

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 898 342**

51 Int. Cl.:

A61K 31/465 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 9/68 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2017** **PCT/US2017/030558**
87 Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2017** **WO17200740**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2017** **E 17799853 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.09.2021** **EP 3458057**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que contienen cannabidiol y nicotina para tratar la adicción al tabaco sin humo**

30 Prioridad:

16.05.2016 US 201662336990 P
07.02.2017 US 201715426617

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2022

73 Titular/es:

CV SCIENCES, INC. (100.0%)
10070 Barnes Canyon Rd., Suite 100
San Diego, California 92121, US

72 Inventor/es:

WILLIAMS, JONNIE R.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 898 342 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

Formulaciones farmacéuticas que contienen cannabidiol y nicotina para tratar la adicción al tabaco sin humo

Antecedentes

5 La nicotina tiene una serie de efectos psicoactivos en el cuerpo humano, como la producción de una mayor sensación de bienestar y relajación y la reducción de la ansiedad y el apetito. La ingesta de nicotina difiere significativamente entre los usuarios de productos de tabaco sin humo y los fumadores de cigarrillos. Por ejemplo, la cantidad de absorción de nicotina de un producto de tabaco sin humo típico puede ser cuatro veces o más que la cantidad absorbida por fumar un cigarrillo. Además, la nicotina se absorbe más lentamente por el uso de productos de tabaco sin humo, lo que resulta en niveles plasmáticos venosos que se estabilizan durante e incluso después del uso del
10 producto. Si bien los fumadores de cigarrillos experimentan niveles plasmáticos máximos venosos similares a los de los consumidores de tabaco sin humo, los niveles plasmáticos venosos disminuyen rápidamente después de fumar: véase Benowitz, "Nicotine and Smokeless Tobacco", CA-A Cancer Journal for Clinicians, Vol. 38, No. 4, pp. 244-247 (1998).

15 La publicación U.S. 2015/057341 revela una formulación cannabinoide que posee (una cantidad predeterminada de) tetrahidrocannabinol y cannabidiol, además de otros cannabinoides, nicotina y otros componentes, para que los usuarios obtengan un efecto recreativo, médico o combinado deseado. También se describe una técnica de administración sin humo, en la que la formulación se administra a través de un aparato de inhalación.

20 La publicación U.S. 2015/057341 revela una composición que contiene cannabinoides la cual es capaz de inducir un efecto farmacológico. La inhalación de una forma vaporizada de la composición está indicada para posiblemente ayudar a dejar de fumar, y se afirma que la inclusión de sabores relacionados con el tabaco posiblemente ayude aún más con la dependencia de la nicotina.

25 La publicación EP 2233134 A1 se dirige a una forma de dosificación intraoral de varias porciones que comprende al menos un agente farmacéuticamente activo, en la que al menos una porción comprende un componente para crear una sensación organoléptica notable. Los productos de tabaco sin humo se describen en esa publicación como una fuente de nicotina

30 Los productos existentes de terapia de reemplazo de nicotina (TRN) generalmente están diseñados para imitar los niveles de nicotina alcanzados a través del tabaquismo. Como resultado, la dosificación de productos TRN tiende a ser difícil para los consumidores de tabaco sin humo: véase American Cancer Society, "Guide to Quitting Smokeless Tobacco," (2014). Debido a los diferentes perfiles plasmáticos de nicotina asociados con el uso de productos de tabaco sin humo, así como a la falta de abordar otros factores (no nicotina) que contribuyen a la adicción al tabaco sin humo, incluidos los efectos antidepresivos del tabaco, los productos TRN existentes hasta la fecha han sido en gran medida infructuosos en el tratamiento de la adicción al tabaco sin humo.

Resumen

35 La presente invención proporciona una composición farmacéutica en forma de dosificación para su uso en el tratamiento de la adicción al tabaco sin humo, dicha composición farmacéutica comprende nicotina, cannabidiol y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma, en donde la forma de dosificación contiene de 2 a 4 mg de nicotina y de 10 a 100 mg de cannabidiol, y dicha forma de dosificación está configurada para la administración transmucosa. En algunos ejemplos, la composición puede administrarse al individuo que requiere tratamiento a través de una goma masticable u otra forma de dosificación oral, o a través de un aerosol nasal.

40 En las formas de realización de la presente invención, la composición farmacéutica antes mencionada no contiene un inhibidor de la monoaminoxidasa distinto de dicho cannabidiol.

45 En este documento se describe una forma farmacéutica de dosificación oral que comprende nicotina y cannabidiol, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para estos. En algunos ejemplos, una forma de dosificación incluye un núcleo que contiene nicotina y una porción externa que contiene cannabidiol. En algunos casos, la forma de dosificación oral puede ser una goma masticable. En otros casos, la forma de dosificación oral puede ser un comprimido o una cápsula. En una forma de realización de la presente invención, la forma de dosificación comprende una goma masticable, en donde la goma masticable contiene nicotina en al menos una porción base y cannabidiol en al menos una porción externa del mismo.

50 En este documento se describe un procedimiento para hacer un producto de goma masticable que consiste en proporcionar una base de goma que contiene nicotina. La base de goma está recubierta con cannabidiol, y se aplica radiación de microondas para infundir el cannabidiol en al menos una porción externa de la base de goma.

Se encontró que la combinación de cannabidiol y nicotina, especialmente cuando está presente en ciertas formas de dosificación como se describe en este documento, proporciona una actividad sinérgica que es particularmente eficaz para el tratamiento de la adicción al tabaco sin humo. Por lo tanto, la combinación presenta una solución a una

necesidad sentida desde hace mucho tiempo, ya que la TRN existente y otras terapias para dejar de fumar han sido en gran medida ineficaces para tratar la adicción al tabaco sin humo.

Breve descripción de los dibujos

Se puede obtener una comprensión más completa de la presente invención y de ciertas ventajas de la misma remitiéndose a la siguiente descripción detallada en consideración con los dibujos adjuntos, en los que:

La FIG. 1 es un gráfico que muestra la actividad de inhibición de la monoaminoxidasa-A (MAO-A) del cannabidiol.

La FIG. 2 es un gráfico que muestra la actividad de inhibición de la monoaminoxidasa-B (MAO-B) del cannabidiol.

Descripción detallada

Aspectos de la presente especificación revelan, en parte, una composición farmacéutica. Tal como se utiliza en este documento, el término "composición farmacéuticamente aceptable" es sinónimo de "composición farmacéutica" y es una que incluye una concentración terapéuticamente efectiva de un ingrediente activo para producir una respuesta prevista. Una composición farmacéutica divulgada en este documento puede ser útil para aplicaciones médicas o veterinarias. Una composición farmacéutica puede administrarse a un individuo sola o en combinación con otros ingredientes activos suplementarios, agentes, medicamentos u hormonas. Como se señaló anteriormente, la composición subyacente a la presente invención debe administrarse por cualquier vía de administración transmucosa adecuada. Los ejemplos no limitantes de formas de dosificación adecuadas que se pueden usar incluyen goma masticable, pastilla y aerosol nasal.

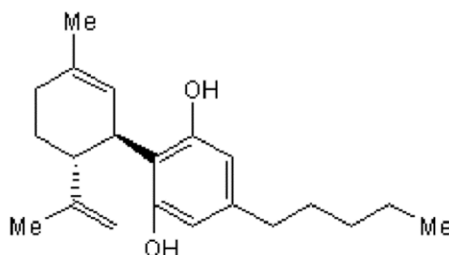
Una composición farmacéutica puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable que facilite el procesamiento de un ingrediente activo en composiciones farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en este documento, el término "vehículo farmacológicamente aceptable" es sinónimo de "vehículo farmacológico" y significa cualquier vehículo que no tiene sustancialmente ningún efecto perjudicial a largo plazo o permanente cuando se administra y abarca términos como "vehículo farmacológicamente aceptable", "estabilizador", "diluyente", "aditivo", "auxiliar" y "excipiente". Dicho vehículo generalmente se mezcla con un compuesto activo o se le permite diluir o encerrar el compuesto activo y puede ser un agente sólido, semisólido o líquido. Se entiende que los ingredientes activos pueden ser solubles o pueden administrarse como una suspensión en el vehículo o diluyente deseado. Se puede utilizar cualquiera de una variedad de vehículos farmacéuticamente aceptables, incluidos, entre otros, medios acuosos como, por ejemplo, agua, solución salina, glicina y ácido hialurónico; vehículos sólidos como, por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio; disolventes; medios de dispersión; revestimientos; agentes antibacterianos y antifúngicos; agentes isotónicos y retardantes de la absorción; o cualquier otro ingrediente inactivo. La selección de un vehículo farmacológicamente aceptable puede depender del modo de administración. Excepto en la medida en que cualquier vehículo farmacológicamente aceptable sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en composiciones farmacéuticamente aceptables. Se pueden encontrar ejemplos no limitantes de usos específicos de tales vehículos farmacéuticos en *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Howard C. Ansel et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7th ed. 1999); *REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY* (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20th ed. 2000); *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Joel G. Hardman et al., eds., McGraw-Hill Professional, 10th ed. 2001); y *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Raymond C. Rowe et al., APhA Publications, 4th edition 2003). Estos protocolos son procedimientos de rutina y cualquier modificación está dentro del alcance de un experto en la técnica y a partir de la enseñanza de este documento.

Una composición farmacéutica puede incluir otros componentes farmacéuticamente aceptables (o componentes farmacéuticos), incluidos, entre otros, reguladores, conservantes, ajustadores de tonicidad, sales, antioxidantes, agentes ajustadores de osmolalidad, sustancias fisiológicas, sustancias farmacológicas, agentes de carga, agentes emulsionantes, agentes humectantes y agentes edulcorantes o saborizantes. Se pueden utilizar diversos reguladores y medios para ajustar el pH para preparar una composición farmacéutica divulgada en este documento, siempre que la preparación resultante sea farmacéuticamente aceptable. Dichos reguladores incluyen, sin limitación, reguladores de acetato, reguladores de citrato, reguladores de fosfato, solución salina regulada neutra, solución salina regulada con fosfato y reguladores de borato. Se entiende que se pueden utilizar ácidos o bases para ajustar el pH de una composición según sea necesario. Los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. Los conservantes útiles incluyen, sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, una composición estabilizada de oxiclono y quelantes como, por ejemplo, DTPA o DTPA-bisamida, DTPA de calcio y CaNaDTPA-bisamida. Los ajustadores de tonicidad útiles en una composición farmacéutica incluyen, sin limitación, sales como, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol o glicerina y otros ajustadores de tonicidad farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede proporcionarse como una sal y puede formarse con muchos ácidos, incluidos, entre otros, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido málico y el ácido succínico. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que las formas de base libre correspondientes. Se

entiende que estas y otras sustancias conocidas en la técnica de la farmacología pueden incluirse en una composición farmacéutica.

Cannabidiol y nicotina

El cannabidiol (CBD), 2-[(1R,6R)-3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-bencenodiol, es uno de al menos 113 cannabinoides activos identificados en cannabis. Es un fitocannabinoides importante, que representa hasta el 40% del extracto de la planta. El CBD puede prepararse sintéticamente o extraerse de materiales naturales apropiados, como el cannabis, utilizando técnicas bien conocidas. El CBD es propenso a la descomposición en las condiciones ácidas que presenta el estómago; por lo tanto, en algunos casos se puede utilizar un recubrimiento entérico adecuado para lograr una entrega deseada del componente activo.



2-[(1R,6R)-3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-bencenodiol

A menos que el contexto aclare algo diferente, las referencias en este documento a "cannabidiol" o "CBD" incluyen compuestos naturales y preparados sintéticamente. La cantidad de CBD presente en una forma de dosificación de la composición farmacéutica subyacente a la presente invención oscila entre 10 y 100 mg. A modo de ejemplo, la cantidad de CBD puede variar de 10 a 80 mg, 12 a 60 mg, 15 a 50 mg o 20 a 45 mg.

Aunque las propiedades farmacológicas del CBD se han estudiado en gran medida en los últimos años, su mecanismo exacto de acción en el cuerpo humano no se comprende completamente. Linge et al., "Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT_{1A} receptors," J. Neuropharm 2015.12.017, observaron que a pesar de que el CBD exhibe efectos antidepresivos, "su potencial para tratar la depresión mayor ha sido poco explorado". En otros lugares, se ha informado que el CBD es "ineficaz" para inhibir la actividad de la monoaminoxidasa (MAO): véase "Safety, Side Effects of Cannabidiol," Current Drug Safety, 2011, Vol. 6, No. 4. A pesar de este informe anterior, el inventor de la presente invención hizo el sorprendente e inesperado descubrimiento de que el CBD es eficaz para inhibir la MAO, incluyendo tanto la MAO-A como la MAO-B.

La nicotina puede prepararse sintéticamente o extraerse de materiales naturales apropiados, como el tabaco, utilizando técnicas bien conocidas. La nicotina puede estar presente en forma de sal de nicotina, base libre de nicotina, nicotina unida en un complejo o una combinación adecuada de las mismas. Los ejemplos no limitantes de sales de nicotina incluyen clorhidrato de nicotina, diclorhidrato de nicotina, monotartrato de nicotina, bitartrato de nicotina, sulfato de nicotina, cloruro de zinc de nicotina, salicilato de nicotina y combinaciones de los mismos. La nicotina puede estar unida a un complejo como la resina de intercambio iónico, por ejemplo, una resina de intercambio catiónico débilmente ácida. Un ejemplo de una resina de intercambio catiónico débilmente ácida es polacrilix o ácido polimetacrílico (Amberlite IRP64 o Purolite C115HMR), como se describe en la patente estadounidense 3,901,248. Las referencias a la "nicotina" en este documento incluyen la nicotina en cualquiera de las formas descritas anteriormente.

La cantidad de nicotina presente en una forma de dosificación de la composición farmacéutica subyacente a la presente invención oscila entre 2 y 4 mg. A modo de ejemplo, la cantidad de nicotina puede variar de 3 a 4 mg.

La capacidad del CBD para inhibir la monoaminoxidasa lo hace particularmente eficaz para tratar la adicción al tabaco sin humo, especialmente cuando se coadministra adecuadamente con nicotina para ayudar a aliviar las propiedades adictivas "reforzantes" del tabaco: véase Guillem et al., "Monoamine Oxidase Inhibition Dramatically Increases the Motivation to Self-Administer Nicotine in Rats," J. Neurosci., 25(38):8593-8600 (2005).

Goma masticable

En algunas formas de realización de la presente invención, la composición farmacéutica puede formularse como una goma masticable. La formulación de las bases de goma puede variar sustancialmente dependiendo del producto particular a preparar y de las características masticatorias y otras características sensoriales deseadas del producto final. A modo de ejemplo, los rangos típicos de los componentes de la base de goma incluyen 5-80 % en peso de compuestos elastoméricos, 5-80 % en peso de resinas naturales y/o sintéticas (plastificantes de elastómero), 0-40 % en peso de ceras, 5-35 en peso de suavizantes que no sean ceras, 0-50 en peso de relleno y 0-5 en peso de otros ingredientes como antioxidantes y colorantes. La base de goma puede comprender alrededor del 5-95 % en peso del peso total de la goma masticable, a menudo aproximadamente 10-60 en peso o aproximadamente el 40-50 % en peso.

A menudo se utiliza un regulador. Ejemplos de reguladores que se pueden utilizar incluyen reguladores tris, reguladores de aminoácidos, carbonato, incluyendo moncarbonato, bicarbonato o sesquicarbonato, glicerinato, fosfato, glicerofosfato, acetato, gluconato o citrato de un metal alcalino como potasio y sodio, por ejemplo, citrato trisódico y tripotásico, o amonio, y mezclas de los mismos. Otros ejemplos de reguladores incluyen ácido acético, ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, glucono- δ -lactona, ácido glucónico, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido ascórbico, ácido fosfórico, ortofosfato de sodio, ortofosfato de potasio, ortofosfato de calcio, difosfato de sodio, difosfato de potasio, difosfato de calcio, trifosfato pentasódico, trifosfato pentapotásico, polifosfato de sodio, polifosfato de potasio, ácido carbónico, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio o cualquier combinación de los mismos.

En cierta medida, el regulador puede estar microencapsulado o recubierto de otra manera como gránulos con polímeros y/o lípidos menos solubles en saliva que uno o más agentes reguladores. Dicha microencapsulación controla la velocidad de disolución, por lo que extiende el lapso del efecto de regulación. La cantidad de regulador puede variar de 0 a aproximadamente 15% y a menudo varía de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10% en base al peso total de la goma masticable.

Los elastómeros se pueden usar para proporcionar una naturaleza gomosa y cohesiva a la goma. Los elastómeros adecuados para su uso en la base de goma y la goma pueden incluir tipos naturales o sintéticos. Los plastificantes de elastómero se pueden usar para variar la firmeza de la base de goma. Su especificidad en la interacción (plastificante) en cadena intermolecular del elastómero, junto con sus puntos de ablandamiento variables, causan diversos grados de firmeza y compatibilidad de las gomas terminadas cuando se usan en la base. Esto puede proporcionar más exposición a de la cadena elastomérica a las cadenas de alcanos de las ceras.

Los elastómeros empleados en la base de goma pueden variar dependiendo de diversos factores, como el tipo de base de goma deseada, la textura de la formulación de la goma deseada y los otros componentes utilizados en la formulación para hacer el producto final de goma masticable. El elastómero puede ser cualquier polímero insoluble en agua conocido en la técnica, e incluye aquellos polímeros de goma utilizados para gomas de mascar y chicles. Por ejemplo, los polímeros adecuados para su uso en bases de goma incluyen, sin limitación, sustancias naturales (de origen vegetal) como goma chicle, caucho natural, goma de corona, níspero, rosidinha, jelutong, perillo, gutta niger, tunu, balata, gutapercha, lechi capsí, sorva, gutta kay y similares, y mezclas de los mismos. Ejemplos de elastómeros sintéticos incluyen, sin limitación, copolímeros de estireno-butadieno (SBR), poliisobutileno, copolímeros de isobutileno-isopreno, polietileno, acetato de polivinilo y mezclas de los mismos.

Se pueden utilizar resinas naturales y pueden ser ésteres naturales de colofonia, a menudo denominados gomas de éster, incluidos, por ejemplo, ésteres glicéricos de colofonias parcialmente hidrogenadas, ésteres glicéricos de colofonias polimerizadas, ésteres glicéricos de colofonias parcialmente dimerizadas, ésteres glicéricos de colofonias de aceite de tálly, ésteres de pentaeritritol de colofonias parcialmente hidrogenadas, ésteres metílicos de colofonias, ésteres metílicos parcialmente hidrogenados de colofonias, ésteres de pentaeritritol de colofonia, resinas sintéticas como resinas de terpenos derivadas de alfa-pineno, beta-pineno y/o d-limoneno, y resinas de terpenos naturales.

Las resinas pueden seleccionarse a partir de resinas de terpenos, como las derivadas del alfa-pineno, beta-pineno y/o d-limoneno, resinas de terpenos naturales, ésteres glicéricos de colofonias de goma, colofonias de talloil, colofonias de madera u otros derivados de las mismas, como ésteres glicéricos de colofonias parcialmente hidrogenadas, ésteres glicéricos de colofonias polimerizadas, ésteres glicéricos de colofonias parcialmente dimerizadas, ésteres de pentaeritritol de colofonias parcialmente hidrogenadas, ésteres metílicos de colofonias, ésteres metílicos parcialmente hidrogenados de colofonias o ésteres de pentaeritritol de colofonias y combinaciones de los mismos.

Se pueden seleccionar otros ingredientes de goma masticable entre edulcorantes a granel, saborizantes, aglutinantes secos, auxiliares para comprimidos, agentes antiaglomerantes, emulsionantes, antioxidantes, potenciadores, potenciadores de la absorción, reguladores, edulcorantes de alta intensidad, suavizantes, colorantes y combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitantes de emulsionantes incluyen ciclodextrinas, derivados del aceite de ricino de polioxietileno, éteres de alquilo de polioxietileno, éteres de alquilo macrogol, copolímeros de bloque de óxidos de etileno y propileno, éteres de alquilo de polioxietileno, polioxietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano, monoestearatos de polioxietileno (20) sorbitano, monooleatos de polioxietileno (20), estearatos de polioxietileno, ésteres de sorbitano, éster diacetil tartárico de monoglicéridos, monoglicéridos lactilados, y sus combinaciones. La cantidad de emulsionantes a menudo varía de aproximadamente 0.1 % en peso a aproximadamente 25 % en peso según el peso total de la goma masticable.

Las ceras de petróleo ayudan en el curado de la goma terminada hecha a partir de la base de goma, así como a mejorar la vida útil y la textura. El tamaño del cristal de cera influye en la liberación del sabor. Aquellas ceras altas en iso-alcanos tienen un tamaño de cristal más pequeño que aquellas ceras altas en alcanos normales, especialmente aquellas con alcanos normales de números de carbono inferiores a 30. El tamaño de cristal más pequeño permite una liberación más lenta del sabor ya que hay más obstáculos para el escape del sabor de esta cera en comparación con una cera que tiene tamaños de cristal más grandes. La compatibilidad de las bases de goma hechas usando ceras alcánicas normales es menor en comparación con las bases de goma hechas con ceras isoalcánicas.

La cera de petróleo (parafina refinada y cera microcristalina) y la cera de parafina están compuestas principalmente de alcanos normales de cadena recta e isoalcanos ramificados. La proporción de alcanos normales a isoalcanos varía.

Las ceras alcánicas normales suelen tener longitudes de cadena de carbono $>C-18$, pero las longitudes no son predominantemente más largas que $C-30$. Las estructuras ramificadas y anilladas se encuentran cerca del final de la cadena para aquellas ceras que son predominantemente normales-alcánicas. La viscosidad de las ceras alcánicas normales es de $<10 \text{ mm}^2/\text{s}$ (a 100°C) y el peso molecular medio combinado es de $<600 \text{ g/mol}$.

Las ceras isoalcánicas suelen tener longitudes de carbono predominantemente mayores que $C-30$. Las cadenas ramificadas y las estructuras de anillo se encuentran aleatoriamente a lo largo de la cadena de carbono en aquellas ceras que son predominantemente iso-alcanos. La viscosidad de las ceras isoalcánicas es superior a $10 \text{ mm}^2/\text{s}$ (a 100°C) y el peso molecular medio combinado es de $>600 \text{ g/mol}$. Las ceras sintéticas se producen por medios que son atípicos para la producción de cera de petróleo y, por lo tanto, no se consideran cera de petróleo. Las ceras sintéticas pueden incluir ceras que contienen alcanos ramificados y copolimerizados con monómeros tales como, entre otros, propileno, polietileno y ceras de tipo Fischer-Tropsch. La cera de polietileno es una cera sintética que contiene unidades de alcano de diferentes longitudes que se han unido a los monómeros de etileno.

Las ceras y las grasas se utilizan convencionalmente para el ajuste de la textura y para suavizar la base de goma masticable al preparar bases de goma masticable. Se puede utilizar cualquier tipo adecuado y usado de cera y grasa natural y sintética como, por ejemplo, cera de salvado de arroz, cera de polietileno, cera de petróleo (parafina refinada y cera microcristalina), monoestearato de sorbitano, sebo, propilenglicol, parafina, cera de abejas, cera de carnauba, cera de candelilla, manteca de cacao, cacao en polvo desengrasado y cualquier aceite o grasa adecuada como aceites vegetales hidrogenados total o parcialmente o grasas animales total o parcialmente hidrogenadas.

Los antioxidantes prolongan la vida útil y el almacenamiento de la base de goma, la goma terminada o sus respectivos componentes, incluidas las grasas y los aceites de sabor. Los antioxidantes adecuados para su uso en la base de goma incluyen hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), betacarotenos, tocoferoles, acidulantes como la vitamina C, galato de propilo, otros tipos sintéticos y naturales, o mezclas de los mismos.

Una goma masticable puede incluir otros componentes convencionales como edulcorantes, incluidos edulcorantes a granel, edulcorantes de azúcar, edulcorantes sustitutos del azúcar, edulcorantes artificiales, edulcorantes de alta intensidad o una combinación de los mismos. Los edulcorantes a granel pueden constituir de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% en peso de la goma masticable, más típicamente alrededor de 20 a aproximadamente 80% en peso, alrededor de 30 a 70%, o alrededor de 30 a 60% en peso de la goma.

Los edulcorantes de azúcar útiles son componentes que contienen sacáridos comúnmente conocidos en la técnica de la goma masticable, incluidos, entre otros, sacarosa, dextrosa, maltosa, dextrinas, trehalosa, D-tagatosa, azúcar invertido seco, fructosa, levulosa, galactosa y sólidos de jarabe de maíz, solos o en combinación.

El sorbitol se puede usar como edulcorante sin azúcar. Otros edulcorantes útiles sin azúcar incluyen, entre otros, otros alcoholes de azúcar como manitol, xilitol, hidrolizados de almidón hidrogenado, maltitol, isomalt, eritritol y lactitol, solos o en combinación.

Los agentes edulcorantes artificiales de alta intensidad también se pueden usar solos o en combinación con los edulcorantes anteriores. Ejemplos no limitantes de edulcorantes de alta intensidad incluyen sucralosa, aspartamo, sales de acesulfamo, alitame, sacarina y sus sales, ácido ciclámico y sus sales, glicirricina, dihidrochalconas, taumatina, monelina y esteviósido, solos o en combinación. Con el fin de proporcionar una percepción de dulzura y sabor más duradera, puede ser deseable encapsular o controlar de alguna otra manera la liberación de al menos una parte de los edulcorantes artificiales. Se pueden utilizar técnicas como la granulación húmeda, la granulación con cera, el secado por pulverización, el enfriamiento por pulverización, el recubrimiento en lecho fluido, la conservación, la encapsulación en células de levadura y la extrusión de fibra para lograr las características de liberación deseadas. La encapsulación de los agentes edulcorantes también se puede proporcionar utilizando otro componente de goma masticable tal como un compuesto resinoso.

El nivel de uso del edulcorante artificial variará considerablemente y dependerá de factores como la potencia del edulcorante, la tasa de liberación, la dulzura deseada del producto, el nivel y el tipo de sabor utilizado y las consideraciones de coste. El nivel activo de edulcorante artificial puede variar de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 8% en peso, y a menudo varía de aproximadamente 0.02 a aproximadamente 8% en peso. Cuando se incluyen los vehículos utilizados para la encapsulación, el nivel de uso del edulcorante encapsulado será proporcionalmente mayor. Se pueden usar combinaciones de edulcorantes con azúcar y/o sin azúcar, si se desea.

Una goma masticable y/o una base de goma pueden incluir uno o más rellenos/texturizantes, como carbonato de magnesio y calcio, sulfato de sodio, piedra caliza molida, compuestos de silicato como silicato de magnesio y aluminio, caolín y arcilla, óxido de aluminio, óxido de silicio, talco, óxido de titanio, fosfatos mono-, di- y tri-cálcicos, polímeros de celulosa como la madera, y combinaciones de los mismos.

Es posible que esté presente una serie de otros componentes conocidos de la goma masticable, incluidos, entre otros, ceras, grasas, suavizantes, rellenos, saborizantes, antioxidantes, emulsionantes, colorantes, agentes aglutinantes,

agentes aglutinantes y acidulantes. La goma masticable puede estar provista de un recubrimiento exterior, como un recubrimiento duro, un recubrimiento blando, un recubrimiento de película comestible o cualquier combinación de los mismos.

En algunos casos, la nicotina se compone junto con otros componentes de la base de goma, de modo que la nicotina esté contenida de manera sustancialmente uniforme en la base de goma. La nicotina o un complejo de nicotina se pueden proporcionar en un adsorbente como ácido silícico finamente dividido, sílice amorfa, silicato de magnesio, silicato de calcio, caolín, arcillas, aluminosilicatos cristalinos, bentonita macaloide, carbón activado, alúmina, hidroxiapatita, celulosa microcristalina o cualquier combinación de los mismos. La nicotina puede ser encapsulada para proporcionar una liberación controlada o sostenida deseada de la misma. Un ejemplo de una goma masticable que proporciona la liberación sostenida de nicotina se describe en la publicación U.S. 2007/0014887.

En algunos casos, primero se compone una base de goma que contiene nicotina y los otros componentes, y luego se infunde CBD en una porción externa de la goma masticable. Alternativamente, el CBD puede estar compuesto con nicotina y los otros componentes, de modo que el CBD y la nicotina estén contenidos de manera sustancialmente uniforme en la base de goma.

En una técnica, el CBD se aplica al exterior de una base de goma preformada y la radiación de microondas se aplica en condiciones suficientes para infundir el CBD en la parte exterior de la base de goma. La radiación de microondas energiza las moléculas de agua presentes en la base de goma, lo que permite que las moléculas de CBD más grandes se absorban a través de la superficie y en una parte externa de la base de goma. La goma masticable resultante puede proporcionar una liberación rápida de CBD cuando se coloca por primera vez en la boca y una liberación sostenida de nicotina, por ejemplo, a medida que el individuo comienza a masticar la goma.

Se puede lograr un perfil de liberación similar a través de una forma de dosificación oral como, por ejemplo, un comprimido o una cápsula. Por ejemplo, un comprimido puede tener una capa central que contiene nicotina para proporcionar una liberación sostenida de la misma, y una capa externa que contiene CBD para proporcionar una liberación inmediata de la misma. Otras combinaciones son posibles. Por ejemplo, una o ambas capas pueden contener CBD y nicotina para que los respectivos componentes activos se liberen de manera inmediata y sostenida.

Formulaciones alternativas

Como alternativa a las formas de dosificación orales como las gomas de mascar, se puede proporcionar CBD y nicotina en otros vehículos de administración, como un aerosol nasal para la administración transmucosa de los componentes activos. Los detalles de tales vehículos de administración son bien conocidos por las personas expertas en la técnica. Por ejemplo, la publicación U.S. 2010/0236562 divulga un recipiente presurizado que contiene nicotina, oxígeno, un propelente y otros componentes que están diseñados para suministrar nicotina por medio de aerosol para inhalar.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" se refiere a reducir o eliminar en un individuo un síntoma clínico de adicción al tabaco sin humo. Por ejemplo, el término "tratar" puede significar reducir uno o más síntomas de adicción al tabaco sin humo, por ejemplo, al menos un 20%, al menos un 25%, al menos un 30%, al menos un 35%, al menos un 40%, al menos un 45%, al menos un 50%, al menos un 55%, al menos un 60%, al menos un 65%, al menos un 70%, al menos un 75%, al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95%, o más. Los síntomas asociados con la adicción al tabaco sin humo son bien conocidos y pueden ser determinados por una persona de habilidad ordinaria en la técnica. Aquellos con habilidad en la técnica conocerán los síntomas o indicadores apropiados asociados con la adicción al tabaco sin humo y sabrán cómo determinar si un individuo es un candidato para el tratamiento como se describe en este documento.

La dosificación puede ser de dosis única o acumulativa (dosificación en serie), y puede ser fácilmente determinada por un experto en la técnica. El momento de la administración puede variar de individuo a individuo, dependiendo de factores tales como la gravedad de los síntomas de un individuo. Por ejemplo, una dosis efectiva de la composición farmacéutica subyacente a la presente invención puede administrarse a un individuo una o más veces al día durante un período de tiempo indefinido, o hasta que el individuo ya no requiera terapia. Una persona de habilidad ordinaria en la técnica reconocerá que la condición del individuo puede ser monitoreada a lo largo del curso del tratamiento y que la cantidad efectiva de la composición farmacéutica antes mencionada que se va a administrar se puede ajustar como corresponde.

La composición farmacéutica subyacente a la presente invención puede administrarse a un individuo en combinación con otros compuestos terapéuticos para aumentar el efecto terapéutico general del tratamiento. El uso de múltiples compuestos para tratar una indicación puede aumentar los efectos beneficiosos al tiempo que reduce la presencia de efectos secundarios. En algunos ejemplos, el CBD y la nicotina deben administrarse conjuntamente sin administrar otro inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO).

Podrán efectuarse diversas modificaciones sin apartarse del alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Aunque las composiciones farmacéuticas divulgadas en este documento están formuladas para su uso en el tratamiento de la adicción al tabaco sin humo, debe reconocerse que las composiciones también pueden ser efectivas para su uso en el abandono del hábito de fumar.

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, el alcance de la divulgación descrita en este documento.

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la preparación de una goma masticable que contiene nicotina y cannabidiol (CBD). La goma Nicorette® disponible comercialmente que contenía 4 mg de nicotina por dosis se utilizó como base de goma que contenía nicotina. Cada pedazo de goma fue recubierto con 50 mg de CBD. Varios de los pedazos de goma recubiertos se colocaron en un horno de microondas. Luego se aplicó radiación de microondas en el ajuste alto durante un breve período durante el cual el CBD se infundió en la superficie externa de las piezas de goma.

Ejemplo 2

En este ejemplo se describen experimentos para determinar la actividad de inhibición de la monoaminoxidasa (MAO) para el cannabidiol. Los MAO son enzimas ubicadas en la membrana externa de las mitocondrias y están involucradas en el catabolismo de los neurotransmisores de monoamina. Hay dos isoenzimas bien caracterizadas: MAO-A, que cataboliza predominantemente la serotonina y la norepinefrina, y MAO-B, que cataboliza preferentemente la bencilamina y la feniletilamina. La dopamina y la tiramina son metabolizadas por ambas isoformas.

Para detectar la actividad de la MAO, se utilizó un procedimiento luminiscente (kit de ensayo MAO-Glo, de Promega, Cat # V1401). En este procedimiento, un sustrato MAO (un derivado de la luciferina del escarabajo proporcionado en el kit) se mezcla con el compuesto a probar (en este caso, miosmina y compuestos de control). Luego, la enzima MAO-A o MAO-B se agrega a la mezcla y se incuba con la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Las enzimas MAO, si no son inhibidas por el compuesto de prueba, convertirán el sustrato en éster metílico luciferina. Finalmente, se agrega un reactivo de detección de luciferina (proporcionado por el kit) (20 minutos a temperatura ambiente) para detener la reacción MAO y convertir éster metílico luciferina en D-luciferina. La D-luciferina reacciona con luciferasa para producir una señal luminiscente, que es directamente proporcional a la concentración de D-luciferina y, por lo tanto, a la actividad de la MAO: cuanto mayor es la cantidad de luz producida, mayor es la actividad de la MAO. La señal luminiscente se mide y registra utilizando un luminómetro.

Como se muestra en la FIG. 1, se encontró que el cannabidiol es un potente inhibidor de la MAO-A, de hecho, en una medida aún mayor que la nornicotina (los valores que aparecen más hacia la izquierda en la FIG. 1 indican una mayor potencia). A una concentración de 7.5 mM (7,500 micromolares), el CBD inhibió aproximadamente el 50% de la actividad de MAO-A. La actividad de inhibición de la MAO-A para el control positivo, la clorgirina, se puede ver en la porción izquierda de la FIG. 1.

La FIG. 2 muestra que el CBD también inhibe la actividad de la MAO-B, aunque en menor medida que la actividad de la MAO-A. A una concentración de 7.5 mM (7,500 micromolares), el CBD inhibió aproximadamente el 30% de la actividad MAO-B. La actividad de inhibición de la MAO-B para el control positivo, deprenilo, se puede ver en la porción izquierda de la FIG. 2.

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra el tratamiento de un individuo que fue un consumidor habitual de productos de tabaco sin humo durante más de 20 años. El individuo tuvo previamente varios intentos fallidos de dejar de usar productos de tabaco sin humo, incluida la terapia de reemplazo de nicotina e incluso la hipnosis.

El individuo comenzó a usar diariamente la goma masticable descrita en el Ejemplo 1 a intervalos periódicos durante cada día para satisfacer los antojos. El individuo dejó de usar productos de tabaco inmediatamente después de comenzar el tratamiento. Después de ocho semanas de tratamiento, el individuo todavía no había usado productos de tabaco.

Ejemplo 4

En este ejemplo se informan los resultados de un ensayo en el que participó un grupo de diez personas que eran consumidores habituales y crónicos de productos de tabaco sin humo. A cada una de las diez personas se le dio un suministro de la goma masticable como se describe en el Ejemplo 1 y se le indicó que usara la goma masticable con la frecuencia necesaria durante un período de 24 horas. Al concluir este período, todos los sujetos (10/10) informaron que usaban la goma masticable en lugar de los productos de tabaco sin humo que normalmente habrían consumido; y todos los sujetos (10/10) informaron que la goma masticable fue eficaz para bloquear significativamente los antojos de tabaco sin humo.

Si bien se han descrito e ilustrado formas de realización particulares, debe entenderse que la invención no se limita a estas ya que las modificaciones pueden ser realizadas por personas expertas en la técnica, las cuales caen dentro del alcance de la presente invención según lo definido por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de dosificación para su uso en el tratamiento de la adicción al tabaco sin humo, dicha composición farmacéutica comprende nicotina, cannabidiol y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma, en donde la forma de dosificación contiene de 2 a 4 mg de nicotina y de 10 a 100 mg de cannabidiol, y dicha forma de dosificación está configurada para la administración transmucosa.
2. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación comprende un aerosol nasal.
3. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación comprende una goma masticable.
4. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 3, en la que la goma masticable contiene nicotina en al menos una porción base y cannabidiol en al menos una porción externa de la misma.
5. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición no contiene un inhibidor de monoaminoxidasa, distinto de dicho cannabidiol.

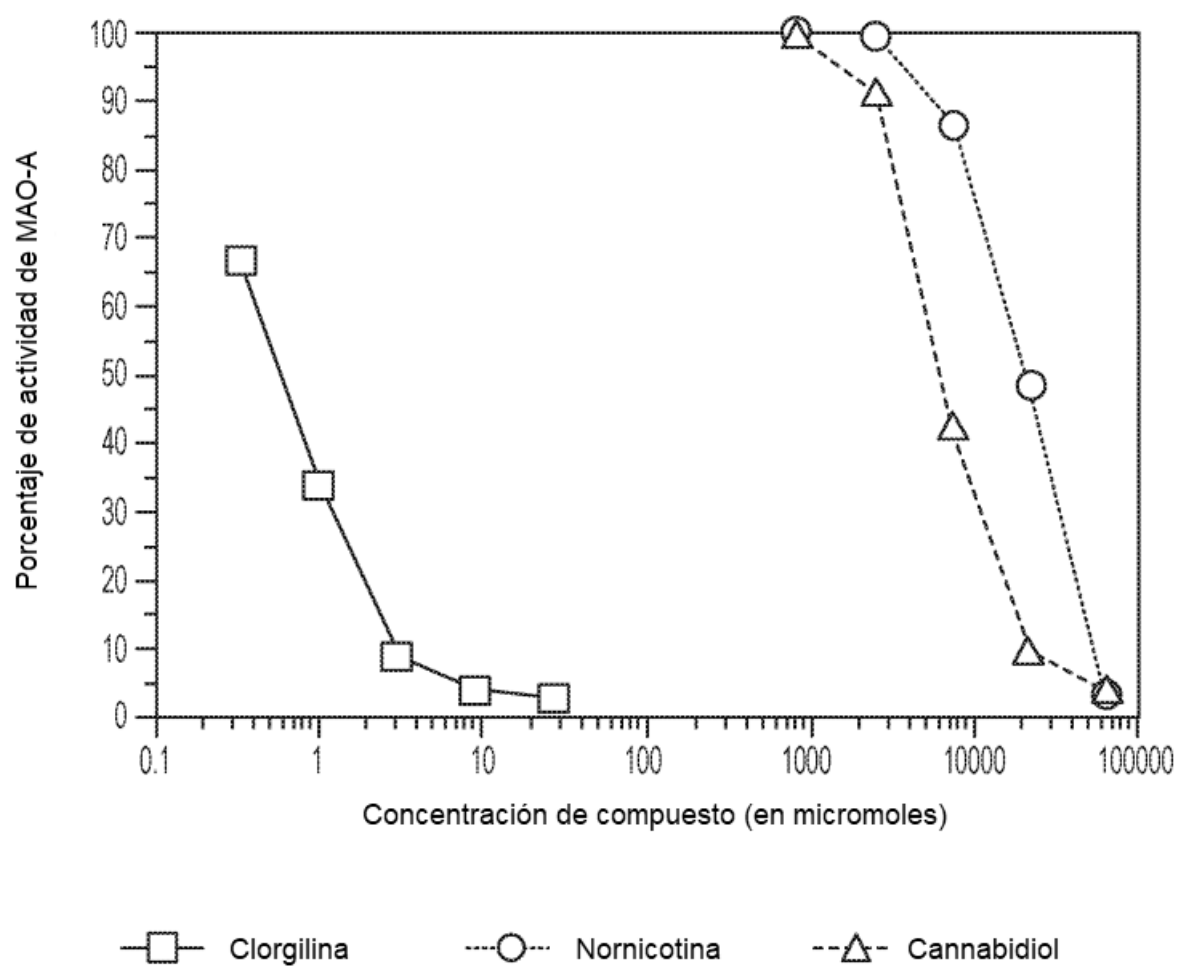


FIG. 1

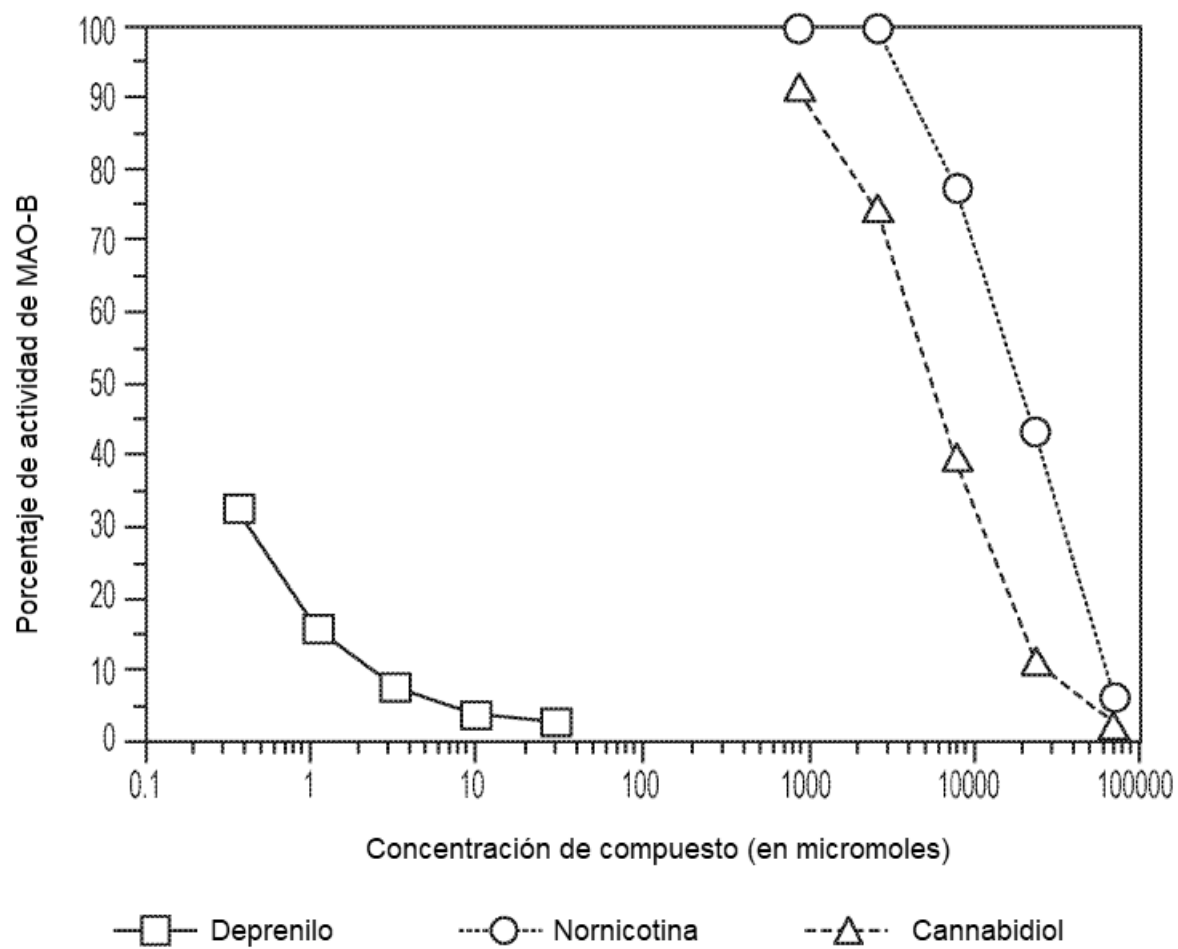


FIG. 2