

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 062**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2004 PCT/US2004/023719**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.02.2005 WO05009386**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2004 E 04778981 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 1648421**

54 Título: **Películas de disolución oral**

30 Prioridad:

24.07.2003 US 489855 P

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

12.02.2018

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)

251 Little Falls Drive

Wilmington, DE 19808, US

72 Inventor/es:

CHAN, SHING, YUE;

CHEN, LI-LAN;

CHETTY, DUSHENDRA, J. y

LIU, JOHN, JIANGNAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 654 062 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

Películas de disolución oral

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a preparaciones de películas orales, de disolución rápida, para la liberación de un agente activo en la cavidad oral. En una realización la invención se refiere a películas orales de disolución rápida que comprenden un aceite de nicotina que consiguen una buena absorción transbucal y proporcionan alivio para la ansiedad debida a la nicotina.

Antecedentes de la invención

10 Es de conocimiento general que el hábito de fumar productos de tabaco, tales como cigarrillos, cigarros y tabaco de pipa, presenta graves riesgos para salud del usuario y la de los fumadores pasivos. También se conoce que el uso de otras formas de tabaco, tales como el tabaco de mascar, puede resultar también en serios riesgos de salud para el usuario.

15 Aunque los efectos nocivos del hábito de fumar tabaco son bien conocidos, la mayoría de las personas con dependencia a la nicotina tienen grandes dificultades para superar la dependencia. La dificultad surge, en gran parte, debido a la naturaleza adictiva de la nicotina. La superación de la ansiedad debida a la nicotina es el reto fundamental para aquellas personas que tratan de superar la dependencia a la nicotina. Esta ansiedad puede surgir de diversas maneras. Por ejemplo, estudios han mostrado que después de un intento de dejar de fumar, los fumadores experimentan niveles moderados de ansiedad constante debida a la nicotina durante todo el día. Las personas que experimentan una ansiedad más intensa debida a la nicotina son más propensas a recaer y a volver a usar el tabaco. Además de la ansiedad constante, los fumadores experimentan también ansiedad episódica o aguda. Esta ansiedad aguda puede ser provocada por una diversidad de estímulos, tales como la exposición a desencadenantes relacionados con el tabaco, la visión de parafernalia relacionada con el tabaco u otras personas que fuman o la inhalación de humo como fumador pasivo. Dicha ansiedad episódica puede resultar también en una recaída si no se adoptan medidas adecuadas para hacer frente al problema.

25 En los últimos años, las terapias de reemplazo de nicotina (TRN) se han comercializado con éxito como medio para reducir o dejar de fumar, mascar y otros procedimientos de uso de tabaco. Las TRN son generalmente eficaces para reemplazar temporalmente parte de la nicotina que se pierde cuando un usuario deja de consumir tabaco. Dichas TRN comerciales incluyen chicles de nicotina (por ejemplo, NICORETTE®) y los sistemas de parche transdérmico de nicotina (por ejemplo, NICODERM®, NICOTROL®, PROSTEP® y HABITROL®). En general, los parches transdérmicos de nicotina son útiles para el mantenimiento de concentraciones de nivel en sangre relativamente constantes con el tiempo, proporcionando al usuario una infusión sustancialmente continua de nicotina, mientras se usa el parche. De manera similar, cuando se usa a intervalos regulares, el chicle de nicotina puede mantener las concentraciones de nicotina en sangre relativamente constantes en el tiempo. De esta manera, tanto el parche de nicotina como los chicles de nicotina pueden ser eficaces contra la ansiedad constante debida a la nicotina experimentada por una persona en el proceso de dejar el uso del tabaco. Sin embargo, aquellas personas más propensas a experimentar ansiedad intensa y aguda debida a la nicotina pueden desear un alivio más rápido o intermitente que el proporcionado típicamente por un parche transdérmico de nicotina.

40 En algunas circunstancias, el chicle de nicotina puede ser usado para aliviar la ansiedad aguda experimentada por la persona que está intentando dejar de fumar u otros usos del tabaco. Por ejemplo, una persona puede auto-administrarse una única pieza de chicle en respuesta a una ansiedad aguda debida a la nicotina. Típicamente, dicho uso del chicle de nicotina resulta en un aumento en los niveles de nicotina en sangre para contrarrestar la ansiedad debida a la nicotina, sin embargo, el chicle tiende a liberar la nicotina de manera algo lenta en la cavidad oral y puede no proporcionar un alivio tan rápidamente como desearía la persona. Además, este uso intermitente del chicle no sería tan eficaz contra la ansiedad más constante debida a la nicotina.

45 Las pastillas de nicotina también están disponibles comercialmente y pueden ser utilizadas de manera similar para proporcionar alivio para ansiedades agudas debidas a la nicotina. Las pastillas de nicotina disponibles en la actualidad incluyen, por ejemplo, las pastillas comerciales COMMIT®, STOPPERS®, NIQUITIN® y NICOTINELL®. Al igual que el chicle de nicotina, un usuario puede auto-administrarse la pastilla en respuesta a una ansiedad debida a la nicotina y la pastilla liberará lentamente la nicotina en la cavidad oral.

50 Sin embargo, una limitación de las formas tanto de chicle como de pastilla de los productos TRN es que cada una de las mismas tiene un tiempo medio de retención oral de aproximadamente 20 minutos para obtener el máximo beneficio. De esta manera, el alivio de la ansiedad puede no ser tan rápido como desearía la persona. Además, debido a este tiempo de retención oral requerido, los usuarios pueden administrar el chicle o las pastillas con menor frecuencia de lo que realmente es necesario o recomendable, resultando posiblemente en una ansiedad debida a la nicotina más frecuente. Por ejemplo, un individuo puede continuar masticando el chicle de nicotina mucho después de que la mayoría del activo de nicotina disponible se haya consumido y puede no darse cuenta de que el chicle se ha agotado y, entonces, puede surgir ansiedad debida a la nicotina.

De esta manera, aunque los medios TRN existentes pueden tener alguna utilidad en la ayuda para hacer frente a la ansiedad constante y aguda debida al tabaco, todavía existe una necesidad continua de proporcionar un alivio más rápido y más eficaz de la ansiedad, así como de proporcionar otras formas de productos más convenientes.

5 La nicotina se ha incorporado en películas solubles en agua que comprenden generalmente polímeros altamente hidrófilos para que se disuelvan en la cavidad oral y liberen la nicotina para su absorción bucal. Con el fin de conseguir una disolución rápida, los polímeros solubles en agua empleados típicamente en estas películas tienen altas tasas de hidratación y resultan en una película muy higroscópica. Debido a la naturaleza volátil de la nicotina, sin embargo, las películas de este tipo resultan generalmente en una estabilidad de la nicotina comprometida.

10 Varias patentes dentro de la misma familia de patentes han sido concedidas a Zerbe et al., relacionadas con las películas mucoadhesivas. La patente US 5.948.430, reexaminada como 90/005887, se refiere a una película monocapa formada a partir de una composición mucoadhesiva que comprende: al menos un polímero soluble en agua; un agente tensioactivo solo o en combinación con al menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en un polialcohol y un plastificante, o un polialcohol y un plastificante; al menos un ingrediente cosmético o farmacéutico y un agente aromatizante; siendo dicha película una que se ablanda rápidamente y se desintegra completamente en el entorno oral y que tiene un espesor de película seca que es adecuado para la aplicación en la boca sin causar una sensación desagradable en la boca. La patente US 6.709.671 se refiere a varias películas monocapa formadas a partir de una composición mucoadhesiva que comprende: al menos un polímero soluble en agua; un agente tensioactivo, un componente activo y componentes adicionales, tales como un polímero dispersable en agua. La patente US 6.177.096 se refiere a una composición que comprende al menos un polímero soluble en agua, al menos un polialcohol y al menos un agente activo, en el que la composición tiene propiedades mucoadhesivas. La patente US 6.284.264 se refiere a procedimientos para la liberación de un agente activo en la cavidad oral mediante la aplicación de una película mucoadhesiva que comprende el activo en la cavidad oral de una persona, permitiendo que la película mucoadhesiva se disuelva dentro de la cavidad oral y liberando el activo en la cavidad oral, más específicamente, liberando el agente activo al paciente a través de la membrana mucosa. La patente US 6, 592,887 se refiere al mismo procedimiento para la liberación de un agente activo en la cavidad oral pero, específicamente, requiere que el agente activo sea nicotina. Las divulgaciones de cada una de estas patentes contienen ejemplos de una película seca en la que el salicilato de nicotina es el ingrediente farmacéutico usado, y en la que la composición comprende también hidroxipropilmetil celulosa, polivinilpirrolidona, un agente saborizante y un colorante.

30 La solicitud de patente europea EP1 008 343 A1 de Kyukyu Pharmaceutical Co., se refiere a una preparación de película que comprende principalmente un fármaco, un polímero comestible y un sacárido, que es soluble rápidamente en la cavidad oral.

35 La solicitud PCT WO 00/42992 se refiere a una unidad de dosificación que comprende una película formadora de capa de superficie mucosal, hidrocoloide, soluble en agua, en la que la película incluye una dosis eficaz de un agente activo. La película puede ser un polímero de hidroxipropilmetil celulosa y el agente activo puede ser nicotina. La película, en contacto con la superficie mucosal húmeda de la boca, se convierte en un revestimiento que se adhiere a la superficie mucosal y, a continuación, se desintegra y se disuelve para liberar el agente activo.

40 La solicitud PCT WO 02/43657 divulga composiciones de películas comestibles libres de pululano que comprenden cantidades eficaces de al menos un agente formador de película, al menos un agente de relleno de volumen y al menos un agente plastificante.

La solicitud PCT WO 01/70194 de Warner Lambert Company se refiere, en general, a películas consumibles adaptadas para adherirse a y disolverse en la boca de un consumidor, en la que la película comprende al menos un polímero soluble en agua, al menos un agente activo y al menos un agente de enmascaramiento del sabor.

45 El documento US Solicitud US 2003/0068376 divulga una forma de dosificación de nicotina que comprende una película mucoadhesiva, que está hecha de un hidrocoloide no microbiano y una dosis eficaz de nicotina.

50 Según el conocimiento de los inventores de la presente invención, las películas de disolución oral que contienen nicotina, descritas anteriormente, no abordan la dificultad asociada con el impulso de una absorción transbucal eficaz de nicotina y el mantenimiento de la estabilidad de nicotina. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de una película oral de disolución rápida que suministre efectivamente un principio activo de nicotina a un usuario en una cantidad suficiente para reducir o eliminar la ansiedad constante o aguda debida a la nicotina asociada con el abandono del uso del tabaco.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición de película de disolución oral que comprende:

- 55 a) un polímero entérico pre-naturalizado que es un copolímero de poli(acrilato de etilo-ácido metacrílico);
b) al menos un agente neutralizante alcalino; y
c) al menos un principio activo de nicotina que es un aceite de nicotina.

Se cree que el agente activo formará un complejo insoluble en agua con el polímero entérico y que la película hidrófoba resultante no absorberá agua, mejorando de esta manera la vida útil y la estabilidad del activo. Tras la aplicación a la cavidad oral, el agente neutralizante alcalino se disolverá para aumentar el nivel de pH en la boca. A medida que aumenta el pH, el polímero entérico se disolverá y liberará la nicotina en la cavidad oral para una absorción transbucal. El aumento en el pH de la cavidad oral servirá también para mejorar la absorción transbucal de la nicotina. De manera alternativa, un agente tampón alcalino adicional puede ser proporcionado dentro de la composición de película de la presente invención para mejorar la absorción transbucal de la nicotina.

El polímero entérico usado en las composiciones de película es pre-neutralizado durante la preparación de las composiciones de película. La formulación final contiene al menos un agente tampón alcalino adicional para ayudar a impulsar la absorción de nicotina. El agente neutralizante alcalino y/o los agentes tampón alcalinos adicionales empleados en la presente invención pueden estar presentes en dos componentes separados dentro de la formulación de película con el fin de evitar que el activo de nicotina sea reactivo de manera adversa con el agente tampón alcalino antes de la administración.

Las composiciones de película de la presente invención pueden comprender además plastificantes, agentes activos adicionales, saborizantes, edulcorantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes de impacto sensorial, cargas solubles en agua, modificadores de superficie y de liberación, colorantes, agentes quelantes, poliglicoles, espesantes y similares.

En una realización, la película comprende un primer componente que comprende un principio activo de nicotina que es un aceite de nicotina, un polímero entérico pre-neutralizado y un plastificante y un segundo componente que comprende un agente tampón y una carga soluble en agua.

La presente invención se refiere también a composiciones de película de disolución oral que proporcionan una liberación rápida y sostenida de un agente activo. En una realización, en la que la composición comprende un primer componente que comprende un polímero entérico pre-neutralizado, un principio activo de nicotina que es un aceite de nicotina y al menos un agente neutralizante alcalino que puede mantenerse por separado; y un segundo componente que comprende un agente activo y un polímero bioadhesivo en el que el segundo componente proporciona una liberación sostenida de la nicotina a un individuo. En una realización, el polímero bioadhesivo es un polímero capaz de formar un enlace de hidrógeno con la nicotina.

Estas composiciones de película de disolución oral son útiles como terapia de reemplazo de nicotina (TRN) independientes o para mejorar el cumplimiento con una terapia de reemplazo de nicotina alternativa. Dichas composiciones de película de disolución oral pueden ser usadas para proporcionar un alivio rápido, sostenido de la ansiedad debida a la nicotina a una persona que lo necesita.

Descripción detallada de la invención

A menos que se especifique lo contrario, todas las partes y porcentajes indicados en la presente memoria son porcentajes en peso basados en el peso total de la película de disolución oral relevante descrita.

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

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

La presente divulgación se refiere a preparaciones de película oral de disolución rápida para la liberación de un principio activo. En una realización la divulgación se refiere a películas orales de disolución rápida que comprenden un principio activo de nicotina que consiguen una buena absorción transbucal y proporcionan un alivio de la ansiedad debida a la nicotina a una persona que lo necesita.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "activo de nicotina" se refiere a uno o más compuestos seleccionados de entre: nicotina; derivados de nicotina, tales como sales de nicotina y complejos de nicotina; extracto u hoja de tabaco; cualquier compuesto o composición que produce un efecto fisiológico similar a la nicotina, tal como lobelina; y sus mezclas. Una diversidad de activos de nicotina son bien conocidos en la técnica y están disponibles comercialmente. Los activos de nicotina para su uso en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, monohidrato de nicotina, bitartrato de nicotina, clorhidrato de nicotina, diclorhidrato de nicotina, sulfato de nicotina, monohidrato de cloruro de zinc de nicotina, salicilato de nicotina, aceite de nicotina, nicotina complejada con ciclodextrina, resinas poliméricas, tales como nicotina polacrilix, y sus mezclas. El activo de nicotina puede ser usado 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.

Las películas de disolución oral de la presente invención comprenden uno o más activos de nicotina, incluyendo al menos un principio activo de nicotina, que es aceite de nicotina, en una cantidad suficiente para reducir la ansiedad debida a la nicotina. En ciertas realizaciones, la cantidad de activo de nicotina es eficaz para reducir la ansiedad debida a la nicotina bien rápidamente (por ejemplo, en un tiempo de aproximadamente 10 minutos, en una

realización en un tiempo de aproximadamente 5 minutos), durante un periodo sostenido (por ejemplo hasta 5 horas, alternativamente hasta 2 horas, o alternativamente hasta aproximadamente 1 hora) o ambos.

La expresión "polímeros entéricos", tal como se usa en la presente memoria, pretende describir aquellos polímeros ionizables que tienen una solubilidad sensible al pH, tales como ésteres de ftalato y acrílicos. Generalmente, estos polímeros tienen grupos carboxilo ionizables que pasan no ionizados en el estómago ácido, pero se ionizan en el entorno de mayor pH del intestino y, por lo tanto, se convierten en solubles. En la presente invención, los agentes tampón alcalinos presentes en las composiciones de película, una vez administrados a la cavidad oral de una persona y en contacto con la saliva, causan que el pH se eleve en la cavidad oral. Como resultado, estos polímeros entéricos por lo tanto se ionizan en la cavidad oral y la composición de película se desintegra rápidamente. En la presente invención, el aceite de nicotina forma un complejo insoluble en agua con el polímero entérico. Después de la administración en la cavidad oral, el tampón alcalino altera el pH de la cavidad oral, disolviendo de esta manera el polímero entérico y liberando rápidamente la nicotina en la cavidad oral para su absorción transbucal. En la presente invención, el polímero entérico es pre-neutralizado durante el procesamiento de la composición de película. De esta manera, tras la aplicación a la cavidad oral, la película se disolverá en la saliva. El polímero entérico para su uso en la presente invención es copolímero de poli (acrilato de etilo - ácido metacrílico).

Las películas de la presente invención incorporan un agente neutralizante alcalino, o agente tampón. El agente o los agentes tampón cumplen un doble propósito en las películas de la presente invención. El agente tampón debería estar presente en cantidad suficiente para neutralizar el polímero entérico presente en la composición de película y también para mejorar la absorción transbucal del activo de nicotina elevando el pH de la saliva de la boca a los niveles de alcalinidad. En una realización, la neutralización del polímero entérico se produce en la cavidad oral. La composición de película comprende un polímero entérico, un agente neutralizante alcalino, al menos un principio activo de nicotina que es aceite de nicotina y, opcionalmente, un componente tampón alcalino adicional. El agente neutralizante alcalino puede ser el mismo o diferente que el agente tampón alcalino. Cuando está presente, el agente neutralizante alcalino, el agente tampón alcalino, el activo de nicotina, o cualquier combinación de los mismos, pueden mantenerse por separado antes de la administración.

El polímero entérico es pre-neutralizado antes de formar las composiciones de película. Se incorpora un agente tampón alcalino adicional en la película para mejorar la absorción transbucal de nicotina. El agente o agentes tampón deberían mantenerse separados del activo de nicotina antes de la administración. Para impulsar la absorción de nicotina, los materiales tampón adecuados para su uso incluyen bases orgánicas e inorgánicas que tienen la capacidad de proporcionar un pH de la saliva de la boca de más de 7 a aproximadamente 12, en una realización, de más de 7 a aproximadamente 11, en otra realización, de más de 7,5 a aproximadamente 10 y, en otra realización, de más de 7,5 a aproximadamente 9.

Los ejemplos de tampones adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio, y sus combinaciones.

Cuando al menos uno o una parte de uno de los agentes neutralizantes o tampón se mantiene separado del activo de nicotina, esto puede conseguirse mediante cualquier medio conocido en la técnica, tal como encapsulación independiente de uno o ambos componentes antes de la formulación, la separación de los componentes en capas distintas como en una estructura laminada, o en la impresión por chorro de un componente sobre una película que contiene el otro componente, etc.

En otra realización, la composición de película de la presente invención proporciona alivio rápido y sostenido de la ansiedad debida a la nicotina, proporcionando un componente de liberación rápida de nicotina y un componente de liberación sostenida de nicotina. El componente de activo de nicotina de liberación rápida comprende: un polímero entérico pre-neutralizado; un primer activo de nicotina, que es un aceite de nicotina; y al menos un agente neutralizante alcalino. El agente neutralizante alcalino y el activo de nicotina pueden ser separados mediante cualquier medio conocido en la técnica para evitar la interacción antes de la administración. El componente de liberación sostenida comprende un segundo activo de nicotina y un material bioadhesivo que es capaz de formar un enlace de hidrógeno con dicho segundo activo de nicotina. El componente de liberación rápida y los componentes de liberación sostenida pueden prepararse por separado y, a continuación, combinarse mediante cualquier medio conocido en la técnica y pueden ser procesados en una forma de película de disolución oral. De manera alternativa, los componentes pueden ser mantenidos por separado hasta que son administrados a la persona, tal como en capas separadas de una película de múltiples capas, o a mediante la encapsulación de uno o ambos componentes.

Después de la administración de la película, el componente de liberación rápida se disuelve en la cavidad oral, liberando nicotina. Dentro del componente de liberación sostenida, se cree que el activo de nicotina y el material bioadhesivo forman un complejo bioadhesivo-nicotina que posteriormente se adhiere a la mucosa oral. El complejo bioadhesivo-nicotina permanece adherido a los tejidos de la mucosa de la boca y libera gradualmente nicotina en la cavidad oral, permitiendo la absorción bucal de nicotina con el tiempo. El complejo bioadhesivo-nicotina puede permanecer adherido a la mucosa oral durante hasta 5 horas, en una realización durante hasta 2 horas, en otra

realización durante hasta aproximadamente 1 hora.

Los materiales bioadhesivos adecuados para su uso en la presente invención incluyen cualquier material bioadhesivo capaz de formar un enlace de hidrógeno con un principio activo de nicotina. Por ejemplo, los polímeros bioadhesivos que contienen grupos funcionales de enlace de hidrógeno, tales como alcoholes, aldehídos, cetonas y amidas, pueden formar enlaces de hidrógeno con un principio activo de nicotina. Los materiales bioadhesivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, óxido de polietileno, quitosán, carbómeros tales como Carbopol 934, el polímero en bloque no iónico Pluronic F127, dextranos, policarbofilo, alginato de sodio y copolímeros de ácido maleico (MA) y un alquil vinil éter (AVE), tal como los polímeros de tipo Gantrez comercializados por ISP Corporation, en particular, Gantrez S-97. En una realización, el polímero bioadhesivo es policarbofilo. En otra realización, el polímero bioadhesivo es un polímero de tipo Gantrez. Los polímeros bioadhesivos pueden estar presentes desde aproximadamente el 1% a aproximadamente el 85% del peso total de la película. En una realización, el polímero bioadhesivo está presente de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10% del peso total de la película.

Cuando se contempla una película de liberación rápida y sostenida, el componente de liberación rápida comprende: un polímero entérico pre-neutralizado, al menos un agente neutralizante alcalino y al menos un principio activo de nicotina, que es aceite de nicotina. Generalmente, los materiales poliméricos entéricos pre-naturalizados están presentes en el componente de liberación rápida en cantidades que varían entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 99%, en una realización entre aproximadamente el 30% y aproximadamente el 80%, en otra realización entre aproximadamente el 45% y aproximadamente el 70%.

Se ha mostrado que la satisfacción derivada de fumar y otras formas de uso del tabaco depende no solo de los efectos farmacológicos de la nicotina, sino también de la estimulación sensorial que acompaña a dicho uso. Por ejemplo, la sensación conocida como "rascadura traqueal" es un estímulo sensorial particularmente notable y frecuente que se produce al fumar tabaco. Los agentes de impacto sensorial que proporcionan estímulos sensoriales similares a los experimentados con el uso del tabaco, o que proporcionan estímulos de "distracción" alternativos, tales como una fuerte explosión de sabor, a la persona, pueden ser útiles para proporcionar alivio para la ansiedad debida a la nicotina. De esta manera, las películas de disolución oral de la presente invención pueden comprender al menos un agente de impacto sensorial que puede ser cualquier componente de liberación rápida no farmacológico para proporcionar una señal sensorial eficaz para proporcionar alivio para la ansiedad debida a la nicotina. Las señales sensoriales afectadas pueden incluir gusto, tacto u olor. Los agentes de impacto sensorial adecuados incluyen, pero no se limitan a; sabores de impacto, tales como capsaicina, mostaza, rábano picante, jengibre, wasabi, humo y negro pimienta; irritantes leves, tales como humo desnicotinizado, ácido cítrico, ácido ascórbico; y sus mezclas. Dichos agentes de impacto sensorial pueden ser añadidos a las películas de la presente invención en una cantidad adecuada para proporcionar un alivio rápido para la ansiedad de una persona. Si está presente en una cantidad suficiente, el agente de impacto sensorial puede proporcionar una "distracción" suficiente a la persona de manera que no es necesario proporcionar un componente de liberación rápida de nicotina adicional para conseguir el alivio de la ansiedad debida a la nicotina.

Las composiciones de película de la presente invención pueden incluir opcionalmente al menos un plastificante. Los plastificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, benzoato de bencilo, clorobutanol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, glicerol, polietilenglicol, sorbitol, triacetina y citrato de trietilo. En una realización, el plastificante es citrato de trietilo.

Las películas de disolución oral de la presente invención pueden contener uno o más ingredientes opcionales adicionales, incluyendo: modificadores del sabor, tales como aromatizantes, edulcorantes y agentes de enmascaramiento del sabor; colorantes; poliglicoles, tales como polietilenglicol, propilenglicol y glicerol; agentes quelantes para prevenir la oxidación, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); cargas tales como sorbitol, manitol, sucralosa, lactosa, sacarosa, xilitol, sílice, dextratos, glucosa, fructosa, azúcares y trehalosa, y emulsionantes tales como modificadores de superficie y de liberación que incluyen, pero no se limitan a, aceites de ricino, alcohol cetílico y aceites vegetales hidrogenados.

Los edulcorantes de alta intensidad son adecuados para su uso en la presente memoria e incluyen, pero no se limitan a, sales solubles de sacarina (por ejemplo, sales de sodio y de calcio); la forma de ácido libre de sacarina; sales de ciclamato; aspartamo; y sales de potasio, de calcio, de sodio, de amonio y de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido.

Los colorantes adecuados incluyen pigmentos, tintes, lacas o los colores naturales de los alimentos que son adecuados para aplicaciones de alimentos y fármacos, por ejemplo, colorantes y lacas FD&C.

Opcionalmente, pueden incluirse otros agentes cosméticos o farmacéuticamente activos en las películas de la presente invención. Los ejemplos de otros agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, materiales de blanqueamiento dental, refrescantes bucales, compuestos anti-cavidad, compuestos anti-cálculos, antioxidantes, agentes antiinflamatorios, analgésicos, antihistamínicos, anestésicos locales, compuestos antibacterianos, desinfectantes, vasoconstrictores, hemostáticos, agentes quimioterapéuticos, antibióticos, agentes desensibilizantes dentales, antifúngicos, vasodilatadores, antihipertensivos, antieméticos, antimigrañas, antiarítmicos, antiasmáticos,

antidepresivos, vacunas, péptidos o profármacos, hormonas, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2. Además, las vitaminas y otros suplementos dietéticos y nutricionales, tales como vitaminas C y E, son adecuados para su uso en las composiciones de película descritas en la presente invención.

5 Las películas de disolución oral de la presente invención son útiles como un sustituto del tabaco. Las composiciones de película son útiles como un medio para reducir o detener el uso del tabaco, incluyendo el consumo de tabaco (cigarrillos, puros, tabaco de pipa) y el mascado de tabaco. Las películas pueden ser usadas como un sustituto total o parcial del tabaco, y pueden ser usadas simultáneamente con el tabaco en cualquier programa de reducción de tabaco planificado. De esta manera, la presente invención se refiere también a procedimientos de reducción del uso de tabaco, que comprenden la administración oral de una o más de las películas de disolución oral de la presente
10 invención a una persona que necesita dicha reducción. La presente invención se refiere también a procedimientos para proporcionar un alivio rápido y/o sostenido de la ansiedad debida a la nicotina mediante la administración a un individuo que lo necesita de una o más películas de disolución oral de la presente invención.

En general, las películas se administran según sea necesario para prevenir o reducir la ansiedad debida a la nicotina, dentro de los límites recomendados o permitidos. Las películas de disolución oral se administran típicamente de manera que el activo de nicotina se suministra principalmente de manera transbucal en la boca. Los regímenes útiles pueden incluir aquellos que proporcionan un nivel de nicotina en plasma sanguíneo sostenido de aproximadamente 6 ng/ml a aproximadamente 35 ng/ml. El usuario puede percibir un alivio rápido cuando, por ejemplo, la composición está configurada para proporcionar una concentración en plasma de al menos aproximadamente 6 ng/ml, especialmente al menos aproximadamente 12 ng/ml, dentro de aproximadamente 10
20 minutos del inicio de las administraciones, especialmente dentro de aproximadamente los 5 minutos posteriores a la administración.

En una realización, con el fin de conseguir el alivio de la ansiedad, la persona consumirá una unidad de dosificación de la película de disolución oral, según sea necesario para proporcionar alivio de o para prevenir una ansiedad debida a la nicotina. Las películas de la presente invención son eficaces como un régimen de TRN independiente cuando se toman frecuentemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 veces por hora.
25

Ejemplos

Sin una elaboración adicional, se cree que una persona con conocimientos en la materia, usando la descripción anterior, puede utilizar la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los siguientes ejemplos deben interpretarse como meramente ilustrativos y no como una limitación del ámbito de la presente invención.

30 Ejemplo 1

A continuación, se presentan ejemplos ilustrativos de las formulaciones de película de disolución de la presente invención:

Se produce una película de una única capa mediante el procedimiento siguiente:

- Preparación de la solución

35 (a) Pesar todos los excipientes excepto Eudragit L100-55 y el aceite de nicotina y añadir a una solución de hidroalcohol/agua (etanol/agua 60/40).

(b) Usando un mezclador de alta velocidad, disolver todos los sólidos en la solución de hidroalcohol/agua.

(c) Aumentar la velocidad de mezclado y añadir gradualmente Eudragit L100-55 en polvo a la mezcla de hidroalcohol.

40 (d) Continuar mezclando hasta que el procedimiento de neutralización está completado y no se detecta más efervescencia.

(e) Reducir la velocidad de mezclado y añadir aceite de nicotina a la solución de hidroalcohol Eudragit.

(f) Tapar los frascos y colocarlos en el mezclador de rodillos durante al menos dos horas para un mezclado y desgasificado adicional

- 45 • Proceso de moldeo

(a) Moldear la solución a aproximadamente 0,254 mm (10 milésimas de pulgada) a aproximadamente 0,508 mm (20 milésimas de pulgada) de espesor en húmedo sobre un revestimiento de moldeo de polietileno y secarla a aproximadamente 60 grados durante aproximadamente 10 minutos.

50 (b) Se obtiene un espesor de película seca de aproximadamente 0,051 mm (2 milésimas de pulgada) a aproximadamente 0,102 mm (4 milésimas de pulgada) de espesor y la película puede ser troquelada en dosis unitarias de aproximadamente 2 mg de nicotina.

Ejemplo 1. Una película que contiene una monocapa de nicotina.

Ingrediente	% en seco	Peso (mg)
Aceite de nicotina	3,33	2,01
Eudragit L100-55	52,25	31,38
Citrato de trietilo	26,62	15,96
Intensates hierbabuena fresca	11,15	6,65
Sucralosa	2,16	1,33
Bicarbonato de Sodio	4,49	2,66
EDTA disódico	0,02	0,01
Total	100	60,0

Ejemplo 2. Una película que contiene una monocapa de nicotina.

Ingrediente	% en seco	Peso (mg)
Aceite de nicotina	3,37	2
Eudragit L100-55	50,08	29,7
Citrato de trietilo	25,30	15,0
Intensates hierbabuena fresca	10,62	6,3
Sucralosa	2,02	1,2
Bicarbonato de Sodio	8,60	5,1
Total	100	59,3

5

Para producir una película de dos capas, el polímero entérico (Eudragit L100-55), plastificante (citrato de trietilo), edulcorante (Magasweet), agente de enmascaramiento del sabor (intensates), agente quelante (EDTA), agente neutralizante (bicarbonato de sodio) y el ingrediente activo (aceite de nicotina) se disuelven en hidroalcohol 60/40 (etanol/agua) con el pH mayor de 4, pero menor de 7, tal como se describe a continuación.

- 10 • Capa de polímero entérico:
- (a) Pesarse todos los excipientes excepto Eudragit L100-55 y el aceite de nicotina y añadir a una solución de hidroalcohol/agua (etanol/agua 60/40).
- (b) Usando un mezclador de alta velocidad, disolver todos los sólidos en la solución de hidroalcohol/agua.
- 15 (c) Aumentar la velocidad de mezclado y añadir gradualmente Eudragit L100-55 en polvo a la mezcla de hidroalcohol.
- (d) Continuar mezclando hasta que el procedimiento de neutralización está completado y no se detecta más efervescencia.
- (e) Reducir la velocidad de mezclado y añadir aceite de nicotina a la solución de hidroalcohol Eudragit.
- 20 (f) Tapar los frascos y colocarlos en el mezclador de rodillos durante al menos dos horas para un mezclado y una desgasificación adicional.

La segunda solución, es decir, la solución tampón, comprende el agente alcalinizante pero no polímeros formadores de película. La solución tampón contiene agente alcalinizante (fosfato disódico), carga soluble en agua (lactosa), agente edulcorante (Megasweet), poliglicol (glicerina), agente saborizante (mentol), agente espesante (sílice) y un agente emulsionante no iónico (polisorbato 80) en agua. La capa tampón se prepara como se indica a continuación:

- 25 • Capa tampón:
- (a) Pesarse todos los excipientes excepto la sílice y añadir al el agua.
- (a) Usar un homogeneizador de alta velocidad para homogeneizar la mezcla.
- (b) Transferir la mezcla a un recipiente mezclador de vacío.
- (c) Añadir la sílice a la mezcla y mezclar la sílice en vacío hasta la dispersión.
- 30 (d) Transferir la dispersión a un frasco tapado y colocarlo en el mezclador de rodillos hasta su uso.

Posteriormente, la solución de polímero es moldeada sobre un revestimiento de moldeo de polietileno con un espesor húmedo de aproximadamente 0,051 mm (2 milésimas de pulgada) a aproximadamente 0,102 mm (4 milésimas de pulgada), y se seca en un horno. Se obtiene una película clara y brillante después del secado.

ES 2 654 062 T3

Posteriormente, la capa tampón se moldea sobre la parte superior de la capa de polímero y, posteriormente, se seca en un horno. La película debería equilibrarse a condiciones ambientales durante un día o dos y, a continuación, puede ser troquelada en dosis unitarias de aproximadamente 2 mg de nicotina.

Ejemplo 3A - 3H representan películas de dos capas:

Ingrediente	Ej. 3A	Ej. 3B	Ej. 3C	Ej. 3D
	Húmedo (mg)	Húmedo (mg)	Húmedo (mg)	Húmedo (mg)
Capa 1				
Aceite de nicotina	2,0	2,0	2,0	2,0
Eudragit L100-55	35,5	34,1	32,7	19,7
Eudragit NE 80	0	0	0	8,6
Polisorbato 80	0	0	0	11,1
Citrato de trietilo	10,9	17,1	22,7	0
Intensates hierbabuena fresca	6,8	6,6	6,3	4,3
Megasweet L100	4,1	3,9	3,8	2,6
Bicarbonato de Sodio	0,7	1,3	2,5	1,7
Capa 2				
Lactosa	86,9	83,3	79,7	94,2
Sorbitol	7,6	7,2	6,9	8,2
Fosfato disódico	9,4	9,1	8,7	10,2
Megasweet 100	3,8	3,6	3,5	4,1
Sílice	2,8	2,7	2,6	3,1
Intensates hierbabuena fresca	9,4	9,1	8,7	10,2
Peso total	180,0	180,0	180,0	180,0

Ingrediente	Ej. 3E	Ej. 3F	Ej. 3G	Ej. 3H
	Seco (%)	Seco (%)	Seco (%)	Seco (%)
Capa 1				
Aceite de nicotina	13,8	13,5	13,5	13,8
Eudragit L100-55	42,2	40,4	40,4	42,2
EDTA sódico	0,2	0,2	0,2	0,2
Bicarbonato de sodio	6,5	5,8	5,8	6,5
Citrato de trietilo	24,3	26,9	26,9	24,3
Intensates hierbabuena fresca	8,1	9,0	9,0	8,1
Megasweet 100	4,9	4,5	4,5	4,9
Total	100	100	100	100
Capa 2				
Lactosa	68,6	68,6	52,8	52,8
Polisorbato 80	0,7	0,7	0,7	0,7
Fosfato disódico	7,1	7,1	7,3	7,3
Megasweet 100	2,9	2,9	2,9	2,9
Metanol	7,1	7,1	7,3	7,3
Sílice	2,2	2,2	2,6	2,6
Sorbitol	0	0	26,4	26,4
Glicerina	11,4	11,4	0	0
Total	100	100	100	100

REIVINDICACIONES

1. Una composición de película de disolución oral que comprende:
 - a.) un polímero entérico pre-neutralizado que es un copolímero de poli (acrilato de etilo - ácido metacrílico);
 - b.) al menos un agente neutralizante alcalino; y
 - c.) al menos un agente activo que es un aceite de nicotina.
2. La composición de película de la reivindicación 1, en la que dicho agente neutralizante alcalino se selecciona de entre el grupo que consiste en carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio tribásico, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidróxido de sodio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio y sus mezclas.
3. La composición de película de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicho agente neutralizante alcalino y dicho activo de nicotina son mantenidos por separado dentro de la película antes de la administración oral.
4. La composición de película de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la película es una película de disolución oral de múltiples componentes que comprende:
 - (a) un primer componente, que comprende un agente neutralizante alcalino y una carga soluble en agua; y
 - (b) un segundo componente, que comprende un activo de nicotina que es un aceite de nicotina, un polímero entérico pre-neutralizado que es un copolímero de poli(acrilato de etilo - ácido metacrílico) y un plastificante.
5. Un procedimiento de fabricación de una composición de película de disolución oral que comprende las etapas de:
 - (a) neutralizar un polímero entérico que es un copolímero de poli (acrilato de etilo - ácido metacrílico) mezclando con un agente neutralizante alcalino en presencia de un disolvente para obtener una mezcla polimérica;
 - (b) añadir además un activo de nicotina, que es un aceite de nicotina, a la mezcla polimérica;
 - (c) moldear la mezcla polimérica sobre una superficie adecuada; y
 - (d) secar dicha mezcla polimérica para dar una película polimérica.
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además las etapas siguientes:
 - (e) disolver un agente tamponante alcalino y una carga soluble en agua, en agua, para obtener una mezcla tampón
 - (f) moldear la mezcla tampón sobre la película polimérica dando una película polimérica revestida; y
 - (g) secar dicha película polimérica revestida.