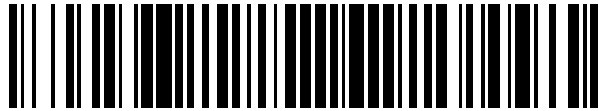


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 488**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/70</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/465</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/36</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/EP2013/055456**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13143891**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13712730 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 2830589**

54 Título: **Formulación de nicotina**

30 Prioridad:

**27.03.2012 EP 12161483**  
**27.03.2012 US 201261615997 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.07.2019**

73 Titular/es:

**NICOCCINO AB (100.0%)**  
**Lahällsvägen 48**  
**18330 Täby, SE**

72 Inventor/es:

**HÜBINETTE, FREDRIK**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

Observaciones:

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

**ES 2 720 488 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

Formulación de nicotina

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una formulación de película de nicotina para la administración de nicotina a un ser humano y a un método para la preparación de dicha formulación.

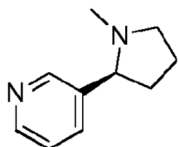
**Antecedentes de la Invención**

10 Un método terapéutico bien conocido para ayudar a dejar de fumar, es proporcionar al fumador nicotina de fuentes distintas de los cigarrillos. Por ejemplo, existen varios productos de reemplazo de la nicotina disponibles comercialmente que suministran nicotina a la circulación sistémica por medio de la absorción a través de las membranas de las mucosas o a través de la piel. Estos incluyen, por ejemplo, los comprimidos para chupar y las gomas de mascar que contienen nicotina, así como los parches transdérmicos.

15 Tanto los comprimidos para chupar como las gomas de mascar de nicotina contienen bitartrato de nicotina o resinato de nicotina. Al mascar la goma o al chupar la pastilla, la sal de nicotina es liberada de la goma o pastilla y es absorbida a través de la mucosa bucal. Sin embargo, algo de la nicotina será tragada junto con la saliva, lo cual reducirá la cantidad que se introduce a la circulación sistémica sin pasar a través del sistema gástrico. Otra desventaja del comprimido para chupar o la goma de mascar es que la acción de mascar o chupar requerida debe llevarse a cabo durante algún tiempo para que la dosis completa sea liberada, lo cual en algunas circunstancias puede ser incómodo o socialmente inaceptable. Existen otras desventajas evidentes de estas formas de administración, por ejemplo, el sabor que no siempre es percibido como agradable, el residuo resultante de la goma de mascar masticada e incluso la posibilidad sugerida de que la resina de la goma de mascar pueda conducir a cáncer en la boca o la garganta.

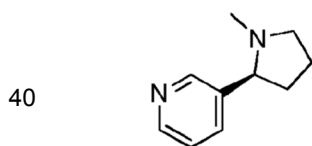
20 Mediante los dispositivos de suministro de nicotina anteriormente mencionados la absorción se produce muy lentamente y proporciona un nivel bajo de nicotina en la sangre en estado permanente al paciente sin la concentración máxima de nicotina temprana que se produce debido al suministro arterial inmediato de la nicotina al cerebro cuando se fuma un cigarro. En efecto, una meta de estas terapias es eliminar los efectos placenteros inmediatos asociados con el fumar al tiempo que se alivian los efectos del retiro de la nicotina hasta que sea posible física y psicológicamente el cese completo de la nicotina para el paciente. Sin embargo, esta falta completa del "efecto de descarga de adrenalina" experimentado por el paciente, puede explicar en parte las tasas de éxito bajas, de estas terapias convencionales, como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n.º. 5.298.257 concedida a Bannon et al.

30 La nicotina, o 3-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]piridina, es un alcaloide líquido aceitoso, miscible en agua, higroscópico, que contiene dos anillos que contienen nitrógeno básico, el anillo de pirrolidina y el anillo de piridina.

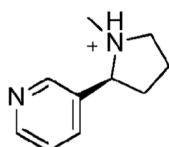


35 3-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]piridina

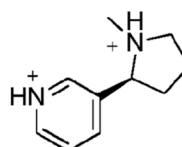
El nitrógeno de la pirrolidina es más básico que el nitrógeno de la piridina y, por consiguiente, la nicotina puede ser diprotonada, monoprotonada o de base libre (es decir no protonada).



no protonada



monoprotonada



diprotonada

45 Se sabe bien que es la nicotina de base libre, presente en el humo del cigarro, la que está detrás del efecto de descarga de adrenalina más rápido. Sin embargo, en la forma de base libre, la nicotina se evapora incluso a una temperatura tan baja como la temperatura ambiente. Además, como una base libre, la misma también es degradada fácilmente por el oxígeno y la luz.

La nicotina de base libre también es muy agresiva hacia su medio ambiente y migra a través de la mayoría de los materiales conocidos. Además, la nicotina de base libre, que es muy higroscópica, es muy sensible a la humedad. Finalmente, cuando se expone al oxígeno o al aire, la nicotina de base libre se vuelve marrón. Estos problemas de

estabilidad y migración inherentes a la molécula de nicotina de base libre se describen en la patente de EE.UU. n°. 6.790.496, la cual sugiere una solución a este problema basada en el envase de los productos que contienen nicotina en materiales de envasado especiales.

5 Por lo que saben los autores de la presente invención, actualmente, los únicos productos que no contienen tabaco, disponibles comercialmente, que ofrecen un efecto de descarga semejante a aquel obtenido cuando se fuma un cigarrillo, son los dispositivos de aerosol del tipo comercializado bajo la marca registrada NICORETTE® QuickMist. Sin embargo, el uso de una solución de rociado de nicotina no deja de tener desventajas. Por ejemplo, los usuarios de la solución de rociado de nicotina han indicado molestias tales como hormigueo de los labios, hipo, y un sabor desagradable del producto de aerosol. Otras desventajas son, por ejemplo, el riesgo inherente de la pérdida hacia el  
10 aire circundante cuando se utiliza la solución de rociado, y la necesidad perjudicial ambientalmente para envasar el material en los botes de la disolución de rociado.

Pongjanyakul T., Suksri H, *Alginate-magnesium aluminum silicate films for buccal delivery of nicotine, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, volumen 74, número 1, 2009, páginas 103-113, describe un método para fabricar películas mucoadhesivas que contienen nicotina, obtenible preparando una disolución acuosa a un pH de 10, mezclando una  
15 base libre de nicotina, un agente regulador de pH alcalino y un agente formador de película que comprende una sal de alginato de catión monovalente.

De lo anterior parece que todavía existe una necesidad de un producto para dejar de fumar que al mismo tiempo sea capaz de liberar la nicotina de la base libre de una manera que simule más o menos los cigarrillos, y todavía sea estable contra la evaporación o degradación de la nicotina.

## 20 **Compendio de la Invención**

Es un objeto de la presente invención proporcionar un producto para el suministro de nicotina que resuelva esencialmente los problemas anteriormente mencionados de los productos de suministro de nicotina de la técnica anterior.

25 Un objeto importante de la presente invención es proporcionar una formulación de nicotina capaz de mantener su contenido de nicotina durante el almacenamiento, siendo aún capaz de suministrar la base libre de nicotina cuando sea administrada a un ser humano.

Así, de acuerdo con un primer aspecto, se proporciona una película mucoadhesiva que contiene nicotina, que se puede obtener por:

- preparar una disolución acuosa a un pH desde 9,5 hasta 13, la disolución que comprende

30 (i) una sal de nicotina,

(ii) un agente regulador del pH alcalino, y

(iii) un agente formador de una película que comprende una sal de alginato del catión monovalente o una mezcla de las sales de alginato de los cationes monovalentes, teniendo el agente de formación de la película un contenido de guluronato (G) promedio desde 50 hasta 85 % en peso, un contenido de manuronato (M) promedio desde 15 hasta 50  
35 % en peso, un peso molecular promedio desde 30.000 g/mol hasta 90.000 g/mol y que es tal que una disolución acuosa al 10 % del mismo a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 100-1.000 mPas, como es medida a una velocidad de cizallamiento de 20 rpm por medio del uso de un viscosímetro Brookfield con un husillo del n°. 2;

- distribuir la disolución sobre una superficie sólida; y

- permitir que la disolución se seque sobre la superficie.

40 De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un método de fabricación de una película mucoadhesiva que contiene nicotina, que comprende:

- preparar una disolución acuosa a un pH desde 9,5 hasta 13, mezclando:

(i) una sal de nicotina,

(ii) un agente de regulación del pH alcalino, y

45 (iii) un agente formador de película que comprende una sal de alginato del catión monovalente o una mezcla de las sales de alginato de los cationes monovalentes, teniendo el agente formador de la película un contenido de guluronato (G) promedio desde 50 hasta 85 % en peso, un contenido de manuronato (M) promedio desde 15 hasta 50 % en peso, un peso molecular promedio desde 30.000 g/mol hasta 90.000 g/mol y que es de tal modo que una disolución acuosa al 10 % del mismo a una temperatura de 20 °C tenga una viscosidad de 100-1.000 mPas, como se mide a una  
50 velocidad de cizallamiento de 20 rpm por medio del uso de un viscosímetro Brookfield con un husillo n°. 2;

- distribuir la disolución sobre una superficie sólida; y
- permitir que la disolución se seque sobre la superficie.

La película de la invención es útil para el suministro transmucosal bucal de la nicotina.

Algunas ventajas de los métodos y formulaciones de la presente invención son que:

- 5
- los sistemas reguladores del pH pueden ser omitidos de la formulación de la invención;
  - la absorción sistémica elevada de la base libre de nicotina es obtenida a través de la mucosa oral;
  - la formulación seca contiene solamente cantidades muy pequeñas de la nicotina de base libre disponible para las reacciones inducidas por el aire y la luz, manteniendo al producto estable durante el transcurso del tiempo;

y

- 10
- la nicotina es incorporada en la formulación en la forma de una sal soluble en agua, y como tal es fácil de distribuir uniformemente de principio a fin de una disolución, proporcionando por esto una distribución homogénea de la nicotina en la formulación.

La película de nicotina de la presente invención es de manera adecuada una película de una capa, independiente.

#### Breve descripción de las figuras

- 15
- La figura 1 es una gráfica que muestra la concentración de nicotina (promedio +/- SEM), en ng/ml, en las muestras de sangre obtenidas de 5 sujetos sanos durante un período de 2 horas después de la administración de una unidad de dosificación de la película de acuerdo con la invención que contiene 2 mg de nicotina (en la forma de la sal de nicotina).

#### Descripción detallada de la invención

La película de nicotina de la presente invención se puede obtener por:

- 20
- preparar una disolución acuosa a un pH desde 9,5 hasta 13, la disolución que comprende:

(i) una sal de nicotina,

(ii) un agente regulador del pH alcalino, y

- 25
- (iii) un agente formador de una película que comprende una sal de alginato del catión monovalente o una mezcla de las sales de alginato de los cationes monovalentes, teniendo el agente de formación de la película un contenido de guluronato (G) promedio desde 50 hasta 85 % en peso, un contenido de manuronato (M) promedio desde 15 hasta 50 % en peso, un peso molecular promedio desde 30.000 g/mol hasta 90.000 g/mol y que es tal que una disolución acuosa al 10 % del mismo a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 100-1.000 mPas, como es medida a una velocidad de cizallamiento de 20 rpm por medio del uso de un viscosímetro Brookfield con un husillo del n°. 2;

- distribuir la disolución sobre una superficie sólida; y

- 30
- permitir que la disolución se seque sobre la superficie.

La sal de nicotina puede ser cualquier sal de nicotina farmacéuticamente aceptable. La nicotina es capaz de formar sales con muchos metales y ácidos. Los ácidos que pueden ser utilizados para preparar las sales ácidas farmacéuticamente aceptables de la nicotina son aquellos que forman sales ácidas no tóxicas, es decir, las sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato o bisulfato, succinato, maleato, fumarato, bitartrato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-tolueno sulfonato, alcanforato y pamoato. Se prefieren particularmente las sales de tartrato y bitartrato.

- 35
- Preferentemente, el agente regulador del pH alcalino es una base fuerte, tal como LiOH, NaOH o KOH. En una realización, el regulador del pH alcalino es el NaOH.

- 40
- La formulación de nicotina de la invención puede comprender adicionalmente cualquier excipiente adecuado, tales como uno o más rellenos o plastificantes. Un ejemplo de un relleno es, por ejemplo, la celulosa microcristalina. El plastificante, cuando está presente, puede ser seleccionado, por ejemplo, de los polietilenglicoles, glicerol y sorbitol.

- 45
- Opcionalmente, la formulación de nicotina de la invención también puede comprender cualquier aditivo aceptable farmacológicamente y fisiológicamente (por ejemplo, no tóxico al nivel agregado), tal como uno o más agentes saborizantes (enmascaradores del sabor) y/o agentes colorantes. Los ejemplos de los agentes saborizantes son el sorbitol, la menta, un saborizante de naranja, un saborizante de limón, un saborizante de cereza, y un extracto de arándano. Los ejemplos de los agentes colorantes son el dióxido de titanio y el color de los alimentos verdes o rojos.

El agente formador de película de la presente invención es una sal de alginato de un catión monovalente o una mezcla de las sales de alginato de los cationes monovalentes, teniendo el agente formador de la película un contenido de guluronato (G) promedio desde 50 % hasta 85 % en peso, un contenido de manuronato (M) promedio desde 15 hasta 50 % en peso, un peso molecular promedio desde 30.000 g/mol hasta 90.000 g/mol y que es tal que una disolución acuosa al 10 % del mismo a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 100 mPas hasta 1.000 mPas, como es medida a una velocidad de cizallamiento de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro Brookfield con un husillo del n°. 2. Dicho agente formador de película se describe en la solicitud de patente PCT/SE2006/050626 (WO 2007/073346). Así, la formulación de nicotina de la invención es una película soluble en agua, tal como una película mucoadhesiva, la cual durante la aplicación a la mucosa oral se adhiere a la misma y se disuelve, permitiendo que los ingredientes contenidos en la película penetren la membrana de la mucosa y se introduzcan en la corriente sanguínea. Dicha película mucoadhesiva se describe de manera general en el documento de patente PCT/SE2006/050626 (WO 2007/073346).

En algunas realizaciones de una formulación de una película de nicotina, el sorbitol y/o el glicerol son utilizados como plastificantes. Una cantidad adecuada del plastificante es, por ejemplo, desde 10 hasta 85 g, o desde 30 hasta 70 g, por ejemplo, desde 50 hasta 60 g del plastificante por 100 g del agente formador de la película, por ejemplo, el alginato.

En algunas realizaciones de la formulación de la película de nicotina, el(los) relleno(s) está(n) presente(s) en una cantidad de 0-20 %, por ejemplo, de 5-10 % en peso de la composición farmacéutica total.

La formulación de nicotina de acuerdo con la presente invención es una formulación seca, y se prepara por un método que comprende una etapa de secado. Por "seco" se entiende que la formulación puede tener cuando mucho una humedad que corresponde al equilibrio con una atmósfera circundante que tiene una humedad relativa desde 10 hasta 40 %, por ejemplo, desde 20 hasta 30 %, a 25 °C.

En una realización de la invención, la disolución de formación de la película que contiene nicotina, alcalina (la "disolución de moldeo") es obtenida por:

-preparar una solución acuosa de una sal de nicotina, y un agente regulador del pH alcalino que proporciona un pH alcalino a la disolución acuosa; y

-mezclar la disolución acuosa con un agente formador de la película que comprende una sal de alginato del catión monovalente o una mezcla de sales de alginato de los cationes monovalentes, teniendo el agente formador de la película un contenido de guluronato (G) promedio desde 50 % hasta 85 % en peso, un contenido de manuronato (M) promedio desde 15 hasta 50 % en peso, un peso molecular promedio desde 30.000 g/mol hasta 90.000 g/mol y que es tal que una disolución acuosa al 10 % del mismo a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 100-1.000 mPas, como es medida a una velocidad de cizallamiento de 20 rpm por medio del uso de un viscosímetro Brookfield con un husillo del n°. 2, para obtener una disolución acuosa que contiene el agente de formación de la película y la sal de nicotina, teniendo dicha disolución un pH desde 9,5 hasta 13.

En esta realización, el agente regulador del pH alcalino puede ser agregado a la disolución de la sal de nicotina acuosa en una cantidad que proporciona un pH de al menos 10, o al menos 11, al menos 11,5, al menos 12, al menos 12,4, o al menos 12,5, por ejemplo, un pH en el intervalo desde 10 hasta 13, o desde 11 hasta 13, tal como desde 11,5 hasta 13, por ejemplo, desde 12 hasta 13, o desde 12,4 hasta 12,8, por ejemplo, desde 12,5 hasta 12,7.

En particular, el agente regulador del pH alcalino es agregado a la disolución de la sal de nicotina acuosa en una cantidad de tal modo que después del mezclado de la disolución que contiene la nicotina alcalina (que contiene opcionalmente también otros ingredientes, tales como un sabor, un plastificante, un relleno, etc.) con la sal de alginato, se obtiene una disolución de moldeo que tiene un pH de al menos 9,5, al menos de 9,7, al menos de 10, al menos de 10,5, al menos de 10,7, al menos de 11, al menos de 11,5. Por ejemplo, el pH<sub>i</sub> puede ser desde 9,5 hasta 12,5, o desde 9,7 hasta 12,2, o desde 10 hasta 11,7, tal como desde 10,5 hasta 11,5, por ejemplo, desde 10,7 hasta 11,5, o desde 11 hasta 11,5, por ejemplo, desde 11,2 hasta 11,5.

Por ejemplo, en una realización, una sal de nicotina tal como el bitartrato de nicotina es mezclada con agua y por ejemplo, una sal de hidróxido de un ión metálico adecuado, tal como NaOH, como un agente de basificación, para proveer una disolución de nicotina acuosa que tiene un pH como se indicó anteriormente, por ejemplo, en el intervalo desde 10 hasta 13, o desde 11 hasta 13, tal como desde 11,5 hasta 13, por ejemplo, desde 12 hasta 13, o desde 12,4 hasta 12,8, por ejemplo, desde 12,5 hasta 12,7. En vista de la presente descripción y consultando también los ejemplos de la presente memoria, el experto en la técnica también será muy capaz de encontrar la p<sub>i</sub> específica necesaria para obtener el pH seleccionado de al menos 9,5 para la disolución de moldeo.

Los ingredientes opcionales, tal como un sabor, plastificante, relleno, pueden ser agregados antes del mezclado del alginato. A continuación, el alginato formador de la película es mezclado con la disolución de nicotina acuosa y la mezcla puede ser vertida entonces dentro de los troqueles de moldeo adecuados o sobre una superficie de moldeo sólida y se deja que se seque.

En una realización, el método para la preparación de la película que contiene la nicotina mucoadhesiva de la invención comprende:

(i) preparar una disolución acuosa de una sal de nicotina y un agente regulador del pH alcalino, teniendo la disolución un  $pH_i$ , que es más elevado que el  $pH_{ii}$ ,

(ii) agregar, a la disolución obtenida en (i), un agente formador de película que comprende una sal de alginato del catión monovalente o una mezcla de las sales de alginato de los cationes monovalentes, teniendo el agente formador de la película un contenido de guluronato (G) promedio desde 50 % hasta 85 % en peso, un contenido de manuronato (M) promedio desde 15 hasta 50 % en peso, un peso molecular promedio desde 30.000 g/mol hasta 90.000 g/mol y que es tal que una disolución acuosa al 10 % de la misma a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 100-1.000 mPas, como es medida a una velocidad de cizallamiento de 20 rpm por medio del uso de un viscosímetro Brookfield con un husillo del n.º. 2; para obtener una disolución acuosa que contiene un agente de formación de la película y la sal de nicotina, teniendo dicha disolución un  $pH_{ii}$  desde 9,5 hasta 13;

(iii) distribuir la disolución sobre una superficie sólida; y

(iv) permitir que la disolución se seque sobre la superficie.

En otra realización, el método para la preparación de la película que contiene la nicotina mucoadhesiva de la invención comprende:

(i) preparar separadamente:

(a) una disolución acuosa de un agente formador de película que comprende una sal de alginato de un catión monovalente o una mezcla de sales de alginato de los cationes monovalentes, teniendo el agente formador de la película un contenido de guluronato (G) promedio desde 50 % hasta 85 % en peso, un contenido de manuronato (M) promedio desde 15 hasta 50 % en peso, un peso molecular promedio desde 30.000 g/mol hasta 90.000 g/mol y que es tal que una disolución acuosa al 10 % de la misma a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 100-1.000 mPas, como es medida a una velocidad de cizallamiento de 20 rpm por medio del uso de un viscosímetro Brookfield con un husillo del n.º. 2; y

(b) una disolución acuosa de una sal de nicotina;

por lo cual al menos una de las dos disoluciones (a) y (b) contiene un agente regulador del pH alcalino;

(ii) mezclar las dos disoluciones para obtener una disolución formadora de película que contiene nicotina con un pH desde 9,5 hasta 13;

(iii) distribuir la disolución sobre una superficie sólida; y

(iv) permitir que la disolución se seque sobre la superficie.

En una realización, la disolución (a) contiene un agente regulador del pH alcalino.

En una realización, la disolución (b) contiene un agente regulador del pH alcalino.

El secado se realiza preferentemente hasta que la formulación alcance un nivel de sequedad igual a aquel que podría tener un equilibrio con una atmósfera circundante que tiene una humedad relativa de 10 hasta 40 % a 25 °C, por ejemplo, de 20 a 30 % a 25 °C, por ejemplo, un contenido de agua de aproximadamente 8 % en peso.

Para preparar una película seca, se puede seguir el procedimiento para la preparación de una película seca como se describe de manera general en el documento de patente WO 2007/073346.

Por ejemplo, la disolución de moldeo es distribuida sobre una superficie plana sólida como una película húmeda que tiene un espesor, por ejemplo, desde 0,1 hasta 4 mm, tal como desde 0,2 hasta 2 mm, por ejemplo, desde 0,5 hasta 1.5 mm. La película húmeda se deja secar entonces sobre la superficie, por ejemplo, a temperatura ambiente o en un horno ventilado o en un gabinete de secado a una temperatura de 45-60 °C, por ejemplo, a una temperatura desde 52 hasta 54 °C, durante un período de tiempo, por ejemplo, de 20 a 40 minutos, o de 20 a 30 minutos.

Después de secar al menos parcialmente la película, la película seca o semi-seca así obtenida puede ser dividida en unidades de dosificación de tamaño adecuado, por ejemplo, por corte o perforación.

La película puede ser impresa en uno o ambos lados con palabras, figuras u otras marcas, por ejemplo, una marca registrada o una que indique la dosificación, utilizando una tinta adecuada para la ingestión humana. Por ejemplo, una unidad de dosificación de 2 mg puede ser impresa con "2 mg".

Las unidades de dosificación secas pueden ser envasadas en recipientes adecuados, por ejemplo, recipientes resellables de un material hermético al agua y al aire adecuados para su uso en el envasado de los productos para ingestión humana, por ejemplo, una película de polietileno metalizada (Alu/PET).

Como se ilustró en el ensayo de estabilidad descrito posteriormente, por el método de la presente invención, se obtiene una formulación de película de nicotina que tiene una duración en almacenamiento prolongada. Es notable que el

contenido de nicotina de la película permanece esencialmente sin cambio durante un período de tiempo de casi cuatro meses sin que ningunas precauciones sean tomadas para proteger a la película ya sea de la luz o del aire circundante.

5 Cuando se administre a la boca de un ser humano, la formulación se disolverá por la acción de la saliva, que libera el agente de regulación del pH basificador y la base libre de nicotina. Puesto que la base libre de nicotina penetra la mucosa bucal y se introduce en la corriente sanguínea, se puede obtener el efecto de descarga de adrenalina deseado.

10 Es una característica ventajosa de la formulación de nicotina de la presente invención que la misma esté en forma de una película mucoadhesiva. Cuando se aplica a la membrana mucosa de la boca, la película seca se adherirá a la misma y se disolverá durante un período de tiempo dado, por ejemplo, desde 1 minuto hasta 10 minutos, tales como de 1-5 minutos, o de 1-3 minutos. A medida que la película se disuelve, la sal nicotínica y el agente de basificación son liberados. El agente de basificación proporcionará un pH local elevado en la fase líquida formada por la saliva en la mucosa bucal en contacto con la película mucoadhesiva en disolución. En este líquido de pH elevado la solución de nicotina estará presente nuevamente como una base libre, y como tal penetrará la membrana de la mucosa y se introducirá a la corriente sanguínea del cuerpo. Por lo tanto, se obtendrá el suministro parenteral sistémico de la nicotina de base libre.

15 La formulación de la película seca de acuerdo con la invención tiene preferentemente un espesor desde 0,01 hasta 2 mm, o desde 0,02 hasta 1 mm, por ejemplo, desde 0,05 hasta 0,5 mm, o desde 0,06 hasta 0,4 mm, o desde 0,06 hasta 0,1 mm, por ejemplo, de aproximadamente 0,07 mm.

20 En una realización, la película que contiene nicotina de la invención se proporciona en unidades de dosificación. Dicha unidad de dosificación puede ser de cualquier superficie específica adecuada, teniendo en cuenta la concentración de la sal de nicotina dentro de la película y la dosificación de nicotina adecuada que va a ser administrada. Como un ejemplo, se puede seleccionar una unidad de dosificación que tiene una superficie específica desde 1 cm<sup>2</sup> hasta 10 cm<sup>2</sup>, por ejemplo, desde 2 hasta 8 cm<sup>2</sup>, o desde 4 hasta 7 cm<sup>2</sup>, tal como de aproximadamente 6 cm<sup>2</sup>. Estará dentro del conocimiento de la persona experta adaptar el tamaño y la forma de la unidad de dosificación de la película teniendo en cuenta parámetros tales como, por ejemplo, la carga de la sal de nicotina dentro de la película y la dosificación requerida. También, se debe reconocer que la unidad de dosificación de la película puede tener cualquier forma adecuada, por ejemplo, puede ser rectangular, circular, oblonga, ovalada, etc.

30 Una unidad de dosificación adecuada puede contener, por ejemplo, desde 0,5 mg hasta 4 mg de nicotina en forma de la sal de nicotina, por ejemplo, desde 1 hasta 2 mg de nicotina, o cualquier otra cantidad adecuada. Por ejemplo, una unidad de dosificación puede ser una unidad de película seca que tiene una superficie específica de 3 cm<sup>2</sup>, un espesor de aproximadamente 0,2 mm y que contiene aproximadamente 2 mg de nicotina. En una realización, la unidad de dosificación es una unidad de película seca que tiene una superficie específica de 6 cm<sup>2</sup>, un espesor de aproximadamente 0,07 mm, que contiene aproximadamente 2 mg de nicotina. En otra realización, la unidad de dosificación es una unidad de película seca que tiene una superficie específica de 6 cm<sup>2</sup>, un espesor de aproximadamente 0,07 mm, que contiene aproximadamente 1 mg de nicotina.

35 Una característica ventajosa importante de la película de nicotina de la presente invención es su capacidad de proporcionar una disponibilidad sistémica elevada debido a la absorción transmucosal de la nicotina. Comparado con las gomas de mascar de nicotina, en donde una gran parte de la nicotina es tragada con la saliva, esto permitirá una dosificación reducida de nicotina.

40 Una ventaja adicional proporcionada por la película de nicotina de la invención es una forma de dosificación fácil de manejar, muy simple, comparada, por ejemplo, con la disolución de rociado del aerosol.

45 Otra característica ventajosa de la película de nicotina de la invención es la estabilidad en almacenamiento de la nicotina en la película, lo cual puede permitir un envase de dosis múltiples de las unidades de dosificación de la película sin ninguna necesidad del envase individual de cada unidad de dosificación. Así, en una realización, se proporciona un envase resellable que contiene una pluralidad de unidades de dosificación de la película que contiene nicotina de acuerdo con la invención. Por ejemplo, dicho envase resellable puede contener desde 5 hasta 200 unidades de dosificación, o desde 10 hasta 100 unidades de dosificación, por ejemplo, desde 20 hasta 50 unidades de dosificación, tal como 30 unidades de dosificación.

50 En algunas realizaciones, cada unidad de dosificación se envasa separadamente en un material hermético al aire y al agua, tal como una película polimérica metalizada, por ejemplo, una película de Alu/PET. Por ejemplo, cada unidad de dosificación se puede proporcionar separadamente en una envoltura de Alu/PET.

De aquí en adelante, la invención será ilustrada por los siguientes ejemplos no limitativos.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

55 Una película que contiene nicotina mucoadhesiva de acuerdo con la invención se prepara utilizando los ingredientes enumerados en la Tabla 1

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad
Tartrato de nicotina	3,7 g
Agua	174,5 ml
Sorbitol	6 g
Glicerol	6 g
NaOH 2 M	20,5 ml
Dióxido de titanio	0,3 g
Sabor de limón	2 ml
Sabor de menta	1 ml
Alginato de sodio (Protanal®LFR 5/60, comercializado por FMC BioPolymer)	26,7 g

- 5 La película se preparó como sigue: En un vaso de laboratorio, se mezcló el agua con tartrato de nicotina y NaOH hasta que se obtuvo una disolución transparente. El pH se ajustó hasta dentro de un intervalo desde 11,8 hasta 12,8. Se añadió el dióxido de titanio y la disolución se sometió a sonicación para proporcionar una dispersión homogénea del dióxido de titanio en la disolución de nicotina. A continuación, se añadió 1/3 del alginato y la disolución se mezcló en un mezclador para obtener una fase líquida visiblemente homogénea. Mientras se mantuvo la agitación, se añadieron el glicerol, el sorbitol y los agentes saborizantes. El resto del alginato se añadió luego y se continuó hasta obtener una fase líquida viscosa homogénea. La mezcla líquida se transfirió a un vaso de laboratorio de vidrio y se sometió nuevamente a sonicación para eliminar las burbujas de aire. Subsiguientemente, se distribuyó uniformemente 1/4 de la mezcla líquida sobre una placa de vidrio a un espesor de 0,89 mm por medio de una cuchilla de estirado para la aplicación de la película húmeda. La película se secó en un gabinete de secado a una temperatura desde 45 hasta 60 °C durante 25 minutos. La película seca se cortó en piezas rectangulares de 2x3 cm<sup>2</sup> y las muestras de la película de nicotina se colocaron en cavidades de plástico limpias.
- 10
- 15 Se llevó a cabo un estudio de estabilidad de la nicotina en la película de la invención para establecer la duración en almacenamiento de la nicotina en un envase de dosis múltiples abierto. En el ensayo se utilizaron las unidades de dosificación preparadas en el Ejemplo 1 . En el día 0 del estudio, se abrió el envase de plástico que contenía las muestras de la película seca y se determinó la concentración de nicotina en 3 unidades de dosificación (es decir tres piezas de 6 cm<sup>2</sup>) de la formulación de la película. Las unidades de dosificación restantes presentes en el envase de plástico se almacenaron en una estancia abierta a una temperatura que varió desde 21 hasta 24 °C y una humedad relativa de 19-32 %. Estas unidades de dosificación de la película no fueron almacenadas en la oscuridad, sino que se mantuvieron simplemente en una sala abierta, sobre un estante en el laboratorio. Se midió la concentración de nicotina de las 3 unidades de dosificación diferentes de nuevo en el día 7 y en el día 102, respectivamente. Los resultados se enumeran en la Tabla 2 proporcionada a continuación.

25 Tabla 2

Días después de abrir el envase	mg de nicotina/unidad de dosificación
0	1,328
7	1,328
102	1,310

Revisión del método y equipo para el análisis

El análisis se llevó a cabo utilizando el siguiente equipo:

Bomba de HPLC isocrática: Constametric Modelo III

30 Auto inyector: Dynamax Modelo A13 (volumen del circuito cerrado de 50 µl)

Calentador de la columna: Modelo 7981 de Cromatografía de Jones (Temperatura de 35 °C)



Columna: Dr Maisch, Reprosil-Pur Basic, C18-AQ 5 µm, 150x4 mm

Detector de UV: PerSeptive Biosystems UVIS-205 (a 260 nm)

Caudal: 1 ml/min

Fase móvil: 30 % ACN, 70 % del tamponador de Fosfato 10 mM de pH 8,5

5 Diluyente de ACN al 15 %, 85 % del tamponador de Fosfato 10 mM de pH 8,5

Se utilizó una curva estándar que utiliza el bitartrato de nicotina dihidratado en el diluyente. Las muestras se diluyeron en 100 ml de un diluyente y se filtraron a través de un filtro de 0,4 µm.

Ejemplo 2

10 Se preparó una película que contenía nicotina mucoadhesiva de acuerdo con la invención esencialmente como se describe en el Ejemplo 1, utilizando los ingredientes enumerados en la Tabla 3.

Tabla 3

Ingrediente	Cantidad
Tartrato de nicotina	5,1 g
Agua	171 ml
Sorbitol	7 g
Glicerol	7 g
NaOH 2 M	24 ml
Dióxido de titanio	0.3 g
Sabor de limón	2 ml
Sabor de menta	1 ml
Alginato de sodio (Protanal®LFR 5/60, vendido por FMC BioPolymer)	26,7 g

Se prepararon unidades de dosificación que contenían 2 mg de nicotina/unidad. Se evaluó el suministro sistémico de la nicotina por administración peroral de estas unidades de dosificación en 5 sujetos sanos.

15 Antes de la administración de la unidad de dosificación, se extrajo una muestra de sangre del sujeto para establecer un nivel cero. En ese momento, los sujetos no habían utilizado ningún producto que contenía nicotina durante al menos 24 horas.

20 En el tiempo cero, se aplicó una unidad de dosificación de la película de la invención al paladar de cada sujeto. Se extrajeron muestras de sangre de cada sujeto a intervalos regulares durante 2 horas. Se separó el plasma, se congeló utilizando hielo seco y se envió a un laboratorio acreditado GLP, para el análisis. El método analítico se desarrolló en el laboratorio y se validó de acuerdo con la Guía para la Industria de la FDA – Validación del Método Bioanalítico (CDER, mayo del 2001). El resumen tabulado de esta validación se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4

Resumen de validación para la cuantificación de nicotina en el plasma humano por LC-MS/MS.

Analito	Nicotina
Estándar Interno	Nicotina-d4
Matriz (Anticogulante)	Plasma Humano (Litio Heparina)
Número de SOP	5-85
Método Analítico	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplada a espectrometría de masas en tandem con monitorización de reacciones múltiples (MRM)

ES 2 720 488 T3

Detector	AB/MDS Sciex API 4000	
Volumen del Plasma Humano Requerido	100 µl	
Intervalo de curva estándar	0,5 – 100 ng/ml	
Concentraciones de QC	1,5, 15, 80 ng/ml	
Tipo de regresión	Regresión lineal (ponderada 1/concentración 2)	
Método de cuantificación	Relación del área del pico	
Selectividad	No se detectó interferencia por picos en muestras del plasma en blanco	
Muestras de Validación de LLOQ	<b>Precisión (%)</b>	<b>Desviación (%)</b>
Inter-lotes	7,9%	-4,2%
Intra-lotes	desde 4,05% hasta 6,81%	desde -0,91% hasta 12,66%
Muestras de control de calidad	<b>Precisión (%)</b>	<b>Desviación (%)</b>
Inter-lotes Bajo	7,3 %	2,3%
Inter-Lotes Medio	2,0%	2,9%
Inter-Lotes Elevado	2,4%	5,6%
Inter-lotes Bajo	desde 3,19% hasta 3,55%	desde -6.96% hasta 7,03%
Inter-Lotes Medio	desde 0,96% hasta 2,52%	desde 1,39% hasta 3,91%
Inter-Lotes Elevado	desde 1,83% hasta 2,50%	desde 3,84% hasta 6,68%
Recuperación	<b>Recuperación (%)</b>	
Analito Bajo	99 %	
Analito Medio	134 %	
Analito Elevado	78 %	
Estándar Interno	90 %	
Estabilidad a largo plazo	103 días a –20 °C	
Estabilidad a corto plazo	24 horas a temperatura ambiente y 120 horas a 4 °C	
Estabilidad en el Congelamiento-Descongelamiento	4 ciclos a –20 °C	
Estabilidad de la disolución en almacenamiento	29 días en agua acidificada a 4 °C	
Estabilidad de la Muestra Procesada	72 horas a 4 °C y temperatura ambiente	

Se extrajeron las muestras del plasma humano con un estándar interno agregado utilizando un procedimiento de extracción líquido-líquido. Después de la evaporación y la resuspensión en la fase móvil de LC, se analizaron las muestras mediante LC-MS/MS. Se monitorizaron los iones positivos en el modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM). La cuantificación se obtuvo por la relación del área del pico.

5

Los resultados, en términos de la concentración de nicotina en el plasma (en ng/ml) en las muestras del plasma de la sangre, se ilustran en la Figura 1. Los valores indicados son valores promedio calculados de los 5 sujetos que participaron en el ensayo.

Ejemplo 3

10

Los ingredientes utilizados en el Ejemplo están indicados en la Tabla 5.

Tabla 5

Ingrediente	Cantidad
Bitartrato de nicotina	5,1 g
Sorbitol	7 g
Glicerol	7 g
NaOH 2 M	suficiente para pH <sub>i</sub> (V <sub>1</sub> ml)
Agua	Suficiente para 195 ml con V <sub>1</sub> y V <sub>2</sub>
Dióxido de titanio	0,3 g
Sabor de limón	2 ml
Sabor de menta	1 ml
Alginato de sodio (Protanal®LFR 5/60, vendido por FMC BioPolymer)	26,7 g

- 5 Se preparó una disolución de bitartrato de nicotina acuosa de 5,1 g bitartrato de nicotina en aproximadamente 160 ml de agua y se añadió NaOH 2 M hasta que se alcanzó un pH alcalino (pH<sub>i</sub>). Se añadió dióxido de titanio, disuelto en una cantidad pequeña de agua (V<sub>2</sub> ml). El volumen total de la disolución alcalina acuosa se ajustó a 195 ml por la adición de agua adicional. Se añadieron sorbitol, glicerol, y sabores a la disolución alcalina, seguido por el alginato de sodio. Se midió el pH (pH<sub>ii</sub>) sobre una muestra diluida 1:2. A continuación, se moldeó y secó la disolución para proporcionar una película seca. De la película seca se cortaron muestras de 6 cm<sup>2</sup> y 0,07 mm de espesor, que pesaron 70 mg y se disolvieron en 10 ml de agua, y se midió el pH de la disolución acuosa.
- 10 Los contenidos de nicotina de las muestras de la película fueron medidos directamente después del secado y después de 30 días de almacenamiento a 25 °C, RH ambiental, envasadas en bolsas de Alu/PET. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

pH <sub>i</sub> en la disolución de nicotina antes de la adición del alginato	pH <sub>ii</sub> en el moldeo en húmedo (50/50 H <sub>2</sub> O)	pH de la película seca en H <sub>2</sub> O (10 ml)	Reducción del contenido de nicotina desde el valor inicial (%)
10,7	8,8	8,47	>5%
12,22	9,24	8,81	>5%
12,37	9,5	9,04	<5%
12,52	11,18	9,82	<5%
12,88	12,3	10,41	<5%

- 15 De los resultados en la Tabla 6, parece sorprendentemente que una película que contiene nicotina preparada mediante el uso de una disolución formadora de la película de la invención, con un pH de al menos 9,5, tiene una buena estabilidad, mientras que cuando el pH de la disolución formadora de la película es inferior a aproximadamente 9,5, la estabilidad de la nicotina en la película seca es insuficiente.

**REIVINDICACIONES**

1. Una película que contiene nicotina, mucoadhesiva, caracterizada porque se puede obtener por las etapas de:
  - preparar una disolución acuosa a un pH desde 9,5 hasta 13, comprendiendo la disolución:
    - (i) una sal de nicotina,
    - 5 (ii) un agente regulador del pH alcalino, y
    - (iii) un agente formador de una película que comprende una sal de alginato del catión monovalente o una mezcla de las sales de alginato de los cationes monovalentes, teniendo el agente de formación de la película un contenido de guluronato (G) promedio desde 50 hasta 85 % en peso, un contenido de manuronato (M) promedio desde 15 hasta 50 % en peso, un peso molecular promedio desde 30.000 g/mol hasta 90.000 g/mol y que es tal que una disolución acuosa al 10 % del mismo a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 100-1.000 mPas, como es medida a una velocidad de cizallamiento de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro Brookfield con un husillo del n°. 2;
    - distribuir la disolución sobre una superficie sólida; y
    - permitir que la disolución se seque sobre la superficie.
- 15 2. La película de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente de regulación del pH es LiOH, NaOH o KOH.
3. La película de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la sal de nicotina es una sal de adición ácida.
4. La película de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la sal de adición ácida es una sal de ácido tartárico.
- 20 5. La película de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada porque comprende un plastificante.
6. La película de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada porque comprende un relleno.
- 25 7. La película de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizada porque tiene un espesor en el intervalo desde 0,01 mm hasta 2 mm.
8. Una unidad de dosificación de nicotina, caracterizada porque comprende una película de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
9. La unidad de dosificación de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque tiene una superficie específica en el intervalo desde 2 hasta 8 cm<sup>2</sup>.
- 30 10. La unidad de dosificación de conformidad con la reivindicación 8 o 9, caracterizada porque tiene un contenido de nicotina en el intervalo desde 0,5 mg hasta 4 mg.
11. Un método de fabricación de una película mucoadhesiva que contiene nicotina, caracterizado porque comprende:
  - preparar una disolución acuosa a un pH desde 9,5 hasta 13, comprendiendo la disolución:
    - (i) una sal de nicotina,
    - 35 (ii) un agente regulador del pH alcalino, y
    - (iii) un agente formador de una película que comprende una sal de alginato del catión monovalente o una mezcla de las sales de alginato de los cationes monovalentes, teniendo el agente de formación de la película un contenido de guluronato (G) promedio desde 50 hasta 85 % en peso, un contenido de manuronato (M) promedio desde 15 hasta 50 % en peso, un peso molecular promedio desde 30.000 g/mol hasta 90.000 g/mol y que es tal que una disolución acuosa al 10 % del mismo a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 100-1.000 mPas, como es medida a una velocidad de cizallamiento de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro Brookfield con un husillo del n°. 2;
    - distribuir la disolución sobre una superficie sólida; y
    - permitir que la disolución se seque sobre la superficie.
- 40 12. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque comprende agregar un plastificante a la disolución.
- 45

13. El método de conformidad con la reivindicación 11 o 12, caracterizado porque comprende agregar un relleno a la disolución.

14. El método de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, caracterizado porque comprende dividir la película en las unidades de dosificación.

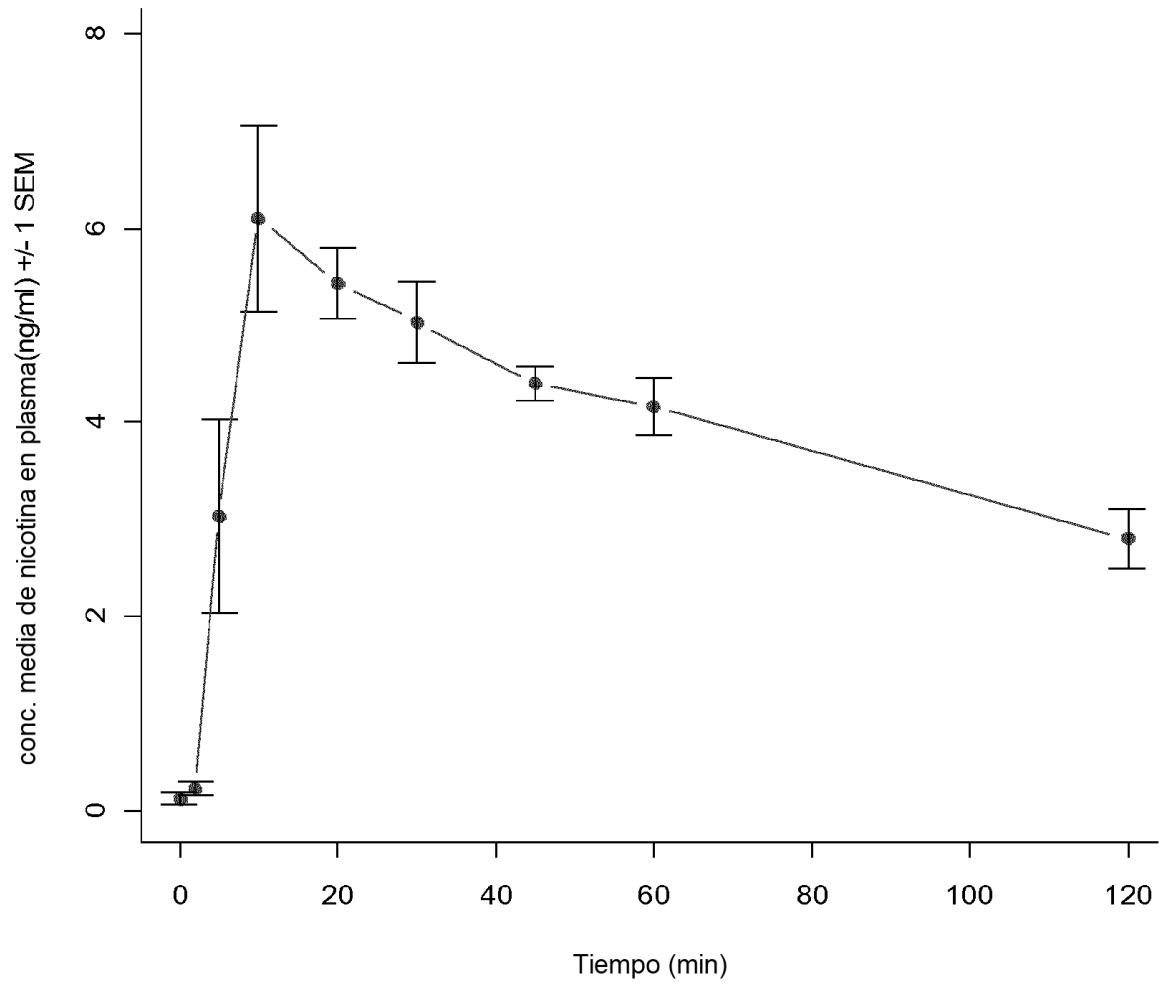


FIGURA 1