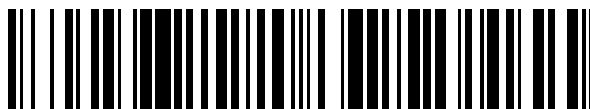


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 634**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

A61K 47/61 (2007.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2004 PCT/SE2004/000091**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.08.2004 WO04064811**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2004 E 04704787 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 1617823**

54 Título: **Una bolsa que comprende una composición de nicotina para administración transmucosal**

30 Prioridad:

24.01.2003 SE 0300187

24.03.2003 US 456474 P

07.11.2003 SE 0302947

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2019

73 Titular/es:

NICACHET AB (100.0%)

Magle Stora Kyrkogata 6

223 50 Lund, SE

72 Inventor/es:

JONSSON, INGEMAR;

LIDGARD, HANS, HENRIK y

PLYM FORSHELL, GUSTAF

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 718 634 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

Una bolsa que comprende una composición de nicotina para administración transmucosal

- 5 La invención se refiere a una bolsa que contiene un material compuesto para administración transmucosal. Más precisamente, la invención se refiere a una bolsa que contiene un material compuesto para una administración transmucosal altamente eficaz en la boca de sustancia(s) biológicamente activa(s), así como una envoltura para la bolsa.
- 10 En los últimos años se han estudiado más y más ampliamente sistemas de administración transmucosal para sustancias biológicamente activas. Se cree que estos sistemas tienen ventajas que no se encuentran en los sistemas de administración oral, transdérmica o incluso intravenosa para tales sustancias. Los agentes activos, que requieren administración intravenosa incómoda debido a la deficiente biodisponibilidad oral, son candidatos particulares para la administración a través de los tejidos mucosos orales.
- 15 La región bucal de la boca en la región interior de la mejilla y la encía superior proporciona una barrera para la administración que es más permeable que la piel en sí misma y tiende a ser menos variable entre individuos. Las membranas de la boca son finas y permeables. La mucosa bucal es menos sensible a la irritación que la mucosa nasal, lo que hace que la administración bucal sea más aceptable para el paciente. Esto es especialmente evidente cuando el paciente tiene una infección por virus que a menudo (si está seguida por hinchazón y grandes secreciones de la mucosa nasal) pueda efectuar la administración transmucosal nasal con la incertidumbre asociada de la dosis administrada. Esto hace particularmente atractiva la administración transmucosal bucal.
- 20 Otra ventaja para usar esta vía es evitar el metabolismo de primer paso de la sustancia en el hígado. Además, se evitan las condiciones altamente ácidas del estómago y los efectos de las proteasas y sus cimógenos. Estos últimos actúan en los intestinos y son bien conocidos por desactivar y degradar diferentes sustancias biológicamente activas.
- 25 La principal ventaja de la administración transmucosal, sin embargo, es que las sustancias biológicamente activas pueden absorberse directamente en el torrente sanguíneo, lo que permite la captación rápida de la sustancia en el cuerpo. Además, mediante la administración transmucosal al torrente sanguíneo no se pierde ningún principio activo debido al metabolismo hepático de primer paso. Por tanto, el sistema de administración transmucosal proporciona un paso rápido a través de las membranas mucosas de la boca para una absorción más rápida.
- 30 La mucosa bucal tiene una gran área de músculo liso y mucosa relativamente inmóvil. Esto la hace una región deseable para los sistemas de administración transmucosal. Por consiguiente, la mucosa bucal se considera más adecuada para aplicaciones de administración sostenida, así como para la administración de moléculas menos permeables.
- 35 Sin embargo, una liberación rápida de una sustancia biológicamente activa es muchas veces más deseable inmediatamente después de su administración. Por ejemplo, una liberación rápida del principio activo es de crucial importancia particularmente con analgésicos para alcanzar una rápida aparición de la acción que alivia el dolor. Asimismo, la gente con trastornos del sueño y los que padecen de náuseas necesitan una rápida aparición de la acción cuando se administra una sustancia biológicamente activa. Otra sustancia biológicamente activa es la nicotina, cuyo efecto la gente prefiere que sea instantáneo cuando se toma.
- 40 Una alternativa usada con frecuencia para el tabaco para fumar, especialmente en los países escandinavos y en los EE.UU., ha sido el hábito de usar tabaco en polvo fabricado a partir de tabaco y alternativamente y específicamente en los EE.UU., tabaco de mascar. El tabaco de mascar consiste en la hoja de tabaco con el tallo eliminado. Se produce en forma de largas hebras de tabaco. El tabaco de mascar también está disponible en pequeñas bolsas que pueden colocarse entre la mejilla y la encía. Por otro lado, el tabaco en polvo consiste en la hoja de tabaco completa, que se seca y granula o se corta finamente. Se añaden diversos edulcorantes y aromatizantes a estos productos de tabaco sin humo.
- 45 Aunque algunas personas prefieren esnifar el tabaco en polvo, muchos consumidores toman una pizca de tabaco en polvo (2-3 ml) de una lata con polvo húmedo y la colocan entre el labio o la mejilla y la encía y lo aspiran. El tabaco en polvo húmedo también se produce como bolsas envasadas en porciones que se colocan de manera similar. Mientras se disfruta de la textura del tabaco de grano fino, la nicotina se lixivia del tabaco y se administra a la mucosa del usuario.
- 50 El tabaco en polvo envasado en porciones se considera menos dañino para la mucosa bucal que el tabaco en polvo suelto. Sin embargo, los individuos que consumen grandes cantidades de tabaco en polvo presentan irritación de la mucosa sobreexpuesta y se han notificado signos de periodontitis.
- 55 Además, la tradición sueca de tomar tabaco en polvo húmedo resulta en que muchas personas experimentan como un fuerte olor desagradable, al que muchas personas parecen ser sensibles. Además, una pizca o una porción de
- 60

tabaco en polvo dan como resultado un aspecto facial abultado que puede parecer maleducado. Además, el tabaco en polvo tiene una tendencia gotear un líquido teñido de la boca durante un uso prolongado. También puede dejar manchas de tabaco poco atractivas cuando posteriormente se elimina y se desecha en inodoros, lavabos, etc.

5 Es bien conocido que el tabaco de mascar y el tabaco en polvo contienen sustancias potencialmente perjudiciales, tales como nitrosaminas volátiles y no volátiles, N-nitrosaminas específicas del tabaco, hidrocarburos aromáticos polinucleares y polonio 210. Por tanto, los consumidores de tabaco en polvo pueden exponerse a productos químicos peligrosos.

10 Se han desarrollado varios sustitutos del tabaco e introducido en el mercado a lo largo de los años como productos medicinales, es decir elementos de disuasión de fumar nicotina. Estos productos se usan en terapias de reemplazo de la nicotina, tales como parches de nicotina transdérmicos o chicles.

15 Los parches de nicotina, es decir los sistemas de nicotina transdérmica, proporcionan una dosis de nicotina medida transferida de manera relativamente lenta a través de la piel. El chicle de nicotina es una forma de acción relativamente más rápida de reemplazo que actúa a través de la membrana mucosa de la boca cuando el chicle se mastica. La masticación estimula la secreción de saliva y la saliva que contiene nicotina provoca la irritación de la garganta y cuando la nicotina ingerida se pierde debido al metabolismo hepático de primer paso. Además, la masticación prolongada da como resultado molestias en la mandíbula, los chicles no están siempre socialmente
20 aceptados, y la masticación en sí misma se considera de mala educación en determinadas culturas.

Un pulverizador nasal de nicotina administra la nicotina más rápidamente al torrente sanguíneo a medida que se absorbe a través de la nariz. Se dice que el pulverizador nasal alivia de manera inmediata los síntomas de abstinencia y la necesidad imperiosa de nicotina. Una terapia de este tipo solo está disponible por prescripción. Los
25 inhaladores de nicotina se introdujeron en 1998 y ahora están disponibles como especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP) en muchos países.

El documento WO 95/12399 muestra composiciones farmacéuticas en polvo que se destinan especialmente a la administración nasal. Las composiciones comprenden microesferas de almidón y nicotina y muestran
30 biodisponibilidad aumentada del fármaco cuando se administra por vía nasal.

En el documento WO 91/09599 se muestra una composición sustituta de fumar, que se destina a la administración nasal, sublingual o bucal. La composición contiene nicotina en forma de un complejo de inclusión con un compuesto de ciclodextrina. Esta inclusión de nicotina en un complejo de ciclodextrina refleja la tendencia de la nicotina a
35 evaporarse si no se une o encierra. La composición del documento WO 91/09599 también comprende excipientes aceptados para uso alimenticio o farmacéutico.

El documento US 4.369.172 muestra una forma de dosificación unitaria sólida medicinal comprimida que comprende un medicamento y, como portador, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y/o carboximetilcelulosa de sodio. Se dice
40 que las formas de dosificación tienen un patrón de liberación más prolongado que los productos anteriores de este tipo.

El documento US 4.907.605, muestra un dispensador oral de nicotina que comprende nicotina y una sustancia polimérica insoluble en agua formada por tiras. La sustancia polimérica puede ser papel o celulosa, tal como acetato de celulosa, polietileno o polipropileno. El dispensador puede masticarse o colocarse en la boca para liberar
45 lentamente la nicotina absorbida en un entorno oral.

De manera similar, se muestra una composición de liberación lenta en el documento US 3.845.217, que comprende una base de chicle, un agente de tamponamiento y un complejo que contiene nicotina unida a un intercambiador de
50 cationes sintético. El complejo es fácil de manipular y minimiza los riesgos personales durante la fabricación, cuando actúa también como lubricante. El documento WO 00/13662 describe una composición de chicle que comprende nicotina unida al polímero aniónico polacrilex y un sistema de tampón. Esta composición proporciona una liberación rápida inicial de nicotina, seguida por una liberación continuada más lenta posterior.

55 El objeto de la invención es proporcionar una composición segura que se adapte tanto a la liberación rápida como a la lenta de una sustancia biológicamente activa. Por tanto, se proporciona una bolsa fabricada de un material flexible permeable a los líquidos. La bolsa comprende una composición. Además, la composición comprende

a) al menos un hidrato de carbono polimérico natural aniónico, que tiene nicotina unida iónicamente al mismo; en la
60 que dicho hidrato de carbono polimérico natural aniónico es alginato, pectina, xantano o ácido hialurónico;

b) al menos un hidrato de carbono polimérico no soluble que puede humedecerse seleccionado del grupo que consiste en celulosa, hemicelulosa, dextrano, agarosa y almidón; y

65 c) un agente de control del pH que, en contacto con la saliva, tiene un pH que está por encima de 8,2, proporcionándose dicha composición para la administración transmucosal rápida en la boca de dicha nicotina.

Además, se pretende que la bolsa se ajuste en el pliegue gingival de la boca para liberar la nicotina por vía transmucosa.

Se proporciona un método para preparar un material compuesto para la administración transmucosal rápida y directa de una sustancia biológicamente activa, cuando está en contacto con un líquido corporal. La sustancia biológicamente activa puede por ejemplo absorberse mediante el revestimiento interno de la boca, minimizando de ese modo la farmacocinética de administración parenteral (es decir inyección).

El método para proporcionar un material compuesto para la administración transmucosal rápida y directa de una sustancia biológicamente activa, cuando está en contacto con un líquido corporal comprende las etapas de:

(a) proporcionar una mezcla de la sustancia biológicamente activa y al menos un hidrato de carbono iónico en un disolvente que tiene un pH permisivo para la unión iónica de la sustancia biológicamente activa a el al menos un hidrato de carbono iónico;

(b) mezclar la mezcla en el disolvente durante un periodo que es suficiente para permitir que tenga lugar la unión iónica; y

(c) recuperar la mezcla del disolvente.

Para obtener una mezcla, la sustancia biológicamente activa puede añadirse primero al hidrato de carbono iónico en el disolvente o viceversa. Luego se realiza el mezclado durante un periodo que es suficiente para la unión iónica de los componentes.

El disolvente depende por supuesto de la naturaleza de la sustancia biológicamente activa y puede ser un disolvente hidrófilo volátil. Los disolventes preferidos son los que son volátiles a temperaturas bajas, mediante lo cual se reduce el posible efecto dañino sobre la sustancia biológicamente activa. Preferiblemente, el disolvente es etanol, agua, o una mezcla de los mismos.

Se pretende que el material compuesto se use en una amplia variedad de combinaciones de hidratos de carbono, mediante lo cual las propiedades de cada componente individual en el material se utilicen para obtener una unión eficaz y propiedades de liberación adecuadas a la mucosa en la boca, es decir la liberación controlada como liberación tanto rápida como lenta.

El hidrato de carbono iónico puede ser un hidrato de carbono polimérico iónico o un hidrato de carbono oligomérico iónico. El hidrato de carbono oligomérico puede ser un oligómero de un hidrato de carbono polimérico iónico o un hidrato de carbono sintético. Tanto el hidrato de carbono polimérico iónico como el oligomérico iónico pueden reticularse. Preferiblemente, el hidrato de carbono polimérico iónico es de origen natural.

El hidrato de carbono aniónico puede ser un intercambiador de cationes orgánico natural. Ejemplos de hidratos de carbono poliméricos naturales altamente aniónicos son carragenano, alginato, pectina totalmente desmetilada (ácido poligalacturónico), heparina, ácido hialurónico y sulfato de condroitina, que son útiles para la unión iónica de una sustancia biológicamente activa según la invención. Los intercambiadores de cationes más débiles son agar, furcelaran, xantano, goma ghatti, goma karaya, goma arábica así como pectina menos desmetilada. Por supuesto, la potencia aniónica del hidrato de carbono polimérico depende de la fuerza catiónica de la sustancia biológicamente activa que va a unirse iónicamente. Se prefieren pectina y alginato, ya que pueden obtenerse cargados negativamente a lo largo de un gran intervalo de pH, normalmente pH 2-9, que se manifiesta con mayor frecuencia con grupos COO^- libres.

El hidrato de carbono aniónico también puede modificarse químicamente, es decir un hidrato de carbono polimérico natural derivatizado. Los ejemplos de tales hidratos de carbono se conocen bien dentro de la técnica, por ejemplo carboximetilcelulosa, sulfato de celulosa y sulfopropilcelulosa. Alternativamente, pueden derivatizarse dextrano y almidón de una manera similar.

Para lograr unir a un hidrato de carbono cargado negativamente, la sustancia biológicamente activa, es decir la nicotina, tiene que estar cargada positivamente, es decir debe obtenerse un pH permisivo para la unión iónica. Si la sustancia biológicamente activa potencial tiene una pK_a que está por encima del intervalo de pH inferior del hidrato de carbono aniónico, puede establecerse un pH adecuado para la unión iónica. Por ejemplo, cuando se usa nicotina, que tiene una pK_a de 8,2, como sustancia biológicamente activa, debe alcanzarse un pH adecuado para la unión de aproximadamente pH 7,0.

Para obtener un pH permisivo para la unión iónica de la sustancia biológicamente activa al hidrato de carbono iónico puede incluirse una cantidad adecuada de un agente de control del pH en la mezcla del método (etapa a'). Preferiblemente, el agente de control del pH es un ácido volátil, tal como ácido acético, ácido fórmico, etc. Otros agentes adecuados de control del pH son el ácido cítrico y tampones de fosfato.

El agente de control del pH también puede ser un hidrato de carbono iónico tal como se describió anteriormente. En este caso, el hidrato de carbono iónico usado como agente de control del pH debe tener una carga opuesta a la que se usa para la unión de la sustancia biológicamente activa.

- 5 Tras la unión, la mezcla se recupera a partir del disolvente. Esto se logra dependiendo de la naturaleza del hidrato de carbono iónico y la sustancia biológicamente activa unida iónicamente al mismo. Pueden aplicarse diferentes métodos conocidos dentro de la técnica, por ejemplo, centrifugación y posteriormente liofilización. Sin embargo, se prefiere que la mezcla se evapore hasta sequedad. A este respecto, las expresiones “sequedad” o “seco” significan un contenido de agua de menos del 15%, preferiblemente menos del 10%, siendo el agua residual principalmente
10 agua unida.

Con este procedimiento, tanto el disolvente como el ácido volátil se evaporarán, dejando la sustancia biológicamente activa unida iónicamente al hidrato de carbono iónico.

- 15 Se prefiere que al menos un compuesto polimérico no soluble que puede humedecerse, la mezcla comprende además hidrato de carbono, cuya naturaleza es principalmente no iónica. Por tanto, el método comprende además la etapa (a”) de añadir al menos un hidrato de carbono polimérico no soluble que puede humedecerse a la mezcla.

- A este respecto, la expresión “no soluble” significa que el hidrato de carbono polimérico tiene una matriz intacta y no se disuelve en al menos 1 h. Una disolución prolongada mediante la reticulación química del hidrato de carbono polimérico, por ejemplo, por medio de epícloruro.

- Las expresiones “que puede humedecerse” o “humedecido” se refieren a que el hidrato de carbono polimérico puede humedecerse, absorbiendo líquido y/o puede hincharse en contacto con la humedad y líquido, tal como el disolvente
25 cuando se prepara o el líquido corporal durante la lixiviación, por ejemplo, en contacto con saliva. La mayoría de los hidratos de carbono fibrosos poseen estas propiedades.

- Utilizando un hidrato de carbono polimérico no soluble que puede humedecerse, la sustancia biológicamente activa (unida iónicamente al hidrato de carbono iónico) puede incluirse en la estructura del material compuesto. Se cree
30 que cuando se prepara el material compuesto, el material extrae el disolvente de la sustancia biológicamente activa a través de los poros formados por las fibras entremezcladas del hidrato de carbono polimérico así como el hidrato de carbono iónico con su sustancia unida.

- Pueden usarse hidratos de carbono iónicos (modificados químicamente o no) con un número variable de grupos ácidos independientemente de su solubilidad ya que se entremezclan con el hidrato de carbono polimérico no soluble que puede humedecerse.

- El hidrato de carbono polimérico no soluble que puede humedecerse es un hidrato de carbono natural seleccionado del grupo que consiste en celulosa, hemicelulosa, dextrano, agarosa o almidón. Es una ventaja que el hidrato de
40 carbono natural se derive de fibras alimenticias insolubles, tales como las de patatas, arroz, maíz, remolacha azucarera y soja.

- Otros materiales de celulosa fibrosos adecuados como un hidrato de carbono polimérico coportador para la sustancia biológicamente activa unida iónicamente, se obtienen a partir de madera y algodón. Los ejemplos de
45 materiales comerciales son la guata de celulosa (por ejemplo, Cellucotton® de Kimberly-Clark), celulosa microcristalina (por ejemplo, AviCell™ de FMC), y materiales de papel de filtro (por ejemplo, de Whatman). A este respecto, también pueden usarse fibras de celulosa modificadas, por ejemplo algodón derivatizado.

- El hidrato de carbono polimérico no soluble que puede humedecerse se usa habitualmente como un material no iónico. Sin embargo, en sí mismo puede tener un efecto de intercambio iónico, aunque menor. Los ejemplos de tales
50 hidratos de carbono son agar-agar, almidón de patata y almidón de shoti.

- De manera similar, la capacidad de absorción de diferentes hidratos de carbono poliméricos puede utilizarse dependiendo de la sustancia biológicamente activa usada. La liberación de la sustancia puede controlarse
55 adicionalmente no solo por las pequeñas propiedades de intercambio iónico de diferentes hidratos de carbono poliméricos no solubles sino también por su capacidad para adsorber, absorber o unir no específicamente la sustancia biológicamente activa.

- Además, puede añadirse con ventaja etanol y/o agua a la mezcla para controlar la textura y la estructura porosa del
60 material compuesto final.

- Una mezcla adecuada de hidratos de carbono a usarse en la presente invención es una mezcla del 17-19% de pectina, el 27-30% de celulosa y el 20-24% de hemicelulosa, que pueden comprarse como un producto residual rico en fibra de almidón de patata. Este material fibroso también contiene el 12-15% de almidón de patata.
65

La unión y liberación de sustancia(s) biológicamente activa(s) a este material preferido depende de varios

parámetros. Se cree que una limitación de la unión no específica/iónica y de la difusión ejerce liberación controlada de la(s) sustancia(s) absorbida(s) a/en el material preferido. Una razón para la liberación controlada puede explicarse por un hinchamiento lento del producto que libera el principio activo unido profundamente en el material compuesto (c.f. fig. 2).

La forma compuesta de fibras alimenticias que combina por ejemplo celulosa de pectina y hemicelulosa, etc., que tienen una distribución de tamaño de partícula de <0,1 mm a 2 mm, o fracciones tamizadas de la misma, explica la combinación única de una rápida aparición y una liberación controlada que puede amplificarse mediante la adición de un agente de control del pH y/o diversos grados de reticulación del material y/o la cantidad relativa de principio activo por mg de material compuesto añadido. Esto es único para las formulaciones bucales.

Además, pueden incluirse en la mezcla uno o varios potenciadores de la penetración, tal como se conocen en la técnica. Estos compuestos ayudan a acelerar la velocidad de administración transmucosal dependiendo de la naturaleza de la sustancia biológicamente activa, por ejemplo, sus características lipófilas o hidrófilas, tamaño y peso molecular. Ejemplos de potenciadores son los ácidos biliares, dihidrofusidatos, tensioactivos iónicos y no iónicos, así como agentes quelantes.

Puede recuperarse un material compuesto seco por medio del método, con o sin un hidrato de carbono polimérico no soluble que puede humedecerse.

Según la invención, las sustancias biológicamente activas son nicotina pero, en principio, pueden usarse todas las sustancias biológicamente activas que tienen un punto isoeléctrico entre pH 4 y 9 en el material compuesto. Las sustancias biológicamente activas son proteínas, péptidos, alcaloides, fármacos para el tratamiento de migraña, hipnóticos, sedantes, anestésicos locales, analgésicos y fármacos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos. Además, pueden usarse agentes estimulantes. Otra sustancia útil es la nitroglicerina.

Los ejemplos de péptidos adecuados son desmopresina, lipresina, oxitocina, nafarelina, busarelina y hormonas del crecimiento.

Los ejemplos de alcaloides adecuados son nicotina, cotinina y lobelina, o un derivado o una sal de los mismos, así como una cafeína. Pueden usarse alcaloides de Ergot y agonistas del receptor 5HT₁ como fármacos para el tratamiento de la migraña, por ejemplo, zolmitriptanos.

El material compuesto proporciona una forma de dosificación que promueve la absorción eficaz a través del revestimiento de la cavidad oral. Se logra una absorción directa y una rápida aparición de una sustancia biológicamente activa. Por ejemplo, puede usarse en relación con mareos, trastornos del sueño y cuando se requieren antídotos de manera urgente.

La sustancia biológicamente activa puede absorberse sistémicamente o puede ejercer una acción local sobre estructuras de tejidos adyacentes. Por ejemplo, puede administrarse un anestésico de manera local para uso dental por medio del material compuesto de la invención en vez de inyectándose. El anestésico local puede ser lidocaína o mepivacaína.

La sustancia biológicamente activa libre puede en sí misma tener un efecto de regulación del pH añadiendo capacidad de tamponamiento y estabilizando el pH en por ejemplo la saliva. Sin embargo, se prefiere que el método además comprenda la etapa (c') de añadir un agente de control del pH a la mezcla recuperada. Cuando la mezcla está seca, el agente de control del pH debe, por supuesto, estar seco también. Se incluye un agente de control del pH en la mezcla evaporada o suspensión, para alcanzar un pH elevado durante un periodo de tiempo prolongado, es decir más de 1 h, cuando el material compuesto seco está en contacto con agua.

Se prefiere, especialmente cuando se usa un hidrato de carbono aniónico, que el agente de control del pH sea un tampón biológicamente compatible que tiene una pK_a que es mayor que el pH del líquido corporal, tal como el pH de la saliva. Por ejemplo, puede lograrse un pH estable para la desorción del hidrato de carbono iónico, es decir similar o por encima de la pK_a de la sustancia biológicamente activa, por la adición de un tampón de carbonato o fosfato. También puede usarse amoniaco. Si es aplicable un pH más bajo, el ácido acético o el ácido cítrico pueden ser una alternativa.

Se obtienen cambios ventajosos de pH con el material compuesto de la invención. Por ejemplo, cuando se usa un hidrato de carbono polimérico aniónico para unir una sustancia biológicamente activa de carga opuesta, se proporciona inicialmente un pH bajo, por debajo de la pK_a de la sustancia biológicamente activa. En este punto la base débil se disolverá y se unirá al hidrato de carbono polimérico aniónico porque predominan las formas ionizadas. Luego, cuando se aumenta el pH a un pH alto, por encima de la pK_a de la sustancia biológicamente activa y muy por encima del pH del líquido corporal, la sustancia ionizada se convertirá a su forma no ionizada y se desorberá del material. Esta forma predominará, que es más permeable a los tejidos biológicos, se suprimirán las fuerzas repulsivas de las membranas con una alta carga negativa. Por tanto, la liberación de la sustancia biológicamente activa, y su captación a través de la mucosa, puede controlarse seleccionando las proporciones del agente de

control del pH.

Además, la invención proporciona un material compuesto para la administración rápida transmucosal de una sustancia biológicamente activa. El material compuesto comprende al menos un hidrato de carbono iónico, al cual la sustancia biológicamente activa está unida iónicamente, y al menos un hidrato de carbono polimérico no soluble que puede humedecerse. Al entrar en contacto con la saliva, el material compuesto debe tener un pH entre 4 y 9, preferiblemente entre 5,4 y 8,2.

El material compuesto es adecuado para formas de dosificación que en la boca administran rápidamente sustancias biológicamente activas por vía transmucosa. Puede tener lugar debajo del labio, o entre la mejilla y la encía, es decir para administrarse por medio de lixiviación a la mucosa bucal de los labios y encías.

La invención utiliza la razón principal para la administración transmucosal en la boca de una sustancia biológicamente activa, es decir su administración rápida. Se pretende que el material compuesto se use para la liberación controlada en el sentido de una liberación instantánea o inmediata así como para la liberación sostenida o liberación prolongada. El material compuesto debe mantener una cantidad de sustancia biológicamente activa, que sea suficiente para proporcionar una dosis eficaz en un tiempo corto, preferiblemente en segundos o minutos.

Se pretende que el material compuesto se dimensione y se mantenga en la boca entre una mucosa del labio y una mucosa gingival, liberándose la sustancia biológicamente activa al menos de manera bidireccional en direcciones generalmente opuestas a ambas de la mucosa del labio y mucosa gingival opuestas. El material puede colocarse en la encía entre el labio o mejilla en cada lado de la boca. Una vez en su lugar, la sustancia biológicamente activa se libera rápidamente a la membrana mucosa de la boca para la aplicación local o la entrada en el torrente sanguíneo. Esto significa que la sustancia biológicamente activa contenida en el material compuesto, se administra por medio de lixiviación desde más de un lado o superficie de la misma, es decir generalmente en las direcciones opuestas. La administración bidireccional a la mucosa opuesta aumenta la velocidad de administración.

El material compuesto es suficientemente flexible tanto inicialmente seco como cuando se humedece y/o se hincha para adaptarse al tejido de la boca en contacto íntimo con la(s) membrana(s) mucosa(s) dentro de la cavidad bucal. El material puede aplicarse sin presión significativa. Permanece entre la mucosa del labio y la mucosa gingival opuesta únicamente en virtud de su tamaño y ajuste. De esta forma puede permanecer de manera cómoda entre una mucosa del labio y una mucosa gingival durante largos periodos de tiempo sin adherirse y sin movimiento sustancial y riesgo de tragarla accidentalmente, mientras está en contacto con la mucosa y está protegida del contacto con las grandes cantidades de saliva presentes en otras partes en la boca.

El material compuesto para la administración rápida transmucosal debajo del labio de una sustancia biológicamente activa por medio de lixiviación puede ser en forma de tiras, piezas discretas o como granulados. Estas formas se envasan en bolsas fabricadas de un material flexible permeable a los líquidos.

Un beneficio general de la ubicación de la bolsa en el pliegue gingival de la boca es que existe una difusión muy limitada de la(s) sustancia(s) biológica(s) activa(s) a las otras partes de la región bucal. Esto es especialmente evidente cuando se comparan, por ejemplo, con los chicles y las pastillas para chupar de nicotina, una gran parte del principio activo que se difunde en la saliva y se traga y no está disponible para la mucosa bucal. Esto es fácilmente evidente por el fuerte sabor de, por ejemplo, la nicotina en la boca mientras se mastica.

Cuando por ejemplo en forma de una lámina, las formas preferidas incluyen tiras, también pueden usarse otras formas que se ajustan a una forma en la boca. La longitud puede ser de 5-40 mm, preferiblemente de 15-30 mm. Un tamaño adecuado es de desde 1x2 mm hasta 10x20 mm. El grosor puede ser menor de 5 mm, tal como entre 0,5 y 3 mm, preferiblemente entre 1 y 2 mm. Por supuesto, la longitud y el grosor pueden variarse según la sustancia que vaya a liberarse rápidamente. Alternativamente, el material del material compuesto son piezas cortadas de una tela de malla fina, que cuando se envasa forma una red resiliente fina adecuada para la difusión.

El material compuesto como una bolsa que contiene el mismo, se prepara para tener un grosor y rigidez flexural que le permita adaptarse a las superficies contorneadas de la encía del consumidor y al tejido blando adyacente. El material compuesto utiliza el alto contenido en humedad de los tejidos mucosos, evitando las dificultades de adherencia de dispositivos sólidos a los mismos. El material se adapta para generar una liberación rápida de la sustancia biológicamente activa cuando está en contacto con el líquido corporal. La sustancia puede absorberse sistémicamente o puede ejercer su efecto de manera local sobre el tejido adyacente.

Puede fabricarse una lámina a partir de un material compuesto que comprende pectina, celulosa, hemicelulosa y sustancia biológicamente activa unida, usando almidón como aglutinante. De manera similar, pueden producirse películas finas de alginato y por ejemplo laminarse a láminas de celulosa. En este caso la película de alginato con la sustancia biológicamente activa unida se mantendrá (durante su disolución en contacto con agua) en su lugar mediante el material de celulosa, obteniéndose una liberación más rápida.

Se pretende que una bolsa que contiene el material compuesto según la invención se ajuste en el pliegue gingival

de la boca. Se usa preferiblemente un material textil no tejido como material de envasado para tales bolsas. Por tanto, son similares a pequeñas bolsas de té y se envasan con 0,05-2 g (peso seco), preferiblemente con 0,05-1,0 g, de material compuesto que tiene la sustancia biológicamente activa unida iónicamente en la misma. Se prefiere que el material de envasado sea "vellón no tejido" de policarbonato, 25 g/m³, sin recubrimiento, que está aprobado para aplicaciones de productos alimenticios. El material textil no tejido puede usarse como un agente de unión para el sellado. Otro material flexible adecuado permeable a los líquidos se fabrica con rayón viscosa (xantato de celulosa), un material que también puede sellarse por calor. También pueden usarse materiales no tejidos de celulosa de fibra larga, incluyendo un aglutinante soldable por calor, polímeros acrílicos y Nylon®.

Proporcionando la sustancia biológicamente activa unida a una matriz en forma de un hidrato de carbono iónico y en contacto con un hidrato de carbono polimérico que puede humedecerse, se restringe el contacto de la sustancia con la humedad, así como con el oxígeno y la luz ambiental, lo que evita su deterioro y prolonga su vida útil de almacenamiento.

Cuando se almacena el material compuesto según la invención, se necesita una barrera de vapor solamente para evitar que entre en contacto con el oxígeno, la humedad o el agua. Sin embargo, también puede evitarse la volatilización de cualquier compuesto aromático en el mismo. Envueltos en el producto final, tales ingredientes se distribuirán de manera uniforme dentro del material. Preferiblemente, se usa una bolsa, que se fabrica de un material de barrera adecuado. Los materiales de barrera adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica y pueden fabricarse por ejemplo de una lámina de aluminio, una película de poliamida o alcohol etilvinílico, o una película de un copolímero de acrilonitrilo, por ejemplo, Barex® de BP Chemical, solo o en combinaciones. Antes del sellado, puede añadirse un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno, para aumentar la vida útil de almacenamiento de los contenidos. Luego se sella la envoltura, por ejemplo, por medio de soldadura por calor del copolímero de acrilonitrilo al aluminio cuando se usa una envoltura sellada de Barex®.

Se proporciona un material compuesto comercial de bajo coste, que es cómodo de llevar y que puede administrar rápidamente una cantidad suficiente de una sustancia biológicamente activa con buen contacto para la administración óptima. El material compuesto no voluminoso permite al usuario usarlo durante el discurso social sin interferir con el habla o el aspecto del usuario.

La sustancia de prueba útil para la aplicación del material compuesto de la invención es nicotina. El contenido de nicotina de una porción (dosis) es de entre 0,05 y 15 mg, preferiblemente de entre 0,05 y 6 mg, por dosis, siendo pequeñas dosis estimulantes y grandes dosis relajantes.

También es posible suministrar un material sustitutivo del tabaco sin humo con un compuesto de aromatizante. Los compuestos adecuados son los que presentan aromas a menta, regaliz, vainilla, fresa, arándano, frambuesa, café, moca, chocolate, eucalipto, cítricos, alquitrán y tabaco. También se pueden incluir otros aditivos, como aromas de licor (por ejemplo, whisky), así como miel, ron, mentol, aceite de menta, alcanfor, esencia de rosas y aceite de clavo. Los compuestos aromatizantes se añaden preferiblemente como un polvo seco. También pueden secarse sobre los hidratos de carbono poliméricos no solubles que pueden humedecerse.

Se proporciona un material alternativo sin sustitutivo del tabaco que

- puede usarse en relación con la cura de la adicción a la nicotina;
- tiene una rápida aparición, similar a la administración nasal o fumando y un efecto a largo plazo;
- reduce el riesgo de la exposición al tabaco, evitando miles de sustancias cuestionables que se encuentran en el tabaco;
- no desprende un fuerte olor desagradable, pero es lo suficientemente amargo como para evitar que los niños lo consuman, pero no los adultos;
- se puede usar donde fumar es descortés, no es posible o no está permitido;
- es más cómodo de manipular que cuando se fuman los cigarrillos, sin obtenerse cenizas ni humos;
- es una alternativa más aceptada socialmente y que se puede fabricar muy delgada para reducir el efecto visual en la cara del usuario;
- no gotea líquido cuando se usa y es mucho más fácil de desechar sin una limpieza posterior;
- presenta una percepción al tacto similar al tabaco en polvo real;

- es menos complicado de manipular en comparación con el tabaco en polvo tradicional; y
- es una forma más limpia de material sustitutivo que el tabaco en polvo y administra menores dosis de nicotina para satisfacer al consumidor.

5

Ejemplos

Ejemplo 1

10 Bolsas que comprenden 2 mg de nicotina, tamponadas a pH 7,0.

Se soldó por calor un tubo de fibra de policarbonato no tejido, 12 mm (en diámetro) x 24 mm y un tamaño de poro de aproximadamente 250 µm en un extremo. El adsorbente usado era el material preferido que comprende el 17-19% de pectina, el 27-30% de celulosa, el 20-24% de hemicelulosa. Se añadió este material, 100 mg, y se soldó por calor el otro extremo. Luego se añadió una disolución de nicotina (pH 7, 20 µl), que contenía 100 mg de nicotina/ml, a través de la red y se permitió que dispersara durante 2 min, lo que dio como resultado una dosis de bolsa de 2 mg.

15

Se envasó la bolsa así dispuesta en una envoltura recubierta de aluminio-Barex® que a su vez también se soldó por calor para evitar la pérdida de nicotina.

20

Se suministraron las envolturas con un pequeño corte en el lado exterior a la soldadura para facilitar su apertura.

Para determinar el contenido de nicotina, las bolsas se hicieron alcalinas con hidróxido de sodio y se extrajeron con metil terc-butil éter y se sometieron a ensayo para determinar la nicotina mediante cromatografía de gases/detección de ionización de llama.

25

Ejemplo 2

Bolsas que comprenden 4 mg de nicotina, sin capacidad de tamponamiento aparte de la nicotina en sí misma, pH≈8,0.

30

A 1,840 g del material preferido, se le añadieron 160 mg de nicotina pura disuelta en 25 ml de etanol y se mezclaron bien en un matraz E de vacío. Se calentó el matraz hasta 40°C a vacío y se eliminó el etanol. Se controló la pérdida total de etanol mediante pesada.

35

Se soldó por calor en un extremo un tubo de fibra acrílica no tejida, 12 mm (en diámetro) x 24 mm y un tamaño de poro de aproximadamente 250 µm. Se añadió el adsorbente seco, 50 mg, con nicotina unida y se soldó por calor el extremo abierto restante de la bolsa. Finalmente se envasaron las bolsas como en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

40

Bolsas que comprenden 4 mg de nicotina, tamponadas a aproximadamente pH 8,3.

A 1,640 g del material preferido se le añadieron 160 mg de nicotina pura, disuelta en 25 ml de EtOH y se mezclaron bien en un matraz E de vacío. Se calentó el matraz hasta 40°C a vacío y se eliminó el EtOH. Se controló la pérdida total de EtOH mediante pesada.

45

Se añadió NaHCO₃, 200 mg, al adsorbente seco con nicotina unida. Se vertieron cincuenta mg de la mezcla en un tubo de fibra de policarbonato no tejido, 12 mm (en diámetro) x 24 mm y un tamaño de poro de aproximadamente 250 µm, que se soldó por calor en un extremo, y luego se soldó por calor el extremo abierto restante de la bolsa. Se envasaron las bolsas como en los ejemplos 1 y 2.

50

Ejemplo 4

Bolsas que comprenden 2 mg de nicotina, tamponadas a aproximadamente pH 8,3.

55

Este ejemplo es idéntico al ejemplo 3 excepto porque 80 mg de nicotina se reemplazaron por el material preferido.

Ejemplo 5

60

Bolsas que comprenden 2 mg de nicotina, tamponadas a aproximadamente pH 8,6.

Este ejemplo es idéntico al ejemplo 3 excepto porque el NaHCO₃ se reemplazó por la misma cantidad de Na₂CO₃.

Ejemplo 6

65

Se fabricaron las bolsas de nicotina según el ejemplo 1. Se administró una bolsa a dos sujetos. Se instruyó a los sujetos para que mantuvieran la bolsa en el pliegue gingival en la boca durante 30 minutos, sin chuparla ni masticarla. Tras 30 minutos, se retiró la bolsa y se analizó para determinar la nicotina extraída y restante mediante el método descrito en el ejemplo 1.

Resultados

	Nicotina rest. (mg)	Nicotina extr. (mg)	Nicotina extr. (%)
Sujeto 1	1,86	0,07	3,5
Sujeto 2	1,83	0,10	5,0

10 La primera dosis fue seguida por otras 11 dosis por hora.

Luego se analizaron todas las bolsas y los resultados se resumen a continuación.

	Nicotina rest. (mg)	Nicotina extr. (mg)	Nicotina extr. (%)
Sujeto 1	1,90(1,86-1,95)	0,03(0-0,07)	1,53(0-3,48)
Sujeto 2	1,81(1,7-1,88)	0,12(0,06-0,23)	6,33(2,96-20,6)

15 Se tomaron muestras de sangre durante el día y se analizó el plasma para determinar la nicotina. Todos los niveles de nicotina en plasma fueron menores de 2 ng/ml.

Ejemplo 7

20 Se fabricaron bolsas que contenían 2 y 4 mg de nicotina según el ejemplo 1.

Se administró una bolsa a dos sujetos y se mantuvo en el pliegue gingival durante diferentes periodos de tiempo. Se retiraron las bolsas y se analizaron para determinar la nicotina.

25 Resultados

2 mg

Tiempo de extr. (min)	Nicotina extr. (mg) Suj. 1/Suj. 2	Nicotina extr. (%) Suj. 1/Suj. 2
5	-/0,08	-/4,2
10	0,02/0,03	1,1/1,6
15	0,04/0,58	2,1/30,2
20	0,06/0,63	3,0/32,8
25	0,32/0,55	16,4/28,6
30	0,16/0,91	8,2/47,4

30 4 mg

Tiempo de extr. (min)	Nicotina extr. (mg) Suj. 1/Suj. 2	Nicotina extr. (%) Suj. 1/Suj. 2
5	0,39/0,36	10,2/9,4
10	0,38/0,39	9,9/10,2
15	0,16/1,05	4,2/27,3
20	0,18/0,54	4,8/14,1
25	0,18/0,76	4,8/19,8
30	0,48/1,5	12,5/39,0

Ejemplo 8

35 Se fabricaron bolsas que contenían 4 mg de nicotina según el ejemplo 2.

Se administró una bolsa a un sujeto y se mantuvo en el pliegue gingival durante diferentes periodos de tiempo. Se retiraron las bolsas y se analizaron para determinar la nicotina.

5 Resultados

Tiempo de extr. (min)	Nicotina extr. (mg)	Nicotina extr. (%)
30	2,09	56
60	2,53	67
90	3,52	94

Ejemplo 9

- 10 Se fabricaron bolsas que contenían 4 mg de nicotina según el ejemplo 3.

Se administró una bolsa a un sujeto y se mantuvo en el pliegue gingival durante diferentes periodos de tiempo. Se retiraron las bolsas y se analizaron para determinar la nicotina.

15 Resultados

Tiempo de extr. (min)	Nicotina extr. (mg)	Nicotina extr. (%)
30	2,19	60
60	2,99	81
90	3,57	97

Ejemplo 10

- 20 Se fabricaron bolsas que contenían 2 mg de nicotina según el ejemplo 4.

Se administró una bolsa a un sujeto y se mantuvo en el pliegue gingival durante diferentes periodos de tiempo. Se retiraron las bolsas y se analizaron para determinar la nicotina.

25 Resultados

Tiempo de extr. (min)	Nicotina extr. (mg)	Nicotina extr. (%)
30	0,66	38
60	1,04	59
90	1,59	91

Ejemplo 11

- 30 Se fabricaron bolsas que contenían 2 mg de nicotina según el ejemplo 5.

Se administró una bolsa a un sujeto y se mantuvo en el pliegue gingival durante diferentes periodos de tiempo. Se retiraron las bolsas y se analizaron para determinar la nicotina.

35 Resultados

Tiempo de extr. (min)	Nicotina extr. (mg)	Nicotina extr. (%)
30	1,04	56
60	1,53	82
90	1,71	91

Ejemplo 12

- 40 Se prepararon cien dosis de bolsitas de 50 mg de peso total, cada una contenía 4 mg de nicotina, mediante el siguiente procedimiento.

Se añadió nicotina (400 mg) a 20 ml de etanol y se ajustó el pH de la solución para unirse a pH 7.0 mediante la adición de ácido acético. Luego, se añadieron 2,5 g del material preferido a la solución de etanol-nicotina mientras se agitaba. Después de la unión, se evaporaron el etanol y el ácido acético a vacío y calor moderado, 30°C.

5 En un recipiente separado, se añadió la misma cantidad (2,5 g) del material preferido a 2,5 ml de tampón carbonato 0,1 M en agua, pH 8,5, mientras se agitaba. Luego se secó al aire esta mezcla a 50°C durante la noche.

10 Las mezclas se mezclaron completamente y se envasaron en pequeñas bolsas de material textil no tejido. Las bolsas se mantuvieron en un recipiente hermético hasta su uso.

Ejemplo 13

15 La frecuencia cardíaca a lo largo del tiempo se comparó cuando se administraron diferentes preparaciones de nicotina a un varón voluntario que no recibió nicotina (55 años).

20 Se administró al voluntario el material compuesto de la invención en una bolsa preparada como en el ejemplo 12 colocándolo debajo del labio y se monitorizó la frecuencia cardíaca con un medidor de pulso. Cuando la frecuencia cardíaca volvió a un nivel normal y se mantuvo constante, se administró un pulverizador nasal (Nicorette®) en dos dosis posteriores de 0,5 mg de nicotina. De manera similar, se administró la nicotina como un chicle (Nicorette®, 4 mg de nicotina). Los resultados se muestran en la figura 1.

25 Como se muestra en la figura 1, el material compuesto de acuerdo con la invención presenta un efecto inmediato que es comparable con el de un pulverizador nasal de nicotina. Además, el material de la invención da como resultado un efecto prolongado del período de estimulación que es comparable al de un chicle de nicotina.

Ejemplo 14 (no según las reivindicaciones)

30 Un uso alternativo del material compuesto de la invención es incluirlo como vehículo de una sustancia biológicamente activa en un chicle.

35 Se prepararon cien dosis de 4 mg de nicotina/dosis a partir de 95 g de chicle de menta común pulverizada, 2,5 g del material de la invención preferido que contenía 400 mg de nicotina y 2,5 g de carbonato de sodio en polvo fino. Se mezcló la mezcla completamente a 5°C y, después de un aumento de temperatura hasta temperatura ambiente, se comprimió por extrusión la masa del chicle y se cortó en trozos de 1 g. Una alternativa de formulación adicional con una textura más agradable se logra recubriendo las piezas.

40 Después de unos pocos segundos de masticación, un consumidor reconoce fácilmente la liberación de nicotina por un fuerte sabor a nicotina en toda la cavidad bucal.

Ejemplo 15 (no según las reivindicaciones)

45 Se produjeron comprimidos de 200 mg, que contenían 4 mg de nicotina, uniendo primero la nicotina al material preferido como en el ejemplo 2. Luego se añadieron el componente a granel (lactosa) y los excipientes habituales (aglutinante, desintegrante, lubricante, etc.) y se produjeron comprimidos con 20 mg del material preferido en una máquina de formación de comprimidos.

Un comprimido de nicotina así formulado colocado en el pliegue gingival se desintegró en un polvo en minutos.

50 Se estimó el efecto del comprimido monitorizando la frecuencia cardíaca en un hombre que no recibió nicotina. La frecuencia cardíaca normal aumentó de 60 a 72 después de 3 minutos, lo que indica que el comprimido liberó nicotina.

Ejemplo 16 (no según las reivindicaciones)

55 Se añadió nicotina (4 mg) y se unió a 20 mg del material preferido como en el ejemplo 2. Primero se obtuvo una estructura de sándwich colocando el material granulado así producido uniformemente en una "lámina-tira" polimérica compuesta flexible seca hecha de una mezcla de agarosa, almidón y goma arábica, así como los excipientes tradicionales. Luego se colocó sobre el material granulado una "lámina-tira" idéntica, uno de cuyos lados se había humedecido ligeramente con agua destilada, y se aplicó presión sobre la estructura de sándwich para fusionarla. Se cortaron tiras ovaladas de 5 por 10 mm de la estructura de sándwich, y se eliminó a vacío su humedad restante a 30°C. Luego se envasaron las tiras en envolturas recubiertas de aluminio-Barex® como en el ejemplo 1.

65 Se colocó una tira de nicotina así formulada en el pliegue gingival de un hombre que no recibió nicotina y se estimó el efecto monitorizando su frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca normal aumentó de 60 a 71 después de 2 minutos, lo que indica que se liberó nicotina de la tira.

Ejemplo 17 (no según las reivindicaciones)

Se repitió el procedimiento del ejemplo 16, excepto que las láminas se hicieron a partir de gelatina y se añadieron los excipientes habituales.

Se obtuvieron resultados similares para la liberación de nicotina.

Ejemplo 18

Se fabricaron bolsas que comprendían 4 mg de nicotina y 96 mg del material preferido según el ejemplo 3. Se añadieron las bolsas a tubos de ensayo y se incubaron en 5 ml de tampones de NaOH/carbonato/HCl 0,5 M a pH 2, 4, 6, 7, 8 y 9 durante 30 min a temperatura ambiente. Se agitaron los tubos cada 5 min.

Se retiraron las bolsas de los tubos y se añadieron 5 ml de tolueno a cada tubo. Se incubaron de nuevo los tubos durante 30 min a temperatura ambiente con agitación cada 5 min.

Después de la separación de fases, se retiró la fase acuosa de cada tubo de ensayo y se añadieron 3 ml de HCl 0,5 M. Se incubaron de nuevo los tubos con agitación durante 30 minutos tal como se describió anteriormente.

Se eliminó la fase acuosa y se midió mediante espectrofotometría y se representaron las absorbancias resultantes frente al pH del tampón de extracción.

Diferentes cantidades de nicotina pura en NaOH 2 M se sometieron al mismo esquema de extracción que para las bolsas anteriores. Se corrigieron los valores de absorbancia obtenidos para la absorción de fondo originada en bolsas sin nicotina. Se obtuvo una relación de revestimiento para una curva estándar entre la absorbancia y la nicotina hasta 9 mg de nicotina.

Luego se usó la curva estándar para evaluar los resultados de la extracción de nicotina (Fig. 2). A pH 6 y por debajo no se liberó nicotina, mientras que casi toda la nicotina se liberará en 1 hora a pH 9.

Estos resultados confirman los resultados de los ejemplos 6 y 7, en los que se liberaron cantidades limitadas de nicotina a pH 7. De la misma manera, también se confirman los resultados de los ejemplos 8-11, obteniéndose una liberación rápida y completa de nicotina.

Ejemplo 19

Se gelificaron las pequeñas partículas esféricas de alginato en cloruro de calcio, se lavaron minuciosamente en agua destilada y se secaron con etanol. Luego se añadió nicotina y se unió a las partículas de alginato como en el ejemplo 2 para dar 4 mg de nicotina por 20 mg de dosis de partículas.

Se añadieron cinco ml de tampón de fosfato (0,01 M) de pH 5,0 y pH 9,0, respectivamente, a muestras separadas y se obtuvieron los extractos correspondientes tras una incubación de 5 min. Se determinaron las concentraciones relativas de nicotina en los extractos en un espectrofotómetro como la absorbancia a 254 nm. Los resultados se muestran a continuación.

pH	A ₂₅₄
5,0	0,040
9,0	0,570

Los resultados muestran que la nicotina se une de manera eficaz al alginato a pH 5 y se desorbe a un pH más alto.

Ejemplo 20 (no según las reivindicaciones)

Se añadió zolmitriptán (200 µl, 1 mg/ml; Zomig®, pulverizador nasal de Astra Zeneca) a muestras de 100 mg del material preferido, que posteriormente se incubó durante 10 minutos. Se eliminó a vacío la humedad restante.

Se añadió agua destilada (5 ml) a una muestra, y después de una incubación de 5 minutos se obtuvo un extracto que tenía un pH de 5. Se añadió tampón de fosfato, 5 ml, 0,05 M de pH 6 y 7, respectivamente, a otras muestras, y se obtuvieron los extractos correspondientes después de una incubación de 5 min.

Se determinaron las concentraciones relativas de zolmitriptán en los extractos en un espectrofotómetro como la absorbancia a 280 nm. Los resultados se muestran a continuación.

ES 2 718 634 T3

pH	A ₂₈₀
5,0	0,08
6,0	0,67
7,0	0,72

Los resultados muestran que el zolmitriptán se une eficazmente a pH 5 y se desorbe a un pH más alto.

REIVINDICACIONES

1. Bolsa fabricada de un material flexible permeable a los líquidos, comprendiendo la bolsa un material compuesto que comprende
- 5 a) al menos un hidrato de carbono polimérico natural aniónico, que tiene nicotina unida iónicamente al mismo; en la que dicho hidrato de carbono polimérico natural aniónico es alginato, pectina, xantano o ácido hialurónico;
- 10 b) al menos un hidrato de carbono polimérico no soluble que puede humedecerse seleccionado del grupo que consiste en celulosa, hemicelulosa, dextrano, agarosa y almidón; y
- 15 c) un agente de control del pH que, en contacto con saliva, tiene un pH que está por encima de 8,2, proporcionando dicha composición la administración transmucosal rápida en la boca de dicha nicotina;
- en la que se pretende que la bolsa se ajuste en el pliegue gingival de la boca para liberar por vía transmucosal la nicotina.
2. Bolsa según la reivindicación 1, en la que la composición comprende una mezcla de pectina, celulosa y hemicelulosa.
- 20 3. Bolsa según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho al menos un hidrato de carbono polimérico no soluble que puede humedecerse adsorbe, absorbe o une de manera no específica dicha nicotina.
- 25 4. Bolsa según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho agente de control del pH es amoníaco o un tampón de carbonato o fosfato.
5. Bolsa según la reivindicación 4, en la que el contenido de nicotina es de entre 0,05 y 6 mg por dosis.
- 30 6. Bolsa según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el material compuesto está en forma de tiras, piezas discretas o como gránulos.
7. Bolsa según la reivindicación 6, en la que dichas piezas son piezas en forma de una tela de malla fina.
- 35 8. Bolsa según la reivindicación 1, en la que el material flexible permeable a los líquidos es un tejido.
9. Bolsa según la reivindicación 8, en la que el tejido se fabrica de policarbonato.
- 40 10. Bolsa según la reivindicación 1, que contiene entre 0,05 y 1,0 g de dicho material compuesto.

Fig 1.

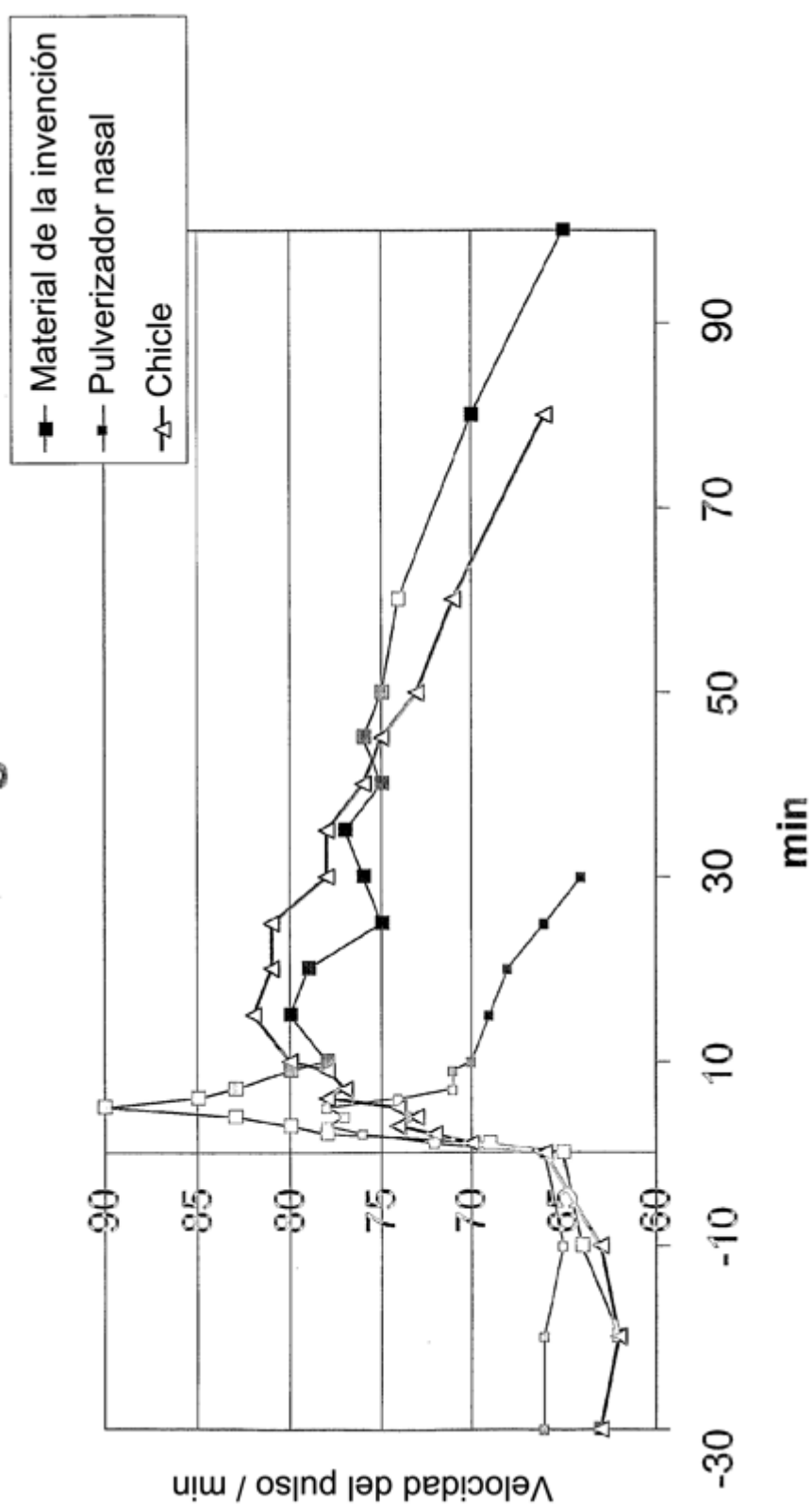


Fig. 2