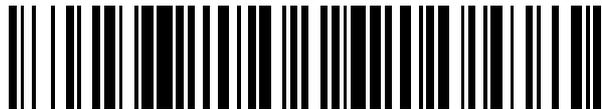


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 322**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/455** (2006.01)

**A61K 31/498** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 25/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2011 PCT/US2011/034240**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2011 WO11139811**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2011 E 11718855 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2566476**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen nicotina**

30 Prioridad:

**07.05.2010 US 775910**

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

**26.02.2018**

73 Titular/es:

**NICONOVUM USA, INC. (100.0%)  
401 North Main Street  
Winston-Salem, North Carolina 27101, US**

72 Inventor/es:

**BORSCHKE, AUGUST J.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 656 322 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que contienen nicotina

**Solicitudes relacionadas**

5 El presente documento de patente reivindica el beneficio de prioridad para la solicitud de patente US Nº 12/775.910, presentada el 7 de Mayo de 2010, y titulada "Nicotine-Containing Pharmaceutical Compositions".

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones que contienen nicotina y, en particular, a composiciones farmacéuticas que contienen nicotina destinadas a ser administradas para proporcionar un efecto farmacológico, o si no usadas con propósitos terapéuticos.

10 **Antecedentes**

15 Las afecciones, las enfermedades o los trastornos del sistema nervioso central (SNC) pueden ser inducidos por fármacos; pueden atribuirse a predisposición genética, infección o trauma; o pueden ser de etiología desconocida. Comprenden trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades neurológicas y enfermedades mentales; e incluyen enfermedades neurodegenerativas, trastornos del comportamiento, trastornos cognitivos y trastornos afectivos cognitivos. Las manifestaciones clínicas de diversas afecciones, enfermedades o trastornos del SNC se han atribuido a una disfunción del SNC (es decir, trastornos resultantes de niveles inapropiados de liberación de neurotransmisores, propiedades inapropiadas de receptores de neurotransmisores y/o interacción inapropiada entre neurotransmisores y receptores de neurotransmisores).

20 Los compuestos nicotínicos, tales como la nicotina, son capaces de afectar a los receptores acetilcolinérgicos nicotínicos (nAChRs). Los subtipos de nAChR existen tanto en el SNC como en el sistema nervioso periférico (SNP), pero la distribución de los subtipos es heterogénea. Por ejemplo, ciertos subtipos son predominantes en el cerebro de los vertebrados, otros son predominantes en los ganglios autónomos y otros son predominantes en la unión neuromuscular. La activación de los nAChRs por compuestos nicotínicos resulta en la liberación de neurotransmisores. Véase, por ejemplo, Dwoskin et al., Exp. Opin. Ther. Patents, 10: 1561-1581 (2000); Schmitt et al., Annual Reports in Med. Chem., 25 35: 41-51 (2000); Huang et al., J. Am. Chem. Soc., 127: 14401-14414 (2006); Americ et al., Biochem. Pharmacol., 74: 1092-1101 (2007) y Millar, Biochem. Pharmacol., 78: 766-776 (2009).

30 Se ha sugerido que la administración de nicotina y otros compuestos nicotínicos puede resultar en diversos efectos farmacológicos. Véase, por ejemplo, las patentes US Nº 5.583.140 de Bencherif et al.; 5.723.477 de McDonald et al.; 7.001.900 de Jacobsen et al.; 7.135.484 de Dart et al. y 7.214.686 de Bencherif et al.; y la publicación de patente US Nº 2010/0004451 de Ahmad et al. Como resultado, se ha sugerido que la nicotina, y otros compuestos nicotínicos, pueden exhibir utilidad en el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones, enfermedades y trastornos, incluyendo aquellos que afectan al SNC. Además, la administración de nicotina y compuestos nicotínicos se ha propuesto para el tratamiento de otras afecciones, enfermedades y trastornos. Véase, por ejemplo, las patentes US Nº 5.604.231 de Smith et al.; 35 5.811.442 de Bencherif et al.; 6.238.689 de Rhodes et al.; y 6.489.349 de Bencherif et al. Además, la administración de nicotina se ha empleado en un esfuerzo para ayudar a los fumadores de cigarrillos a dejar de fumar (es decir, como una ayuda para dejar de fumar). Por ejemplo, la nicotina ha sido un ingrediente activo de diversos tipos de los llamados productos de "terapia de reemplazo de nicotina" o "NRT".

40 Se ha propuesto administrar nicotina usando un parche transdérmico. Se han comercializado tipos representativos de productos de parche transdérmico que contienen nicotina bajo los nombres comerciales "Habitrol", "Nicoderm", "Nicorette", "Nicorette CQ", "Nicotinell" y "ProStep". Véase también, por ejemplo, las patentes US Nº 4.597.961 de Etscom; 5.298.257 de Bannon et al.; 5.603.947 de Wong et al.; 5.834.011 de Rose et al.; 6.165.497 de Osborne et al.; y 6.676.959 de Anderson et al. Se ha sugerido también que la administración transdérmica de nicotina puede ir acompañada de la ingestión de otros tipos de productos que contienen nicotina. Véase, por ejemplo, la patente US Nº 5.593.684 de Baker et al.; la publicación de patente US Nº 2009/0004249 de Gonda; y Fagerstrom, Health Values, 18:15 (1994).

45 Una manera particularmente popular de permitir la administración oral de nicotina ha sido mediante el uso de chicles que contienen nicotina. Los productos de chicle que contienen nicotina se han comercializado bajo los nombres comerciales "Nicorette", "Nicotinell" y "Zonnic". Véase también, por ejemplo, las patentes US Nº 3.845.217 de Fermo et al.; 3.877.468 de Lichtneckert et al.; 3.901.248 de Lichtneckert et al.; 6.344.222 de Cherukuri et al.; 6.358.060 de Pinney et al.; 6.773.716 de Ream et al.; y 6.893.654 de Pinney et al.; y la publicación de patente US Nº 2004/0191322 de Hansson.

50 Otra manera que se ha empleado para permitir la administración oral de nicotina ha sido mediante el uso de productos de tipo pastilla o comprimido que contienen nicotina. Los productos de tipo pastilla, mini pastilla, comprimido y microcomprimido que contienen nicotina, se han comercializado bajo los nombres comerciales "Commit", "Nicorette",

"Nicotinell" y "NiQuitin". Véase también, por ejemplo, las patentes US N° 5.110.605 de Acharya; 5.733.574 de Dam; 6.280.761 de Santus; 6.676.959 de Andersson et al.; y 6.248.760 de Wilhelmsen; las publicaciones de patente US N° 2001/0016593 de Wilhelmsen y 2010/0004294 de Axelsson et al.

5 La nicotina se ha administrado también en forma de aerosoles nasales u orales. Varias maneras ejemplares de administrar nicotina en forma de aerosol nasal se exponen en las patentes US N° 4.579.858 de Ferno et al.; 5.656.255 de Jones; y 6.596.740 de Jones. Varias formas ejemplares de administrar nicotina en forma de aerosol oral, tal como para la administración bucal, se exponen en las patentes US N° 6.024.097 de Von Wielligh; las publicaciones de patente US N° 2003/0159702 de Lindell et al.; 2007/0163610 de Lindell et al. y 2009/0023819 de Axelsson; el documento EP 1458388 de Lindell et al.; y el documento PCT WO 2008/037470 de Axelsson et al. Los aerosoles que contienen nicotina se han comercializado bajo los nombres comerciales "Nicotrol NS", "Quit" y "Zonnic".

10 Se han propuesto diversas otras maneras de administrar nicotina con el propósito de proporcionar un efecto terapéutico. Por ejemplo, se ha sugerido que la nicotina puede ser incorporada en películas que se disuelven oralmente (por ejemplo, las patentes US N° 6.709.671 de Zerbe et al.; 7.025.983 de Leung et al.; y 7.491.406 de Leung et al.; y las publicaciones de patente US N° 2006/0198873 de Chan et al. y 2006/0204559 de Bess et al.); dispositivos osmóticos orales (por ejemplo, la patente US N° 5.147.654 de Place et al.); pastillas de chicle (por ejemplo, la patente US N° 6.319.510 de Yates); parches orales (por ejemplo, la publicación de patente US N° 2006/0240087 de Houze et al.); formas de tipo tabaco en polvo en bolsas o bolsitas (por ejemplo, la patente US N° 4.907.605 de Ray et al. y la publicación de patente US N° 2009/0293895 de Axelsson et al.); bálsamo labial (por ejemplo, la patente US N° 7.105.173 de Rolling) y bebidas (por ejemplo, las patentes US N° 6.268.386 de Thompson; 7.115.297 de Stillman; y 7.435.749 de Knight) Se ha sugerido también que la nicotina puede administrarse usando varios tipos de dispositivos de inhalación y sistemas de administración de vapor (por ejemplo, las patentes US N° 4.284.809 de Ray; 4.800.903 de Ray et al.; 6.234.169 de Bulbrook et al.; 6.874.507 de Farr; y las publicaciones de patente US N° 2006/0018840 de Lechuga-Ballesteros y 2009/0005423 de Gonda; y el documento EP 1.618.803 de Hon).

Sería deseable proporcionar una composición capaz de suministrar o administrar nicotina con propósitos terapéuticos.

25 Zierler-Brown et al. en *Annals of Pharmacotherapy* 2007 (41) 95-99 describe el uso de vareniclina, que dirigido selectivamente al receptor nicotínico  $\alpha_7$ , como un agente oral para dejar de fumar.

Ebbert et al. en *Drugs* 2010 (70) 643-650 describe los posibles beneficios de la terapia de combinación que incluye el uso simultáneo de diferentes terapias de reemplazo de nicotina o medicamentos con diferentes mecanismos de acción.

30 Laniado-Laborín et al. en *Postgraduate Medicine* 2010 (122) 74-82 describe diferentes terapias para dejar de fumar, incluyendo una terapia de reemplazo de nicotina, liberación sostenida de bupropión y vareniclina.

Harrington et al. en *Expert Review of Respiratory Medicine* 2009(3) 475-485 describe la terapia de reemplazo de nicotina, la liberación sostenida de bupropión y vareniclina como monoterapias y en combinación.

### Sumario breve

35 La presente invención se refiere a una composición según la reivindicación 1 destinada a ser empleada con propósitos terapéuticos. La composición incluye una forma que es farmacéuticamente efectiva o farmacéuticamente aceptable. La composición incorpora un compuesto nicotínico considerado como no selectivo (es decir, no se considera que discrimina) entre los diversos nAChRs en el SNC y el SNP.

40 Un ejemplo de dicho compuesto es la nicotina. La composición incorpora al menos otro compuesto nicotínico. El otro compuesto nicotínico es un compuesto que exhibe selectividad para los subtipos de receptores nicotínicos dentro del SNC. Otros compuestos nicotínicos que son altamente preferentes actúan como agonistas del receptor  $\alpha_7$ . La nicotina puede estar como una base libre (por ejemplo, como una mezcla de nicotina y celulosa microcristalina), como otra forma de sal de nicotina (por ejemplo, como bitartrato de nicotina) o como polacrillex de nicotina. La composición que incorpora al menos dos ingredientes activos nicotínicos se proporciona en una única forma o unidad de dosificación, que está destinada a ser administrada por medios orales.

45 En otro aspecto, en la presente memoria se divulga un procedimiento para proporcionar tratamiento para una afección, enfermedad o trastorno. El procedimiento implica administrar a un sujeto humano, tal como un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de una composición que incorpora un compuesto nicotínico considerado como no selectivo entre los diversos nAChRs en el SNC y el SNP (por ejemplo, nicotina) y al menos otro compuesto nicotínico diferente. El otro compuesto nicotínico es un compuesto que exhibe selectividad a los nAChRs dentro del SNC. Otros compuestos nicotínicos que son altamente preferentes actúan como agonistas, y son selectivos para nAChR tales como  $\alpha_7$  y  $\alpha_4\beta_2$ . En una realización altamente preferente, la composición se administra por medios orales.

Las composiciones de la presente invención, incluyendo composiciones que incorporan otros ingredientes excipientes

farmacéuticamente aceptables, pueden proporcionarse en formas adecuadas para su administración a sujetos humanos. Los formatos y las configuraciones ejemplares para la administración oral de composiciones que contienen nicotina con propósitos terapéuticos incluyen tipos de productos de chicle, comprimido, pastillas, bolsitas y aerosoles bucales.

5 Las composiciones de la presente invención pueden usarse para tratar una amplia diversidad de enfermedades, afecciones y trastornos, particularmente los del SNC. Además, esas composiciones pueden usarse como ayudas para dejar de fumar (por ejemplo, como componentes de NRT).

#### Descripción detallada de los dibujos y las realizaciones actualmente preferentes

10 A continuación, la presente invención se describirá más completamente. La invención puede llevarse a la práctica de muchas formas diferentes y no debería interpretarse como limitada a las realizaciones expuestas en la presente memoria; por el contrario, estas realizaciones se proporcionan de manera que la presente divulgación satisfaga los requisitos legales aplicables. Tal como se usan en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

15 Las realizaciones de la presente invención incluyen el uso de compuestos nicotínicos con propósitos terapéuticos y proporcionan composiciones adaptadas para la administración oral o nasal de compuestos nicotínicos. Tal como se usa en la presente memoria, "compuesto nicotínico" se refiere a un compuesto capaz de afectar a un receptor acetilcolinérgico nicotínico (nAChR). Preferentemente, un compuesto nicotínico es un agonista de un receptor acetilcolinérgico nicotínico. Tal como se usa en la presente memoria, "agonista" se refiere a un compuesto que se une a un receptor y desencadena una respuesta. El término "agonista" incluye agonistas completos, agonistas parciales y super-agonistas. Los agonistas completos se unen al receptor e imitan la respuesta producida por la unión del ligando natural al receptor. Los agonistas parciales se unen al receptor y producen una respuesta, pero son menos eficaces en la producción de la respuesta en comparación con el ligando natural del receptor. Los super-agonistas se unen al receptor y producen una respuesta, pero son más eficaces en la producción de la respuesta en comparación con el ligando natural del receptor. Tal como se usa en la presente memoria, una "fuente de nicotina" se refiere a nicotina natural o sintética no unida a partir de un material vegetal, lo que significa que el compuesto está purificado al menos parcialmente y no está contenido dentro de una estructura vegetal, tal como una hoja de tabaco. Más preferentemente, la nicotina es de origen natural y se obtiene como un extracto a partir de una especie *Nicotiana* (por ejemplo, tabaco). La nicotina puede incluir la forma enantiomérica S(-)-nicotina, R(+)-nicotina, o una mezcla de S(-)-nicotina y R(+)-nicotina. Más preferentemente, la nicotina está en la forma de S(-)-nicotina (por ejemplo, en una forma que es virtualmente toda S(-)-nicotina) o una mezcla enantioméricamente enriquecida compuesta principal o predominantemente por S(-)-nicotina (por ejemplo, una mezcla compuesta de aproximadamente 95 partes en peso de S(-)-nicotina y aproximadamente 5 partes en peso de R(+)-nicotina). Más preferentemente, la nicotina se emplea en forma virtualmente pura o en una forma esencialmente pura. La nicotina altamente preferente que se emplea tiene una pureza mayor de aproximadamente el 95 por ciento, más preferentemente mayor de aproximadamente el 98 por ciento, y más preferentemente mayor de aproximadamente el 99 por ciento, en base al peso. A pesar del hecho de que la nicotina puede extraerse de la especie *Nicotiana*, es altamente preferente que la nicotina (y la composición y los productos producidos según la presente invención) estén virtual o esencialmente ausentes de otros componentes obtenidos a partir de, o derivados de, tabaco.

40 La fuente de nicotina de las composiciones que contienen nicotina de la invención puede incluir nicotina en forma de base libre, en forma de sal, como un complejo, como un solvato u otra forma adecuada. Véase, por ejemplo, la discusión acerca de la nicotina en forma de base libre en la publicación de patente US N° 2004/0191322 de Hansson. Al menos una parte del compuesto nicotínico puede ser empleada en la forma de un complejo de resina de nicotina en el que la nicotina está unida a una resina de intercambio iónico, tal como nicotina polacrilix. Véase, por ejemplo, la patente US N° 3.901.248 de Lichtneckert et al. Al menos una parte de la nicotina puede ser empleada en la forma de una sal. Las sales de nicotina pueden proporcionarse usando los tipos de ingredientes y las técnicas expuestos en la patente US N° 2.033.909 de Cox et al. y Perfetti, Beitrage Tabakforschung Int., 12: 43-54 (1983)). Además, las sales de nicotina han estado disponibles a partir de fuentes tales como Pfaltz and Bauer, Inc. y K & K Laboratories, División de ICN Biochemicals, Inc. Además, pueden emplearse combinaciones de formas de nicotina o combinaciones de sales de nicotina. Véase, por ejemplo, la solicitud patente US con N° de serie 12/769.335, presentada el 28 de Abril de 2010, de Brinkley et al.

50 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen una seguridad para mamíferos aceptable para un régimen de dosificación determinado). Dichas sales pueden derivarse a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria.

55 Cuando los compuestos nicotínicos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, tal como en la nicotina, por ejemplo, sales de adición de ácido pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de

sales de nicotina farmacéuticamente aceptables incluyen tartrato (por ejemplo, tartrato de nicotina y bitartrato de nicotina), cloruro (por ejemplo, clorhidrato de nicotina y diclorhidrato de nicotina), sulfato, perclorato, ascorbato, fumarato, citrato, malato, lactato, aspartato, salicilato, tosilato, succinato, piruvato y similares; hidratos de sal de nicotina (por ejemplo, monohidrato de cloruro de zinc y nicotina) y similares. Una persona con conocimientos en la técnica apreciará que pueden formarse sales análogas para compuestos agonistas que comprenden funcionalidades relativamente básicas. Los ácidos adicionales que pueden formar sales incluyen ácido fórmico, acético, propiónico, isobutírico, butírico, alfa-metilbutírico, isovalérico, levulínico, beta-metilvalérico, caproico, 2-furoico, benzoico, fenilacético, heptanoico, octanoico, nonanoico, oxálico, malónico, glicólico, bencenosulfónico, camfosulfónico, etanosulfónico, glucónico, glucurónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, isetiónico, lactobiónico, maleico, mandélico, metanosulfónico, múcico, naftalenosulfónico, nicotínico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, sulfúrico y similares, así como otros ácidos grasos que tienen cadenas de carbono de hasta aproximadamente 20 átomos de carbono.

Aunque los compuestos nicotínicos de la presente invención pueden incluir funcionalidades relativamente ácidas menos frecuentemente, las sales de adición de base pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Las sales derivadas a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganoso, potasio, sodio, zinc y similares. Las sales pueden derivarse también a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables que incluyen sales de aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias.

Se incluyen también sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónicos o galactunóricos y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M. et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66: 1-19). Ciertos compuestos pueden contener funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos sean convertidos en sales de adición de base o de ácido.

Además de las formas de sal, se incluyen también compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos pueden ser convertidos a los compuestos de la presente invención mediante procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los profármacos pueden ser convertidos lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuados.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, se pretende que tanto las formas solvatadas como las formas no solvatadas estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas (es decir, como polimorfos). En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y pueden usarse dentro del alcance de la presente invención.

Preferentemente, la composición incluye otro compuesto nicotínico distinto de la nicotina y, más preferentemente, ese compuesto nicotínico puede caracterizarse como un agonista selectivo de los subtipos de receptores nicotínicos que están presentes en el cerebro, o si no puede caracterizarse como un compuesto que modula los subtipos de receptores nicotínicos del SNC. Diversos subtipos de receptores nicotínicos se describen en Dwoskin et al., Exp. Opin. Ther. Patents, 10: 1561-1581 (2000); Huang et al., J. Am. Chem. Soc., 127: 14401-14414 (2006)) y Millar, Biochem. Pharmacol., 78: 766-776 (2009). Los compuestos representativos que pueden caracterizarse como otros compuestos nicotínicos para los propósitos de la presente invención se exponen en Schmitt et al., Annual Reports in Med. Chem. 35:41-51 (2000) y Americ et al., Biochem. Pharmacol., 74: 1092-1101 (2007).

El otro compuesto nicotínico es un compuesto que tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_7$  (alfa 7), y es un agonista del subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_7$ . En la literatura, se ha informado acerca de diversos compuestos que tienen dicha selectividad del subtipo  $\alpha_7$  de receptor. Por ejemplo, varios compuestos que tienen supuestamente selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_7$  se exponen en Malysz et al., Assay Drug Dev. Tech., Agosto: 374-390 (2009)) Un ejemplo de un compuesto nicotínico de este tipo es N-[(2S,3S)-2-(piridin-3-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofuran-2-carboxamida (conocida también como TC-5619). Véase, por ejemplo, Hauser et al., Biochem. Pharmacol., 78: 803-812 (2009)) Otro representante es el compuesto (5aS,8S,10aR)-5a,6,9,10-tetrahydro,7H,11H-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]azepina (conocida también como dianiclina o SSR591813 o SSR-591,813). Véase, por ejemplo, Hajos et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 312: 1213-1222 (2005). Otro compuesto representativo es éster 4-bromofenílico de ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico (conocido también como SSR180711). Véase, por ejemplo, Biton et al., Neuropsychopharmacol., 32:1-16 (2007). Otro compuesto representativo es 3-[(3E)-3-[(2,4-dimetoxifenil)metiliden]-5,6-dihidro-4H-piridin-2-il]piridina (conocida también como GTS-21). Véanse, por ejemplo, las patentes US Nº 5.516.802 de Zoltewicz et al. y 5.741.802 de Kem et al. Otro compuesto representativo es 2-metil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrolo (conocido también como A-582941). Véase, por ejemplo, Thomsen et al., Neuroscience, 154: 741-753 (2008). Otro compuesto representativo es (5S)-espiro[1,3-oxazolidina-5,8'-1-

azabicyclo[2.2.2]octano]-2-ona (conocido también como AR-R-17779 o AR-R-17779). Véase, por ejemplo, Li et al., *Neuropsychopharmacol.*, 33: 2820-2830 (2008). Otro compuesto representativo es N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida (conocido también como PNU-282.987). Véase, por ejemplo, Siok et al., *Eur. J. Neurosci.*, 23: 570-574 (2006). Otro compuesto representativo es la (4-piridin-3-il-fenil)-amida de ácido 5-morfolin-4-il-pentanoico (conocida también como WAY-317.538 o SEN-12333). Véase, por ejemplo, Roncarati et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 329: 459-468 (2009). Todavía otros ejemplos son los compuestos designados como EVP-6124 y EVP-4473 por Envivo Pharmaceuticals, Inc., TC-6987 por Targacept, Inc. y MEM3454 por Memory Pharmaceuticals Corp.

Las composiciones de la invención incluyen preferentemente una forma que es farmacéuticamente efectiva y farmacéuticamente aceptable. Es decir, la composición más preferentemente no incorpora en grado apreciable alguno, o no incorpora a propósito, componentes de tabaco distintos de la nicotina. De esta manera, las composiciones farmacéuticamente eficaces y farmacéuticamente aceptables no incluyen tabaco, componentes de tabaco procesados, o muchos de los componentes de tabaco tradicionalmente presentes dentro de cigarrillos, cigarras, pipas o formas de productos de tabaco que contienen tabaco. Las composiciones altamente preferentes que se derivan mediante la extracción de nicotina natural del tabaco incluyen menos del 0,5 por ciento en peso de componentes de tabaco distintos de nicotina, más frecuentemente menos de aproximadamente el 0,25 por ciento en peso y típicamente están completamente ausentes o desprovistos de componentes de tabaco, tabaco procesado componentes o componentes derivados del tabaco, distintos de la nicotina, en base al peso total de la composición.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden hacerse disponibles de manera conveniente en una forma de dosificación unitaria, de manera que dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos generalmente conocidos en las técnicas farmacéuticas. Dichos procedimientos de preparación comprenden combinar (mediante diversos procedimientos) un agente activo con un vehículo u otro adyuvante adecuado, que puede consistir en uno o más ingredientes. A continuación, la combinación del ingrediente activo con el uno o más adyuvantes es tratada físicamente para presentar la formulación en una forma adecuada para la administración (por ejemplo, conformada en un comprimido o conformado en una suspensión acuosa).

Las composiciones farmacéuticas que contienen nicotina de la invención pueden incorporar diversos excipientes farmacéuticamente aceptables. Por "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" se entiende un vehículo o excipiente que se usa convencionalmente en la técnica para facilitar el almacenamiento, la administración y/o el efecto de curación de un agente activo (por ejemplo, un compuesto nicotínico). El vehículo o los vehículos son preferentemente farmacéuticamente aceptables en el sentido de que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no son indebidamente perjudiciales para el receptor de los mismos. Un vehículo puede reducir también los efectos secundarios indeseables del agente. Véase, Wang et al., *J. Parent. Drug Assn.*, 34 (6): 452-462 (1980). Los excipientes y/o aditivos farmacéuticos ejemplares adecuados para su uso en las composiciones según la invención se enumeran en Remington: *The Science & Practice of Pharmacy*, 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins (2006); en el *Physician's Desk Reference*, 64ª ed., Thomson PDR (2010); y en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6ª ed., Eds. Raymond C. Rowe et al., Pharmaceutical Press (2009).

La identidad y la cantidad usada de diferentes excipientes pueden variar, y la selección y la cantidad de cada excipiente pueden depender de factores tales como la forma y la función últimas del producto que se desea. Véase, por ejemplo, los tipos de ingredientes, las cantidades relativas y las combinaciones de ingredientes, las formulaciones que contienen nicotina y los procesos de preparación para productos que contienen nicotina expuestos en las patentes US Nº 5.512.306 de Carlsson et al.; 5.525.351 de Dam; 5.549.906 de Santus; 5.711.961 de Reiner et al.; 5.811.126 de Krishnamurthy; 5.939.100 de Albrechtsen et al.; 6.024.981 de Khankari et al.; 6.083.531 de Humbert-Droz et al.; 6.090.401 de Gowan, Jr. et al.; 6.110.495 de Dam; 6.248.760 de Wilhelmsen; 6.280.761 de Santus; 6.426.090 de Ream et al.; 6.569.463 de Patel et al.; 6.583.160 de Smith et al.; 6.585.997 de Moro et al.; 6.676.959 de Andersson et al.; 6.893.654 de Pinney et al.; 7.025.983 de Leung et al. y 7.163.705 Johnson et al.; las publicaciones de patente US Nº 2003/0176467 de Andersson et al.; 2003/0235617 de Martino et al.; 2004/0096501 de Vaya et al.; 2004/0101543 de Liu et al.; 2004/0191322 de Hansson; 2005/0053665 de Ek et al.; 2005/0123502 de Chan et al.; 2008/0038209 de Andersen et al.; 2008/0286341 de Andersson et al.; 2009/0023819 de Axelsson; 2009/0092573 de Andersen; 2010/0004294 de Axelsson et al. y 2010/0061940 de Axelsson et al.

Los tipos representativos de excipientes que son particularmente útiles para la fabricación de productos que contienen nicotina incluyen cargas o vehículos para ingredientes activos (por ejemplo, policarbofilo de calcio, celulosa microcristalina, almidón de maíz, dióxido de silicio o carbonato de calcio), espesantes, formadores de película y aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, acacia, alginato sódico, goma xantana y gelatina), tampones y agentes de control del pH (por ejemplo, óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato sódico o sus mezclas), antiadherentes (por ejemplo, talco), deslizantes (por ejemplo, sílice coloidal), edulcorantes naturales o artificiales (por ejemplo, sacarina, acesulfamo K, aspartamo, sucralosa, isomalt, lactosa, manitol, sorbitol, xilitol y sacarosa), humectantes (por ejemplo, glicerina), conservantes y antioxidantes (por ejemplo, benzoato de sodio y palmitato de ascorbilo), tensioactivos (por ejemplo, polisorbato 80), sabores naturales o artificiales (por ejemplo, menta, canela, cereza u otros aromatizantes de frutas),

5 colorantes o pigmentos (por ejemplo, dióxido de titanio o D&C Yellow N° 10) y lubricantes o adyuvantes de procesamiento (por ejemplo, estearato de calcio o estearato de magnesio). Ciertos tipos de productos que contienen nicotina pueden tener también revestimientos exteriores compuestos de ingredientes capaces de proporcionar revestimientos exteriores aceptables (por ejemplo, un revestimiento externo puede estar compuesto de ingredientes tales como cera de carnauba y formas farmacéuticamente aceptables de goma laca, composiciones de acristalamiento y agentes de pulido superficial).

10 Las composiciones representativas que incorporan una fuente de nicotina y otro compuesto nicotínico como ingredientes activos pueden tener diversos tipos de formatos y configuraciones y, como resultado, el carácter, la naturaleza, el comportamiento, la consistencia, la forma, el tamaño y el peso de la composición pueden variar. La forma de una composición representativa puede ser generalmente esférica, cilíndrica (por ejemplo, variando desde la forma general de un disco aplanado a la forma general de una barra delgada y relativamente larga), helicoidal, obloide, cuadrada, rectangular o similar; o la composición puede tener la forma de una perla, polvo granular, polvo cristalino, cápsula, película, tira, gel o similar. La forma de la composición puede asemejarse a una amplia diversidad de tipos de píldoras, comprimidos, pastillas, mini pastillas, cápsulas, cápsulas pequeñas, bolsitas y chicles que tradicionalmente se han empleado para la administración de tipos farmacéuticos de productos. La naturaleza general de una composición representativa puede ser suave o dura al tacto o de una suavidad o dureza intermedia; y de esta manera, la composición puede considerarse como maleable, flexible, masticable, elástica, quebradiza o similar. Cuando se administran por vía oral, diversos componentes del producto pueden considerarse como fácilmente dispersables o de dispersión lenta, o esos diversos componentes pueden disolverse a velocidades variables (por ejemplo, de relativamente rápido a relativamente lento). Como resultado, para las composiciones ingeridas por inserción en la boca del sujeto humano, la velocidad de liberación del ingrediente activo durante el uso del producto puede variar de relativamente rápido a relativamente lento, dependiendo de factores tales como el diseño del producto y el uso. producto por el sujeto que usa ese producto. Véanse también, a modo de ejemplo, los tipos de productos propuestos en las patentes US N° 4,655,231 de Ray et al.; 5.147.654 de Place et al.; 5.543.424 de Carlsson et al.; 6.268.386 de Thompson; 6.319.510 de Yates; 6.488.953 Halliday et al.; 6.709.671 de Zerbe et al.; 7.025.983 de Leung et al.; 7.105.173 de Rolling; 7.115.297 de Stillman; 7.435.749 de Knight y 7.491.406 de Leung et al.; y las publicaciones de patente US N° 2004/0191322 de Hansson; 2006/0198873 de Chan et al.; 2006/0240087 de Houze et al.; 2006/0204559 de Bess et al.; 2007/0269492 de Steen et al.; 2008/0020050 de Chau et al.; 2008/0286340 de Andersson et al.; 2008/0292683 de Sanghvi et al. y 2009/0004248 de Bunick et al.

30 Las composiciones de la presente invención pueden incluir formulaciones a corto plazo, de inicio rápido, de desplazamiento rápido, de liberación controlada, de liberación retardada y de liberación pulsátil, siempre que las formulaciones consigan la administración de un compuesto nicotínico tal como se describe en la presente memoria. Véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed.; Mack Publishing Company, Eaton, Pennsylvania, (1990).

35 Las formas de dosificación sólidas pueden formularse para proporcionar una liberación retardada del agente activo (es decir, los compuestos nicotínicos), tal como mediante la aplicación de un revestimiento. Los revestimientos de liberación retardada son conocidos en la técnica, y las formas de dosificación que contienen los mismos pueden prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado conocido. Dichos procedimientos implican generalmente la aplicación de una composición de revestimiento de liberación retardada después de la preparación de la forma de dosificación sólida (por ejemplo, un comprimido o comprimido oblongo). La aplicación del revestimiento puede implementarse usando procedimientos tales como pulverización sin aire, revestimiento en lecho fluidizado, uso de un recipiente de revestimiento o similar. Los materiales para su uso como un revestimiento de liberación retardada pueden ser de naturaleza polimérica, tal como material celulósico (por ejemplo, ftalato de butirato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetil etilcelulosa) y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico y ésteres de los mismos.

45 Las formas de dosificación sólidas según la presente invención pueden proporcionar también una liberación sostenida (es decir, liberando el agente activo durante un período prolongado de tiempo) y pueden proporcionar también o no una liberación retardada. Las formulaciones de liberación sostenida son conocidas en la técnica y generalmente se preparan dispersando el ingrediente activo dentro de una matriz de un material gradualmente degradable o hidrolizable, tal como un plástico insoluble, un polímero hidrófilo o un compuesto graso. De manera alternativa, una forma de dosificación sólida puede revestirse con dicho material.

50 Las maneras y los procedimientos usados para formular y fabricar la composición pueden variar. Las condiciones típicas asociadas con la fabricación de tipos de productos farmacéuticos incluyen el control del calor y de la temperatura (es decir, el grado de calor al que se exponen los diversos ingredientes durante la fabricación y la temperatura del entorno de fabricación), contenido de humedad (por ejemplo, el grado de humedad presente dentro de los ingredientes individuales y dentro de la composición final), la humedad dentro del entorno de fabricación, el flujo de aire experimentado por los diversos ingredientes durante el procedimiento de fabricación y otros tipos de factores similares. Además, varias etapas de procedimiento implicadas en la fabricación del producto pueden implicar la selección de ciertos disolventes y ayudas de procesamiento, el uso de calor y de radiación, la refrigeración y las condiciones criogénicas, y similares. Las condiciones de fabricación pueden ser controladas también debido a la selección de la forma de los diversos ingredientes (por ejemplo, sólido, líquido o gaseoso), el tamaño de partícula o la naturaleza cristalina de los ingredientes de forma sólida, la concentración de ingredientes en forma líquida o similares. Los ingredientes pueden procesarse en la

composición deseada mediante técnicas tales como extrusión, compresión, pulverización y similares.

Las maneras y los procedimientos para incorporar los compuestos nicotínicos (es decir, la fuente de nicotina y el otro compuesto nicotínico) en la composición que contiene nicotina pueden variar. La ubicación de cada uno de los ingredientes activos dentro de la composición puede variar. Los compuestos nicotínicos pueden ser ubicados en toda la composición o en regiones seleccionadas de la composición (por ejemplo, homogéneamente en toda la composición, en un revestimiento externo de la composición o en la región de la composición ocupada por nicotina o en una o más capas seleccionadas de una composición laminada). De esta manera, ciertas regiones de la composición pueden estar esencialmente desprovistas de cualquiera o de todos los compuestos nicotínicos, puede existir un gradiente de concentración de diversos compuestos nicotínicos dentro o a lo largo de la composición, o una cierta región de la composición puede tener una concentración relativamente alta de algunos o todos los compuestos nicotínicos con relación a otras regiones de esa composición. Las composiciones pueden ser coextruidas, estratificadas o formadas de manera que tengan formas de tipo sándwich; y, por lo tanto, la ubicación de la nicotina, otro compuesto nicotínico y otros ingredientes puede ser controlada con el fin de proporcionar las características deseadas, tales como rendimiento, comportamiento, interacción o no interacción con otros ingredientes, estabilidad de almacenamiento y similares. Además, las mezclas de los ingredientes componentes pueden formularse y fabricarse en configuraciones de tipo núcleo/caparazón (por ejemplo, tipos de productos de chicle o pastilla que tienen una región interior y al menos una capa superior adicional), donde las diversas regiones de dichos productos tienen diferentes composiciones o propiedades generales. De esta manera, por ejemplo, cualquiera o la totalidad de los otros compuestos nicotínicos pueden tener concentraciones relativamente altas hacia la región interior del producto, o concentraciones relativamente altas hacia la región exterior del producto.

El otro compuesto nicotínico puede mezclarse con la fuente de nicotina (por ejemplo, con sales de nicotina), y puede incorporarse a la composición como una mezcla. Las diversas formas de nicotina y el otro compuesto nicotínico pueden introducirse también en la composición en momentos o etapas del procedimiento de fabricación diferentes, o en combinación con diferentes ingredientes empleados en el procedimiento de fabricación. De manera alternativa, el otro compuesto de nicotina puede ser segregado de la nicotina dentro de la composición (por ejemplo, situando físicamente el otro compuesto nicotínico y la nicotina en ubicaciones separadas dentro de la composición, o segregando el compuesto nicotínico y la nicotina usando encapsulación u otros tipos de medios químicos para separar esos componentes).

En una realización, al menos uno de entre la nicotina y el compuesto nicotínico puede ser absorbido sobre un material portador particulado poroso, tal como celulosa microcristalina (MCC). En una realización, los materiales de MCC empleados de esta manera tienen un intervalo de tamaño de partícula promedio de aproximadamente 15 a aproximadamente 250 micrómetros. Los materiales de MCC ejemplares incluyen diversos grados de materiales AVICEL® y VIVACEL®. Véase, por ejemplo, la publicación de patente US N° 2004/0191322 de Hansson. De esta manera, en ciertas realizaciones, múltiples formas de compuestos nicotínicos pueden ser absorbidas sobre el portador particulado que incluye cualquiera de las diversas combinaciones de compuestos nicotínicos expuestos en la presente memoria, tales como una base libre de nicotina combinada con una sal de compuesto nicotínico, dos sales nicotínicas (por ejemplo, un levulinato de nicotina/mezcla de tartrato de nicotina o una mezcla de levulinato de nicotina/bitartrato de nicotina) y similares. El compuesto de nicotina puede ser absorbido sobre el portador particulado, por ejemplo, disolviendo el compuesto nicotínico en un disolvente hidrófilo (por ejemplo, agua, alcohol o sus mezclas) y combinando la solución con el portador particulado, seguido de secado para eliminar el disolvente. El material portador particulado con compuesto nicotínico absorbido puede combinarse con otros vehículos o excipientes con el fin de proporcionar una composición adaptada para la administración oral o nasal de los ingredientes activos.

Durante el uso, las composiciones de la presente invención se administran más preferentemente mediante ingestión oral. Por ejemplo, las composiciones que contienen nicotina pueden administrarse y emplearse usando las maneras y los procedimientos usados típicamente para la administración de tipos tradicionales de chicles, pastillas, productos de bolsita y aerosoles que contienen nicotina.

Un tipo particularmente preferente de una composición representativa que incorpora una fuente de nicotina y otro compuesto nicotínico como ingredientes activos, y que proporciona liberación de nicotina en una forma no inhalable, tiene la forma de un chicle u otro tipo de producto similarmente masticable. Las formas de chicle del producto incluyen base de chicle (por ejemplo, típicamente los tipos de bases de chicle farmacéuticamente aceptables disponibles de fuentes tales como Gum Base Co. S. p.a., Wm. J. Wrigley Jr. Company o Gumlink A/S). Véanse, por ejemplo, los tipos de chicles que contienen nicotina, formulaciones de chicle, formatos y configuraciones de chicle, características de chicle y técnicas para formular o fabricar chicles se exponen en las patentes US N° 3.845.217 de Ferno et al.; 3.877.468 de Lichtneckert et al.; 3.901.248 de Lichtneckert et al.; 5.154.927 de Song et al.; 6.322.806 de Ream et al.; 6.344.222 de Cherukuri et al.; 6.355.265 de Ream et al.; 6.358.060 de Pinney et al.; 6.773.716 de Ream et al.; 6.893.654 de Pinney et al.; 7.101.579 Athanikar et al.; 7.163.705 de Johnson et al. y 7.208.186 de Norman et al.; las publicaciones de patente US N° 2004/0194793 de Lindell et al.; 2006/0099300 de Andersen et al.; 2006/0121156 de Andersen et al.; 2006/0165842 de Andersen et al.; 2006/0204451 de Salini; 2006/0246174 de Andersen et al.; 2006/0275344 de Mody et al.; 2007/0014887 de Cherukuri et al.; 2007/0269386 de Steen et al. y 2009/0092573 de Andersen y el documento PCT WO 2007/104574 de

5 Axelsson et al. La cantidad de composición contenida dentro de cada pieza de unidad de tipo de producto de chicle puede variar. Por ejemplo, la unidad representativa o los tipos de productos de chicle generalmente pesan al menos aproximadamente 0,5 g, frecuentemente al menos aproximadamente 1 g, y frecuentemente al menos aproximadamente 1,5 g, de composición; mientras que el peso de dichos tipos de productos generalmente no excede de aproximadamente 3 g, frecuentemente no excede de aproximadamente 2,5 g, y frecuentemente no excede de aproximadamente 2 g. El período de tiempo durante el cual puede masticarse la pieza de chicle puede variar; y típicamente, cada pieza de chicle es masticada durante al menos aproximadamente 5 minutos, frecuentemente al menos aproximadamente 10 minutos, mientras que cada pieza de chicle es masticada típicamente durante aproximadamente 40 minutos, frecuentemente hasta aproximadamente 30 minutos.

10 Otro tipo particularmente preferente de una composición representativa que incorpora una fuente de nicotina y otro compuesto nicotínico como ingredientes activos, y que proporciona liberación de nicotina en una forma no inhalable, tiene la forma de una pastilla, comprimido, microcomprimido u otro tipo de comprimido o tipo de producto. Véanse, por ejemplo, los tipos de pastillas que contienen nicotina, formulaciones de pastillas, formatos y configuraciones de pastillas, características de pastillas y técnicas para formular o fabricar pastillas expuestas en las patentes US N° 4.967.773 de Shaw; 5.110.605 de Acharya; 5.733.574 de Dam; 6.280.761 de Santus; 6.676.959 de Andersson et al.; 6.248.760 de Wilhelmsen y 7.374.779; las publicaciones de patente US N° 2001/0016593 de Wilhelmsen; 2004/0101543 de Liu et al.; 2006/0120974 de Mcneight; 2008/0020050 de Chau et al. y 2009/0081291 de Gin et al.; el documento PCT WO 91/09599 de Carlsson et al. y el documento PCT WO 2007/104575 de Axelsson. La cantidad de composición contenida dentro de cada pieza o unidad de producto de tipo de pastilla puede variar. Por ejemplo, las unidades representativas de los productos de tipo pastilla generalmente pesan al menos aproximadamente 100 mg, frecuentemente al menos aproximadamente 200 mg, y frecuentemente al menos aproximadamente 300 mg, de composición; mientras que el peso de dichos tipos de productos generalmente no excede aproximadamente 1,5 g, frecuentemente no excede aproximadamente 1 g, y frecuentemente no excede aproximadamente 0,75 g.

20 Otro tipo particularmente preferente de una composición representativa que incorpora una fuente de nicotina y otro compuesto nicotínico como ingredientes activos, y que proporciona liberación de nicotina en una forma no inhalable, tiene la forma de un tipo de bolsita o saquito de producto. Véanse, por ejemplo, los tipos de materiales de bolsita y formulaciones que contienen nicotina expuestos en el documento PCT WO 2007/104575 de Axelsson et al. Véanse también, por ejemplo, los tipos de materiales de bolsita y técnicas de fabricación de bolsitas (por ejemplo, técnicas de llenado y de sellado) expuestas en la publicación de patente US N° 2010/0018539 de Brinkley et al. La cantidad de composición contenida dentro de cada bolsita puede variar. Por ejemplo, los productos de bolsita representativos generalmente contienen al menos aproximadamente 75 mg, frecuentemente al menos aproximadamente 100 mg, y frecuentemente al menos aproximadamente 150 mg de composición; mientras que la cantidad de composición contenida en los productos de bolsita representativos generalmente no excede aproximadamente 500 mg, frecuentemente no excede aproximadamente 400 mg, y frecuentemente no excede aproximadamente 300 mg.

35 La cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de la composición global puede variar. Para una composición destinada para el consumo oral mediante inserción en la boca del sujeto (por ejemplo, una pieza de producto de chicle masticable, una pastilla para chupar, un producto de bolsita o similar), la cantidad de nicotina dentro de cada pieza o unidad de dosificación típicamente es al menos aproximadamente 0,5 mg, generalmente es al menos 1 mg, frecuentemente es al menos aproximadamente 1,5 mg y frecuentemente es al menos aproximadamente 2 mg; mientras que la cantidad de nicotina dentro de cada pieza típicamente no excede aproximadamente 10 mg, generalmente no excede aproximadamente 8 mg, frecuentemente no excede aproximadamente 6 mg y frecuentemente no excede aproximadamente 5 mg. Los tipos ejemplares de dichos productos incorporan aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3,5 mg y aproximadamente 4 mg de nicotina por cada pieza o unidad (calculada como base libre de nicotina).

45 La cantidad del otro ingrediente activo del compuesto nicotínico dentro de la composición global puede variar. Para una composición destinada al consumo oral mediante inserción en la boca del sujeto (por ejemplo, pieza de chicle masticable, pastilla para chupar, un producto en forma de bolsita o similar), la cantidad de otro compuesto nicotínico dentro de cada pieza o unidad de dosificación típicamente no excede aproximadamente 100 mg, generalmente no excede aproximadamente 75 mg, frecuentemente no excede aproximadamente 50 mg. La cantidad de otro compuesto nicotínico dentro de cada pieza o unidad de dosificación generalmente es de al menos aproximadamente 0,1 mg, típicamente es de al menos aproximadamente 0,5 mg y frecuentemente es de al menos 1 mg. Dependiendo del efecto farmacológico proporcionado por el otro compuesto nicotínico, la cantidad de ese compuesto dentro de cada pieza o unidad de dosificación típicamente puede ser de al menos aproximadamente 2 mg y frecuentemente puede ser de al menos aproximadamente 5 mg. Los tipos ejemplares de dichos productos incorporan aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 25 mg y aproximadamente 50 mg de otro compuesto nicotínico por cada pieza o unidad.

Otro tipo particularmente preferente de una composición representativa que incorpora una fuente de nicotina y otro ingrediente activo de compuesto nicotínico tiene la forma de un aerosol. Véanse, por ejemplo, los tipos de materiales de

aerosol y las formulaciones de aerosol que contienen nicotina expuestas en las patentes N° 4.579.858 de Ferno et al.; 5.656.255 de Jones; 6.024.097 de Von Wielligh y 6.596.740 de Jones; las publicaciones de patente US N° 2003/0159702 de Lindell et al. y 2007/0163610 de Lindell et al.; el documento EP 1458388 de Lindell et al.; el documento PCT WO 2006/100075 de Axelsson y el documento PCT WO 2008/037470 de Axelsson et al. Los productos de forma de aerosol preferentes producen espáis o aerosoles usando nebulizadores u otros tipos de dispositivos para producir aerosoles mediante medios mecánicos. Los tipos de productos de aerosol preferentes emplean disolventes o vehículos líquidos (por ejemplo, agua o mezclas de agua/etanol) que contienen nicotina y el otro compuesto nicotínico. La concentración de la nicotina dentro de la formulación de aerosol líquida puede variar, pero típicamente está comprendida en el intervalo de aproximadamente el 0,5 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento, frecuentemente de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 3 por ciento, en base al peso total de la formulación líquida. Dependiendo de la identidad del otro compuesto nicotínico incorporado dentro de la formulación de aerosol, la concentración del otro compuesto nicotínico dentro de la formulación de aerosol líquida típicamente está comprendida en el intervalo de aproximadamente el 0,1 por ciento a aproximadamente el 15 por ciento, frecuentemente de aproximadamente el 0,2 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento, en base al peso total de la formulación líquida.

Aunque las composiciones de la invención son preferentemente no inhalables, es posible formular las combinaciones de compuestos nicotínicos indicadas anteriormente en una forma capaz de administración pulmonar usando diversos tipos de dispositivos de inhalación y sistemas de suministro de vapor diseñados para administrar un agente activo a los pulmones en lugar de la administración bucal, sublingual o nasal. Véanse, por ejemplo, los tipos de formulaciones inhalables y los dispositivos y los sistemas de administración de vapor expuestos en las patentes US N° 4.284.809 de Ray; 4.800.903 de Ray et al.; 5.167.242 de Turner et al.; 6.098.632 de Turner et al.; 6.234.169 de Bulbrook et al. y 6.874.507 de Farr; las publicaciones de patente US N° 2004/0034068 de Warchol et al; 2006/0018840 de Lechuga-Ballesteros; 2008/0302375 de Andersson et al., y 2009/0005423 de Gonda; y el documento EP 1.618.803 de Hon.

Aunque no es preferente, las composiciones de la presente invención pueden administrarse de una manera transdérmica. Véanse, por ejemplo, los tipos de tecnologías de administración transdérmica expuestas en las patentes US N° 4.597.961 de Etscom; 5.298.257 de Bannon et al.; 5.603.947 de Wong et al.; 5.834.011 de Rose et al.; 6.165.497 de Osborne et al. y 6.676.959 de Anderson et al., y el documento PCT WO 2007/012963 de Johnson et al.

Para las composiciones de la presente invención, la dosis deseada del ingrediente activo de nicotina puede variar. La dosis global de ese ingrediente activo puede depender de factores tales como el peso del sujeto que ingiere la composición, la afección, enfermedad o trastorno a tratar, el estado o la gravedad de la afección, enfermedad o trastorno a tratar, el efecto farmacológico deseado, u otros factores similares. Típicamente, la cantidad de ingrediente activo de nicotina administrada a un sujeto por día es de al menos aproximadamente 2 mg, frecuentemente es al menos de aproximadamente 4 mg, y frecuentemente es de al menos aproximadamente 10 mg. Típicamente, la cantidad de ingrediente activo de nicotina administrada a un sujeto por día no excede aproximadamente 60 mg, frecuentemente no excede aproximadamente 50 mg, y frecuentemente no excede aproximadamente 40 mg. La dosis de nicotina, independientemente de si se trata de una única dosis o una dosis diaria general, es tal que el sujeto no experimenta efectos secundarios adversos como resultado de una sobreexposición de ese sujeto a la nicotina. Véanse también, por ejemplo, los tipos de regímenes de dosificación y las técnicas de administración expuestas en las patentes US N° 6.660.754 de Kyle et al. y las publicaciones de patente US N° 2004/0006113 de Sachs; 2005/0214229 de Pinney et al., y 2008/0124283 de Andersen y el documento PCT WO 2007/104573 de Axelsson et al.

Para las composiciones de la presente invención, la dosis deseada del otro ingrediente activo del compuesto nicotínico puede variar. La dosis global de ese ingrediente activo puede depender de factores tales como el peso del sujeto que ingiere la composición, la afección a tratar, el estado o la gravedad de la enfermedad o del trastorno a tratar, el efecto farmacológico deseado, la potencia de ese ingrediente activo, la cantidad de nicotina presente en la composición en combinación con ese ingrediente activo u otros factores similares. Típicamente, la cantidad de otro ingrediente activo de compuesto nicotínico administrada a un sujeto por día no excede de aproximadamente 75 mg, y frecuentemente no excede de aproximadamente 50 mg. Para ciertos otros ingredientes activos del compuesto nicotínico, la cantidad administrada a un sujeto por día típicamente no excede de 10 mg, y frecuentemente no excede de aproximadamente 5 mg. Una dosis altamente preferente del otro compuesto nicotínico es tal que se administra suficiente compuesto para proporcionar el efecto deseado sobre el SNC (por ejemplo, debido al efecto de ese compuesto en los nAChRs dentro del SNC), aunque no suficientemente alta como para causar efectos secundarios asociado con la toxicidad o efectos secundarios no deseados como resultado de una interacción significativa de ese compuesto en los nAChRs dentro del SNP.

Para las composiciones de la presente invención, la cantidad de ingrediente activo de nicotina con relación a la cantidad de otro ingrediente activo de compuesto nicotínico en cada fuente o unidad de dosificación puede variar. En un aspecto, la cantidad de ingrediente activo de nicotina puede ser menor, aproximadamente igual o mayor que la cantidad del otro ingrediente activo del compuesto nicotínico, en base al peso. Por ejemplo, una pieza de chicle o pastilla puede incorporar de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg de nicotina, y de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2 mg de un compuesto conocido tal como vareniclina o un agonista de un subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_7$  o un subtipo de

receptor nicotínico  $\alpha_4\beta_2$ . En un aspecto, la cantidad del otro ingrediente activo del compuesto nicotínico puede exceder la cantidad del ingrediente activo de nicotina, en base al peso. Por ejemplo, una pieza de chicle o pastilla puede incorporar de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg de nicotina, y de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 75 mg de un compuesto conocido como AZD-3480 o un compuesto conocido como TC-5619.

5 La dosis de la combinación de ingredientes activos es la cantidad efectiva para tratar algunos síntomas o prevenir la aparición de los síntomas de la afección, la enfermedad o el trastorno que padece el sujeto o paciente. Por "cantidad efectiva", "cantidad terapéutica" o "dosis efectiva" se entiende aquella cantidad suficiente para provocar los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, resultando de esta manera en una prevención o un tratamiento eficaz de la afección, la enfermedad o el trastorno. De esta manera, una cantidad efectiva de ingredientes activos es una cantidad  
10 suficiente para la entrada en regiones relevantes del cuerpo (por ejemplo, para atravesar la barrera hematoencefálica del sujeto), para unirse a los sitios receptores relevantes en el SNC y el SNP del sujeto, y para provocar efectos neurofarmacológicos (por ejemplo, provocar la secreción de neurotransmisores, resultando de esta manera en una prevención o un tratamiento eficaces de la afección, la enfermedad o el trastorno). La prevención del trastorno se manifiesta mediante el retraso de la aparición de los síntomas de la afección, la enfermedad o el trastorno. El tratamiento  
15 del trastorno se manifiesta mediante una disminución en los síntomas asociados con la afección, la enfermedad o el trastorno o una mejora de la recurrencia de sus síntomas.

Durante el uso, las fuentes de nicotina y los otros ingredientes activos del compuesto nicotínico se administran en combinación entre sí. Por ejemplo, las cantidades farmacéuticamente eficaces de cada ingrediente activo se incorporan preferentemente en una única fuente o unidad de dosificación (por ejemplo, una pieza individual de chicle, una única  
20 pastilla o similar, y preferentemente mediante ingestión por medios orales). El ingrediente activo de nicotina es un ejemplo de un ingrediente que, a la dosis administrada, se une a y activa los diversos subtipos de receptores nicotínicos localizados tanto en el SNC como en el SNP. Por lo tanto, a la dosis administrada, el ingrediente activo de nicotina no discrimina (desde el punto de vista de su capacidad para experimentar la unión y provocar la activación) entre los diversos nAChRs expresados en el SNC y el SNP. De esta manera, la administración de nicotina introduce efectos del SNC, así  
25 como efectos del SNP en sitios periféricos (por ejemplo, sitios neuromusculares, cardiovasculares y gastrointestinales). Por el contrario, el otro ingrediente activo del compuesto nicotínico es selectivo para ciertos nAChRs expresados en el SNC. Es decir, el otro ingrediente activo del compuesto nicotínico, a la dosis administrada, exhibe una afinidad para la unión y la activación de los subtipos de receptores nicotínicos localizados en el SNC. De esta manera, la administración de la combinación de ingredientes activos del compuesto nicotínico proporciona efectos en el SNC (por ejemplo, como  
30 resultado de la administración de la combinación de nicotina y el otro compuesto nicotínico) y efectos en el SNP (por ejemplo, principal o casi exclusivamente como resultado de la administración de nicotina). De esta manera, es altamente preferente que el otro compuesto nicotínico sea administrado dentro de la "ventana terapéutica" relevante o dentro del "índice terapéutico" de ese compuesto, y que la dosis de ese otro compuesto nicotínico esté comprendida en un intervalo de dosificación suficiente de manera que el compuesto provoque una respuesta deseable dentro del SNC mientras que se eviten los efectos de ese compuesto sobre el SNP en un grado significativo. Véanse, por ejemplo, Bencherif et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 279: 1413-1421 (1996) y la patente US N° 5.583.140 de Bencherif et al.

Las composiciones de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones, enfermedades y trastornos. Las composiciones pueden usarse para tratar aquellos tipos de afecciones, enfermedades y  
40 trastornos acerca de los cuales se ha informado que son tratables mediante el uso o la administración de nicotina. De esta manera, las composiciones pueden usarse para tratar diversas afecciones, enfermedades y trastornos del SNC, y las composiciones pueden usarse también como ayudas para dejar de fumar (es decir, como componentes de NRT).

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar adicionalmente la invención, pero no deberían interpretarse como limitativos del alcance de la misma. A menos que se indique lo contrario, todas las partes y los porcentajes son en peso.

#### 45 **Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia)**

Una pastilla con forma generalmente similar a una pastilla que incorpora 0,5 mg de vareniclina en forma de la sal de tartrato del ingrediente activo de un producto comercializado bajo el nombre comercial Chantix por Pfizer Incorporated es producida usando ingredientes de excipientes y condiciones de procesamiento generalmente similares a los usados para  
50 la fabricación de la pastilla comercial, excepto que el ingrediente activo de vareniclina es reemplazado por una mezcla de nicotina polacrillex y vareniclina. La cantidad de nicotina polacrillex incorporada en cada pastilla es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pastilla a partir de esa fuente es de 2 mg; y la cantidad de vareniclina incorporada a cada pastilla es tal que la cantidad de ese ingrediente activo dentro de cada pastilla es de 0,5 mg. De esta manera, cada pastilla (es decir, cada unidad de dosificación) incorpora tanto nicotina como un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_4\beta_2$ .

#### 55 **Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia)**

Una pastilla con forma similar generalmente a una pastilla que incorpora 0,5 mg de vareniclina y comercialmente disponible como Chantix es producida usando ingredientes de excipiente y condiciones de procesamiento generalmente similares a los usados para la fabricación de la pastilla comercial, excepto que el ingrediente activo de vareniclina es reemplazado por una mezcla de nicotina polacrilex y vareniclina. La cantidad de nicotina polacrilex incorporada en cada unidad de dosificación (es decir, cada pastilla) es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pastilla a partir de esa fuente es de 3 mg; y la cantidad de vareniclina incorporada en cada pastilla es tal que la cantidad de ese ingrediente activo dentro de cada pastilla es de 0,1 mg. De esta manera, cada pastilla (es decir, cada unidad de dosificación) incorpora tanto nicotina como un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_4\beta_2$ .

### **Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia)**

Un chicle con forma generalmente similar a un chicle que contiene nicotina que incorpora 4 mg de nicotina y disponible comercialmente como Nicorette Original Gum (distribuido por GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, LP) es producido usando ingredientes de excipiente y condiciones de procesamiento generalmente similares a los usados para la fabricación del chicle comercial, excepto que la nicotina polacrilex del mismo es reemplazada por una mezcla de nicotina polacrilex y un compuesto conocido como vareniclina (por ejemplo, en forma de la sal de tartrato que se encuentra en Chantix). La cantidad de nicotina polacrilex incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pieza de chicle de mascar a partir de esa fuente es de 3 mg; y la cantidad de ingrediente activo de vareniclina incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 1 mg. De esta manera, cada pieza de mascar del producto de chicle (es decir, cada unidad de dosificación) incorpora tanto nicotina como un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_4\beta_2$ .

### **Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)**

Un chicle con forma generalmente similar a un chicle que contiene nicotina que incorpora 4 mg de nicotina y disponible comercialmente como Nicorette Original Gum (distribuido por GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, LP) es producido usando ingredientes de excipiente y condiciones de procesamiento generalmente similares a los usados para la fabricación del chicle comercial, excepto que la nicotina polacrilex del mismo es reemplazada por una mezcla de nicotina polacrilex y un compuesto conocido como vareniclina (por ejemplo, en forma de la sal de tartrato que se encuentra en Chantix). La cantidad de nicotina polacrilex incorporada en cada unidad de dosificación (es decir, en cada pieza de chicle de mascar) es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 3 mg; y la cantidad de ingrediente activo de vareniclina incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 0,2 mg. De esta manera, cada pieza de mascar del producto de chicle (es decir, cada unidad de dosificación) incorpora tanto nicotina como un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_4\beta_2$ .

### **Ejemplo 5**

Un chicle con forma generalmente similar a un chicle que contiene nicotina que incorpora 4 mg de nicotina y disponible comercialmente como Nicorette Original Gum (distribuido por GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, LP) es producido usando ingredientes de excipiente y condiciones de procesamiento generalmente similares a los usados para la fabricación del chicle comercial, excepto que la nicotina polacrilex del mismo es reemplazada por una mezcla de nicotina polacrilex y un compuesto de Targacept, Inc. (Winston-Salem, Carolina del Norte, EE. UU.), conocido como TC-5619. En un aspecto, la cantidad de nicotina polacrilex incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 3 mg; y la cantidad de TC-5619 (ingrediente activo en forma de base libre) incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 1 mg. En un segundo aspecto, la cantidad de nicotina polacrilex incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 3 mg; y la cantidad de TC-5619 (ingrediente activo en forma de base libre) incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 5 mg. En un tercer aspecto, la cantidad de nicotina polacrilex incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 3 mg; y la cantidad de TC-5619 (ingrediente activo en forma de base libre) incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 25 mg. De esta manera, cada pieza de mascar del producto de chicle (es decir, cada unidad de dosificación) incorpora nicotina y un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_7$ .

### **Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)**

Un chicle con forma generalmente similar a un chicle que contiene nicotina que incorpora 4 mg de nicotina y disponible

comercialmente como Nicorette Original Gum (distribuido por GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, LP) es producido usando ingredientes de excipiente y condiciones de procesamiento generalmente similares a los usados para la fabricación del chicle comercial, excepto que la nicotina polacrilex del mismo es reemplazada por una mezcla de nicotina polacrilex y un compuesto de AstraZeneca conocido como AZD-3480 ((2S,4E)-5-(5-isopropoxipiridin-3-il)-N-metilpent-4-en-2-amina). En un aspecto, la cantidad de nicotina polacrilex incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 3 mg; y la cantidad de AZD-3480 incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 25 mg. En otro aspecto, la cantidad de nicotina polacrilex incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 3 mg; y la cantidad de AZD-3480 incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 50 mg. De esta manera, cada pieza de mascar del producto de chicle (es decir, cada unidad de dosificación) incorpora nicotina y un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_4\beta_2$ .

#### **Ejemplo 7**

Un chicle revestido con forma generalmente similar a un chicle que contiene nicotina que incorpora 4 mg de nicotina y disponible comercialmente como Nicorette Fruit Chill Gum (distribuido por Walgreen Co.) es producido usando ingredientes de excipiente y condiciones de procesamiento generalmente similares a los usados para la fabricación del chicle comercial, excepto que la nicotina polacrilex del mismo es reemplazada por una mezcla de nicotina polacrilex y un compuesto de Targacept, Inc. conocido como TC-5619. En un aspecto, la cantidad de nicotina polacrilex incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 3 mg; y la cantidad de TC-5619 (ingrediente activo en forma de base libre) incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 1 mg. En un segundo aspecto, la cantidad de nicotina polacrilex incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 3 mg; y la cantidad de TC-5619 (ingrediente activo en forma de base libre) incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 5 mg. En un tercer aspecto, la cantidad de nicotina polacrilex incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 3 mg; y la cantidad de TC-5619 (ingrediente activo en forma de base libre) incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 25 mg. De esta manera, cada pieza de mascar del producto de chicle (es decir, cada unidad de dosificación) incorpora nicotina y un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_7$ .

#### **Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)**

Un chicle revestido con forma generalmente similar a un chicle que contiene nicotina que incorpora 4 mg de nicotina y disponible comercialmente como Zonnic (distribuida por Niconovum AB, Suecia) es producido usando ingredientes de excipiente y condiciones de procesamiento generalmente similares a los usados para la fabricación del comercial chicle, excepto que la nicotina y la celulosa microcristalina del mismo se reemplazan por una mezcla de nicotina/celulosa microcristalina y un compuesto de AstraZeneca conocido como AZD-3480. En un aspecto, la cantidad de nicotina/celulosa microcristalina incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 3 mg; y la cantidad de AZD-3480 incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 25 mg. En otro aspecto, la cantidad de nicotina/celulosa microcristalina incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 3 mg; y la cantidad de AZD-3480 incorporada en cada pieza de chicle de mascar es tal que la cantidad de ingrediente activo dentro de cada pieza de mascar a partir de esa fuente es de 50 mg. De esta manera, cada pieza de mascar del producto de chicle (es decir, cada unidad de dosificación) incorpora nicotina y un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_4\beta_2$ .

#### **Ejemplo 9 (Ejemplo de referencia)**

Se proporciona un producto de chicle con forma generalmente similar, y producido usando ingredientes de excipiente y condiciones de procesamiento generalmente similares, al chicle que contiene nicotina designado como Composición A tal como se expone en el Ejemplo 6 del documento PCT WO 2007/104574 de Axelsson et al., excepto que, además del ingrediente de nicotina de cada pieza de chicle, se incorpora suficiente compuesto de AstraZeneca conocido como AZD-3480 en cada pieza de chicle de manera que la cantidad de ingrediente activo dentro de cada unidad de dosificación a partir de esa fuente es de 25 mg. De esta manera, cada pieza de mascar del producto de chicle (es decir, cada unidad de dosificación) incorpora nicotina y un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_4\beta_2$ .

**Ejemplo 10**

Se proporciona un producto de chicle con forma generalmente similar, y producido usando ingredientes de excipiente y condiciones de procesamiento generalmente similares, al chicle que contiene nicotina designado como Composición B, tal como se expone en el Ejemplo 6 del documento PCT WO 2007/104574 de Axelsson et al., excepto que, además del ingrediente de nicotina de cada pieza de chicle, se incorpora suficiente compuesto de Targacept, Inc. conocido como TC-5619 en cada pieza de chicle de manera que la cantidad de ingrediente activo TC-5619 dentro de cada pieza de chicle sea de 25 mg. De esta manera, cada pieza de mascar del producto de chicle (es decir, cada unidad de dosificación) incorpora nicotina y un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_7$ .

**Ejemplo 11**

Una pastilla con forma generalmente similar a una pastilla que contiene nicotina que incorpora 2,5 mg de nicotina es producida usando ingredientes de excipiente y condiciones de procesamiento generalmente similares a los usados para la fabricación de la pastilla que se expone en la Tabla 1 del Ejemplo 3 del documento PCT WO 2007/104575 de Axelsson, excepto que, además del ingrediente dihidrato de bitartrato de nicotina de esa pastilla, se incorpora suficiente compuesto de Targacept, Inc. conocido como TC-5619 en cada pastilla para que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pastilla sea de 2,5 mg y la cantidad de TC-5619 activo sea de 25 mg. De esta manera, cada pastilla (es decir, cada unidad de dosificación) incorpora nicotina y un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_7$ .

**Ejemplo 12**

Una pastilla con forma generalmente similar a una pastilla que contiene nicotina que incorpora 2 mg de nicotina y comercialmente disponible como NiQuitin (distribuida por GSK Consumer Healthcare A/S) es producida usando ingredientes de excipiente y condiciones de procesamiento generalmente similares a los usados para la fabricación de pastillas comerciales, excepto que el ingrediente activo de bitartrato de nicotina es reemplazado por una mezcla de bitartrato de nicotina y un compuesto de Targacept, Inc. conocido como TC-5619. La cantidad de bitartrato de nicotina incorporada en cada pastilla es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada pastilla a partir de esa fuente es de 2 mg; y la cantidad de TC-5619 incorporada en cada pastilla es tal que el producto de pastilla incorpora 25 mg de TC-5619. De esta manera, cada pastilla (es decir, cada unidad de dosificación) incorpora nicotina y un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_7$ .

**Ejemplo 13**

Un producto de tipo bolsita con forma similar a una bolsita que contiene nicotina disponible comercialmente como Zonnic (distribuida por Nicovum AB) es producida usando material de bolsita, ingredientes de excipiente y condiciones de procesamiento generalmente similares a los usados para la fabricación de la bolsita comercial, excepto que el ingrediente de nicotina/celulosa microcristalina de la misma es reemplazado por una mezcla de un compuesto conocido como TC-5619 y nicotina/celulosa microcristalina. La cantidad de nicotina/celulosa microcristalina incorporada en cada bolsita es tal que la cantidad de ingrediente activo de nicotina dentro de cada bolsita a partir de esa fuente es la misma que la de la bolsita comercialmente disponible, y la cantidad de TC-5619 incorporada en la bolsita es tal que se incorporan 25 mg de ingrediente activo TC-5619 a la bolsita. De esta manera, cada bolsita (es decir, cada unidad de dosificación) incorpora nicotina y un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_7$ .

**Ejemplo 14 (Ejemplo de referencia)**

Productos de tipo bolsita con forma generalmente similar a bolsitas que contienen nicotina expuestas como composiciones E-J de bolsita de tabaco en el Ejemplo 1 del documento PCT WO 2007/104573 de Axelsson et al., son producidos usando ingredientes de excipientes y condiciones de procesamiento generalmente similares a los usados para la fabricación de esos productos de tipo bolsita, excepto que se incorporan también 25 mg de un compuesto de AstraZeneca conocido como AZD-3480 dentro de la formulación empleada para la fabricación de ese producto de bolsita. De esta manera, tanto la nicotina como otro compuesto nicotínico son ingredientes activos incorporados en cada unidad de dosificación (es decir, dentro de cada bolsa o bolsita). De esta manera, cada bolsita (es decir, cada unidad de dosificación) incorpora nicotina y un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_4\beta_2$ .

**Ejemplo 15 (Ejemplo de referencia)**

Se prepara una formulación de aerosol generalmente similar a una formulación de aerosol que contiene nicotina designada como Composición A y expuesta en el Ejemplo 1 del documento PCT WO 2006/100075 de Axelsson, excepto que, además, se incorporan 0,2 mg de ingrediente activo de vareniclina a esa formulación. De esta manera, el aerosol incorpora tanto nicotina como un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_4\beta_2$ .

**Ejemplo 16 (Ejemplo de referencia)**

5 Se prepara una formulación de aerosol generalmente similar a una formulación de aerosol que contiene nicotina disponible comercialmente como Zonnic (distribuida por Nicovum A.B.), excepto que, además, se incorporan 10 mg de un compuesto de AstraZeneca conocido como AZD-3480 a esa formulación. De esta manera, la nicotina y otro compuesto nicotínico son los ingredientes activos incorporados a cada unidad de dosificación (es decir, dentro de la formulación de aerosol). De esta manera, el aerosol incorpora tanto nicotina como un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_4\beta_2$ .

10 Se prepara una formulación de aerosol generalmente similar a una formulación de aerosol que contiene nicotina disponible comercialmente como Zonnic (distribuida por Nicovum AB), excepto que, además, se incorporan 10 mg de un compuesto de Targacept, Inc, conocido como TC-5619 a esa formulación. De esta manera, la nicotina y el otro compuesto nicotínico son los ingredientes activos incorporados a cada unidad de dosificación (es decir, dentro de la formulación de aerosol). De esta manera, el aerosol incorpora tanto nicotina como un compuesto nicotínico que supuestamente tiene selectividad para el subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_7$ .

15 Las personas con conocimientos en la materia apreciarán que las realizaciones no ilustradas expresamente en la presente memoria pueden llevarse a la práctica dentro del alcance de la presente invención, incluyendo que las características descritas en la presente memoria para diferentes realizaciones pueden combinarse entre sí y/o con tecnologías conocidas actualmente o desarrolladas en el futuro. mientras se permanece dentro del alcance de las reivindicaciones presentadas en la presente memoria. Por lo tanto, se pretende que la descripción detallada anterior sea considerada como ilustrativa y no como limitativa. Además, las ventajas descritas anteriormente no son necesariamente las únicas ventajas de la invención, y no se espera necesariamente que todas las ventajas descritas se consigan con cada realización de la invención.

20

## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

nicotina; y

5 un agonista o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene selectividad para un subtipo de receptor nicotínico  $\alpha_7$ , en el que el agonista se selecciona de entre el grupo que consiste en N-[(2S,3S)-2-(piridin-3-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofuran-2-carboxamida, (5aS,8S,10aR)-5a,6,9,10-tetrahidro,7H,11H-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]azepina, ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico, éster 4-bromofenílico, 3-[(3E)-3-[(2,4-dimetoxifenil)metiliden]-5,6-dihidro-4H-piridin-2-il]piridina, 2-metil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol, (5S)-espiro[1,3-oxazolidina-5,8'-1-azabicyclo[2.2.2]octan]-2-ona, N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida, ácido 5-morfolin-4-il-pentanoico (4-piridin-3-il-fenil)-amida, EVP-6124, EVP-4473, TC-6987 y MEM3454;

10 en la que la composición está en una forma farmacéuticamente aceptable proporcionada en una única forma de dosificación.

15 2. Composición según la reivindicación 1, en la que el agonista es N-[(2S,3S)-2-(piridin-3-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofuran-2-carboxamida.

3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que la nicotina está en forma de una base libre, una sal, un complejo o un solvato.

4. Composición según la reivindicación 3, en la que la nicotina es nicotina polacrilex, base libre de nicotina, tartrato de nicotina o bitartrato de nicotina.

20 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la composición está en una forma adaptada para la ingestión oral.

6. Composición según la reivindicación 5, en la que la forma farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo que consiste en una píldora, un comprimido, una pastilla, una mini pastilla, una cápsula, un comprimido oblongo, una bolsita, un chicle y un aerosol.

25 7. Composición según la reivindicación 1, en la que la nicotina es nicotina polacrilex, base libre de nicotina, tartrato de nicotina o bitartrato de nicotina; y en la que la forma farmacéuticamente aceptable es un chicle, una pastilla, una bolsita o un aerosol.

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que uno o ambos de entre la nicotina y el agonista se adsorben en un vehículo particulado poroso.

30 9. Composición según la reivindicación 8, en la que el vehículo particulado poroso comprende celulosa microcristalina.