan solo dentro del gránulo maestro. Tras la desintegración, la nicotina todavía está ligada a polacrilex ya que no existen suficientes cationes en la saliva para el intercambio y liberación de la nicotina a partir del complejo. De este modo, la nicotina de estas pastillas tradicionales no está disponible hasta que los gránulos maestros se disuelvan y liberen del agente tampón (contra iones) en la cavidad oral. Debido a que los agentes tampón están granulados con los modificadores de solución de unión, la liberación de los agentes tampón se ralentiza bastante. Una vez que se ha producido la liberación, en primer lugar el agente tampón se intercambia con la nicotina, y después debe aumentar el pH de la cavidad oral para favorecer la absorción de nicotina a través de los tejidos mucosales. Como resultado de ello, existe un retardo antes de que tenga lugar la absorción de nicotina a partir de estas pastillas tradicionales .

Por medio de la incorporación de agentes tampón, tanto en el interior como en la parte externa de los gránulos maestros, se ha encontrado que se requieren niveles más bajos de los agentes tampón para lograr un pH óptimo y apetecible en la cavidad oral y una absorción de nicotina más rápida. En la presente invención, la nicotina se libera inmediatamente a partir del complejo de polacrilex de nicotina por la presencia de los contra iones disponibles en el agente tampón extragranular tras la desintegración. De este modo, todo agente tampón liberado más tarde a partir de los gránulos maestros se encuentra disponible para elevar el pH de la cavidad oral y provocar la absorción de nicotina a través de los tejidos mucosales. De este modo, es importante que no esté presente ninguno de los modificadores de solución en la parte extragranular de la formulación ya que esto puede retardar el aumento del pH oral por medio de la ralentización de la solución de la parte extragranular de la formulación.

La Figura 2 muestra el aumento de pH logrado por las formulaciones de la presente invención (Ejemplo 1) frente a las pastillas, en las que los agentes tampón están completamente subsumidos dentro del granulado maestro (Ejemplos 2 y 5). En particular, cuando se usan niveles similares bajos de agentes tampón (Ejemplo 1 vs Ejemplo 6), el pH máximo logrado es de hecho más elevado, de manera que el agente tampón está presente tanto en el interior como en la parte externa con respecto al gránulo maestro, en lugar de únicamente dentro del gránulo maestro. Además, la Figura 2 muestra que una reducción sustancial de los agentes tampón es todavía suficiente para lograr el pH óptimo para producir la absorción de nicotina, cuando el tampón está presente tanto dentro como en la parte externa de los gránulos maestros (Ejemplo 2 vs Ejemplo 1).

Los agentes tampón alcalinos apropiados para su uso en la presente invención incluyen, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, carbonato de potasio y bicarbonato de potasio. En una realización, los agentes tampón están seleccionados entre bicarbonato de potasio, carbonato de sodio y sus mezclas. Los agentes tampón se incorporan dentro los gránulos maestros así como dentro del espacio extra-granular entre dichos gránulos maestros. La cantidad total de tampón presente en las composiciones de la presente invención es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg. En una realización, la cantidad total del tampón presente en las composiciones de la presente invención es de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 12 mg. En una realización, la relación de polacrilex de nicotina con respecto al tampón total es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3 en peso total.

Como se ha indicado anteriormente, los agentes tampón alcalinos se incorporan tanto dentro de los gránulos maestros (intragranular) como dentro del espacio extragranular entre dichos gránulos maestros (extragranular). En general, la cantidad de agente tampón presente en las composiciones de la presente invención, expresada en forma de relación de agente tampón intragranular con respecto a agente tampón extragranular es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5. En una realización, la relación de agente tampón intragranular con respecto a agente tampón extragranular es de aproximadamente 1:1.

Los gránulos maestros para su uso en las presentes formulaciones se preparan a través de procedimientos de granulado en húmedo o seco que serían evidentes para el experto en la técnica.

- En una realización, se emplea una técnica de granulado en húmedo, en la que se pre-mezcla al menos un modificador de solución, y al menos un agente tampón. La mezcla sometida a pre-mezcla y al menos una carga se combinan y se humedecen con agua purificada. Esta combinación se alimenta después a un extrusor en el que se comprime y se forman los gránulos. Los gránulos resultantes se secan, usando cualquier procedimiento conocido en la técnica, tal como secado en lecho fluido. Los gránulos maestros se tamizan después para un tamaño de partícula apropiado, normalmente de 75 µm, malla metálica 200. Los gránulos maestros se mezclan después con la sustancia activa de nicotina, al menos un agente tampón, aromatizantes y edulcorantes. Tras la mezcla y tamizado de esta mezcla, se añade un lubricante o sustancia de deslizamiento. Esta mezcla final se comprime después en una pastilla apropiada.
- 5 El peso unitario de las pastillas de la presente invención es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg del peso total por pastilla. En una realización, el peso unitario de las presentes pastillas es aproximadamente un cuarto de las pastillas convencionales, tal como una pastilla COMMIT® (peso unitario total de 1,2 gramos). En una realización, las presentes pastillas tienen un peso total de 200 mg a 300 mg por pastilla.
- 10 Las cargas apropiadas para su uso dentro de los gránulos maestros de la presente invención incluyen, maltitol, maltosa, fructosa, glucosa, trehalosa, sorbital, sacarosa, azúcar, manitol, xilitol, isomalta, dextrosa, maltodextrina, dextratos, dextrina, eritritol, lactitol, polidextrosa y sus mezclas. En una realización, la carga es manitol, En una realización, el manitol está presente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg por pastilla, en otra realización de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg por pastilla.
- 15 Los modificadores de solución apropiados para su uso en la presente invención incluyen, goma arábiga, agar, ácido algínico o una de sus sales, carbómero, carboximetilcelulosa, carragenina, celulosa, quitosano, copovidona, ciclodextrinas, etilcelulosa, gelatina, goma guar, hidroxietil celulosa, hidroxetil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hipromelosa, inulina, metilcelulosa, pectina, poliacarbofilo o una de sus sales, polietilén glicol, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, pululano, almidón, tragacanto, trehalosa, goma de xantano y sus mezclas. En una realización, los modificadores de solución incluidos dentro de las formulaciones de la presente invención están seleccionados entre el grupo que consiste en ácido algínico o una de sus sales, poliacarbofilo o una de sus sales, goma de xantano y sus mezclas. En una realización, se incorporan alginato de sodio, poliacarbofilo de sodio y goma de xantano dentro los gránulos maestros de la presente invención. La cantidad de modificador de solución presente en los gránulos maestros de la presente invención es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg por pastilla, en otra realización de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg por pastilla.
- 20 Los excipientes adicionales también se pueden incorporar en las formulaciones de la presente invención. Estos excipientes opcionales pueden incluir agentes de enmascarado de sabor.
- 25 Los agentes de enmascarado de sabor apropiados para la incorporación dentro del espacio extra-granular de la presente invención incluyen agentes edulcorantes intensivos y/o aromatizantes. Los agentes edulcorantes intensivos apropiados incluyen, pero no de forma limitante, aspartamo, acesulfamo K, ciclamato y sus sales, glicirizina y sus sales, nehesperidina, sucralosa, sacarina y sus sales, taumantina y sus mezclas. Los aromatizantes apropiados incluyen aromas de mentol, menta piperita, gaulteria, menta dulce, hierbabuena, vanillina, chocolate, café, canela, clave, tabaco, cítricos y frutas y sus mezclas. Cuando están presentes, los agentes de enmascarado de sabor aparecen en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg por pastilla.
- 30 Los excipientes opcionales adicionales también se pueden incluir en las formulaciones de la presente invención, tal como coadyuvantes de procesado y estabilización. Los coadyuvantes de procesado y estabilización incluyen, pero no de forma limitante, agentes quelantes, anti-oxidantes o conservantes, sustancias de deslizamiento o lubricantes, o colorantes. Los antioxidantes/conservantes apropiados para su uso en la presente invención pueden incluir benzoato de sodio, butil-hidroxi tolueno y tocoferol y sus sales. Las sustancias de deslizamiento/lubricantes apropiados para su uso en la presente memoria incluyen, pero no de forma limitante, talco, almidón de maíz, ácido esteárico, estearato de calcio, polietilén glicol, dióxido de silicio coloidal, estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, aceites vegetales y minerales y sus mezclas. En una realización el lubricante es estearato de magnesio. Los colorantes apropiados para su uso en la presente memoria incluyen cualesquiera pigmentos, colorantes, lacas colorantes o colorantes alimentarios naturales que resulten apropiados para las aplicaciones de alimentos y fármacos, por ejemplo, colorantes FD&C y lacas colorantes. Cuando se incorporan coadyuvantes de estabilización y procesado en el interior de la parte extra-granular de la presente invención, el total de dichos coadyuvantes es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg por pastilla.
- 35 Los pastillas de la presente invención son útiles como sustitutivo del tabaco, y como medio para reducir o detener el uso de tabaco. Las composiciones se pueden usar como sustituto parcial o total del tabaco, y se pueden usar de manera concurrente con el tabaco como parte de un programa planificado de reducción de tabaco, por ejemplo, al tiempo que se reduce el uso de tabaco antes de abandonar por completo el uso del tabaco. El usuario puede consumir una pastilla de la presente invención en intervalos fijados durante todo el día como parte de un régimen de abandono del tabaco. Alternativamente, el usuario puede consumir una pastilla de la presente invención de forma intermitente en respuesta a un ansia aguda de nicotina. En una realización, el usuario puede consumir una pastilla de la presente invención tanto en intervalos predeterminados así como también de forma intermitente durante el día para contribuir a la eliminación del ansia.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

5 Se pretende que las pastillas de la presente invención administren la misma cantidad de nicotina a un individuo que la pastilla tradicional NRT o los productos de chicle. No obstante, las pastillas de la presente invención son más pequeñas que las pastillas tradicionales, y se disuelven de forma más rápida una vez que se administran a la cavidad oral del usuario. En una realización, el tiempo de solución in vivo de una pastilla de la presente invención varía de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 25 minutos y, de media, el tiempo de solución in vivo es aproximadamente 10 veces más rápido que el de una pastilla tradicional. En otra realización, el tiempo de solución in vivo de una pastilla de la presente invención es menor de aproximadamente 15 minutos. Este tiempo de retención más corto en la boca tiene como resultado una mejor observancia por el usuario, es decir, es más probable que el usuario chupe dicha pastilla hasta el final y por tanto experimente el máximo beneficio.

10 La Figura 3 demuestra la bioequivalencia de una formulación de la presente invención frente a la formulación de una pastilla tradicional. El alcance (Cmax) y la exposición total (AUC) de la nicotina administrada por medio de la presente invención es el mismo que el administrado por una pastilla tradicional.

15 La presente invención también se refiere a procedimientos de reducción del uso del tabaco, que comprenden administrar una composición de la presente invención a una persona que lo necesita. La presente invención también se refiere a un procedimiento de reducción de los síntomas de abstinencia de nicotina que comprende administrar las composiciones de la presente invención a una persona que necesita dicho alivio. Se pretende que "necesidad" incluya el deseo de la persona para reducir el uso de tabaco o los síntomas de abstinencia de nicotina, respectivamente. "Reducir" los síntomas de abstinencia de nicotina o el uso de tabaco incluye eliminar los síntomas de abstinencia de nicotina o el uso de tabaco.

20 **Ejemplos**

Sin elaboración adicional, se piensa que el experto en la técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención en su alcance más completo. Se pretende que los siguientes ejemplos, por tanto, sean únicamente ilustrativos.

25 Los ejemplos 1, 3 y 4 ejemplifican formulaciones de la presente invención. Los ejemplos 2 y 5 se proporcionan con fines comparativos. El Ejemplo 2 es una composición tradicional de pastilla en la que están presentes agentes tampón en los gránulos maestros. El Ejemplo 5 es una composición de pastilla en la que los agentes tampón están presentes en los gránulos maestros, pero en la que las cantidades totales de bicarbonato de potasio y carbonato de sodio son comparables a las presentes en los Ejemplos 1, 3 y 4 de la presente invención.

30 Los Ejemplos 1-5 se preparan de la siguiente forma: (1) en primer lugar se preparan los gránulos maestros por medio de granulado en húmedo de los ingredientes listados y posteriormente se secan, (2) después se mezclan los gránulos maestros con los ingredientes restantes, y (3) la mezcla combinada se comprime en pastillas de peso total de 250 mg.

Tabla 1. Formulaciones de la Presente Invención y Ejemplos Comparativos

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Gránulos maestros	187,33	1158,57	198,44	201,22	424,22
Manitol	165,79	1025,34	175,62	178,08	375,43
Bicarbonato de potasio	0,45	2,80	0,48	0,48	1,02
Carbonato de sodio	3,67	22,75	3,89	3,94	8,31
Alginato de sodio	10,30	63,70	10,91	11,07	23,33
Policarbofilo de sodio	5,13	31,73	5,44	5,51	11,62
Goma de xantano	1,99	12,25	2,10	2,13	4,5
Polacrilex de nicotina	22,22	22,22	11,11	8,33	22,22

(continuación)

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Carbonato de sodio	4,63		4,63	4,63	
Bicarbonato de potasio	0,58		0,58	0,58	
Aspartamo		6,00			
Acesulfamo K	1,50		1,50	1,50	1,50
Aromatizante	31,25	1,20	31,25	31,25	31,25
Estearato de magnesio	2,50	12,00	2,50	2,50	2,50
Peso total en mg	250	1200	250	250	482

El análisis de bioequivalencia de una formulación del Ejemplo 1 de la presente invención versus la pastilla tradicional del Ejemplo 2 se proporciona en la siguiente tabla:

5

Tabla 2. Análisis de Bioequivalencia del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	% de relación media	Intervalo de confianza (90 %)
Cmax	7,23	7,58	95,4	87,4 – 104,0
AUC (0-t)	24,40	25,64	95,2	89,5 – 101,2
AUC (0-inf)	28,69	30,21	94,9	89,0 – 101,2

10

Las pastillas de las formulaciones de los Ejemplos 1 y 2 se proporcionaron a 28 sujetos. El tiempo de solución in vivo (el tiempo que transcurrió para que los pacientes consumieran o disolvieran las pastillas en su boca) se registró una vez que los pacientes se presentaron y fueron examinados por el personal clínico para confirmar que no había residuos o partículas en la cavidad bucal. Los datos presentados en la siguiente tabla indican la solución más rápida que se logró con formulaciones más pequeñas de la presente invención.

Tabla 3. Tiempo de solución de las Pastillas del Ejemplo 1 vs Ejemplo 2

Tiempo de Solución In Vivo (en Minutos)			
Sujeto N°.	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Diferencia
1	8,8		
2	10,4	20,8	10,4
3	14,1	18,6	4,5
4	13,9	18,9	5
5	12,7	16	3,3
6		14	
7	5,6	13,8	8,2
8	8,3		
9	11	22,8	11,8
10	7	16,6	9,6
11	13,1	30,6	17,5
12	11,2	16,9	5,7
13	7,7	16,8	9,1
14	8,2	16	7,8
15	10,8	19,8	9
16	13,1	23,2	10,1
17	8,2	18,6	10,4
18		7,7	
19	17,4	18,4	1
20	17,3	22	4,7

(continuación)

Tiempo de Solución In Vivo (en Minutos)			
Sujeto N°.	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Diferencia
21	25,7	38,8	13,1
22	12,9	22,9	10
23	19,3	45,6	26,3
24	12,1	13,8	1,7
25	13	26,5	13,5
26	9,6	16,5	6,9
27	15,7	30,7	15
28	20,2	26,1	5,9
Media	12,59	21,25	9,19

REIVINDICACIONES

1. Una composición de pastilla oral que comprende:
 - a) gránulos que comprenden: al menos un agente tampón alcalino; al menos un modificador de solución seleccionado entre el grupo que consiste en goma arábica, agar, ácido algínico o sus sales, carbómero, carboximetilcelulosa, carragenina, celulosa, quitosano, copovidona, ciclodextrinas, etilcelulosa, gelatina, goma guar, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hipromelosa, inulina, metilcelulosa, pectina, policarbofilo o una de sus sales, polietilen glicol, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, pululano, almidón, tragancato, trehalosa, goma de xantano y sus mezclas; y al menos una carga;
 - b) polacrilix de nicotina; y
 - c) al menos un agente tampón alcalino externo a los gránulos.
2. La composición de pastilla oral de la reivindicación 1, en la que los gránulos se obtienen a través de granulado en húmedo o en seco.
3. La composición de pastilla oral de las reivindicaciones 1 o 2, en la que al menos un modificador de solución está seleccionado entre el grupo que consiste en un ácido orgánico o una de sus sales, policarbofilo o una de sus sales, goma de xantano y sus mezclas.
4. La composición de pastilla oral de las reivindicaciones 1 a 3, en la que al menos un modificador de solución está seleccionado entre el grupo que consiste en alginato de sodio, policarbofilo de calcio, goma de xantano y sus mezclas.
5. La composición de pastilla oral de las reivindicaciones 1 a 4, en la que al menos un modificador de solución es goma de xantano.
6. La composición de pastilla oral de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la carga es manitol.
7. La composición de pastilla oral de las reivindicaciones 1 a 6, en la que los agentes tampones alcalinos están seleccionados entre el grupo que consiste en carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, carbonato de potasio y bicarbonato de potasio, y sus mezclas.
8. La composición de pastilla oral de las reivindicaciones 1 a 7 que además comprende al menos un excipiente opcional seleccionado entre el grupo que consiste en agentes de enmascarado de sabor, agentes edulcorantes, aromatizantes, agentes quelantes, antioxidantes, sustancias de deslizamiento o colorantes.
9. La composición de pastilla oral de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el peso unitario de la pastilla oral es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg.
10. Una composición de pastilla que contiene nicotina con una observancia mejorada por parte del usuario preparada por medio del procedimiento de:
 - a) granular al menos un agente tampón alcalino, al menos un modificador de solución seleccionado entre el grupo que consiste en goma arábica, agar, ácido algínico o una de sus sales, carbómero, carboximetilcelulosa, carragenina, celulosa, quitosano, copovidona, ciclodextrinas, etilcelulosa, gelatina, goma guar, hidroxietil celulosa, hidroxietil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hipromelosa, inulina, metilcelulosa, pectina, policarbofilo o una de sus sales, polietilen glicol, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, pululano, almidón, tragacanto, trehalosa, goma de xantano y sus mezclas y al menos una carga en el interior de los gránulos;
 - b) mezclar dichos gránulos con polacrilix de nicotina y un agente tampón alcalino para formar una mezcla; y
 - c) comprimir directamente dicha mezcla en formas de dosificación de pastillas oral.
11. La composición de pastilla que contiene nicotina con una observancia mejorada por parte del usuario preparada por medio del procedimiento de la reivindicación 10, en el que el peso unitario de la forma de dosificación de pastilla oral es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, tal como de 250 mg.

Figura 1

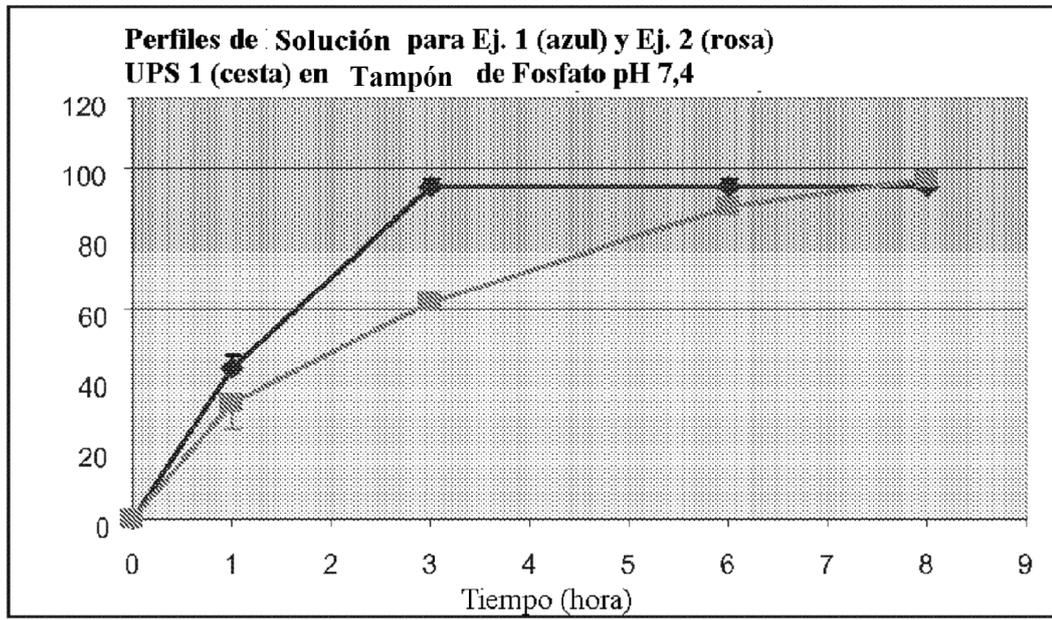


Figura 2

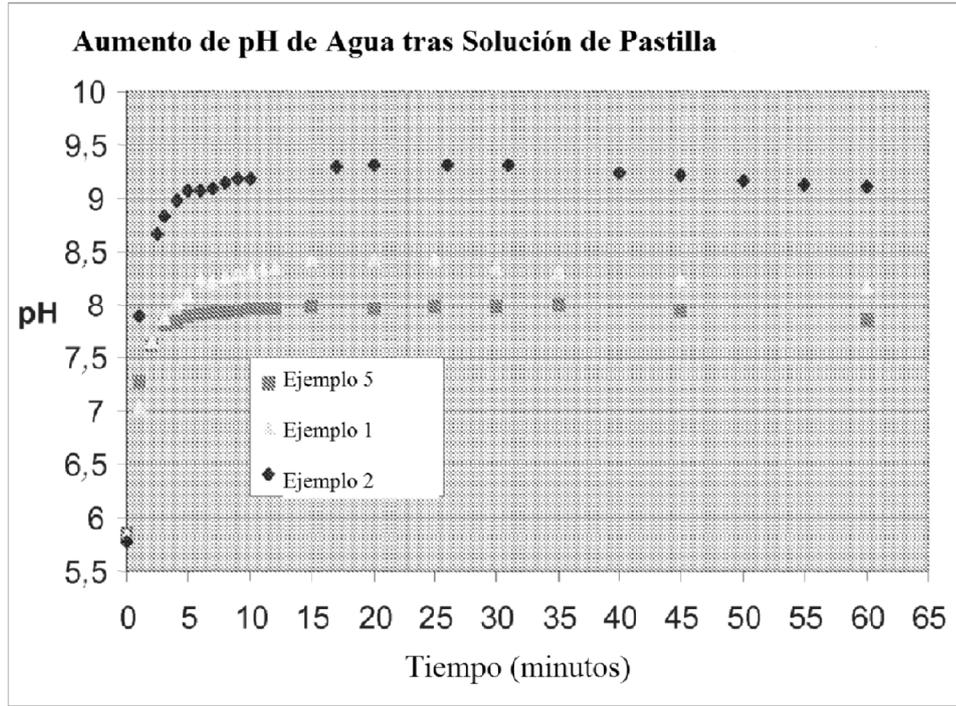


Figura 3

