

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

To: GOWLING WLG (CANADA) LLP One Main Street, West HAMILTON, Ontario Canada, L8P 4Z5		Date of mailing 19 October 2017 (19-10-2017) <i>(day/month/year)</i> FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
Applicant's or agent's file reference H8313016PCT			
International application No. PCT/CA2017/050904	International filing date <i>(day/month/year)</i> 28 July 2017 (28-07-2017)	Priority date <i>(day/month/year)</i> 28 July 2016 (28-07-2016)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC: A61K 9/68 (2006.01), A61K 31/05 (2006.01), A61K 31/352 (2006.01), A61P 25/04 (2006.01), C07C 39/23 (2006.01), C07D 311/80 (2006.01)			
Applicant GREENSPOON, ALLEN			

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476	Date of completion of this opinion 06 October 2017 (06-10-2017)	Authorized officer Jad A. Nassif 819-639-5865
---	---	---

Box No I

Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
- ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation
furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:

- a. ☐ forming part of the international application as filed:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/CA2017/050904

Box No. III **Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application
- ☒ claim Nos. 1 and 11

because:

- ☐ the said international application, or the said claim Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claim Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☒ the claims, or said claims Nos. 1 and 11 are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

The International Searching Authority has not carried out a complete search for claims 1 and 11, under PCT Article 17(2)(b). The claims fail to comply with the prescribed requirements to such an extent that a meaningful search could not be carried out. Claims 1 and 11 so lack support that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been established for the parts of the application which appear to be supported, namely the formulations where the active agent is selected from cannabinoids or cannabinoids derivatives/terpenes (i.e. the subject matter of claims 4 and 12).

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing in the form of an Annex C/ST.25 text file, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.
 - ☐ furnish a sequence listing on paper or in the form of an image file complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).
- ☐ See Supplemental Box for further details.

Box No. IV **Lack of unity of invention**

1. ☐ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with.
 - ☒ not complied with for the following reasons:

The claims are directed to a plurality of inventive concepts as follows:

Group A - Claims 1-10 are directed to chewing gum formulations comprising a gum base and a pharmaceutical agent; and

Group B - Claims 11-15 are directed to aqueous-based liquid formulations comprising water, alcohol and/or propylene glycol and a pharmaceutical agent.

The claims must be limited to one inventive concept as set out in PCT Rule 13.

4. Consequently, this opinion has been established in respect of the following parts of the international application:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claim Nos.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/CA2017/050904

Box No. V **Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>NONE</u>	YES
	Claims	1-15	NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>NONE</u>	YES
	Claims	1-15	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15	YES
	Claims	<u>NONE</u>	NO

2. Citations and explanations:

The claimed invention is directed to orally administrable chewing gum formulations and aqueous liquid formulations comprising a pharmaceutical agent such as cannabinoids and cannabinoid derivatives/terpenes.

Reference is made to the following document:

D1: CA 2,719,830 A1 (Van Damme et al.) 1 October 2009 (01-10-2009)
D2: CA 2,904,968 A1 (Wurzer) 2 October 2014 (02-10-2014)
D3: CA 2,659,775 (Kottayil et al.) 14 February 2007 (14-02-2007)
D4: US 6,946,150 B2 (Whittle) 20 September 2005 (20-09-2005)
D5: US 8,481,091 B2 (Ross) 9 July 2013 (09-07-2013)
D6: US 6,503,532 B1 (Murty et al.) 7 January 2003 (07-01-2003)

D1 discloses chewing gum compositions comprising a cannabinoid or a derivative thereof, wherein the chewing gum comprises 0.01-15% by weight of active agent (claims 1 and 2).

D2 discloses chewing composition comprising one or more cannabinoid which are present at 0-15% by weight (claim 29).

D3-D6 all discloses liquid formulations for the delivery of cannabinoids comprising a cannabinoid and a solvent such as water, ethanol, and/or propylene glycol (**D3**, title, claims, examples; **D4**, claim 1, example 1; **D5**, claim 1, example 4; **D6**, claims 1-2).

Novelty and Inventive Step:

Claims 1-10 are not novel and do not comply with Article 33(2) of the PCT. Documents **D1** and **D2** both disclose chewing gum compositions comprising a cannabinoid or a derivative thereof, wherein the chewing gum comprises 0-15% by weight of active agent (**D1**, claims 1-2; **D2** claim 29), therefore, claim 1 is not novel. Claims 2-11 are directed to routine modifications such as the addition of optional excipients (i.e. plasticizers, elastomers, softeners, buffers, etc.) which are also disclosed by **D1** and **D2**, therefore, claims 2-11 are also not considered novel.

Claims 11-15 are not novel and do not comply with Article 33(2) of the PCT. Documents **D3-D6** all disclose liquid formulations for the delivery of cannabinoids comprising a cannabinoid and a solvent such as water, ethanol, and/or propylene glycol (**D3**, title, claims, examples; **D4**, claim 1, example 1; **D5**, claim 1, example 4; **D6**, claims 1-2), therefore, claims 11-15 are not novel.

Given the above objection, claims 1-15 are also considered to lack an inventive step in light of the described prior art and thus fail to comply with Article 33(3) of the PCT.

Industrial Applicability:

The subject matter of claims 1-15; which is directed to orally administrable chewing gum formulations and aqueous liquid formulations comprising a pharmaceutical agent such as cannabinoids and cannabinoid derivatives/terpenes; is considered to be industrially applicable and thus complies with the requirements of Article 33(4) of the PCT.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/CA2017/050904

Box No. VI **Certain documents cited**

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
CA 2,937,471 A1 (Greenspoon)	29 September 2016 (29-09-2016)	28 July 2016 (28-07-2016)	N/A

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>
---------------------------------------	--	--



(51) International Patent Classification:

A61K 9/68 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01) C07C 39/23 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01) C07D 311/80 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/CA2017/050904

(22) International Filing Date:

28 July 2017 (28.07.2017)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

15/222,019 28 July 2016 (28.07.2016) US

(72) Inventor; and

(71) Applicant: GREENSPOON, Allen [CA/CA]; M1-414
Victoria Avenue South, Hamilton, Ontario L8L 5G8 (CA).

(74) Agent: TANDAN, Susan; Gowling WLG (Canada) LLP,
One Main Street West, Hamilton, Ontario L8P 4Z5 (CA).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: NOVEL ORALLY ADMINISTRABLE FORMULATION

(57) Abstract: An orally administrable chewing gum formulation is provided comprising a pharmaceutically acceptable gum base and particles of a pharmaceutical agent ranging in size from about 50 to about 2000 μm , wherein the formulation comprises about 0.5-30% by wt of the pharmaceutical agent particles. A liquid formulation comprising particles of a pharmaceutical agent is also provided.



WO 2018/018152 A1

FORMULACIÓN NOVEDOSA PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, generalmente, a formulaciones administrables por vía oral, tal como una goma de mascar y formulaciones de base acuosa.

Se han realizado considerables esfuerzos para formular una goma de mascar que pueda suministrar agentes farmacéuticos a un nivel alcanzado por otras rutas administrables. Por ejemplo, los
10 cannabinoides y derivados de estos pueden consumirse mediante el acto de fumar marihuana. Sin embargo, como se conoce, fumar resulta en serios efectos deletéreos, que incluyen diversas enfermedades pulmonares, y es una causa principal de contaminación ambiental. Además, fumar no es un medio apropiado para la administración de cannabinoides a determinadas poblaciones, por ejemplo, niños y personas ancianas.

15 En consecuencia, sería conveniente desarrollar medios alternativos para suministrar agentes farmacéuticos tales como derivados de cannabinoides para el tratamiento del dolor y otras dolencias.

20 Sumario de la invención

Se ha desarrollado una formulación de goma novedosa administrable por vía oral que comprende uno o más agentes farmacéuticos, que proporciona una liberación rápida de los agentes farmacéuticos para la absorción en el sistema circulatorio de un mamífero.

25 Por lo tanto, en un aspecto de la invención, se proporciona una formulación de goma de mascar administrable por vía oral que comprende una base de goma aceptable farmacéuticamente y partículas de un agente farmacéutico que varían en tamaño, de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 μm , en donde la formulación comprende aproximadamente 0.5-30 % en
30 peso de las partículas del agente farmacéutico.

En otro aspecto, se proporciona una formulación de goma de mascar que comprende un primer y un segundo módulo de goma de mascar. El primer módulo de goma de mascar comprende una primera composición de goma de mascar que comprende al menos un primer agente farmacéutico combinado con una base de goma, y el segundo módulo de goma de mascar comprende una
5 segunda composición de goma de mascar que comprende un segundo agente farmacéutico u otro agente combinado con una base de goma, en donde la primera composición de goma de mascar es diferente en composición a la segunda composición de goma de mascar.

En un aspecto adicional, se proporciona una formulación de base acuosa que comprende agua,
10 alcohol y/o propilenglicol en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 60-99 % en peso y partículas que contienen el agente farmacéutico en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1-40 % en peso.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes en vista de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto, se proporciona una formulación de goma de mascar administrable por vía oral que comprende una base de goma aceptable farmacéuticamente y partículas de un agente farmacéutico
20 que varían en tamaño, de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 μm , en donde la formulación comprende aproximadamente 0.5-30 % en peso de las partículas del agente farmacéutico.

La composición no se restringe particularmente con respecto al agente farmacéutico.

25 Los ejemplos de agentes farmacéuticos que pueden incorporarse en la presente formulación incluyen, pero no se limitan a:

- agentes antimicrobianos, tal como triclosán, cloruro de cetil piridium, bromuro de domifen, sales de amonio cuaternario, compuestos de zinc, sanguinarina, fluoruros, alexidina, clorhexidina, octonidina, EDTA, y similares;
- fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, paracetamol, ibuprofeno, ketoprofeno, diflunisal, fenoprofeno cálcico, naproxeno, tolmetina sódica, indometacina, y similares;

- antitusivos, tales como benzonatato, caramifen edisilato, mentol, hidrobromuro de dextrometorfano, hidrocloreuro de clorfedanol, y similares;
- descongestivos, tales como clorhidrato de pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, sulfato de pseudoefedrina, y similares;
- 5 • antihistaminas, tales como maleato de bromfeniramina, maleato de clorfeniramina, maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, maleato de dexclorfeniramina, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de difenilpiralina, maleato de azatadina, citrato de difenhidramina, succinato de doxilamina, clorhidrato de prometazina, maleato de pirilamina, citrato de tripeleennamina, clorhidrato de triprolidina, acrivastina, loratadina, bromfeniramina, dexbromfeniramina, cetirizina, levo cetirizina y similares;
- 10 • expectorantes, tales como guaifenesina, ipecacuana, yoduro de potasio, terpina;
- antidiarreicos, tales como loperamida, y similares;
- antagonistas-H₂, tales como famotidina, ranitidina, y similares;
- inhibidores de la bomba de protones, tales como omeprazol y lansoprazol;
- 15 • depresores no selectivos del CNS, tales como alcoholes alifáticos, barbitúricos y similares;
- estimulantes no selectivos del CNS tales como cafeína, nicotina, nicotina polacrilex, nicotina en combinación con agentes alcalinos, estricnina, picrotoxina, pentilene-tetrazol y similares;
- fármacos que modifican selectivamente la función del CNS, tales como fenihidantoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, etosuximida, metsuximida, fensuximida, trimetadiona, diazepam, benzodiazepinas, fenacemida, feneturida, acetazolamida, sultiam, bromuro, y similares;
- 20 • fármacos antiparkinsonianos tales como levodopa, amantadina y similares;
- analgésicos y/o antipiréticos, tales como salicilatos, fenilbutazona, indometacina, fenacetina y similares;
- 25 • fármacos psicofarmacológicos tales como clorpromazina, metotrimoprazina, haloperidol, clozapina, reserpina, imipramina, tranilcipromina, fenelzina, antagonista del receptor MC-4, litio y similares;
- hipnóticos, sedantes, antiepilépticos, agentes despertadores;
- 30 • vitaminas y minerales;
- aminoácidos y péptidos;
- citrato de sildenafil;

- PPY (3-36); decapeptido; KSL-W (acetato), flúor
 - fármacos antidiabéticos, por ejemplo, metformina, metformina HCL, gliburida y agente secretores de insulina, estimuladores de insulina, metabolizadores de grasas, metabolizadores de carbohidratos, insulina, agentes reductores de colesterol como las estatinas, exenatida, GLP-1, etcétera.
 - opioides analgésicos tales como alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzil morfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, cocaína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfan, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, diamorfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tramadol, tilidina, mezclas de agonistas mu/antagonistas, combinaciones de antagonistas mu, mezclas de cualquiera de los anteriores, y similares. El analgésico opioide puede estar en la forma de base libre, o en la forma de una sal aceptable farmacéuticamente, o en la forma de un complejo aceptable farmacéuticamente; y
 - agentes farmacéuticos derivados de material vegetal, tales como cannabinoides y derivados de estos, terpenos, Paclitaxel™, vitaminas derivadas de plantas, proteínas derivadas de plantas (soja, lenteja), y similares.
- El término "cannabinoide" y "derivado de cannabinoide" se usa en la presente descripción para referirse a una clase de diversos compuestos químicos que actúan sobre los receptores de cannabinoides, por ejemplo, el receptor de cannabinoide tipo 1 (CB1) y el receptor de cannabinoide tipo 2 (CB2), en células que reprimen la liberación de neurotransmisores en el cerebro. Los cannabinoides incluyen los endocannabinoides (que se producen de manera natural en el cuerpo por los humanos y los animales, tales como la araquidonoil-etanolamida (anandamida), el 2-araquidonoil glicerol (2-AG) y el araquidonil gliceril éter (éter noladin)); los fitocannabinoides (que se encuentran en el cannabis y en algunas otras plantas, tales como el tetrahidrocannabinol

(THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN); los cannabinoides sintéticos (fabricados artificialmente), y derivados y análogos funcionalmente equivalentes de cualquiera de estos. Los ejemplos de cannabinoides incluyen, pero no se limitan a, cannabidiol (CBD), ácido cannabidiólico (CBDA), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), ácido cannabigerólico (CBGA), cannabidivarin (CBDV), ácido de cannabidivarin (CBDVA), cannabinovarín (CBNV), cannabigerovarín (CBGV), cannabicromeno (CBC), naftoilindoles tales como JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-200, JWH-081, 4-metil-JWH-073, JWH-015, JWH-122, JWH-220, JWH-019, JWH-007; fenilacetilindoles tales como JWH-250 y JWH-203; benzoilindoles tales como RCS-4, AM-694 y WIN 48,098; ciclohexilfenoles tales como CP 47,497-C8 y CP 47,497; HU-210 y ácido 3-dimetilnepti carboxílico 11 homologina 8. Los cannabinoides incluyen, además, tetrahidrocannabinoides y análogos de estos, específicamente, delta-9 tetrahidrocannabinol (THC o dronabinol) y compuestos funcionalmente equivalentes, que incluyen análogos y derivados de estos tales como delta-8 tetrahidrocannabinol (D8-THC), ácido tetrahidrocannabinólico (THCA), tetrahidrocannabivarin (THCV), ácido de tetrahidrocannabivarin (THCVA), nabilona, rimonabant (SR141716), JWH-018, JWH-073, CP-55940, dimetilheptilpiran, HU-210, HU-331, SR144528, WIN 55,212-2, JWH-133, levonantradol, y AM-2201. Se contemplan, además, las mezclas de cualquiera de los cannabinoides anteriores. El término "funcionalmente equivalente" en lo que respecta a los análogos y derivados de un cannabinoide se refiere a compuestos que se unen a un receptor de cannabinoide, y/o que exhiben el mismo efecto terapéutico o similar, por ejemplo, al menos aproximadamente el 50 % de la actividad del cannabinoide a partir del que se deriva.

Para los fines de la presente invención, el término "cannabinoide" incluye derivados de origen natural y no naturales de los cannabinoides que pueden obtenerse mediante derivación de los cannabinoides naturales. En otras palabras, el cannabinoide usado en las formulaciones de la invención puede ser natural, semisintético o sintético. El cannabinoide puede incluirse en su forma libre, o en otra forma aceptable farmacéuticamente, tal como una sal; una sal de adición de ácido de un éster; una amida, formas enol; diferentes formas isoméricas tales como un enantiómero, diastereoisómero o tautómero; mezclas racémicas; un profármaco (tal como THC-hemisuccinato); o un complejo, ya sea en forma pura o en una mezcla. Los derivados de un cannabinoide incluyen, además, derivados en los que hay sustitución de un átomo, molécula o grupo por otro, tal como 11-hidroxi-delta-8-tetrahidrocannabinol y 11-hidroxi-delta-9-tetrahidrocannabinol.

Los cannabinoides tienen una amplia gama de usos médicos, y diferentes subgrupos o cannabinoides individuales tienen efectos beneficiosos en determinadas afecciones, mientras que otros subgrupos o cannabinoides individuales tienen efectos beneficiosos en otras afecciones. Por ejemplo, el THC es el principal cannabinoide psicoactivo producido por Cannabis y está bien
5 caracterizado por su actividad biológica y aplicación terapéutica potencial en un amplio espectro de enfermedades. El CBD, otro importante componente cannabinoide del cannabis, actúa como un agonista inverso de los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 y no produce efectos psicoactivos en humanos. Por lo tanto, se informó que el CBD ejerce efectos analgésicos, antioxidantes, antiinflamatorios e inmunomoduladores. En consecuencia, las formulaciones que comprenden
10 mezclas de cannabinoides, tales como las mezclas de THC y CBD, pueden ser útiles para tratar afecciones complejas.

Los cannabinoides pueden extraerse de la planta de cannabis mediante el uso de métodos bien establecidos en la técnica. Muchos de los cannabinoides pueden prepararse, además, mediante el
15 uso de métodos químicos sintéticos estándar. Algunos de estos compuestos están, además, disponibles comercialmente.

Los terpenos, que incluyen los terpenoides, otra clase de compuestos producidos por las plantas de cannabis tienen, además, propiedades medicinales, y son útiles para su inclusión en la presente
20 formulación. Los ejemplos de tales terpenos incluyen, pero no se limitan a, humuleno, pineno, linalol, mirceno, limoneno y cariofileno. Algunos beneficios médicos atribuibles a los terpenos aislados a partir del cannabis incluyen el tratamiento de los trastornos del sueño, psicosis, ansiedad, epilepsia y convulsiones, dolor, infecciones microbianas (hongos, bacterias, etcétera), cáncer, inflamación, espasmos, reflujo gástrico, depresión y asma. Los terpenos pueden disminuir la
25 resistencia a través de la barrera hematoencefálica, actuar sobre los receptores de cannabinoides y otros receptores neuronales, estimular el sistema inmunitario y/o suprimir el apetito.

La cantidad de agente farmacéutico en la formulación variará con el agente farmacéutico seleccionado particular, la forma en que se incorpora el producto farmacéutico dentro de la
30 formulación, la afección a tratar y la dosis efectiva. En algunas modalidades, la formulación comprenderá una cantidad del producto farmacéutico en el intervalo de aproximadamente 1 mg a 1000 mg, preferentemente, 1-500 mg, tal como 1-250 mg.

Antes de la incorporación del agente farmacéutico en la formulación, el agente farmacéutico puede prepararse en partículas finas que varían en tamaño de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 μm . Esto puede implicar la trituración del producto farmacéutico para formar las partículas
5 deseadas. Para los agentes farmacéuticos que se obtienen a partir de material vegetal, tal como los cannabinoides, terpenos y derivados de estos, presentes en la planta de Cannabis, el material vegetal (por ejemplo, las hojas) puede prepararse en partículas finas, por ejemplo, en las que al menos el 50 % en peso, preferentemente al menos el 75 % en peso de las partículas tiene un tamaño en el intervalo de aproximadamente 50 y 2000 μm , preferentemente entre 100 y 1200 μm ,
10 tal como entre 300 y 750 μm . Las partículas que contienen el agente farmacéutico pueden incluirse en la formulación en una cantidad de aproximadamente 0.5 y 30 % en peso de la formulación de goma de mascar, por ejemplo, una cantidad de aproximadamente 2-25 % en peso, tal como 3-22 %, 4-20 % o 5-15 % en peso de la formulación de goma de mascar. El peso de las partículas que contienen el agente farmacéutico en la formulación de goma de mascar, por lo tanto, es al menos
15 aproximadamente 10 mg, tal como al menos aproximadamente 20 mg, 30 mg o 40 mg.

Si el agente farmacéutico se deriva de material vegetal, preferentemente el material vegetal primero se lava y/o se trata, por ejemplo, mediante la exposición a un proceso de vaporización, para disminuir el recuento de bacterias y hongos viables allí a un nivel inferior a 10,000 CFU/g
20 (unidades formadoras de colonias por gramo), tales como inferior a 1,000 o inferior a 100 CFU/g.

La combinación de las partículas que contienen productos farmacéuticos, por ejemplo, como se preparó a partir de material vegetal, con la base de goma, proporciona adicionalmente el beneficio de que el material fibroso dentro de las partículas se retiene en la base de goma, y se excluye de la
25 absorción en el cuerpo humano (asumiendo que la goma no se traga), mientras que los agentes medicinales beneficiosos se liberan de la goma al masticar, para una rápida absorción en el cuerpo.

Se ha determinado que el contenido de agua del material vegetal afecta las propiedades de la formulación de goma de mascar, y la velocidad de liberación de agentes farmacéuticos activos
30 dentro del material vegetal. Por ejemplo, el material vegetal con un mayor contenido de agua puede mejorar la facilidad de manejo del material vegetal y las partículas preparadas a partir de este, así como también para proporcionar una formulación que posea un sabor y textura más conveniente,

que incluye la suavidad, además, la velocidad de liberación de los agentes farmacéuticos a partir de las partículas derivadas del material vegetal (tal como las hojas de Cannabis) pueden mejorarse y/o personalizarse mediante la selección del material vegetal que tiene un determinado contenido de agua. Generalmente, el contenido de agua del material vegetal para usar en la preparación de partículas que contienen agentes farmacéuticos es al menos aproximadamente 10 %, y preferentemente, en el intervalo de aproximadamente 10-50 %.

La formulación comprende, adicionalmente, una base de goma. Los componentes de la base de goma pueden variar sustancialmente en dependencia de la masticación deseada y de otras características sensoriales del producto final. Sin embargo, típicamente, la base de goma comprende: elastómero de 5 a 80 % en peso, plastificantes elastoméricos de 5 a 80 % en peso, cera de 0 a 40 % en peso, suavizante de 5 a 35 % en peso, agente de relleno de 0 a 50 % en peso, y 0 a 5 % en peso de adyuvantes adicionales tales como antioxidantes, colorantes, edulcorantes, saborizantes, conservantes, etcétera.

La base de goma puede comprender aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento, en peso, de la formulación, y más comúnmente, la base de goma comprende 10 a aproximadamente 60 por ciento en peso, de la formulación. Se ha encontrado que la cantidad de base de goma en la goma de mascar influye en la retención de partículas que contienen productos farmacéuticos o en la retención de partículas de fibras. Cuanto mayor sea el contenido de la base de goma, mejor será la retención de partículas y fibras en la base de goma después de masticar.

Los elastómeros proporcionan la naturaleza gomosa y cohesiva de la goma. Los elastómeros adecuados para usar en la base de goma y en la goma de la presente invención pueden ser elastómeros de origen natural o sintético. Los elastómeros pueden ser cualquier polímero insoluble en agua conocido en la técnica. Los ejemplos de elastómeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, sustancias naturales (de origen vegetal), tal como goma chicle, caucho natural, goma corona, níspero, rosidinha, jelutong, perillo, niger gutta, tunu, balata, guttapercha, lechi capsí, sorva, gutta kay, y similares, y mezclas de estos. Los ejemplos de elastómeros sintéticos incluyen, sin limitación, copolímeros de estireno-butadieno (SBR), poliisobutileno (caucho de butilo), copolímeros de isobutileno-isopreno, polietileno, acetato de polivinilo y similares, y mezclas de estos.

- Los plastificantes elastoméricos varían la firmeza de la base de goma. Los ejemplos de plastificantes elastoméricos para inclusión en la base de goma incluyen, pero no se limitan a, estearato de n-butilo; ácido oleico; mono-, di-, o tri-gliceril ésteres de los ácidos saturados o insaturados del ácido oleico, ácido caprílico, ácido butírico, ácido cáprico, ácido caproico y ácido láurico; aceite mineral, hidrocarburos líquidos de petróleo, escualano, escualeno, aceite de castor y otros derivados de ricinoleato; dietilen o propilenglicoles y derivados; citrato de tributilacetilo, citrato de tributilo, lecitina, aceite de coco, tributirato de glicerilo, laureato de Zn, estearato de Ca, monoestearato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, ácidos grasos, sebacato de butilo, sebacato de butilbencilo, ésteres ácidos de diacetil tartárico de mono- y diglicéridos de ácidos grasos comestibles o ácidos comestibles formadores de grasa; monoglicéridos acetilados; petrolato, citrato de estearil monoglicérido, limoneno, polilimoneno, ceras naturales, butil lactato, y butil oleato.
- 15 Las resinas naturales o sintéticas pueden incluirse en la base de goma en una cantidad que varía entre 35-45 % en peso. Los ejemplos incluyen ésteres de resinas naturales (denominados con frecuencia como gomas de éster), tales como ésteres de glicerol de resinas parcialmente hidrogenadas, ésteres de glicerol de resinas polimerizadas, ésteres de glicerol de resinas parcialmente dimerizadas, ésteres de glicerol de resinas de aceite de resina, ésteres de pentateritritol de resinas hidrogenadas, ésteres metílicos de resinas, ésteres metílicos de resinas parcialmente hidrogenadas y ésteres de pentaeritritol de resinas; y resinas sintéticas tales como resinas de terpeno derivadas de alfa-pineno, beta-pineno y/o d-limoneno, y resina de terpeno natural.
- 25 La base de goma incluye, además, un suavizante. Los ejemplos de suavizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina (glicerol) y la mayoría de los aceites vegetales, que ayudan a retener la cantidad adecuada de humedad en la base de goma, además, los ingredientes tales como el manitol y el sorbitol pueden ayudar, además, con el ablandamiento de la base de goma.
- 30 La base de goma puede, si es conveniente, incluir uno o más agentes de rellenos/texturizadores que incluyen como ejemplos, carbonato de magnesio y calcio, sulfato de sodio, piedra caliza molida, compuestos de silicato tales como silicato de magnesio y aluminio, caolín y arcilla, óxido de

aluminio, fosfato de aluminio, óxido de silicio, talco, óxido de titanio, fosfatos de mono-, di- y tri-calcio, polímeros de celulosa, tales como fibras de madera, aceite mineral como aceite de parafina, saponinas de plantas de Quillaia, soja o polygala senega y combinaciones de estos. El agente de relleno puede ser, preferentemente, hidrófobo.

5

La base de goma puede incluir, además, una cera. Las ceras adecuadas incluyen ceras microcristalinas que contienen hidrocarburos isoparafínicos (ramificados) e hidrocarburos nafténicos tales como Microwax™ 1750, Microwax™ 820, Paramelt® HMP (una mezcla de ceras de hidrocarburos minerales refinados que tienen un alto punto de fusión y un bajo contenido de aceite), Paramelt® LMP (una micro cera de bajo punto de fusión, bajo contenido de aceite) y Microwax™ ZG.

10

Una vez que la base de goma se prepara mediante la mezcla de los componentes seleccionados, puede combinarse con uno o más ingredientes opcionales como sigue, y el agente farmacéutico seleccionado.

15

La formulación puede incluir, opcionalmente, uno o más tampones que facilitan la liberación del agente farmacéutico a partir de las partículas y mejoran la biodisponibilidad del agente farmacéutico, por ejemplo, cannabinoides, terpenos y/o derivados de estos, en la cavidad bucal.

20

Los ejemplos de tampones adecuados incluyen un carbonato, tal como moncarbonato, bicarbonato o sesquicarbonato; glicerinato; fosfato; glicerofosfato; acetato; gliconato o citrato de un metal alcalino, tal como potasio y sodio, por ejemplo citrato trisódico y tripotásico; amonio, tampón tris, aminoácidos y mezclas de estos. El tampón puede microencapsularse o recubrirse de cualquier otra manera como gránulos con polímeros y/o lípidos que son menos solubles en saliva que el tampón.

25

Tal microencapsulación controla la velocidad de disolución del tampón para permitirle facilitar de manera efectiva la liberación del agente farmacéutico. Generalmente el tampón se incluye en una cantidad de aproximadamente 5 % en peso o menos de la formulación.

La formulación puede comprender uno o más agentes saborizantes seleccionados a partir del grupo que consiste en aceites esenciales, esencias, extractos, polvos, ácidos, coco, café, chocolate, vainilla, uva, naranja, lima, mentol, regaliz, caramelo aroma de miel, maní, nuez, anacardo, avellana, almendras, piña, fresa, frambuesa, manzana, pera, durazno, albaricoque, mora, cereza,

30

piña, esencia de ciruela, aceite de clavo, aceite de laurel, anís, tomillo, aceite de hoja de cedro, nuez moscada, canela, mentol, menta, gaulteria, menta verde, eucalipto, menta o cualquier combinación de estos. Además, la formulación puede comprender opcionalmente hojas de color brillante, hojas de burley, hojas de tabaco oriental, Burley oscuro curado al aire, Virginia curada con humo y Kentucky de fuego oscuro.

La formulación puede comprender uno o más de los siguientes aditivos adicionales: un humectante, sales inorgánicas, antioxidantes, inhibidores de proteasa, emulsionantes, o colorantes. Los ejemplos no limitantes de humectantes incluyen propilenglicol o glicerol. Los ejemplos de sales inorgánicas incluyen sales de sodio, potasio, calcio y zinc, especialmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de zinc y bicarbonato de sodio. Los ejemplos de antioxidantes incluyen tocoferol, mesilato de deteroxima, metilparabeno, etilparabeno, ácido ascórbico y mezclas de estos. Los ejemplos de inhibidores de proteasa incluyen, pero no se limitan a, derivados de bacitracina y bacitracina tales como bacitracina, disalicilatos de metileno, tripsina de soja y aprotinina. Los ejemplos de emulsionantes incluyen lecitinas (por ejemplo, E322, E342), polirricinoleato de poliglicerol (por ejemplo, PGPR, E476), ésteres de ácido cítrico (por ejemplo, E472c) y amoniofosfátido (por ejemplo, E442) y triestearato de sorbitán (por ejemplo, STS, E492). Tales aditivos adicionales combinados pueden comprender entre aproximadamente 1 a 5 del peso/% en peso de la composición. La bacitracina y sus derivados comprenden, preferentemente, entre 1.5 y 2 del peso/% en peso de la composición total, mientras que la tripsina de soja y la aprotinina comprenden, preferentemente, entre aproximadamente 1 y 2 del peso/% en peso de la composición total.

La formulación puede incluir un agente antimicrobiano. En una modalidad, la oblea comprende uno o más aceites esenciales que confieren propiedades antimicrobianas. Preferentemente, la cantidad de un aceite esencial seleccionado para usar en la formulación es suficiente para proporcionar eficacia antimicrobiana mientras que no cambie las características físicas de la oblea, por ejemplo, una cantidad que varía de 0.01 a 15 % en peso (pero puede exceder este intervalo). Generalmente, un aceite tal como timol, salicilato de metilo y/o eucaliptol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 4 % en peso de la formulación, preferentemente, de aproximadamente 0.50 a aproximadamente 3.0 % en peso de la formulación, e incluso con mayor preferencia de aproximadamente 0.70 a aproximadamente 2.0 % en peso de la

formulación. Se puede adicionar mentol en una cantidad que varía de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 15 % en peso de la formulación, preferentemente, de aproximadamente 2.0 a aproximadamente 10 % en peso, y aún con mayor preferencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 % en peso de la formulación. La cantidad apropiada de un aceite antimicrobiano seleccionado en la formulación puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica.

Pueden añadirse agentes estimulantes de la saliva a la formulación de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos de agentes estimulantes de la saliva incluyen ácidos alimenticios tales como ácidos cítrico, láctico, málico, succínico, ascórbico, adípico, fumárico y tartárico. Los ácidos alimenticios preferidos son ácidos cítrico, málico y ascórbico. La cantidad de agentes estimulantes de la saliva adecuados para su inclusión en la presente formulación pueden variar de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 12 % en peso, preferentemente, de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso.

La formulación puede incluir, además, uno o más potenciadores de la absorción, cada uno en una cantidad de aproximadamente 1-5 % en peso de la formulación. Los ejemplos de potenciadores incluyen agentes de solubilización; agentes modificadores de carga; agentes de control de pH; inhibidores de enzimas degradativas; agentes moduladores de la fisiología de la unión epitelial, tales como los estimuladores de óxido nítrico (NO), quitosán o derivados de quitosán; agentes vasodilatadores; agentes selectivos para mejorar el transporte; vehículos estabilizadores de la liberación, portadores, soportes o especies formadoras de complejos con los cuales la(s) exendina(s) se combina(n), se asocia(n), se contiene(n), se encapsula(n) o se une(n) de manera efectiva para estabilizar el agente activo con el propósito de mejorar la administración a través de la mucosa; pequeños potenciadores de la penetración hidrófilos; emulsionantes, mucolíticos o agentes limpiadores de moco (por ejemplo, agentes mucoadhesivos y mejoradores de la administración a través de la mucosa); agentes potenciadores de la penetración a través de la membrana como, por ejemplo, (i) un surfactante, (ii) una sal biliar, (iii) un aditivo de fosfolípido o ácido graso, micelas mixtas, liposomas o portadores, (iv) un alcohol, (v) un enamina, (iv) un compuesto donante de NO, (vii) una molécula anfipática de cadena larga, (viii) un pequeño potenciador hidrófobo de la penetración, (ix) sodio o un derivado del ácido salicílico, (x) un éster de glicerol del ácido acetoacético, (xi) un derivado de ciclodextrina o beta-ciclodextrina, (xii) un ácido

graso de cadena media, (xiii) un agente quelante, (xiv) un aminoácido o sal de este, (xv) un ácido N-acetilamino o una sal de este, (xvi) una enzima degradativa de un componente de la membrana seleccionado, (xvii) un inhibidor de la síntesis de ácidos grasos, (xviii) un inhibidor de la síntesis de colesterol; o (xiv) cualquier combinación de los agentes que mejoran la penetración a través de la membrana de (i)-(xviii)).

Los ejemplos de mucoadhesivos adecuados o de agentes potenciadores de la administración a través de la mucosa como potenciadores incluyen Carbopol 934+HPC, Maize+Carbopol 907, HPC (hidroxipropil celulosa), CMC o Na-CMC (carboximetilcelulosa), HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa), HEMA (hidroxietil metacrilato), Carbopol 907 interconectado con sucrosa, ácidos poliacrílicos (PAA), quitosanos, lectinas, derivados de polimetacrilato, ácido hialurónico, P(AA-co-PEG) monometiléter monometacrilato, PAA-PVP (ácido poli acrílico-poli vinil pirrolidona), PVP-PEG (polietilenglicol), metilcelulosa, pululano, N-trimetil quitosanos, PDMAEMA (poli(dimetil-aminoetil metacrilato)), HEC (hidroxietil celulosa), Carbomer 940, Carbomer 971, óxido polietileno, Dextrina, poli(metil vinil éter/anhídrido maleico), Policarbófilo (ácido acrílico interconectado con divinil glicol), PVP (poli vinil pirrolidona), agar, tragacanto, alginato de sodio, goma karaya, MEC (metiletil celulosa), HPC(hidroxi propil celulosa), lectinas, bloque de copolímero AB de oligo (metil metacrilato) y PAA, polímeros con grupos tiol, esferómeros, tiómeros, sal sódica del ácido algínico, Carbopol 974P (Carbomer), EC (etilcelulosa), dextrán, goma guar, pectinas, almidón, gelatina, caseína, polímeros de ácido acrílico, polímeros de ésteres de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico, polímeros de vinilo, copolímeros de vinilo, polímeros de alcoholes vinílicos, polímeros de alcoxilo, polímeros de óxido de polietileno y poliéteres. En una modalidad, la exendina se combina con uno, dos, tres, cuatro o más de los agentes potenciadores de la administración a través de la mucosa mencionados anteriormente.

La formulación puede incluir, además, edulcorantes, tal como edulcorantes a granel, edulcorantes de azúcar, edulcorantes sustitutos del azúcar, edulcorantes artificiales, edulcorantes de alta intensidad, o cualquier combinación de estos. Los edulcorantes a granel adecuados incluyen componentes edulcorantes tanto con azúcar como sin azúcar. Los edulcorantes a granel típicamente constituyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % en peso de la goma de mascar, más típicamente de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 % en peso, tal como de 30 a 70 % o de 30 a 60 % en peso de la goma. Los edulcorantes de azúcar útiles son componentes que contienen

sacáridos que se conocen comúnmente en la técnica de la goma de mascar, que incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, dextrosa, maltosa, dextrinas, trehalosa, D-tagatosa, azúcar invertido seco, fructosa, levulosa, galactosa, sólidos de jarabe de maíz, y similares, solos o en combinación. Los sustitutos del azúcar incluyen, pero no se limitan a, sorbitol, manitol, xilitol, hidrolizados de almidón hidrogenado, maltitol, isomalt, eritritol, lactitol y similares.

La presente formulación puede prepararse como sigue. La base de goma se prepara mediante la combinación de los componentes de la base de goma con agitación durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo, aproximadamente 30 minutos, generalmente con calor. Después, la base de goma se mezcla con cualquiera de los aditivos opcionales, tal como un tampón seleccionado y cualquier otro aditivo conveniente a una temperatura inferior a 60 °C, seguido de la mezcla con el agente farmacéutico o las partículas que contienen el agente farmacéutico.

En otra modalidad, se proporciona un producto de goma que comprende dos o más módulos.

El primer módulo comprende una base de goma con al menos un agente farmacéutico o partículas que contienen el agente farmacéutico, y el segundo o más módulos, cada uno de los cuales comprende una base de goma con un segundo (u otro) agente farmacéutico o partículas que contienen el agente farmacéutico, o que comprenden uno o más potenciadores de la absorción, tales como un agente de solubilización; agente modificador de carga; agentes de control de pH; inhibidores de enzimas degradativas; agente modulador de la fisiología de la unión epitelial; agentes vasodilatadores; agentes selectivos para mejorar el transporte; vehículos estabilizadores de la liberación; potenciador de la penetración hidrófila; emulsionante; y agentes mucolíticos o de eliminación de moco. Por ejemplo, un producto de goma que comprende un primer módulo que comprende una base de goma y uno o más cannabinoides o derivados tales como THC y/o CDB, y un segundo módulo que comprende una base de goma y un cannabinoide o derivado diferente, o un potenciador de la absorción tal como un agente de control de pH.

Se encontró, sorprendentemente, que se liberan cantidades sustanciales y efectivas de agentes farmacéuticos, tales como cannabinoides o derivados de estos, de una formulación de goma de mascar de acuerdo con la invención después de masticar la formulación de goma durante al menos aproximadamente 5-10 minutos, o más. Por ejemplo, al menos aproximadamente el 40 % del contenido farmacéutico en la formulación de goma de mascar se libera de la formulación de goma

de mascar dentro de los primeros 10 minutos desde el inicio de un proceso de masticación que se realiza en una máquina de masticar de acuerdo con la Farmacopea Europea 4ta. Ed. 2,9.25, con un tampón fosfato a pH de 7.4. Además, se encontró que para los agentes farmacéuticos derivados de material vegetal, al menos el 40 % de las fibras vegetales en las partículas farmacéuticas se retienen en la goma de mascar después de que la goma de mascar haya sido masticada de acuerdo con la Farmacopea Europea 4ta. Ed. 2.9.25 en un tampón fosfato a pH 7.4 durante 10 minutos.

En otro aspecto, se proporciona una formulación de base acuosa que comprende agua, alcohol y/o propilenglicol (que son estables a temperatura ambiente o refrigerada) en una cantidad combinada de aproximadamente 60-99 % en peso, y partículas que contienen el agente farmacéutico, tal como partículas de hojas de Cannabis que contienen cannabinoides, terpenos y/o derivados, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1-40 % en peso. En una modalidad, la formulación comprende un agente farmacéutico y los siguientes ingredientes: (i) agua de aproximadamente 0 a aproximadamente 40 %, (ii) alcohol de aproximadamente 15 a aproximadamente 65 %, preferentemente etanol, y (iii) un codisolvente que es (a) propilenglicol de aproximadamente 0 % a aproximadamente 50 %, (b) polietilenglicol de aproximadamente 0 a aproximadamente 50 %, y/o (c) una combinación de (a) y (b), la solución que tiene un total combinado de 100 %, en donde las formulaciones son adecuadas para administración oral y tienen una variabilidad de absorción in vivo de menos del 50 %.

La formulación líquida puede incluir aditivos adicionales tales como aquellos identificados anteriormente en las cantidades especificadas. La formulación líquida posee un perfil de absorción in vivo mejorado, con menor variabilidad entre los sujetos, sobre las formulaciones de cannabinoides existentes.

La formulación líquida puede administrarse por vía oral, o puede formularse para la administración mediante las vías parenterales tales como la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea, espinal, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, transtraqueal, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal; y vías no parenterales tales como las vías de administración tópica, epidérmica o a través de la mucosa, por ejemplo, por vía intranasal, oral, vaginal, rectal, sublingual, transdérmica o tópica.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Preparación de una Base de Goma y Formulación con la Base de Goma

- 5 La composición de una base de goma se presenta en la Tabla 1. Las cantidades se proporcionan en % en peso de la composición de la base de goma.

Tabla 1 – Composición de la base de Goma

	% en Peso
Cera microcristalina	78.08
Caucho de Butilo	10.91
Monoglicérido Acetilado	9.09
Talco	1.92
Total	100 %

La composición de la formulación de goma de mascar que incluye la base de goma se presenta en la Tabla 2. Las cantidades se proporcionan en % en peso de la formulación de goma de mascar.

10

Tabla 2-Componentes de la formulación de goma de mascar (en % en peso)

	% en Peso
Base de Goma	28.00
Sorbitol	59.89
Glicerina	4.00
Saborizante de Menta	1.84
Lecitina	0.45
Edulcorante (Stevia o Xilitol)	0.82
<u>Cannabinoides (THC o CBD 1:1)</u>	<u>5.00</u>
Total	100 %

La base de goma se preparó como sigue. El elastómero de alto peso molecular (caucho de butilo), el plastificante (monoglicérido acetilado) y la cera se combinaron en un mezclador de cuchillas en

Z calentado (aproximadamente a 120 °C) y en funcionamiento, y se mezclaron durante aproximadamente veinte minutos para formar la base de goma.

Para preparar la formulación de goma, a una cantidad medida de base de goma se añadió cada uno de los ingredientes (por separado, en cualquier orden) seguido del mezclado. El componente farmacéutico (mezcla de cannabinoides) se añadió de último y se mezcló durante aproximadamente cinco a treinta minutos. El producto final se vació del mezclador en moldes cubiertos o revestidos, se comprimió mediante extrusión o se moldeó en cualquier forma conveniente.

Los expertos en la técnica reconocerán que pueden seguirse muchas variaciones del procedimiento descrito anteriormente. La formulación de goma de mascar puede recubrirse opcionalmente por medio de un recubrimiento duro aplicado de acuerdo con los métodos de recubrimiento convencionales. Las piezas fueron evaluadas visualmente y resultaron ser visualmente aceptables.

Ejemplo 2 - Preparación de una fórmula de reducción de Opiáceos (Opiáceo + THC + Cannabinoide)

Una formulación de goma que comprende la base de goma y otros ingredientes enumerados más abajo se preparó como se describió en el Ejemplo 1.

Base de Goma	% en Peso
Cera microcristalina	68.08
Caucho de Butilo	7.91
Monoglicérido Acetilado	9.09
Peptina	5.00
Pululano	3.00
Talco	1.92
Total	100 %

Formulación de la Goma	% en Peso
Base de Goma de la anterior	18.00
Sorbitol	69.89

Glicerina	4.00
Saborizante de Menta	1.84
Lecitina	0.45
Edulcorante (Stevia o Xilitol)	0.82
Cannabinoides + Oxicontina + THC + CBD (0.5:0:0.7:1.)	9.00
Total	100 %

Ejemplo 3 - Preparación de una fórmula de reducción de Opiáceos (Opiáceo + THC + Cannabinoide)

- 5 Una formulación de goma que comprende la base de goma y otros ingredientes enumerados más abajo se preparó como se describió en el Ejemplo 1.

Base de Goma	% en Peso
Cera microcristalina	68.08
Caucho de Butilo	7.91
Monoglicérido Acetilado	9.09
Peptina	5.00
Gelatina	5.00
Pululano	3.00
Talco	1.92
Total	100 %

Formulación de la Goma	% en Peso
Base de Goma de la anterior	18.00
Sorbitol	69.89
Glicerina	4.00
Saborizante de Menta	1.84
Lecitina	0.45
Edulcorante (Stevia o Xilitol)	0.82
Cannabinoides + Fentanilo + THC + CBD (0.5:0:1.0:0.7.)	9.00
Total	100 %

Ejemplo 4 - Preparación de una Fórmula de Goma de mascar soluble por vía Oral (deglutible)

Una formulación de goma que comprende la base de goma y otros ingredientes enumerados más
5 abajo se preparó como se describió en el Ejemplo 1.

Base de Goma	% en Peso
Cera microcristalina	68.08
Caucho de Butilo	7.91
Monoglicérido Acetilado	9.09
Peptina	5.00
Gelatina	5.00
Pululano	3.00
Talco	1.92
Total	100 %

Formulación de la Goma	% en Peso
Base de Goma de la anterior	8.00
Sorbitol	77.89
Glicerina	5.00
Saborizante de Menta	2.84
Lecitina	0.45
Edulcorante (Stevia o Xilitol)	0.82
Cannabinoides + Oxicontina + THC + CBD (0.5:0:0.7:1.)	9.00
Total	100 %

Ejemplo 5 - Preparación de una Solución Oral, Gotas o Atomizador

10 Se preparó una solución excipiente mediante la disolución de hidroxil anisol butilado (BHA),
sucralosa, metilparabeno y propilparabeno en alcohol etílico deshidratado en un tanque/recipiente
hermético al aire, burbujeado con nitrógeno durante aproximadamente quince (15) a treinta (30)
minutos. Después se agregaron PEG 400, propilenglicol y agua mientras se continuaba el mezclado
en el tanque/recipiente hermético al aire, burbujeado con nitrógeno. A continuación, una cantidad
15 calculada de partículas que contienen THC- y CBD- se adicionó a la solución excipiente y se

mezcló durante aproximadamente quince (15) minutos mientras se continuaba el burbujeo de nitrógeno en un recipiente hermético. Se añadió el resto del alcohol deshidratado y se mezcló durante aproximadamente diez (10) minutos mientras se continuaba el burbujeo de la mezcla con nitrógeno en un recipiente hermético para obtener una solución oral final de base acuosa que tiene un 7.5 % en peso de THC/CBD. Después, la solución oral final de base acuosa se filtró y se vertió en botellas de cristal ámbar de 30 mL.

Tabla 3 - Componentes de la Solución Oral

Componente	Estándar	Función	% en Peso
BHA	USP	Antioxidante	0.01
Sucralosa	NF	Edulcorante	0.05
Metilparabenos	USP	Conservante	0.02
Propilparabenos	USP	Conservante	0.02
PEG400	USP	Codisolvente	9
Propilenglicol	USP	Codisolvente	3.5
Agua	USP	Disolvente/Diluyente	29
Mezcla de Cannabis (THC:CBD 1:1)		Fármaco	7.5
Alcohol Deshidratado	USP	Codisolvente	50

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de goma de mascar administrable por vía oral que comprende una base de goma aceptable farmacéuticamente y partículas de un agente farmacéutico que varían en tamaño de
5 aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 μm , en donde la formulación comprende aproximadamente 0.5-30 % en peso de las partículas del agente farmacéutico.
2. La formulación de goma de mascar de conformidad con la reivindicación 1, en donde el agente farmacéutico es un analgésico opioide.
10
3. La formulación de goma de mascar de conformidad con la reivindicación 1, en donde el agente farmacéutico se obtiene a partir de material vegetal.
4. La formulación de goma de mascar de conformidad con la reivindicación 3, en donde el
15 agente farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en cannabinoides, derivados de cannabinoides y terpenos.
5. La formulación de goma de mascar de conformidad con la reivindicación 3, en donde el agente farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en cannabidiol (CBD), ácido
20 cannabidiólico (CBDA), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), ácido cannabigerólico (CBGA), cannabidivarin (CBDV), ácido de cannabidivarin (CBDVA), cannabinovarin (CBNV), cannabigerovarin (CBGV), cannabicromeno (CBC), un naftoilindol, un fenilacetilindol, un benzoilindol, un ciclohexilfenol, delta-9 tetrahidrocannabinol (THC o dronabinol), delta-8 tetrahidrocannabinol (D8-THC), ácido de tetrahidrocannabinol (THCA), tetrahidrocannabivarin
25 (THCV), ácido de tetrahidrocannabivarin (THCVA), nabilona, rimonabant (SR141716), JWH-018, JWH-073, CP-55940, dimetilheptilpiran, HU-210, HU-331, SR144528, WIN 55,212-2, JWH-133, levonantradol, y AM-2201.
6. La formulación de goma de mascar de conformidad con la reivindicación 5, en donde el
30 agente farmacéutico es CBD, THC o una combinación de estos.

7. La formulación de goma de mascar de conformidad con la reivindicación 1, en donde al menos 75 % en peso de las partículas farmacéuticas tienen un tamaño en el intervalo de 300 a 750 μm .
- 5 8. La formulación de goma de mascar de conformidad con la reivindicación 1, en donde la base de goma comprende elastómero de 5 a 80 % en peso, plastificante de 5 a 80 % en peso, cera de 0 a 40 % en peso, suavizante de 5 a 35 % en peso, y agente de relleno de 0 a 50 % en peso.
- 10 9. La formulación de goma de mascar de conformidad con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un tampón en una cantidad de 0.1 % a 10 % en peso de la formulación.
- 15 10. La formulación de goma de mascar de conformidad con la reivindicación 9, en donde el tampón se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de potasio, carbonato de hidrógeno de potasio, fosfato dipotásico, citrato de potasio, y cualquier combinación de estos.
- 20 11. Una formulación líquida de base acuosa que comprende agua, alcohol y/o propilenglicol en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 60-99 % en peso combinado con partículas que contienen el agente farmacéutico en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1-40 % en peso.
12. La formulación de conformidad con la reivindicación 11, en donde el agente farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en cannabinoides, derivados de cannabinoide y terpenos.
- 25 13. La formulación de conformidad con la reivindicación 12, en donde el agente farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en cannabidiol (CBD), ácido cannabidiólico (CBDA), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), ácido cannabigerólico (CBGA), cannabidivarin (CBDV), ácido de cannabidivarin (CBDVA), cannabinovarin (CBNV), cannabigerovarin (CBGV), cannabicromeno (CBC), un naftoilindol, un fenilacetilindol, un benzoilindol, un ciclohexilfenol, delta-9 tetrahidrocannabinol (THC o dronabinol), delta-8 tetrahidrocannabinol (D8-THC), ácido tetrahidrocannabidiólico (THCA), tetrahidrocannabivarin (THCV), ácido de tetrahidrocannabivarin
- 30

(THCVA), nabilona, rimonabant (SR141716), JWH-018, JWH-073, CP-55940, dimetilheptilpiran, HU-210, HU-331, SR144528, WIN 55,212-2, JWH-133, levonantradol, y AM-2201.

14. La formulación de conformidad con la reivindicación 13, en donde el agente farmacéutico
5 es CBD, THC o una combinación de estos.

15. La formulación de conformidad con la reivindicación 11, en donde al menos 75 % en peso de las partículas farmacéuticas tienen un tamaño en el intervalo de 300 a 750 micras.

RESUMEN

Se proporciona una formulación de goma de mascar administrable por vía oral que comprende una base de goma aceptable farmacéuticamente y partículas de un agente farmacéutico que varían en tamaño de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 μm , en donde la formulación comprende aproximadamente 0.5-30 % en peso de las partículas del agente farmacéutico. Se proporciona, además, una formulación líquida que comprende partículas de un agente farmacéutico.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference H8313016PCT	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below
International application No. PCT/CA2017/050904	International filing date (<i>day/month/year</i>) 28 July 2017 (28-07-2017)	(Earliest)Priority date (<i>day/month/year</i>) 28 July 2016 (28-07-2016)
Applicant GREENSPOON, ALLEN		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
- ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No.

- ☐ as suggested by the applicant.
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CA2017/050904**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claim Nos.: 1 and 11
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The International Searching Authority has not carried out a complete search for claims 1 and 11, under PCT Article 17(2)(b). The claims fail to comply with the prescribed requirements to such an extent that a meaningful search could not be carried out. Claims 1 and 11 so lack support that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been established for the parts of the application which appear to be supported, namely the formulations where the active agent is selected from cannabinoids or cannabinoids derivatives/terpenes (i.e. the subject matter of claims 4 and 12).

3. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The claims are directed to a plurality of inventive concepts as follows:

Group A - Claims 1-10 are directed to chewing gum formulations comprising a gum base and a pharmaceutical agent; and

Group B - Claims 11-15 are directed to aqueous-based liquid formulations comprising water, alcohol and/or propylene glycol and a pharmaceutical agent.

The claims must be limited to one inventive concept as set out in PCT Rule 13.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CA2017/050904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: **A61K 9/68** (2006.01), **A61K 31/05** (2006.01), **A61K 31/352** (2006.01), **A61P 25/04** (2006.01),
C07C 39/23 (2006.01), **C07D 311/80** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)
 Canadian Patent Database, US Patent Database, Questel Orbit (FamPat)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	CA 2,937,471 A1 (Greenspoon) 29 September 2016 (29-09-2016) Whole document	1-15
X	CA 2,719,830 A1 (Van Damme et al.) 1 October 2009 (01-10-2009) Claims, examples	1-10
X	CA 2,904,968 A1 (Wurzer) 2 October 2014 (02-10-2014) Claims 25, 29-34	1-10
X	CA 2,659,775 (Kottayil et al.) 14 February 2007 (14-02-2007) Whole document	11-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* "A" "E" "L" "O" "P"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance earlier application or patent but published on or after the international filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" "X" "Y" "&"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family
--------------------------------------	--	--------------------------	--

Date of the actual completion of the international search
 19 October 2017 (19-10-2017)

Date of mailing of the international search report
 19 October 2017 (19-10-2017)

Name and mailing address of the ISA/CA
 Canadian Intellectual Property Office
 Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT
 50 Victoria Street
 Gatineau, Quebec K1A 0C9
 Facsimile No.: 819-953-2476

Authorized officer

Jad A. Nassif
 819-639-5865

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CA2017/050904

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,946,150 B2 (Whittle) 20 September 2005 (20-09-2005) Whole document	11-15
X	US 8,481,091 B2 (Ross) 9 July 2013 (09-07-2013) Whole document	11-15
X	US 6,503,532 B1 (Murty et al.) 7 January 2003 (07-01-2003) Whole document	11-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2017/050904

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA2937471A1	29 September 2016 (29-09-2016)		None
CA2719830A1	01 October 2009 (01-10-2009)	CA2719830C BRPI0910094A2 EP2280687A1 US2011097283A1 US9023322B2 US2015209322A1 US9433601B2 WO2009120080A1	CA2719830A1 01 October 2009 (01-10-2009) 08 August 2017 (08-08-2017) 15 December 2015 (15-12-2015) 09 February 2011 (09-02-2011) 28 April 2011 (28-04-2011) 05 May 2015 (05-05-2015) 30 July 2015 (30-07-2015) 06 September 2016 (06-09-2016) 01 October 2009 (01-10-2009)
CA2904968A1	02 October 2014 (02-10-2014)	EP2968259A1 EP2968259A4 US2014271940A1 WO2014159688A1	CA2904968A1 02 October 2014 (02-10-2014) 20 January 2016 (20-01-2016) 16 November 2016 (16-11-2016) 18 September 2014 (18-09-2014) 02 October 2014 (02-10-2014)
CA2659775A1	14 February 2008 (14-02-2008)	AU2007281918A1 BRPI0715328A2 CN101516333A EP2046290A2 EP2046290A4 US2008112895A1 WO2008019146A2 WO2008019146A3	CA2659775A1 14 February 2008 (14-02-2008) 14 February 2008 (14-02-2008) 09 July 2013 (09-07-2013) 26 August 2009 (26-08-2009) 15 April 2009 (15-04-2009) 17 August 2011 (17-08-2011) 15 May 2008 (15-05-2008) 14 February 2008 (14-02-2008) 13 November 2008 (13-11-2008)
US6946150B2	20 September 2005 (20-09-2005)	AT533472T AU2003253005A1 AU2003253005B2 AU2009202434A1 AU2009202434B2 CA2454644A1 CA2454644C CN1688290A CN100594897C CY1112523T1 DK1542657T3 DK2314284T3 EP1542657A1 EP1542657B1 EP1542657B8 EP2314284A2 EP2314284A3 EP2314284B1 ES2377819T3 ES2625605T3 GB0218930D0 GB2392093A GB2392093B JP2006504671A JP4515908B2 KR20050042157A KR101008609B1 LU92233I2 MXPA05001567A PL375224A1 PL215220B1 PT1542657E	US2004034108A1 19 February 2004 (19-02-2004) 15 December 2011 (15-12-2011) 03 March 2004 (03-03-2004) 19 March 2009 (19-03-2009) 09 July 2009 (09-07-2009) 30 August 2012 (30-08-2012) 14 February 2004 (14-02-2004) 16 September 2014 (16-09-2014) 26 October 2005 (26-10-2005) 24 March 2010 (24-03-2010) 09 December 2015 (09-12-2015) 05 March 2012 (05-03-2012) 22 May 2017 (22-05-2017) 22 June 2005 (22-06-2005) 16 November 2011 (16-11-2011) 14 March 2012 (14-03-2012) 27 April 2011 (27-04-2011) 09 May 2012 (09-05-2012) 15 February 2017 (15-02-2017) 02 April 2012 (02-04-2012) 20 July 2017 (20-07-2017) 25 September 2002 (25-09-2002) 25 February 2004 (25-02-2004) 08 March 2006 (08-03-2006) 09 February 2006 (09-02-2006) 04 August 2010 (04-08-2010) 04 May 2005 (04-05-2005) 17 January 2011 (17-01-2011) 26 August 2013 (26-08-2013) 25 April 2005 (25-04-2005) 28 November 2005 (28-11-2005) 29 November 2013 (29-11-2013) 29 February 2012 (29-02-2012)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CA2017/050904

		PT2314284T	25 May 2017 (25-05-2017)
		SI1542657T1	30 April 2012 (30-04-2012)
		US2006068034A1	30 March 2006 (30-03-2006)
		US7709536B2	04 May 2010 (04-05-2010)
		US2010196488A1	05 August 2010 (05-08-2010)
		US8211946B2	03 July 2012 (03-07-2012)
		US2013109747A1	02 May 2013 (02-05-2013)
		US2013245109A9	19 September 2013 (19-09-2013)
		US8603515B2	10 December 2013 (10-12-2013)
		US2014296351A1	02 October 2014 (02-10-2014)
		US9029423B2	12 May 2015 (12-05-2015)
		US2016068321A1	10 March 2016 (10-03-2016)
		WO2004016246A1	26 February 2004 (26-02-2004)
		ZA200501228B	30 August 2006 (30-08-2006)
US8481091B2	9 July 2013 (09-07-2013)	US2014127753A1	08 May 2014 (08-05-2014)
		AR051864A1	14 February 2007 (14-02-2007)
		AU2005319073A1	29 June 2006 (29-06-2006)
		AU2005319073B2	17 March 2011 (17-03-2011)
		AU2005319074A1	29 June 2006 (29-06-2006)
		AU2005319074B2	24 March 2011 (24-03-2011)
		CA2591745A1	29 June 2006 (29-06-2006)
		CA2592104A1	29 June 2006 (29-06-2006)
		CN101128580A	20 February 2008 (20-02-2008)
		CN101128580B	24 August 2016 (24-08-2016)
		CN101194015A	04 June 2008 (04-06-2008)
		CN101194015B	08 May 2013 (08-05-2013)
		CN106397601A	15 February 2017 (15-02-2017)
		DK1831384T3	23 November 2015 (23-11-2015)
		DK1831385T3	13 July 2015 (13-07-2015)
		DK2365068T3	15 May 2017 (15-05-2017)
		EP1831384A2	12 September 2007 (12-09-2007)
		EP1831384A4	21 January 2009 (21-01-2009)
		EP1831384B1	12 August 2015 (12-08-2015)
		EP1831385A2	12 September 2007 (12-09-2007)
		EP1831385A4	18 February 2009 (18-02-2009)
		EP1831385B1	22 April 2015 (22-04-2015)
		EP2365068A2	14 September 2011 (14-09-2011)
		EP2365068A3	21 December 2011 (21-12-2011)
		EP2365068B1	01 March 2017 (01-03-2017)
		ES2543131T3	14 August 2015 (14-08-2015)
		ES2552635T3	01 December 2015 (01-12-2015)
		ES2621921T3	05 July 2017 (05-07-2017)
		JP2008525035A	17 July 2008 (17-07-2008)
		JP5160899B2	13 March 2013 (13-03-2013)
		JP2008525036A	17 July 2008 (17-07-2008)
		JP5452869B2	26 March 2014 (26-03-2014)
		MX2007007030A	14 August 2007 (14-08-2007)
		MX2007007107A	08 August 2007 (08-08-2007)
		US2006172403A1	03 August 2006 (03-08-2006)
		US7326548B2	05 February 2008 (05-02-2008)
		US2010216213A1	26 August 2010 (26-08-2010)
		US8148127B2	03 April 2012 (03-04-2012)
		US2011104759A1	05 May 2011 (05-05-2011)
		US8512986B2	20 August 2013 (20-08-2013)
		US2014370553A1	18 December 2014 (18-12-2014)
		US9719120B2	01 August 2017 (01-08-2017)
		US2006148054A1	06 July 2006 (06-07-2006)
		US2008090271A1	17 April 2008 (17-04-2008)
		US2016040205A1	11 February 2016 (11-02-2016)
		WO2006069289A2	29 June 2006 (29-06-2006)
		WO2006069289A3	31 May 2007 (31-05-2007)
		WO2006069290A2	29 June 2006 (29-06-2006)
		WO2006069290A3	31 May 2007 (31-05-2007)

US6503532B1 07 January 2003 (07-01-2003)None