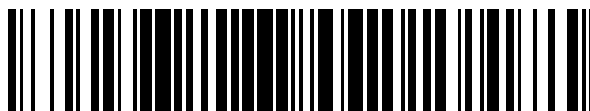


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 819**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 31/352** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03787900 .4**  
96 Fecha de presentación: **14.08.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1542657**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

54 Título: **Formulaciones líquidas cannabinoides para administración mucosal**

30 Prioridad:  
**14.08.2002 GB 0218930**  
**14.08.2002 US 218989**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.04.2012**

73 Titular/es:  
**GW PHARMA LIMITED**  
**PORTON DOWN SCIENCE PARK**  
**SALISBURY, WILTSHIRE SP4 0JQ, GB**

72 Inventor/es:  
**WHITTLE, Brian, Anthony**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 377 819 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones líquidas cannabinoides para administración mucosal

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas y más en particular a formulaciones que contienen cannabinoides para administración mediante un atomizador.

Antecedentes de la Invención

Desde hace tiempo se sabe introducir fármacos en el sistema circulatorio sistémico mediante una membrana mucosa contigua para aumentar el comienzo de actividad, potencia, etc.

10 Por ejemplo, la patente de EE.UU. 3.560.625 describe formulaciones de aerosol para introducir una alcoxibenzamida en el sistema circulatorio sistémico. Se describen dos tipos diferentes de formulaciones de aerosol:

a) tipo hidrocarburo fluorado que comprende 2% en peso de alcoxibenzamida, 18% de etanol y 80% de propelente y

b) tipo nebulizador que comprende 0,5% en peso de alcoxibenzamida, un sistema disolvente mixto que comprende 10,3% de etanol y 31,4% de propilenglicol y 57,8% de agua desionizada.

15 La patente de EE.UU. 3.560.625 identifica un problema en el hallazgo de un sistema disolvente adecuado para producir un aerosol para inhalación de la orto-etoxibenzamida, debido al hecho de que al tiempo que el etanol era indudablemente el mejor disolvente, una mezcla que contenía más del 18% de etanol en peso producía una reacción oral desagradable que más que compensaba la eficacia de la ruta oral.

20 La patente internacional WO 01/13866 describe disoluciones semiacuosas de delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$  THC). Las disoluciones comprenden etanol, de 10-30% de agua y un glicerol farmacéuticamente aceptable. Las disoluciones se formulan para suministro por inhalación y como tales presentan un tamaño de partícula menor que 10 micrómetros. El agua mejora el reparto y la aerosolización. A modo de ejemplo comparativo se muestra una disolución de  $\Delta^9$  THC en una mezcla de alcohol propilenglicol 50/50.

25 La patente de EE.UU. 4.704.406 se refiere a composiciones farmacéuticas pulverizables con un ácido arilalcanoico adecuado para aplicaciones tópicas.

Lichtman A H et al: European Journal of Pharmacology, vol. 399, n° 2-3, 2.000, páginas 141-149 describen una disolución para suministro en aerosol de delta-9-THC al pulmón con una mezcla de etanol, emulphor y disolución salina.

30 Cuando el presente solicitante señala que produce formulaciones en aerosol para una sustancia farmacéutica botánica que comprende uno o más cannabinoides era consciente de que la naturaleza altamente lipófila de los cannabinoides podía presentar problemas en la formulación del componente o los componentes activos.

35 El presente solicitante busca primero desarrollar una formulación para suministro oromucosal, preferiblemente sublingual, en forma de aerosol o pulverización presurizada, como se describe en la solicitud de patente internacional publicada WO 01/66089 (PCT/GB01/01027). Su enfoque inicial era en sistemas presurizados, con HFC-123a y HFC-227 pero éstos se demostraron no adecuados como disolventes para los cannabinoides. Las formulaciones comprendían  $\Delta^9$ -THC sintético en cantidades de 0,164 a 0,7% p/p, con etanol como el disolvente principal en cantidades hasta 20,51% en peso. Una composición particular comprendía 0,164% de  $\Delta^9$ -THC sintético, 4,992% de etanol, 4,992% de propilenglicol y 89,582% de p134a (propelente).

40 El solicitante encontró que incluso a niveles de etanol de 20% en volumen del volumen de formulación total no podían disolver suficientes niveles de  $\Delta^9$ -THC en una dosis de pulverización estándar para satisfacer las necesidades clínicas, debido a la deficiente solubilidad de los cannabinoides en el propelente. También encontraron que el nivel de etanol no se podía aumentar, ya que las características de suministro de la boquilla del dispositivo se modificaba sustancialmente cuando se aumentaban los disolventes de menor volatilidad por encima de una relación crítica. Los aerosoles propelentes HFC-123a y HFC-227 suministraban un máximo de 7 mg/ml, mientras los estudios clínicos iniciales sugerían que las formulaciones requerirían contener hasta 50 mg de cannabinoides/ml.

45 Así, los presentes solicitantes se centraron en sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes, como se discute con detalle en un artículo de revisión European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50 (2.000) 179-188, que concluía que la deficiente solubilidad en agua de muchas entidades químicas representa un verdadero reto para el diseño de formulaciones apropiadas dirigidas a mejorar la biodisponibilidad oral.

50 En la solicitud de patente internacional en tramitación con la presente WO 02/064109 (PCT/GB02/00620) el solicitante describe una amplia variedad de formulaciones que contienen cannabinoides que contienen al menos un agente autoemulsionante. La inclusión de al menos un agente autoemulsionante se creyó necesario para conseguir

que la formulación se adhiriera a la superficie mucosal para conseguir suficiente absorción de los cannabinoides. Una formulación particular comprendía 2% en peso de monooleato de glicerol, 5% de CBME de cannabis G1 para dar THC, 5% de CBME de cannabis G5 para dar CBD, 44% de etanol BP y 44% de propilenglicol.

5 Sorprendentemente, el solicitante ha encontrado que no se requiere en absoluto la presencia de un agente autoemulsionante en una formulación líquida para conseguir un nivel de dosificación satisfactorio por aplicación oromucosal y específicamente sublingual o bucal.

Por supuesto, contrariamente a las explicaciones de la patente de EE.UU. 3.560.625 y el European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50 (2.000) 179-188, han podido producir un vehículo simple y eficaz para suministrar un medicamento lipófilo en una pulverización líquida.

## 10 Sumario de la Invención

Según un aspecto específico de la presente invención se proporciona una formulación farmacéutica líquida envasada para suministrar mediante la acción de una bomba a través de una bomba mecánica, para uso en la administración de uno o más cannabinoides vía una superficie mucosal, que comprende: uno o más cannabinoides presentes en la formulación en una cantidad mayor que 10 mg/ml, un disolvente seleccionado de alcoholes C1 a C4, un codisolvente seleccionado de glicoles, alcoholes de azúcar, ésteres de carbonato e hidrocarburos clorados y un contenido en agua menor que 4%, en el que la cantidad total de disolvente y co-disolvente presente es mayor que 55% p/p de la formulación y la formulación carece de agente autoemulsionante y/o propelente fluorado y en el que la formulación tiene una viscosidad de manera que cuando se pulveriza a través de la bomba la formulación tiene un tamaño de partícula medio aerodinámico de 20-40 micrómetros.

20 Preferiblemente, está presente uno o más cannabinoides en la forma de al menos un extracto de al menos una planta de cannabis. La planta o las plantas de cannabis incluyen preferiblemente al menos un quimiovar de cannabis. Lo más preferiblemente, el extracto de la planta será una sustancia farmacéutica botánica (BDS, por sus siglas en inglés), como se define en la presente memoria. Más preferiblemente incluso la BDS habrá experimentado una etapa de extracción para retirar una proporción sustancial de ceras y otros materiales insolubles en disolvente presentes en el material de la planta.

Opcionalmente, la formulación puede contener adicionalmente un aroma, tal como, por ejemplo, esencia de menta piperita.

La formulación también puede contener, además del cannabinoide o los cannabinoides, un agente activo más, que es preferiblemente un opioide, por ejemplo morfina. Así, se considera proporcionar una formulación que consiste esencialmente en uno o más cannabinoides, etanol, propilenglicol y un opioide, preferiblemente morfina.

Una formulación farmacéutica líquida típica según este aspecto específico de la invención, proporcionada como ejemplo y sin desear estar limitados a la invención, puede contener en un vol., de 1 ml: 25-50 mg/ml de THC, preferiblemente 25 mg/ml o 27 mg/ml (basado en la cantidad de cannabinoide en una sustancia farmacéutica botánica), 25-50 mg/ml de CBD, preferiblemente 25 mg/ml (basado en la cantidad de cannabinoide en una sustancia farmacéutica botánica), 0,5 ml/ml de propilenglicol, 0,0005 ml/ml de esencia de menta piperita y etanol (anhidro) hasta 1 ml.

Otras formulaciones preferidas incluyen una formulación de "THC alto" que comprende en un vol., de 1 ml: 25 mg/ml o 27 mg/ml de THC (basado en la cantidad de cannabinoide en una sustancia farmacéutica botánica), 0,5 ml/ml de propilenglicol, 0,0005 ml/ml de esencia de menta piperita y etanol (anhidro) hasta 1 ml; y una formulación de "CBD alto" que comprende en un vol., de 1 ml: 25 mg/ml de CBD (basado en la cantidad de cannabinoide en una sustancia farmacéutica botánica), 0,5 ml/ml de propilenglicol, 0,0005 ml/ml de esencia de menta piperita y etanol (anhidro) hasta 1 ml.

En estas formulaciones preferidas, se añaden los cannabinoides como sustancias farmacéuticas botánicas procedentes de plantas de cannabis, las cantidades citadas de cannabinoides corresponden a cantidad total (peso) de cannabinoide presente en 1 ml de la formulación final. El lector experto apreciará que la cantidad total de BDS que se debe añadir para conseguir la cantidad deseada de cannabinoide en la formulación final dependerá de la concentración de cannabinoide presente en la BDS, que variará entre diferentes lotes de BDS.

El hallazgo de que tal combinación simple de uno o más cannabinoides, etanol y propilenglicol se puede usar eficazmente en un atomizador fue inesperado.

50 El solicitante ha encontrado que, en el caso de que el sistema de disolvente/co-disolvente sea etanol/propilenglicol y el medicamento lipófilo comprenda uno o más cannabinoides en forma de sustancia farmacéutica botánica (BDS), los límites en que el disolvente/co-disolvente funcionarán eficazmente son bastante estrechos, como se discute más adelante.

Preferiblemente, la cantidad de disolvente/co-disolvente es mayor que 80%, más preferiblemente en el intervalo de 90 a 98%.

La formulación tiene un contenido en agua menor que 4% o menor que 3% o menor que 2% o menor que 1% o menor que 0,5%.

La formulación no contiene ningún tipo de propelente.

5 La formulación también carece de agente autoemulsionante. Un "agente autoemulsionante" se define en la presente memoria como un agente que formará una emulsión cuando esté presente en una fase alterna con un mínimo requerimiento de energía. Por el contrario, un agente emulsionante, en vez de un agente autoemulsionante, es uno que requiere energía adicional para formar una emulsión. En general, un agente autoemulsionante será un jabón soluble, una sal o un alcohol sulfatado, especialmente un tensioactivo no iónico o un compuesto cuaternario. Agentes autoemulsionantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, monooleato de glicerilo (esp. grado SE),  
10 macrogles y aceites de ricino polioxihidrogenados por ejemplo, cremophor.

La formulación puede comprender adicionalmente un aromatizante. El aromatizante preferido es esencia de menta piperita, preferiblemente en una cantidad en vol de hasta 0,1%, típicamente 0,05% v/v.

Preferiblemente, el disolvente es etanol.

15 El co-disolvente es un disolvente que permite que se use una cantidad menor del disolvente "primario". Junto con el disolvente "primario" se debería solubilizar el medicamento lipófilo de manera suficiente que se solubilice una cantidad médicamente útil del medicamento lipófilo. Una cantidad médicamente útil variará con el medicamento, pero para cannabinoides será una cantidad de al menos, y preferiblemente mayor que, 1,0 mg/0,1 ml de disolvente/co-disolvente.

20 Los glicoles se seleccionan preferiblemente de propilenglicol y glicerol, siendo lo más preferido propilenglicol. El éster de carbonato es preferiblemente carbonato de propileno.

La combinación más preferida es etanol como disolvente y propilenglicol como co-disolvente.

25 La preparación de formulaciones líquidas para suministro orofaríngeo de cannabinoides plantea una serie de problemas. Primero, es necesario suministrar al menos 1,0 mg o al menos 1,5 mg o al menos 2,0 mg, más preferiblemente al menos 2,5 mg e incluso más preferiblemente al menos 5 mg de cannabinoides por 0,1 ml de formulación líquida para conseguir un efecto terapéutico en una dosis unitaria. Con respecto a esto, un paciente puede requerir hasta 120 mg de cannabinoide/día, en promedio alrededor de 40 mg/día para tomar en un máximo de seis dosis.

30 En el caso de un suministro sublingual o bucal, esto significa suministrar esta cantidad del ingrediente activo en una cantidad de formulación que no tragará el paciente, si el ingrediente activo se tiene que absorber de manera transmucosal.

Mientras se pueden conseguir tales cantidades por disolución del cannabinoide en etanol como disolvente, las altas concentraciones de etanol provocan una sensación picante y van más allá del límite de tolerabilidad.

Hay así una necesidad de usar un co-disolvente para reducir la cantidad de etanol, al tiempo que se permite aún que se disuelvan suficientes cantidades de cannabinoide.

35 El solicitante ha descubierto que la elección de co-disolvente es limitada. Los co-disolventes preferidos deberían tener un efecto solubilizante suficiente para permitir que se solubilice suficiente cannabinoide en una dosis unitaria, es decir, al menos y preferiblemente mayor que 1,0 mg/0,1 ml de formulación y que permite que se reduzca la cantidad de disolvente presente a un nivel que esté dentro de los límites de tolerabilidad del paciente. Co-disolventes particularmente adecuados que satisfagan estos criterios son propilenglicol y glicerol.

40 En una realización preferida, la cantidad total de disolvente y co-disolvente presente en la formulación, es mayor que 65% p/p, más preferiblemente mayor que 70% p/p, más preferiblemente mayor que 75% p/p, más preferiblemente mayor que 80% p/p, más preferiblemente mayor que 85% p/p de la formulación. Lo más preferiblemente la cantidad total de disolvente y co-disolvente presente en la formulación está en el intervalo de 80% p/p a 98% p/p de la formulación.

45 En una realización preferida, las formulaciones según la invención son formulación líquida administrada mediante un atomizador. Los atomizadores se caracterizan por que requieren la aplicación de presión externa para activación, por ejemplo presión externa manual, mecánica o iniciada mediante electricidad. Esto es a diferencia de los sistemas presurizados, por ejemplo, aerosoles presurizados, donde la activación se consigue típicamente por liberación controlada de presión, por ejemplo, por abertura controlada de una válvula.

50 Los atomizadores se encuentran particularmente beneficiosos cuando llegan a suministrar cannabinoides. Por supuesto, previamente la gente ha centrado su atención en sistemas disolventes que incluyen un propelente.

Al tiempo que se ha reconocido que hay desventajas con tales sistemas, incluyendo la velocidad de suministro, los expertos en la materia han intentado estudiar esto reduciendo el propelente o modificando la boquilla. Los

5 solicitantes han encontrado que usando un atomizador con sus formulaciones pueden producir una pulverización en que las partículas tengan un tamaño de partícula medio aerodinámico de entre 15 y 45 micrómetros, más en particular entre 20 y 40 micrómetros o como en las reivindicaciones 2 y 3 y un promedio de aproximadamente 33 micrómetros. Estos contrastan con las partículas que tienen un tamaño de partícula medio aerodinámico de entre 5 y 10 micrómetros cuando se suministran usando un sistema presurizado.

De hecho, ensayos comparativos por el solicitante han demostrado que dicho sistema atomizador presenta ventajas en que puede suministrar los componentes activos a una superficie mayor dentro del área objetivo. Esto se ilustra con referencia al Ejemplo 3 que se adjunta.

10 La variación en la distribución de las partículas y el área pulverizada se ha demostrado por experimento directo. Con una formulación como se describe en el Ejemplo 4 que se adjunta se llenó un montaje de atomizador (vial Valois tipo VP7100 accionado). Se llenó con la misma formulación un envase presurizado alimentado por HFA 134a.

15 Los dos envases se descargaron a una distancia de 50 mm desde una lámina de papel fino soportada en ángulos rectos con la dirección de desplazamiento del chorro. El patrón de pulverización producido en ambos casos por vaciado de 100 µl se visualizó después contra luz. En ambos casos, el patrón de descarga fue circular y las mediciones fueron como sigue:

	Diámetro Medio (mm)	Área Media (mm <sup>2</sup> )
Atomizador	23	425,5
Pulverización Presurizada	16	201,1

20 La pulverización presurizada produjo mezcla de líquido en el centro del área. El atomizador proporcionó un patrón de pulverización más uniforme y menos "rebotado". Hubo también un área significativamente mayor cubierta por el atomizador. Las condiciones bajo las cuales se realizó este ensayo son importantes para el uso en la práctica del dispositivo. Se puede alcanzar un área más amplia de mucosa bucal mediante el atomizador comparado con la pulverización presurizada.

25 Para aplicaciones de atomización la combinación de disolvente/co-disolvente debe tener una viscosidad dentro del intervalo de viscosidad definido por la combinación de disolvente/co-disolvente preferida. Así debería ser una viscosidad oscilando entre la de una combinación de etanol/propilenglicol donde el etanol/propilenglicol está presente en las proporciones relativas en vol., de 60/40 y 40/60, más preferiblemente aún 55/45 a 45/55 y lo más preferiblemente aproximadamente 50/50.

30 La viscosidad de la formulación resultante cuando se envasa para suministro por acción de una bomba a través de una bomba mecánica tal como, por ejemplo, una válvula accionadora VP7 (Valois), permite que el aerosol resultante suministre una pulverización con un tamaño de partícula aerodinámico medio de 20-40 micrómetros, más preferiblemente 25-35 y lo más preferiblemente con un tamaño medio de partícula de 30-35 micrómetros. Esto maximiza el contacto con la membrana mucosa objetivo para suministro sublingual/bucal.

35 Según un aspecto más de la invención se proporciona un atomizador que comprende un botón de separación para descargar una formulación líquida que comprende uno o más cannabinoides, un disolvente y un co-disolvente y un contenido en agua menor que 4%; en el que la cantidad total de disolvente y co-disolvente presente en la formulación es mayor que 55% p/p de la formulación y la formulación carece de agente autoemulsionante y/o un propelente fluorado, como una pulverización con un tamaño de partícula aerodinámico medio de 20-40 micrómetros.

Preferiblemente, el medicamento que contiene cannabinoide es al menos un extracto de al menos una planta de cannabis. La planta o las plantas de cannabis incluyen preferiblemente al menos un quimiovar de cannabis. Lo más preferiblemente el extracto de la planta será una sustancia farmacéutica botánica (BDS), como se define en la presente memoria.

40 Un "extracto de la planta" es un extracto de un material de la planta como se define en la Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, agosto de 2.000, Centro de la Administración de Alimentos y Fármacos, Ministerio de Sanidad Estadounidense, para Evaluación e Investigación de Fármacos.

Se define "material de la planta" como una planta o parte de una planta (por ejemplo, corteza, madera, hojas, tallos, raíces, flores, frutos, semillas, bayas o partes de las mismas) así como exudados.

45 La terminología "Planta o plantas de cannabis" incluye *Cannabis sativa* cepa natural y también variantes de la misma, incluyendo quimiovars de cannabis que contienen de manera natural diferentes cantidades de los cannabinoides individuales, *Cannabis sativa* subespecie *indica* incluyendo las variantes var. *indica* y var. *kafiristanica*, *Cannabis indica* y también plantas que son el resultado de cruces genéticos, autocruces o híbridos de los mismos. La terminología "Material de la planta de cannabis" se tiene que interpretar de acuerdo con esto como  
50 que incluye material de la planta procedente de una o más plantas de cannabis. Para evitar dudas se indica por este

medio que "material de la planta de cannabis" incluye biomasa de cannabis seca.

En el contexto de esta solicitud las terminologías "extracto de cannabis" o "extracto de una planta de cannabis", que se usan indistintamente, incluyen "*Sustancias Farmacéuticas Botánicas*" procedentes de material de la planta de cannabis. Se define una Sustancia Farmacéutica Botánica en la Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, agosto de 2.000, Ministerio de Sanidad Estadounidense, Centro de la Administración de Alimentos y Fármacos para la Evaluación e Investigación de Fármacos como: "Una sustancia farmacéutica procedente de una o más plantas, algas u hongos macroscópicos. Se prepara a partir de materias primas botánicas mediante uno o más de los siguientes procedimientos: pulverización, decocción, expresión, extracción acuosa, extracción etanólica u otros procedimientos similares." Una sustancia farmacéutica botánica no incluye una sustancia muy purificada o modificada de manera química procedente de fuentes naturales. Así, en el caso del cannabis, las "sustancias farmacéuticas botánicas" procedentes de plantas de cannabis no incluyen cannabinoides de grado Farmacopea, muy purificados.

Los "extractos medicinales a base de cannabis (los CBME)", tales como los CBME preparados usando procedimientos descritos en los ejemplos que se adjuntan, se clasifican como "sustancias farmacéuticas botánicas", según la definición proporcionada en la Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, agosto de 2.000, Ministerio de Sanidad Estadounidense, Centro de la Administración de Alimentos y Fármacos para Evaluación e Investigación de Fármacos.

Las "sustancias farmacéuticas botánicas" procedentes de plantas de cannabis incluyen extractos primarios preparados por procedimientos tales como, por ejemplo, maceración, percolación, extracción con disolventes tales como alcoholes C1 a C5 (por ejemplo, etanol), Norflurano (HFA134a), HFA227 y dióxido de carbono líquido en condiciones subcríticas o supercríticas. El extracto primario se puede purificar además por ejemplo por extracción con disolvente supercrítica o subcrítica, vaporización o cromatografía. Cuando se usan los disolventes tales como los enumerados anteriormente, el extracto resultante contiene material soluble en lípidos no específico. Este se puede retirar por una variedad de procedimientos incluyendo "winterización", que implica enfriamiento a -20°C seguido por filtración para eliminar fibra cerosa, extracción con dióxido de carbono líquido y por destilación.

En realizaciones en las que se proporcionan los cannabinoides como una BDS, la BDS se obtiene preferiblemente por extracción de CO<sub>2</sub>, en condiciones subcríticas o supercríticas, seguido por una extracción secundaria, por ejemplo, una precipitación etanólica, para eliminar una proporción sustancial de ceras y otra fibra. Esto es debido a que la fibra incluye ésteres y glicéridos de cera, restos de ácidos grasos insaturados, terpenos, carotenos y flavonoides que no son muy solubles en el disolvente/co-disolvente elegido, en particular el co-disolvente preferido, propilenglicol y precipitarán. Lo más preferiblemente la BDS se produce mediante un procedimiento que comprende la descarboxilación, extracción con dióxido de carbono líquido y después una extracción adicional para eliminar cantidades significativas de fibra. Lo más preferiblemente, la fibra se elimina sustancialmente mediante una precipitación etanólica.

Lo más preferiblemente, el material de la planta de cannabis se calienta a una temperatura definida durante un periodo de tiempo definido para descarboxilar los ácidos cannabinoides para liberar los cannabinoides previamente a extracción de la BDS.

Las "sustancias farmacéuticas botánicas" preferidas incluyen las que se pueden obtener usando cualquiera de los métodos o procedimientos descritos de manera específica en la presente memoria para preparar extractos de material de la planta de cannabis. Los extractos carecen preferiblemente sustancialmente de ceras y otro material soluble en lípidos no específico pero contienen preferiblemente sustancialmente todos los cannabinoides presentes de manera natural en la planta, lo más preferiblemente en sustancialmente las mismas proporciones en que tienen lugar en la planta de cannabis intacta.

Se formulan sustancias farmacéuticas botánicas en "Productos Farmacéuticos Botánicos" que se definen en la Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, agosto de 2.000, Ministerio de Sanidad Estadounidense, Centro de Administración de Alimentos y Fármacos para Evaluación e Investigación de Fármacos como: "Un producto botánico que se desea para uso como fármaco; un fármaco producto que se prepara a partir de una sustancia farmacéutica botánica."

"Plantas de cannabis" incluye *Cannabis sativa* cepa natural y variantes de la misma, incluyendo quimiovars de cannabis que contienen de manera natural diferentes cantidades de los cannabinoides individuales.

La terminología "cannabinoides" también incluye sustancias de Grado Farmacopea, muy purificadas, que se pueden obtener por purificación de una fuente natural o por medios sintéticos. Así, las formulaciones según la invención se pueden usar para suministro de extractos de plantas de cannabis y también cannabinoides individuales o análogos sintéticos de los mismos, procedan o no de plantas de cannabis y también combinaciones de cannabinoides.

Los cannabinoides preferidos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrocannabinoides, sus precursores, análogos alquílicos (en particular propílicos), cannabidiolos, sus precursores, análogos alquílicos (en particular propílicos) y cannabinol. En una realización preferida las formulaciones pueden comprender cualquier cannabinoide seleccionado de tetrahidrocannabinol,  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC o  $\Delta^9$ -THC),  $\Delta^8$ -tetrahidrocannabinol, análogo propílico de  $\Delta^9$ -

5 tetrahidrocannabinol, (THCV), cannabidiol (CBD), análogo propílico de cannabidiol (CBDV), cannabinol (CBN), cannabicromeno (CBC), análogo propílico de cannabicromeno y cannabigerol (CBG) o cualquier combinación de dos o más de estos cannabinoides. THCV y CBDV (análogos propílicos de THC y CBD, respectivamente) son cannabinoides conocidos que se expresan de manera predominante en variedades de plantas de Cannabis particulares y se ha encontrado que THCV presenta propiedades ventajosas cualitativas comparado con THC y CBD, respectivamente. Los individuos que toman THCV indican que la mejora del humor producida por THCV perturba menos que la producida por THC. También produce menos persistencia grave.

Lo más preferiblemente las formulaciones según la invención contendrán THC y/o CBD.

10 En una realización preferida las formulaciones pueden contener relaciones predefinidas, específicas, en peso de diferentes cannabinoides, por ejemplo, relaciones específicas de CBD a THC o tetrahidrocannabinovarina (THCV) a cannabidivarina (CBDV) o THCV a THC. Se ha encontrado que ciertas relaciones específicas de cannabinoides son clínicamente útiles en el tratamiento o gestión de enfermedades o afecciones específicas. En particular, se ha encontrado que algunas de tales formulaciones son particularmente útiles en el campo de alivio del dolor y estimulación del apetito.

15 Se ha observado en particular por los presentes solicitantes que las combinaciones de cannabinoides específicos son más beneficiosas que uno cualquiera de los cannabinoides individuales solo. Las realizaciones preferidas son las formulaciones en que la cantidad de CBD está en una cantidad mayor en peso que la cantidad de THC. Tales formulaciones se diseñan como formulaciones de "proporción inversa" y son nuevas e inusuales puesto que, en las diversas variedades de planta de Cannabis medicinal y recreativa disponibles en el mundo, CBD es el componente cannabinoide minoritario comparado con THC. En otras realizaciones, THC y CBD o THCV y CBDV están presentes en cantidades aproximadamente iguales o THC o THCV son el componente principal y puede ser hasta 95,5% de los cannabinoides totales presentes.

20 Las formulaciones preferidas contienen THC y CBD en proporciones en peso definidas. Las formulaciones más preferidas contienen THC y CBD en una proporción en peso en el intervalo de 0,9:1,1 a 1,1:0,9 de THC:CBD, incluso más preferiblemente la proporción THC: CBD es sustancialmente 1:1. Otras formulaciones preferidas contienen las siguientes proporciones en peso de THC y CBD:- mayor que o igual a 19:1 de THC:CBD, mayor que o igual a CBD:THC 19:1, THC:CBD 4,5:1, THC:CBD 1:4 y THC:CBD 1:2,7. Para formulaciones en las que la proporción THC:CBD es sustancialmente 1:1 se prefiere que la formulación incluya aproximadamente 25 mg/ml de cada uno de THC y CBD.

30 El cannabis se ha usado medicinalmente durante muchos años y en los tiempos Victorianos fue un componente ampliamente usado de medicinas con receta. Se usó como sedante hipnótico para el tratamiento de "histeria, delirio, epilepsia, insomnio nervioso, migraña, dolor y dismenorrea". El uso de cannabis continuó hasta mediados del siglo veinte y su utilidad como medicina con receta se está reevaluando ahora. El descubrimiento de receptores específicos de cannabis y nuevos métodos de administración han hecho posible que se extienda el uso de medicinas a base de cannabis a indicaciones históricas y nuevas.

35 El uso recreacional de cannabis dio lugar a legislación que dio como resultado la prohibición de su uso. Históricamente, el cannabis se consideraba por muchos médicos como único; teniendo la capacidad de contrarrestar el dolor resistente a los analgésicos opiáceos, en afecciones tales como lesión de la médula espinal y otras formas de dolor neuropático incluyendo dolor y espasmo en esclerosis múltiple.

40 En los Estados Unidos y el Caribe, el cannabis cultivado para uso recreacional se ha seleccionado de manera que contenga un alto contenido en tetrahidrocannabinol (THC), a expensas de otros cannabinoides. En el Índice Merck (1.996) otros cannabinoides que se sabe que se encuentran en el cannabis tales como cannabidiol y cannabinol se consideraron como sustancias inactivas. Aunque el cannabidiol se consideraba antiguamente como un constituyente inactivo hay pruebas emergentes de que presenta actividad farmacológica, que es diferente de la de THC en diversos puntos de vista. Los efectos terapéuticos del cannabis no se pueden explicar satisfactoriamente sólo en términos de un constituyente "activo" o de los otros constituyentes "activos".

45 Se ha demostrado que el tetrahidrocannabinol (THC) solo produce un grado inferior de alivio del dolor que la misma cantidad de THC proporcionada como extracto de cannabis. La base farmacológica subyacente a este fenómeno se ha investigado. En algunos casos, THC y cannabidiol (CBD) presentan propiedades farmacológicas de efecto opuesto en los mismos ensayos preclínicos y el mismo efecto en otros. Por ejemplo, en algunos estudios clínicos y a partir de informes anecdóticos hay una percepción de que CBD modifica los efectos psicoactivos de THC. Este espectro de actividad de los dos cannabinoides puede ayudar a explicar algunos de los beneficios terapéuticos del cannabis cultivado en diferentes regiones del mundo. También señala efectos útiles que surgen de combinaciones de THC y CBD. Estos han sido investigados por el solicitante. La Tabla 1 a continuación muestra la diferencia en propiedades farmacológicas de los dos cannabinoides.

Tabla 1

Efecto	THC	THCV	CBD	CBDV	Referencia
CB <sub>1</sub> (Receptores del cerebro)	++		±		Pertwee <i>et al</i> , 1.998
CB <sub>2</sub> (Receptores periféricos)	+		-		
<b>Efectos SNC</b>					
Anticonvulsinante	--		++		Carlini <i>et al</i> , 1.973
Antimetrazol	-		-		Datos GW
Anti-electrochoque	-		++		Datos GW
Relajante Muscular	--		++		Petro, 1.980
Antinociceptivo	++		+		Datos GW
Catalepsia	++		++		Datos GW
Psicoactivo	++		-		Datos GW
Antipsicótico	-		++		Zuardi <i>et al</i> , 1.991
Antioxidante neuroprotector actividad*	+		++		Hampson A J <i>et al</i> , 1.998
Antiemético	+		+		
Sedación (actividad espontánea reducida)	++				Zuardi <i>et al</i> , 1991
Estimulación del apetito			++		
Supresión del apetito	-		++		
Anxiolítico					Datos GW
<b>Efectos Cardiovasculares</b>					
Bradycardia	-		+		Smiley <i>et al</i> , 1.976
Taquicardia	+		-		
Hipertensión §	+		-		
Hipotensión §	-		+		Adams <i>et al</i> , 1.977
Anti-inflamatorio	±		±		Brown, 1.998
<b>Actividad</b>					
Inmunomoduladora/anti-inflamatoria					
Prueba del Edema de la Mano - Abierta			++		Datos GW
Cox 1					Datos GW
Cox 2					Datos GW
Antagonismo TNFa	+	+	++	++	
Glaucoma	++		+		

\* El efecto es independiente del receptor CB1.

† THC es proconvulsinante

§ THC presenta un efecto bifásico sobre la presión sanguínea; en pacientes no tratados anteriormente puede producir hipotensión postural y también se ha informado que produce hipertensión con el uso prolongado. Informe Interno GW N° 002/000159.



A partir de estas características farmacológicas y a partir de experimentos directos realizados por el solicitante se ha demostrado, sorprendentemente, que las combinaciones de THC y CBD en proporciones variables son particularmente útiles en el tratamiento de ciertas condiciones terapéuticas. Se ha encontrado además clínicamente que la toxicidad de una mezcla de THC y CBD es menor que la de THC solo.

5 De acuerdo con esto, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas, que tienen todas las características esenciales descritas anteriormente, que comprenden los cannabinoides como los agentes activos y que presentan proporciones específicas de CBD a THC, que se han encontrado clínicamente útiles en el tratamiento o en la gestión de enfermedades o afecciones específicas.

10 En un aspecto más la invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que tienen todas las características esenciales definidas anteriormente y que presentan proporciones específicas de tetrahidrocannabinovarina (THCV) o cannabidivarina (CBDV). THCV y CBDV (análogos propílicos de THC y CBD, respectivamente) son cannabinoides conocidos que se expresan predominantemente en variedades de plantas de Cannabis particulares y se ha encontrado que THCV tiene propiedades ventajosas cualitativas comparado con THC y CBD respectivamente. Los individuos que toman THCV informan que la mejora del humor producida por THCV perturba menos que la producida por THC. También produce una persistencia menos grave.

15 La invención se refiere más aún a formulaciones farmacéuticas, que tienen todas las características esenciales como se definió anteriormente, que tienen proporciones específicas de THCV a THC. Tales formulaciones se han encontrado particularmente útiles en el campo de alivio del dolor y la estimulación del apetito.

20 Se ha observado en particular por los presentes solicitantes que las combinaciones de los cannabinoides específicos son más beneficiosas que uno cualquiera de los cannabinoides individuales solo. Realizaciones preferidas son las formulaciones en que la cantidad de CBD está en una cantidad mayor en peso que la cantidad de THC. Tales formulaciones se diseñan como formulaciones de "proporción inversa" y son nuevas e inusuales puesto que, en las diversas variedades de planta de Cannabis medicinal y recreativa disponibles en el mundo, CBD es el componente cannabinoide minoritario comparado con THC. En otras realizaciones, THC y CBD o THCV y CBDV están presentes en cantidades aproximadamente iguales o THC o THCV son el componente principal y puede ser hasta 95,5% de los cannabinoides totales presentes.

25 Proporciones de cannabinoides preferidas en particular y las condiciones médicas objetivo para las que son adecuadas se muestran en la Tabla 2 a continuación.

**Tabla 2:** Grupos Terapéuticos Objetivo para Diferentes Proporciones de Cannabinoides

Grupo producto	Proporción THC:CBD	Área Terapéutica Objetivo
THC alto	>95:5	Dolor de cáncer, migraña, estimulación apetito
Proporción igual 50:50		Esclerosis múltiple, lesión médula ósea, neuropatía periférica, otro dolor neurogénico.
Proporción CBD Inversa/Amplia	<25:75	Artritis reumatoide, Enfermedades del intestino inflamado.
CBD alto	<5:95	Trastornos psicóticos (esquizofrenia), Epilepsia y trastornos del movimiento Apoplejía, traumatismo craneal, Modificación de enfermedad en RA y otras afecciones inflamatorias Supresión del apetito

30 Las formulaciones que contienen proporciones definidas, específicas, de cannabinoides se pueden formular a partir de cannabinoides puros junto con portadores y excipientes farmacéuticos que son conocidos para los expertos en la materia. Los cannabinoides "puros" de grado farmacéutico se pueden adquirir de suministradores comerciales, por

ejemplo CBD y THC se pueden adquirir en Sigma-Aldrich Company Ltd, Fancy Road, Poole Dorset, BH12 4QH, o se pueden sintetizar de manera química. Alternativamente, los cannabinoides se pueden extraer de plantas de Cannabis usando técnicas conocidas para los expertos en la materia.

5 Otras proporciones preferidas de THC:CBD, THCV:CBBV y THC:TCHV y usos terapéuticos preferidos de tales formulaciones se indican en las reivindicaciones que se adjuntan. En particular, se desea que la invención incluya, pero no se limite a, las siguientes realizaciones:

10 (A) Una formulación farmacéutica líquida según el primer aspecto de la invención que comprende los cannabinoides tanto cannabidiol (CBD) como tetrahidrocannabinol (THC), en los que CBD está presente en una cantidad en peso que es mayor que la cantidad en peso de THC. In particular, la invención incluye formulaciones tales en las que la proporción en peso de CBD a THC es mayor que 2,5:1, o en la que la proporción en peso de CBD a THC está entre 99:1 y 2,5:1, preferiblemente entre aproximadamente 20:1 y aproximadamente 2,5:1, o en la que la proporción en peso de CBD a THC es aproximadamente 19:1, o en la que la proporción en peso de CBD a THC está en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 3:1. Realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, formulaciones que no contienen sustancialmente cannabinoides distintos de CBD y THC, formulaciones que no contienen sustancialmente otros cannabinoides encontrados en *Cannabis sp.*, formulaciones en las que el CBD y THC están en forma sustancialmente pura, formulaciones que comprenden además otro u otros cannabinoides más, en particular formulaciones en las que otro u otros cannabinoides más son tetrahidrocannabinovarina (THCV) y/o cannabidivarina (CBDV), formulaciones en las que el CBD y THC forman parte de lo menos un extracto de al menos una planta de Cannabis, comprendiendo al menos dicho extracto todos los cannabinoides que se encuentran en la naturaleza en dicha planta y las formulaciones que comprenden extractos de dos o más variedades diferentes de Cannabis en las que en la formulación final la cantidad de CBD es mayor que la cantidad de THC en peso.

25 (B) Una formulación farmacéutica líquida según el primer aspecto de la invención que comprende los dos cannabinoides cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC), en los que el THC está presente en una cantidad en peso que es mayor que la cantidad en peso de CBD.

Realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, formulaciones en las que la proporción predefinida en peso de CBD a THC está entre 1:99 y 1:1,5, formulaciones en las que la proporción predefinida en peso de CBD a THC es aproximadamente 1:39 y formulaciones en las que la proporción predefinida en peso de CBD a THC es aproximadamente 1:2.

30 (c) Una formulación líquida según el primer aspecto de la invención que comprende los dos cannabinoides tetrahidrocannabinovarina (THCV) y cannabidivarina (CBDV), en los que la CBDV está presente en una cantidad en peso que es mayor que la cantidad en peso de THCV.

35 Realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, formulaciones que comprenden además CBD y/o THC, formulaciones en las que la proporción en peso de CBDV a THCV es mayor que 1,5:1, formulaciones en las que la proporción en peso de CBDV a THCV está en el intervalo de aproximadamente 99:1 a aproximadamente 1,5:1, preferiblemente de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 2,5:1, formulaciones en las que la proporción en peso de CBDV a THCV es aproximadamente 9:1, formulaciones en las que la proporción de CBDV a THCV en peso es de aproximadamente 5:1 a 3:1, formulaciones que no contienen sustancialmente otros cannabinoides (distintos de CBDV y THCV) encontrados en *Cannabis sp.*, y formulaciones en las que la CBDV y la THCV forman parte de un extracto de una planta de Cannabis, comprendiendo el extracto todos los cannabinoides que se encuentran en la naturaleza en la planta.

40 (D) Una formulación farmacéutica líquida según el primer aspecto de la invención que comprende los dos cannabinoides tetrahidrocannabinovarina (THCV) y tetrahidrocannabinol (THC) en la que la proporción en peso de THCV a THC está entre 99:1 y 1,5:1.

45 Realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, formulaciones en las que la proporción en peso de THCV a THC es aproximadamente 17:3, formulaciones que también comprenden CBD y/o CBDV a una cantidad en peso que es menor que la cantidad en peso de THCV, formulaciones en las que la THCV y la THC forman parte de un extracto de una planta de Cannabis, comprendiendo el extracto todos los cannabinoides que se encuentran naturalmente en la planta.

50 En realizaciones preferidas de la invención las formulaciones comprenden extractos de una o más variedades de plantas de Cannabis completas, en particular Cannabis sativa, Cannabis indica o plantas que son el resultado de cruces genéticos, autocruces o híbridos de los mismos. El contenido preciso en cannabioide de cualquier variedad de cannabis particular se puede determinar cualitativa y cuantitativamente usando métodos conocidos por los expertos en la materia, tal como TLC o HPLC. Así, se puede elegir una variedad de Cannabis a partir de la cual se prepara un extracto que producirá la proporción deseada de CBD a THC o CBDV a THCV o THCV a THC. Alternativamente, extractos de dos o más variedades diferentes pueden ser combinados o mezclados para producir un material con la proporción de cannabinoides preferida para formulación en una formulación farmacéutica.

55 La preparación de proporciones convenientes de medicinas que contienen THC y CBD se hace posible por el cultivo

de quimiovars específicos de cannabis. Estos quimiovars (plantas distinguidas por los cannabinoides producidos, más bien que las características morfológicas de la planta) pueden ser cultivados por una variedad de técnicas de cultivo de plantas que serán familiares para un experto en la materia. La propagación de las plantas por cortes para material de producción asegura que se fija el genotipo y que cada cosecha de plantas contiene los cannabinoides en sustancialmente la misma proporción.

Además, se ha encontrado que mediante un procedimiento de selección hortícola, también se pueden conseguir otros quimiovars que expresan su contenido en cannabinoides como predominantemente tetrahidrocannabinovarina (THCV) o cannabidivarina (CBDV).

Hortícolamente, es conveniente cultivar quimiovars que produzcan THC, THCV, CBD y CBDV como el cannabinoide predominante para esquejes. Esto asegura que el genotipo en cada cosecha sea idéntico y la formulación cualitativa (la proporción de cada cannabinoide en la biomasa) sea la misma. A partir de estos quimiovars, los extractos se pueden preparar por el método similar de extracción. Métodos convenientes de preparación de extractos primarios incluyen: maceración, percolación, extracción con disolventes tales como alcoholes C1 a C5 (etanol), Norflurano (HFA134a), HFA227 y dióxido de carbono líquido a presión. El extracto primario se puede purificar además por ejemplo por extracción supercrítica o subcrítica, vaporización y cromatografía. Cuando se usan disolventes tal como los indicados anteriormente, el extracto resultante contiene material soluble en lípidos no específico o "fibra". Esta se puede eliminar por una variedad de procedimientos incluyendo enfriamiento a -20°C seguido por filtración para eliminar fibra cerosa, extracción con dióxido de carbono líquido y por destilación. Los métodos preferidos de cultivo de plantas y preparación del extracto se muestran en los Ejemplos. El extracto resultante es adecuado para incorporación en preparaciones farmacéuticas.

Hay una serie de afecciones terapéuticas que se pueden tratar eficazmente mediante cannabis, incluyendo, por ejemplo, dolor del cáncer, migraña, estimulación del apetito, esclerosis múltiple, lesión de médula ósea, neuropatía periférica, otro dolor neurogénico, artritis reumatoide, enfermedades del intestino inflamado, trastornos psicóticos (esquizofrenia), epilepsia y trastornos del movimiento, apoplejía, traumatismo craneal, supresión del apetito. La proporción de cannabinoides diferentes en una determinada formulación determina las afecciones terapéuticas específicas que se tratan mejor (como se resume en la Tabla 2 y se indica en las reivindicaciones que se adjuntan).

En particular, se desea que la invención incluya, pero no se limite a, las siguientes realizaciones:

(A) Una formulación farmacéutica según el primer aspecto de la invención que comprende los dos cannabinoides cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC) o los cannabinoides tetrahidrocannabinovarina (THCV) y cannabidivarina (CBDV), en una proporción predefinida en peso, para uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria o cualquier enfermedad o afección durante el transcurso de la cual el estrés oxidativo desempeña una parte.

(B) Una formulación farmacéutica según el primer aspecto de la invención que comprende los dos cannabinoides cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC) y que está exenta sustancialmente de cannabinoides distintos de CBD y THC o que comprende los cannabinoides tetrahidrocannabinovarina (THCV) y cannabidivarina (CBDV), en la que la proporción de CBDV a THCV en peso es de aproximadamente 5:1 a 3:1, para uso en el tratamiento de artritis reumatoide o enfermedad del intestino inflamado o enfermedad de Crohn.

(C) Una formulación farmacéutica según el primer aspecto de la invención que comprende los dos cannabinoides cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC), en la que la proporción en peso de CBD a THC está en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 3:1 o que comprende los cannabinoides tetrahidrocannabinovarina (THCV) y cannabidivarina (CBDV), en la que la proporción de CBDV a THCV en peso es aproximadamente 9:1, para uso en el tratamiento de trastornos psicóticos, epilepsia, trastornos del movimiento, apoplejía, traumatismo craneal o enfermedades que requieren supresión del apetito.

(D) Una formulación farmacéutica según el primer aspecto de la invención que comprende cantidades aproximadamente iguales de CBD y THC o THCV y CBDV para el tratamiento de esclerosis múltiple, lesión de médula ósea, neuropatía periférica u otro dolor neurogénico.

(E) Una formulación farmacéutica según el primer aspecto de la invención que comprende una proporción en peso de THC a CBD o THCV a CBDV de aproximadamente 39:1 a aproximadamente 99:1 para uso en el tratamiento de dolor del cáncer o migraña o para estimulación del apetito. Realizaciones particulares incluyen tal uso en el que en la formulación la proporción en peso de THC a CBD o THCV a CBDV es aproximadamente 39:1, uso en el que en la formulación el THC y CBD y/o THCV y CBDV forman parte de un extracto de una planta de Cannabis, comprendiendo el extracto todos los cannabinoides que se encuentran en la naturaleza en la planta.

Preferiblemente, el medicamento se envasa en un envase coloreado para omitir la luz UV y la luz de la región azul del espectro, preferiblemente a longitudes de onda en el intervalo de 200-500 nm. En una realización preferida, el envase es de color ámbar.

Preferiblemente, el medicamento se envasa en una atmósfera inerte. En una realización preferida la formulación, o

al menos el componente del medicamento lipófilo de la misma, se envasa en nitrógeno.

5 Las formulaciones según la invención que comprenden uno o más cannabinoides se envasan preferiblemente en viales de vidrio. Los viales se llenan preferiblemente con una ligera sobrepresión en una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno para evitar/retardar la descomposición oxidativa de los cannabinoides y están contenidos de una forma tal que se evita la entrada de luz, evitando de ese modo la degradación fotoquímica de los cannabinoides. Esto se consigue lo más eficazmente usando un vial ámbar, ya que el solicitante ha determinado que es la luz UV y la luz en el espectro azul, típicamente en el intervalo de longitudes de onda 200-500 nm, que es responsable de la fotodegradación. Como los cannabinoides son sensibles a la descomposición oxidativa y la degradación fotoquímica, las ventajas de envasado en una atmósfera inerte y/o en un envase coloreado para omitir la luz UV y la luz de la región azul del espectro, preferiblemente a longitudes de onda en el intervalo de 200-500 mm (por ejemplo, envases ámbar), son igualmente aplicables al envasado de medicamentos lipófilos que comprenden uno o más cannabinoides que no se hayan formulado aún en formulaciones según la invención (por ejemplo, sustancias farmacéuticas botánicas que contienen cannabinoides, como se ilustra en los Ejemplos que se adjuntan).

10 La invención se describirá además, como ejemplo sólo, con referencia a los siguientes datos experimentales y formulaciones ejemplares, junto con las Figuras que se adjuntan, en que:

15 La Figura 1a y 1b ilustran concentraciones media en plasma de cannabinoides CBD, THC y 11-hidroxi THC siguiendo administración de extractos de cannabis de alto contenido en CBD (Fig. 1a) y de alto contenido en THC (Fig.1b) a individuos humanos.

20 La Figura 2 ilustra concentraciones medias en plasma de cannabinoides CBD, THC y 11-hidroxi THC siguiendo administración de un extracto de cannabis que contiene una proporción 1:1 de THC:CBD a un individuo humano.

La Figura 3 ilustra un área transversal de penacho de aerosol frente a % de propilenglicol en formulaciones de pulverización líquida de propilenglicol/etanol.

La Figura 4 ilustra la viscosidad como una función de contenido en propilenglicol en formulaciones de pulverización líquida de propilenglicol/etanol.

25 La Figura 5 ilustra un área transversal de penacho de aerosol frente a la viscosidad para formulaciones de pulverización líquida de propilenglicol/etanol.

Las Figuras 6 y 6a muestran resultados de análisis de HPLC de muestras extraídas de disoluciones expuestas a la luz, almacenadas, de THC, antes y después de tratamiento con carbón vegetal.

30 Las Figuras 7 y 7a muestran resultados de análisis de HPLC de muestras extraídas de disoluciones expuestas a la luz, almacenadas, de CBD, antes y después de tratamiento con carbón vegetal.

Desarrollo de formulaciones de atomizador

Inicialmente, el solicitante observó la absorción de cannabinoides en los pacientes por aplicación de gotas de manera sublingual (BDS disuelta en una mezcla de glicerol/propilenglicol y etanol) 5 mg/ml de THC, 5 mg/ml de CBD y 5 mg/ml de THC/CBD más 5 mg/ml.

35 Los resultados se indican en la tabla 3 a continuación:

Tabla 3

Absorción inicial 20 min
T máx aprox. 2 horas
C máx 6 ng/ml de THC, 2 ng/ml de CBD
ABC 0-12 aprox 16 ng.h/ml de THC, 8 ng.h/ml de CBD siguiendo una dosis de aprox 20 mg de cada cannabinoide
Los niveles en plasma después de 6 horas fueron aproximadamente 1 ng/ml de THC y 0,5 ng/ml de CBD

La proporción de 11-hidroxi-tetrahidrocannabinol a THC (ABC 0-12) fue aproximadamente 1,9 indicando que puede haber tenido lugar una cantidad significativa de ingestión oral.

40 En el movimiento para una pulverización sublingual por acción de una bomba (a continuación de problemas solubilizando cannabinoides con sistemas propelentes hidrofluorocarbonados) el solicitante obtuvo los resultados indicados en la tabla 4. El sistema disolvente comprendió etanol a propilenglicol 50:50 (proporción v/v) con 25 mg/ml de THC; 50 mg/ml de CBD y 25 mg/ml de THC/CBD más 50 mg/ml respectivamente.

Tabla 4

Absorción inicial 60 min
T máx aprox. 3 horas
C máx 6 ng/ml de THC, 8 ng/ml de CBD
ABC 0-12 aprox 16 ng.h/ml de THC, 22 ng.h/ml de CBD siguiendo a una dosis de aprox 21 mg del AND 35 mg de CBD
Los niveles en plasma después de 6 horas fueron aproximadamente 1 ng/ml de THC y 1 ng/ml de CBD

La proporción de 11-hidroxitetrahidrocannabinol a THC (ABC 0-12) fue aproximadamente 1,6. El perfil para cada cannabinoide fue similar con independencia de la formulación (THC, CBD, THC más CBD).

5 Después de considerar las diferentes dosis, al tiempo que la extensión de la absorción era comparable a las gotas, la velocidad de absorción fue menor y la proporción metabolizada reducida.

A pesar de la menor velocidad de absorción el mecanismo del atomizador y el sistema de portador etanol/propilenglicol proporcionaron la oportunidad de administrar suficientes cannabinoides, en una forma farmacéutica flexible con precisión y ventajosamente con metabolismo reducido.

10 Los datos obtenidos se ilustran en las Figs. 1a, 1b y 2, que muestran las concentraciones medias en plasma para las formulaciones identificadas con referencia a la tabla 3 y 4.

15 Ese suministro eficaz de los cannabinoides se puede conseguir en un vehículo que consiste en etanol y propilenglicol se ilustra por los niveles en plasma mostrados en las Figs. 1a, 1b y 2. Estas muestran, respectivamente, formulaciones que contienen las formulaciones de alto contenido en THC y alto contenido en CBD en las Fig. 1a y 1b. Similarmente, la eficacia de una formulación de proporción definida THC:CBD 1:1 se ilustra en la Fig.2.

De una manera significativa, se encontró que el sistema de etanol/propilenglicol no sólo funcionaba con un atomizador dentro de límites bastante estrechos.

Los hallazgos que dan lugar al desarrollo de formulaciones de atomizador, como se ejemplifica en las formulaciones 1-4 a continuación, se indican a continuación:

20 Ejemplo 1-Significación de tamaño de partícula

El solicitante observó que los aerosoles propelentes que se estaban desarrollando experimentaban "rebote" y esto parecía ser una función de la velocidad de suministro y el tamaño de partícula.

25 Determinaron que, al contrario de los sistemas presurizados, un atomizador podía suministrar un penacho de aerosol en que el tamaño de partícula se podía controlar para generar un tamaño de partícula de entre 20 y 40 micrómetros (maximizando así la cantidad de material que alcanza la mucosa sublingual/bucal y así la cantidad de cannabinoides que se puede absorber). Para producir partículas del tamaño apropiado se requirió que se controlara cuidadosamente la viscosidad de la formulación. Si la formulación era demasiado viscosa se impedía la formación de gotitas, se formaba un chorro y se bloqueaba la válvula; si la formulación no era suficientemente viscosa se producía excesiva nebulización, se formaba un penacho de amplia área transversal y la pulverización ya no se dirigía exclusivamente a la mucosa sublingual/bucal. Esto podía dar como resultado el estancamiento de la formulación y que se trague algo de la formulación. En ambos casos el resultado no es satisfactorio.

De hecho, resultó que para el disolvente de elección preferida, etanol, y el codisolvente de elección preferida, propilenglicol, el intervalo de trabajo era bastante estrecho como se demuestra a continuación:

35 Se estudió la viscosidad de diferentes combinaciones de etanol/propilenglicol y se comparó su realización de pulverización con una válvula vp7/100 (Valois). Los resultados se tabulan en la tabla 5 a continuación:

Tabla 5

Propilenglicol/etanol	Viscosidad relativa (tiempo de funcionamiento en s)	Realización de pulverización
100/0	442	Chorro formado
80/20	160	Chorro formado

Propilenglicol/etanol	Viscosidad relativa (tiempo de funcionamiento en s)	Realización de pulverización
60/40	80	Algo de chorro
50/50	62	Buen penacho de aerosol
40/60	44	Buen penacho de aerosol
20/80	26	Buen penacho de aerosol
0/100	16	Buen penacho de aerosol

Parece a partir de estos datos que la adición de propilenglicol a mayor que 60/40 no sería aceptable. Estos resultados, cuando se leen junto con la patente de EE.UU. 3.560.625, podían haber sugerido que no sería buena la mencionada combinación disolvente/co-disolvente. Sin embargo, el solicitante encontró que los pacientes podían tolerar niveles de etanol de este orden cuando estaban presentes en las formulaciones proporcionadas.

- 5 Se cuantificó el efecto de la viscosidad sobre el penacho de aerosol pulverizando las diversas formulaciones a una distancia estándar de 0,5 cm sobre el papel de la descripción. La distancia representa la distancia típica entre la boquilla de la unidad atomizadora y la cavidad sublingual en uso normal. Se fotocopió el papel y la imagen del penacho se eliminó y se pesó para proporcionar un área transversal relativa. El valor relativo se convirtió después en un área transversal real dividiendo este valor por el peso por cm<sup>2</sup> del papel de fotocopiadora (determinada pesando un área conocida de papel). Los resultados se proporcionan en la tabla 6 a continuación:
- 10

Tabla 6

Propilenglicol/etanol	Área de sección transversal de penacho de pulverización
100/0	3,0 cm <sup>2</sup>
80/20	14,2 cm <sup>1</sup>
60/40	17,9 cm <sup>2</sup>
50/50	20,7 cm <sup>2</sup>
40/60	29,4 cm <sup>2</sup>
20/80	54,4 cm <sup>2</sup>
0/100	93,8 cm <sup>2</sup>

Este dato se ilustra en la Fig 3.

Se proporcionan adicionalmente representaciones gráficas de viscosidad de mezclas de contenido en etanol y propilenglicol, Fig. 4 y sección transversal del penacho como una función de la viscosidad, Fig. 5.

- 15 Las figuras enfatizan los cambios drásticos e indeseables en las propiedades que tienen lugar fuera del estrecho intervalo de etanol/propilenglicol p/p de 60/40 y 40/60 y más en particular aún 55/45 a 45/55, lo más preferiblemente aproximadamente 50/50.

También son significativos otros factores para asegurar que se usa la combinación en un estrecho intervalo. Aumentar los niveles de etanol más allá de 60% en vol., ocasiona irritación y a niveles de propilenglicol que se acercan al 60% y tan bajos como 55% en el caso de BDS, no empiezan a precipitar derivados no polares presentes en la BDS durante un almacenamiento ambiente prolongado.

20

Otros co-disolventes que se podían usar se esperaba que tuvieran limitaciones similares. Cuanto más viscoso el co-disolvente mayor el problema de producir una pulverización que forme penacho y cuanto más polar mayor el riesgo de que la precipitación empeore.

- 25 Sin embargo, debido a que la combinación de etanol/propilenglicol es capaz de disolver hasta 50 mg/ml (es decir, niveles terapéuticamente deseables de cannabinoides), no es irritante, es farmacéuticamente aceptable y el propilenglicol también actúa como un exaltador de la penetración que maximiza la biodisponibilidad de los cannabinoides es particularmente ventajosa.

El tamaño medio de partícula de las composiciones preferidas se ha demostrado que es 33 µm cuando se ensaya usando un Marsteriser de Malvern. Las gotitas, que son considerablemente mayores que 5 µm, minimizan por lo

30

tanto el riesgo de inhalación de aerosol.

Ejemplo 2 - Efecto del agua cuando los cannabinoides están presentes en una BDS.

La presencia de más de 5% de agua en la formulación se demostró que causaba precipitación de la BDS como se ilustra por la investigación descrita en la Tabla 7 a continuación:

- 5 Tabla 7- Se hizo adición secuencial de agua a 5 ml de THC de 25 mg/ml y 5 ml de CBD de 25 mg/ml en una formulación de etanol/propilenglicol (50/50).

Vol de agua añadido ml	Vol final ml	Relación de disolvente final aprox. % vol Agua/propilenglicol/ etanol	observación
0	5	0/50/50	Disolución
0,05	5,05	1/49,5/49,5	Formas ppt pero se redisuelve con mezcla
0,21	5,26	5/47,5/47,5	Formas ppt. La disolución permanece turbia después de mezcla

Por supuesto se prefiere debido a esta observación el uso de etanol anhidro.

Las formulaciones de ejemplo (no limitantes) según la invención son como sigue:

COMPOSICIÓN 1 (General)

COMPONENTE	CANTIDAD POR UNIDAD (1 ml)	FUNCIÓN
Principio activo THC (BDS) CBD (BDS)	25-50 mg/ml 25-50 mg/ml	Principio activo
Excipiente Propilenglicol Esencia de menta piperita Etanol (anhidro)	0,5 ml/ml 0,0005 ml/ml hasta 1 ml	Co-disolvente Aroma Disolvente

- 10 COMPOSICIÓN 2 (THC Alto)

COMPONENTE	CANTIDAD POR UNIDAD (1 ml)	FUNCIÓN
Principio activo THC (BDS)	25 mg/ml	Principio activo
Excipiente Propilenglicol Esencia de menta piperita Etanol (anhidro)	0,5 ml/ml 0,005 ml/ml hasta 1 ml	Co-disolvente Aroma Disolvente

COMPOSICIÓN 3 (CBD Alto)

COMPONENTE	CANTIDAD POR UNIDAD (1 ml)	FUNCIÓN
Principio activo CBD (BDS)	25 mg/ml	Principio activo
Excipiente Propilenglicol	0,5 ml/ml	Co-disolvente
Esencia de menta piperita	0,0005 ml/ml	Aroma
Etanol (anhidro)	hasta 1 ml	Disolvente

COMPOSICIÓN 4 (THC/CBD sustancialmente 1:1)

COMPONENTE	CANTIDAD POR UNIDAD (1 ml)	FUNCIÓN
Principio activo THC (BDS)	25 mg/ml	Principio activo
CBD (BDS)	25 mg/ml	Principio activo
Excipiente Propilenglicol	0,5 ml/ml	Co-disolvente
Esencia de menta piperita	0,0005 ml/ml	Aroma
Etanol (anhidro)	hasta 1 ml	Disolvente

Ejemplo 3

5 El siguiente ejemplo ilustra la aplicación de formulaciones para pulverizar, líquidas, en la mucosa bucal y las concentraciones sanguíneas producidas por absorción bucal en comparación con administración sublingual.

10 Las siguientes formulaciones líquidas adecuadas para administración bucal contienen agentes autoemulsionantes y por lo tanto no se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Sin embargo, los principios generales ilustrados por el uso de estas composiciones se ejercen igualmente en las formulaciones de suministro según la invención. Las disoluciones se produjeron disolviendo (a una temperatura que no excede de 50°C) los siguientes ingredientes (los detalles cuantitativos se expresan como partes en peso):-

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>
Monoestearato de glicerilo (autoemulsionante)	2	-	2	-	2
Monooleato de glicerilo (autoemulsionante)	-	2	-	2	-
Cremophor RH40	20	30	30	20	30
CBME-G1 para dar THC	5	10	-	-	-
CBME-G5 para dar CBD	-	-	5	10	-
CBME-G1 y G5 para dar THC y CBD	-	-	-	-	10 cada uno
α-Tocoferol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Palmitato de ascorbilo	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Etanol BP para producir	100	100	100	100	100

Extracto Medicinal Basado en Cannabis (CBME, por sus siglas en inglés) es un extracto de cannabis que se puede preparar, por ejemplo, por percolación con dióxido de carbono líquido, con la eliminación de fibra por enfriamiento de



una disolución etanólica concentrada a una temperatura de -20°C y eliminando constituyentes de la planta inertes precipitados por filtración o centrifugación.

5 El producto formado por mezcla de estos ingredientes se dispensa en cantidades de 6 ml en un vial de vidrio y se encierra en un atomizador. Cuando se usa, se descarga la dosis a través de un botón de separación o diseño convencional. Los dispositivos patentados que son adecuados para este fin son Tipo VP7 producido por Valois, pero hay disponibles diseños similares de otros fabricantes. El vial puede estar encerrado en un envase secundario para permitir que la pulverización se dirija a un área particular de la mucosa bucal. Alternativamente, se puede usar un botón patentado con una extensión para dirigir la pulverización a un área preferida de la mucosa bucal.

10 Cada 1 ml de producto contiene 50-100 mg de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) y/o cannabidiol (CBD). Cada accionamiento de de la bomba suministra una pulverización que se puede dirigir a la mucosa bucal. En las formulaciones anteriores se usan los CBME de resistencia a los cannabinoides conocida. CBME-G1 es un extracto de una cepa de cannabis que produce THC alto y CBME-G5 es de una variedad que produce CBD alto. Será evidente para un experto en la materia que los cannabinoides purificados y los extractos que contienen los cannabinoides se pueden hacer formular como se describió anteriormente por ajuste cuantitativo.

15 Aunque las disoluciones de CBME en etanol sólo se pueden usar como pulverización, la cantidad de cannabinoide que se puede suministrar está limitada por la naturaleza agresiva de etanol puro en alta concentración como disolvente. Esto limita la cantidad que se puede aplicar a la mucosa sin producir malestar al paciente. Cuando un grupo de pacientes recibía THC o CBD en una disolución del tipo descrito anteriormente, dirigir la pulverización o sublingualmente o contra la mucosa bucal, los pacientes indicaron uniformemente una sensación picante con la aplicación sublingual pero leve o sin malestar cuando la misma disolución se pulverizaba sobre la mucosa bucal. Pulverizar pequeñas cantidades de este tipo de formulación sobre la mucosa bucal no estimula apreciablemente el reflejo de deglución. Esto proporciona mayor tiempo de permanencia para la formulación que está en contacto con la superficie bucal.

20 Se administraron formulaciones a un grupo de 13 individuos humanos de manera que recibieron 4 mg de THC, 4 mg de CBD o placebo (vehículo sólo) mediante un comprimido sublingual, atomizador sublingual o ruta bucal.

25 Se determinó la absorción [área bajo la curva de absorción (ABC)] de cannabinoide y metabolito principal en muestras de sangre tomadas después de la administración. La siguiente Tabla 8 proporciona estos valores medios normalizados.

Tabla 8

Analito en Plasma	Ruta de Administración		
	PAS sublingual	Comprimido sublingual	Orofaringea
	ABC	ABC	ABC
THC	2.158,1	1.648,4	1.575
11-OH THC	3.097,6	3.560,5	2.601,1
CBD	912	886,1	858

30 Estos resultados muestran que las cantidades totales de cannabinoide absorbidas por rutas sublingual y bucal (orofaríngeas) son similares pero que hay una reducción sustancial (aproximadamente 25%) en la cantidad de 11-hidroxi (11-OH) metabolito detectado después de administración orofaríngea (bucal). Este hallazgo no es inconsistente con metabolismo de deglución reducido (y posterior metabolismo hepático reducido) de la formulación bucal.

35 Se sabe que el 11-hidroxi-metabolito de THC (11-OH THC) es posiblemente más psicoactivo que el compuesto precursor. Es deseable por lo tanto minimizar la cantidad de este metabolito durante la administración y esto es probable que se consiga usando una formulación y un método de aplicación que reduzca la cantidad de una dosis bucal o sublingual que se traga. El atomizador parece ofrecer un medio simple de reducir la cantidad de material que se traga y se metaboliza por absorción de la región intestinal por debajo del nivel de la orofaringe.

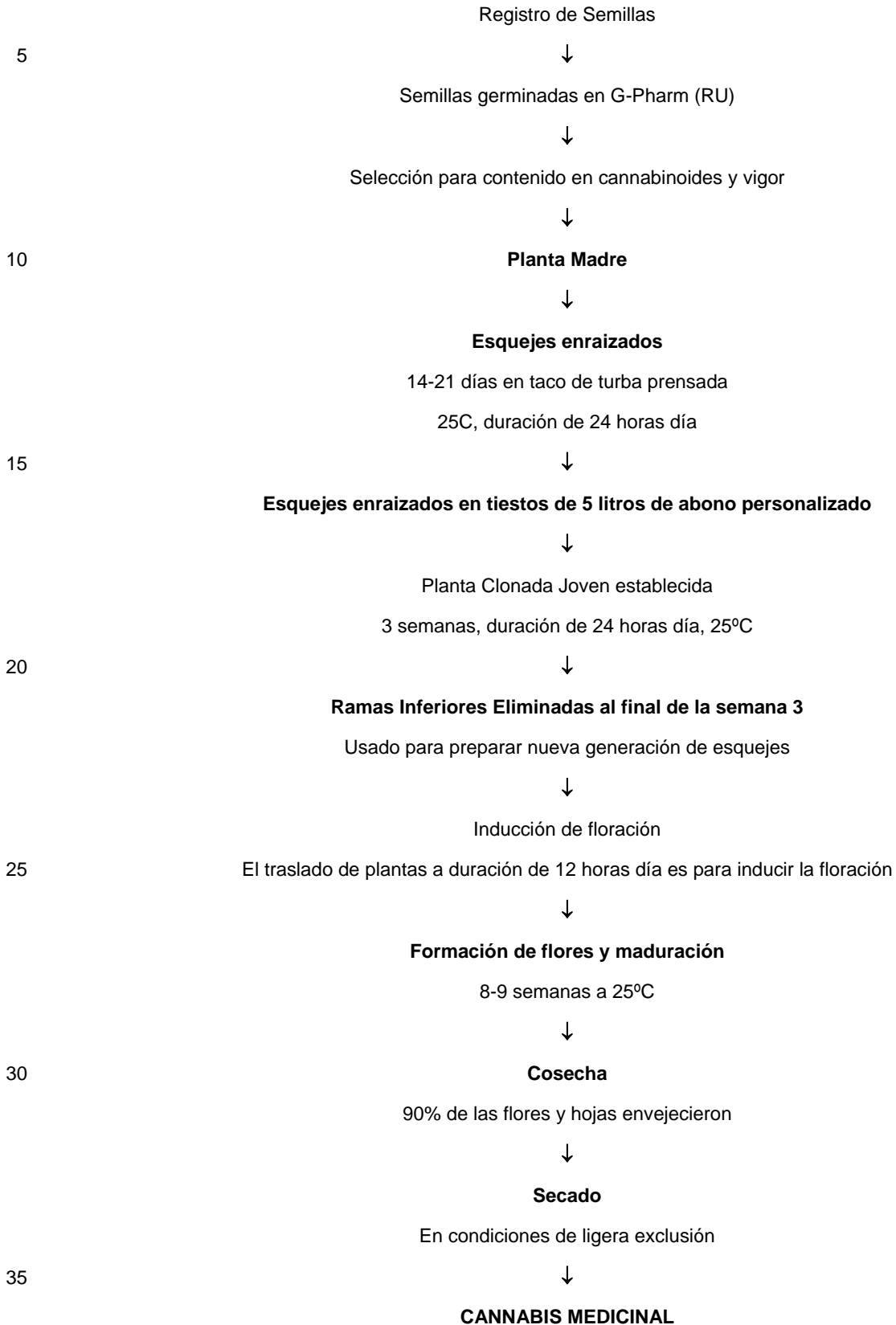
40 Ejemplo 4 - Cultivo de Cannabis Medicinal

Las plantas se cultivan como clones a partir de semillas germinadas, bajo vidrio a una temperatura de 25°C ± 1,5°C durante 3 semanas en 24 horas de luz del día; esto mantiene las plantas en un estado vegetativo. La floración se induce por exposición a una duración de 12 horas al día durante 8-9 semanas.

No se usan pesticidas, herbicidas, insecticidas o fumigantes artificiales. Las plantas se cultivan de manera orgánica,

con control biológico de plagas de insectos.

Las etapas esenciales en la producción de registro de semillas para Cannabis Medicinal seco se resumen como sigue:



Ejemplo 5 - Determinación de Contenido en Cannabinoide en Plantas y Extractos

Identidad mediante TLC

a) Materiales y métodos

5 Dispositivo de Aplicación del Equipo capaz de suministrar un volumen controlado con precisión de disolución, es decir pipeta capilar de 1 µl o jeringa de microlitro.

Tanque de desarrollo de TLC con tapa

Ventilador de aire caliente

Placas de TLC de gel de sílice G (SIL N-HR/UV254), capa de 200 µm con indicador fluorescente sobre soporte de poliéster.

10 Tanque de inmersión para visualización de reactivo.

Fase móvil 80% de éter de petróleo 60:80/ 20% Dietil éter.

Reactivo de visualización Azul Rápido B acuoso al 0,1% p/v (100 mg en 100 ml de agua desionizada). Un método opcional es para barrido a 254 y 365 nm de UV.

b) Preparación de la muestra

i) Hierba materia prima

Aproximadamente se secaron 200 mg de cannabis seco, finamente molido, en un matraz volumétrico de 10 ml. Llevar al volumen usando disolvente de extracción de metanol:cloroformo (9:1).

15 Extracto por ultrasonidos durante 15 minutos. Se decanta el sobrenadante y se usa directamente para cromatografía.

ii) Extracto farmacéutico de hierba

20 Aproximadamente se secaron 50 mg de extracto en un matraz volumétrico de 25 ml. Se lleva al volumen usando disolvente metanol. Se agita vigorosamente para disolver y después se usa directamente para cromatografía.

c) Patrones

0,1 mg/ml de delta-9-THC en metanol.

0,1 mg/ml de CBD en metanol.

25 Se almacenaron las disoluciones patrón congeladas a -20°C entre usos y se usan durante hasta 12 meses después de la preparación inicial.

d) Disoluciones de ensayo y método

Se aplican a puntos separados por un mínimo de 10 mm.

i) cualesquiera 5 µl de extracto vegetal o 1 µl de disolución de extracto vegetal como sea apropiado,

ii) 10 µl de delta-9-THC de 0,1 mg/ml en disolución patrón de metanol,

30 iii) 10 µl de CBD de 0,1 mg/ml en disolución patrón de metanol.

Se eluye la placa TLC por una distancia de 8 cm, después se retira la placa. Se deja evaporar el disolvente de la placa y después se repite la elución durante un segundo tiempo (doble desarrollo).

35 Se sumerge la placa brevemente en el reactivo Azul Rápido B hasta que el color rojo/naranja característico de los cannabinoides empieza a desarrollar. Se retira la placa y se deja secar en condiciones ambientales en la oscuridad.

Se hace un registro permanente del resultado o por reproducción de la imagen mediante escáner digital (opción preferida) o por observación de las posiciones de las manchas y los colores en un papel de calco.

## ES 2 377 819 T3

### Ensayo THC, THCA, CBD, CBDA y CBN por HPLC

#### a) Materiales y métodos

Equipo:	HP.1100 HPLC con detector de haz de diodos y automuestreador. Se monta el equipo y se hace funcionar de acuerdo con procedimientos de operación estándar internos (SOPlab037)
Columna HPLC	Discovery C8 5 µm, 15 x 0,46 cm más precolumna Kingsorb ODS2 de 5 µm 3 x 0,46 cm.
Fase Móvil	Acetonitrilo:metanol: ácido acético acuoso al 0,25% (16:7:6 en volumen)
Temperatura de Funcionamiento de la Columna	25°C
Caudal	1,0 ml/min
Volumen de Inyección	10 µl
Tiempo de funcionamiento	25 min
Detección	Cannabinoides neutros y ácidos 220 nm (ancho de banda 16 nm) Longitud de onda de referencia 400 nm /ancho de banda 16 nm Rendija 4 nm Cannabinoides ácidos se controlan de manera rutinaria a 310 nm (ancho de banda 16 nm) para fines de confirmación e identificación cualitativos sólo.
Toma de datos	HP Chemstation con Versión A7.01 de software

#### b) Preparación de la muestra

Aproximadamente se disolvieron 40 mg de Extracto Medicinal Basado en Cannabis en 25 ml de metanol y se diluyó esta disolución a 1 a 10 en metanol.

- 5 Se usó esta disolución para cromatografía. Se muestrearon 0,5 ml de la disolución cargada, contenida dentro de la unidad de Atomizador Sublingual, mediante pipeta de vidrio. Se diluyó la disolución en un matraz de 25 ml y se llevó hasta la marca con metanol. Se diluyeron 200 µl de esta disolución con 800 µl de metanol.

- 10 Se prepararon muestras de hierba o de resina tomando una muestra de 100 mg y tratando esto con 5 ó 10 ml de Metanol/Cloroformo (9/1 p/v). Se sometió a ultrasonidos la dispersión en un tubo sellado durante 10 minutos, se dejó enfriar y se centrifugó una alícuota y se diluyó de manera adecuada con metanol previamente a la cromatografía.

#### c) Patrones

Se usó estandarización externa por este método. Se hizo dilución de patrones stock de THC, CBD y CBN en metanol o etanol para dar patrones de trabajo finales de aproximadamente 0,1 mg/ml con precisión. Se almacenan los patrones de trabajo a -20°C y se usan durante hasta 12 meses después de la preparación inicial.

- 15 La inyección de cada patrón se realiza por triplicado previamente a la inyección de cualquier disolución de ensayo. A intervalos adecuados durante el tratamiento de disoluciones de ensayo, se hicieron inyecciones repetidas de patrones. En ausencia de patrones de CBDA y THCA fiables, se analizan estos compuestos usando respectivamente los factores de respuesta estándar de CBD y THC. El orden de elución se ha determinado como CBD, CBDA, CBN, THC y THCA. Se detectan otros cannabinoides usando este método y se pueden identificar y determinar como sea necesario.
- 20

#### d) Disoluciones de ensayo

Se prepararon disoluciones diluidas de ensayo en metanol y deberían contener analitos en el intervalo de trabajo lineal de 0,02-0,2 mg/ml.

#### e) Criterios de Aceptación Cromatográficos:

- 25 Se aplican los siguientes criterios de aceptación a los resultados de cada secuencia ya que se ha encontrado que resultan de la resolución adecuada de todos los analitos (incluyendo los dos analitos que eluyen más próximos CBD y CBDA)

i) Intervalos de tiempo de retención para cada analito:

CBD 5,4-5,9 minutos

CBN 7,9-8,7 minutos

THC 9,6-10,6 minutos

5 ii) Forma de pico (factor de simetría según el método BP)

CBD < 1,30

CBN < 1,25

THC < 1,35

10 iii) Se ha desarrollado una serie de modificaciones al método patrón para tratar las muestras que contienen picos de impurezas que eluyen tarde, por ejemplo, método CBD2A prolonga el tiempo de funcionamiento a 50 minutos. Todas las disoluciones se deberían clarificar por centrifugación antes de transferirse a viales de automuestreador sellados con cierre con septo y tapa enfrentados de teflón.

15 iv) La precolumna es crítica para la calidad de la cromatografía y se debería cambiar cuando la retropresión se eleva por encima de 7.100 kPa (71 bar) y/o los criterios de aceptación considerando tiempo de retención y resolución, caen fuera de sus límites especificados.

f) Tratamiento de Datos

Los cannabinoides se pueden subdividir en neutros y ácidos – la identificación cualitativa se puede realizar usando el modo de doble longitud de onda DAD. Los cannabinoides ácidos absorben fuertemente en la región de 220 nm – 310 nm. Los cannabinoides neutros sólo absorben fuertemente en la región de 220 nm.

20 De manera rutinaria, sólo se usan los datos registrados a 220 nm para análisis cuantitativo.

El DAD también se puede montar para realizar barridos espectrales de UV de cada pico, que se pueden almacenar después en una biblioteca espectral y usar para fines de identificación.

El tratamiento de datos para cuantificación utiliza software de tratamiento por lotes en la Hewlett Packard Chemstation.

25 a) Cromatogramas de la Muestra

Los cromatogramas HPLC de muestras para extractos Farmacéuticos de Hierba de THC y CBD se proporcionan en las Figuras que se adjuntan.

Ejemplo 6 - Preparación del Extracto Farmacéutico de Hierbas

30 Se proporciona un organigrama que muestra el procedimiento de fabricación de extracto a partir de quimiovars de alto contenido en THC y alto contenido en CBD a continuación:

Cannabis Medicinal (Alto contenido en THC o Alto contenido en CBD)



Corte para predominantemente 2 a 3 mm



35 Calentamiento a 100 a 150°C durante tiempo suficiente para descarboxilar

forma ácida decannabinoides para producir cannabinoides neutros



Extracción con un volumen especificado de dióxido de carbono líquido sobre 6 a 8 horas



40 Eliminación de CO<sub>2</sub> por despresurización para recuperar extracto bruto



“Winterización” – Disolución de extracto bruto en etanol Ph. Eur.

(continúa)

seguido por enfriamiento de la disolución

(-20°C/48 h) para precipitar ceras no deseadas

5



Eliminación de material ceroso no deseado por filtración en frío



Eliminación de etanol del líquido filtrado por

evaporación de película fina a presión reducida

10 El extracto resultante se refiere como un Extracto Medicinal Basado en Cannabis y también se clasifica como Sustancia Farmacéutica Botánica, según la Guía de Administración de Fármacos y Alimentos estadounidense para Productos Farmacéuticos Botánicos Industriales.

#### Ejemplo 7

15 Se cultivó cannabis de alto contenido en THC en vidrio a una temperatura media de 21 + 2°C, HR 50-60%. Se recogió hierba y se secó a temperatura normal ambiental a una HR de 40-45% en la oscuridad. Cuando estuvo seca, se separaron las hojas y la cabezuela del tallo y esta biomasa seca se refiere como “cannabis medicinal”.

20 El cannabis medicinal se redujo a un polvo grueso (partículas que pasan por una malla de 3 mm) y se envasaron en la cámara de un Extractor Fluido Supercrítico. La densidad de envasado fue 0,3 y el dióxido de carbono líquido a una presión de 60 MPa (600 bar) se hizo pasar por la masa a una temperatura de 35°C. Se realizó extracción supercrítica durante 4 horas y se recuperó el extracto por descompresión escalonadamente en un recipiente de recogida. El extracto resinoso oleoso verde parduzco resultante se purificó más. Cuando se disolvió en etanol BP (2 partes) y se sometió a una temperatura de -20°C durante 24 horas, se desechó un depósito (que consistía en material ceroso, soluble en grasa) de disolución y se retiró por filtración. Se retiró el disolvente a presión baja en un rotoevaporador. El extracto resultante es un extracto blando que contiene aproximadamente 60% de THC y aproximadamente 6% de otros cannabinoides de los cuales 1-2% es cannabidiol y el resto son cannabinoides minoritarios incluyendo cannabinoil. El rendimiento cuantitativo fue 9% p/p basado en peso de cannabis medicinal seco.

30 Un quimiovar de alto contenido en CBD se trató de manera similar y produjo un extracto que contenía aproximadamente 60% de CBD con hasta 4% de tetrahidrocannabinol, dentro de un total de otros cannabinoides de 6%. Se prepararon extractos usando quimiovars de THCV y CBDV usando el método general descrito anteriormente.

Un experto en la materia apreciará que se pueden usar otras combinaciones de temperatura y presión (por ejemplo, en el intervalo + 10°C a 35°C y 6-60 MPa (60-600 bar)) para preparar extractos en condiciones supercríticas y subcríticas.

#### 35 Ejemplo 8 - Los Efectos de la Luz sobre la Estabilidad de las Disoluciones Alcohólicas de THC, CBD o THCV.

El siguiente ejemplo incluye datos para soportar el envasado de formas farmacéuticas líquidas en vidrio ámbar, para proporcionar alguna protección a partir de los efectos degradativos de la luz sobre los cannabinoides.

También se da más crédito a la selección de la temperatura de almacenamiento más baja posible para las disoluciones que contienen ingredientes activos cannabinoides.

#### 40 Antecedentes y Visión General:

Se sabe que la luz es un iniciador de reacciones de degradación en muchas sustancias, incluyendo los cannabinoides. Este conocimiento se ha usado en la selección del envase para formulaciones líquidas, usándose ampliamente vidrio ámbar en presentaciones farmacéuticas como una barrera exclusiva de la luz.

45 Los experimentos se montaron para seguir los efectos de la luz blanca sobre la estabilidad de disoluciones metanólicas de THC, CBD o THCV. Después del conocimiento preliminar de que la luz de diferentes longitudes de onda puede tener diferentes efectos sobre la estabilidad de los compuestos (es decir, la tretinoína sólo es estable a la luz roja o en la oscuridad), se envolvieron las muestras en películas de acetato coloreadas o en láminas exclusivas de la luz. Un experimento concurrente usó CBME tratado con carbón vegetal para estudiar los efectos de la eliminación de pigmentos de plantas en el procedimiento de degradación.

## Materiales y Métodos:

5 Cannabinoides: se prepararon disoluciones de 1 mg/ml de CBME en metanol AR. Se hicieron pasar disoluciones metanólicas de CBME (100 mg/ml) por columnas de carbón vegetal (cartuchos de 7,5 cm Biotage Flash 12AC, b/n° 273012S) y después se diluyeron a 1 mg/ml. Se almacenaron las disoluciones en viales de vidrio sódico que se taparon a rosca fuertemente y se puso contrasello de estanqueidad con película elástica. Se envolvieron los tubos en películas de acetato coloreadas como sigue:

Rojo, Amarillo, Verde y Cian

10 También se llenaron con disoluciones viales en forma de U de vidrio ámbar; estos se sellaron con un septo y se puso contrasello de estanqueidad. Un tubo de cada serie de muestras se envolvió fuertemente en lámina de aluminio para excluir completamente la luz. Esto sirvió como un control en la "oscuridad" para controlar la contribución de la temperatura normal al comportamiento de degradación. Todos los tubos anteriores se pusieron en una caja equipada con tubos fluorescentes Osram blancos de 2 x 40 vatios. Las paredes de la caja estaban revestidas con lámina reflectante y se controló la temperatura interna a intervalos frecuentes.

15 Se almacenó un tubo más de cada serie a -20° para actuar como pseudo para la muestra de referencia; además, un tubo se expuso directamente a la luz sin protección. Se retiraron las muestras para análisis cromatográfico a intervalos de hasta 112 días después del comienzo del estudio. Se diseñó el estudio AS01201/AX282.

Se retiraron muestras de las disoluciones de ensayo y se diluyeron como fue apropiado para análisis HPLC y TLC. Se realizó HPLC según TM GE.004.V1 (SOPam058). Se realizó TLC sobre capas sobre gel de Sílice (MN SilG/UV) según TM GE.002.V1 (SOPam056).

20 Se utilizaron dos sistemas TLC más para separar productos de degradación:

a) SilG/UV, fase estacionaria, fase móvil de hexano/acetona 8/2 v/v

b) fase estacionaria de RPC18, acetonitrilo/metanol/ácido acético acuoso al 0,25% de 16/7/6 en volumen

La visualización de cannabinoides fue mediante sal de Azul Rápido B.

## Resultados y Discusión:

25 Análisis cuantitativo HPLC:

Los resultados del análisis HPLC de muestras extraídas de las disoluciones expuestas a la luz, almacenadas, se representan gráficamente y se presentan como Figuras 6, 6a (tratamiento con carbón vegetal antes y después de THC), y 7, 7a (tratamiento con carbón vegetal antes y después de CBD).

30 Se puede ver de las Figs. 6 y 6a que hay mejoras significativas para la estabilidad de THC en todas las disoluciones, excepto las almacenadas en la oscuridad (a temperatura normal) y a -20° (y por supuesto que no estén bajo tensión fotoquímica). Incluso el almacenamiento en vidrio ámbar muestra una mejora cuando se compara un extracto no tratado con extracto tratado con carbón vegetal. Esto, sin embargo, puede reflejar una mejora de la estabilidad térmica del extracto tratado con carbón vegetal.

35 Las Figs. 7 y 7a presentan datos similares para extractos que contienen CBD, de lo que puede verse que este cannabinoide es significativamente más sensible a los efectos de la luz que es THC. En ausencia de carbón vegetal, todas las exposiciones, salvo en vidrio ámbar, excluido de la luz (lámina) y almacenamiento a -20°, se habían degradado a niveles no detectables de CBD antes de 40 días. Esto mejoró para las figuras de entre los días 42 y 62 después del tratamiento con carbón vegetal. CBD protegido en vidrio ámbar mostró una mejora de compuesto residual de ~38% a los 112 días sin limpieza con carbón vegetal, a aproximadamente 64% al mismo tiempo después de tratamiento con carbón vegetal. También hubo una mejora en la estabilidad de CBD en disolución excluida de la luz después de tratamiento con carbón vegetal. Esto sólo puede reflejar una reducción en degradación termo-oxidativa o una degradación fotoquímica residual iniciada por la luz (y/o aire) durante preparación de CBME y de la disolución.

## Análisis Cualitativo de Cromatografía de Capa Fina:

45 La evaluación de las disoluciones degradadas por la luz usando cromatografía de capa fina, usó tanto el sistema de fase normal existente (es decir, fase estacionaria de Sílice y hexano/dietil éter como fase móvil) como dos sistemas adicionales capaces de resolver productos más polares o poliméricos formados durante los procedimientos de degradación.

50 Así, la cromatografía usando el sistema hexano/dietil éter, mostró que para THC por el día 112, hubo una reducción en la intensidad de las manchas de THC y CBD secundario con todas las luces filtradas con color (datos no mostrados). Al mismo tiempo, hubo un incremento en la intensidad de material de manchado Azul Rápido B actuando en, o cerca del, origen. La disolución protegida de las láminas no presentó ninguno de estos efectos.

Conclusiones y Recomendaciones:

5 Se sabe que los cannabinoides son degradados por una serie de retos naturales, es decir, luz, calor, oxígeno, enzimas, etc. Es lo más probable que en un extracto de material vegetal de la hierba, que no se haya sometido a procedimientos de limpieza extensa, que algunos de estos procedimientos aún puedan continuar. Paradójicamente, también es probable que la eliminación de cannabinoides de la presencia de cualquier agente de protección dentro del tejido de la planta, puede hacer más probable que el extracto experimente rutas de degradación particulares.

10 El envasado en viales de vidrio ámbar, conduciendo la fabricación de formulaciones en luz filtrada con ámbar y el almacenamiento de extractos de plantas y formulaciones farmacéuticas a temperaturas tan bajas como sea posible compatibles con requerimientos de fabricación y distribución y la adhesión al tratamiento del paciente elimina, o al menos reduce, el efecto de la luz en la degradación de los cannabinoides. Estas acciones mejoran enormemente la estabilidad al almacenamiento de tanto los extractos de plantas como los productos acabados.

15 Fue interesante observar que CBD parecía fuertemente menos estable que THC, cuando se sometía a tensión fotoquímica. Esto es lo opuesto al hallazgo para las estabilidades termo-oxidativas relativas, en que THC es el menos estable. Esto parece indicar que, aunque los productos de degradación polimérica pueden ser el resultado común de la degradación tanto fotoquímica como termo-oxidativa, los detalles exactos del mecanismo no son idénticos para los dos procedimientos.

Entre las conclusiones que se pueden extraer están las siguientes:

- 1] La elección de vidrio ámbar para el envase de las disoluciones de dosis proporciona estabilidad mejorada, pero se pueden hacer mejoras minoritarias por medidas de exclusión de la luz adicionales.
- 20 2] El procedimiento de secado y la posterior extracción y formulación de extractos de cannabis se debería realizar por supuesto con luz filtrada con ámbar, de baja intensidad.
- 3] Se debería prestar consideración a la protección de los extractos en una atmósfera inerte (por ejemplo, Nitrógeno).
- 25 4] Limpieza de extractos de cannabis por simple filtración con carbón vegetal después de winterización, puede proporcionar mejoras sustanciales en el tiempo de durabilidad del producto.



## REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica líquida, envasada para suministro mediante la acción de una bomba a través de una bomba mecánica, para uso en la administración de uno o más cannabinoides por una superficie mucosal, que comprende:
- 5 uno o más cannabinoides presentes en la formulación en una cantidad mayor que 10 mg/ml, un disolvente seleccionado de alcoholes C1-C4, un co-disolvente seleccionado de glicoles, alcoholes de azúcar, ésteres de carbonato e hidrocarburos clorados y un contenido en agua menor que 4%; en el que la cantidad total de disolvente y co-disolvente presente en la formulación es mayor que 55% p/p de la formulación y la formulación carece de agente autoemulsionante y/o un propelente fluorado y en el que la formulación presenta una viscosidad tal que cuando se pulveriza a través de la bomba, la formulación presenta un tamaño medio de partícula aerodinámico de 20 a 40 micrómetros.
- 10
2. Una formulación farmacéutica líquida según la reivindicación 1, en la que el tamaño medio de partícula, cuando se suministra, está en el intervalo de 25 a 35 micrómetros.
3. Una formulación farmacéutica líquida según la reivindicación 1, en la que el tamaño medio de partícula, cuando se suministra, está en el intervalo de 30 a 35 micrómetros.
- 15
4. Una formulación farmacéutica líquida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el disolvente es etanol y el co-disolvente es propilenglicol.
5. Una formulación farmacéutica líquida según la reivindicación 4, en la que está presente etanol/propilenglicol en proporciones relativas en peso en el intervalo 60/40 a 40/60.
- 20
6. Una formulación farmacéutica líquida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que uno o más cannabinoides están en forma de al menos un extracto de al menos una planta de cannabis.
7. Una formulación farmacéutica líquida según la reivindicación 6, en la que el extracto de al menos una planta de cannabis es una sustancia farmacéutica botánica.
8. Una formulación líquida según la reivindicación 7, en la que la sustancia farmacéutica botánica ha experimentado una etapa de extracción para retirar una proporción sustancial de ceras y otros materiales insolubles en disolvente presentes en material vegetal.
- 25
9. Una formulación farmacéutica líquida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que consiste esencialmente en uno o más cannabinoides, etanol y propilenglicol y opcionalmente un aromatizante y/o un opiode.
10. Una formulación farmacéutica líquida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que uno o más cannabinoides comprenden: tetrahidrocannabinol,  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol,  $\Delta^8$ -tetrahidrocannabinol,  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, análogo propílico, cannabidiol, análogo propílico de cannabidiol, cannabinol, cannabicromeno, análogo propílico de cannabicromeno, cannabigerol o cualquier mezcla de los mismos.
- 30
11. Una formulación farmacéutica líquida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que los cannabinoides incluyen THC y/o CBD.
- 35
12. Una formulación farmacéutica líquida según la reivindicación 11, en la que THC y CBD están presentes en una proporción (p/p) de 0,9:1,1 a 1,1:0,9.
13. Una formulación farmacéutica líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende los dos cannabinoides, cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC), o los cannabinoides tetrahidrocannabivarina (THCV) y cannabidivarina (CBDV), en una proporción predefinida en peso.
- 40
14. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 13, que comprende los dos cannabinoides, cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC), en la que el CBD está presente en una cantidad en peso que es mayor que la cantidad en peso de THC.
15. Una formulación según la reivindicación 14, en la que la proporción en peso de CBD a THC es mayor que 2,5:1.
- 45
16. Una formulación según la reivindicación 14 ó 15, en la que la proporción en peso de CBD a THC está en el intervalo de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 3:1.
17. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, que está exenta sustancialmente de cannabinoides distintos de CBD y THC.
18. Una formulación farmacéutica líquida según la reivindicación 13, que comprende los dos cannabinoides, cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC), en la que el THC está presente en una cantidad en peso que es
- 50

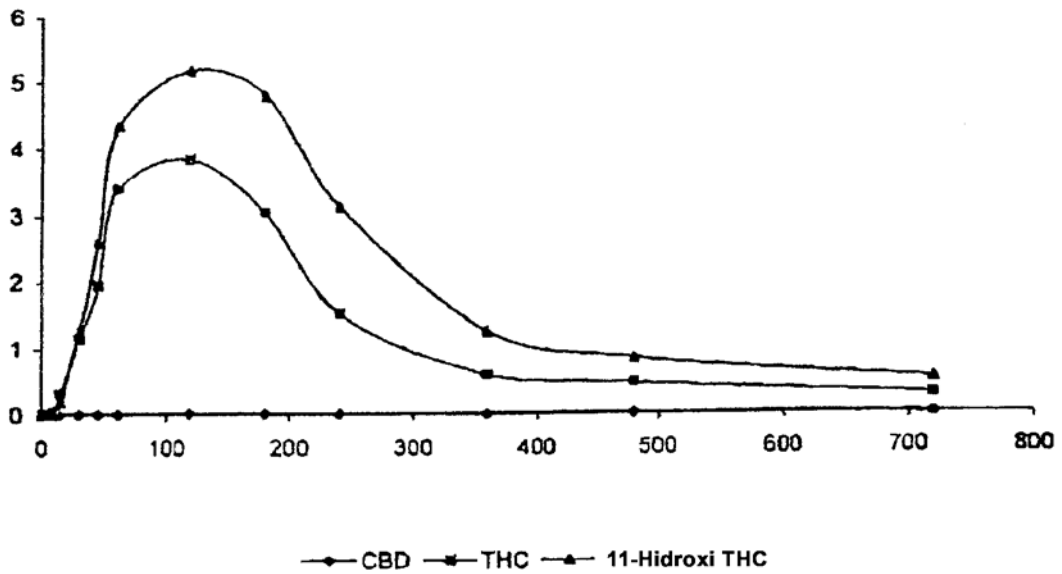
mayor que la cantidad en peso de CBD.

19. Una formulación según la reivindicación 18, en la que la proporción predefinida en peso de CBD a THC está entre 1:99 y 1:1,5.
- 5 20. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 13, que comprende los dos cannabinoides, tetrahidrocannabivarina (THCV) y cannabidivarina (CBDV), en la que la CBDV está presente en una cantidad en peso que es mayor que la cantidad de peso de THCV.
21. Una formulación según la reivindicación 20, en la que la proporción en peso de CBDV a THCV es mayor que 1,5:1.
- 10 22. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18 ó 20 a 21 para uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria o cualquier enfermedad o afección durante el transcurso de la cual la tensión oxidativa desempeña una parte.
23. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 17, para uso en el tratamiento de artritis reumatoide o enfermedad del intestino inflamado o enfermedad de Crohn.
- 15 24. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 16, para uso en el tratamiento de: trastornos psicóticos, epilepsia, trastornos del movimiento, apoplejía, traumatismo craneal o enfermedades que requieren supresión del apetito.
- 25 25. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende cantidades aproximadamente iguales de CBD y THC o THCV y CBDV para el tratamiento de esclerosis múltiple, lesión de médula ósea, neuropatía periférica u otro dolor neurogénico.
- 20 26. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende una proporción en peso de THC a CBD o THCV a CBDV de aproximadamente 39:1 a aproximadamente 99:1 para uso en el tratamiento de dolor del cáncer o migraña o para estimulación del apetito.
27. Una formulación farmacéutica líquida que comprende en un vol., de 1 ml: THC 27 mg/ml (basado en la cantidad de cannabinoide en una sustancia farmacéutica botánica), CBD 25 mg/ml (basado en la cantidad de cannabinoide en una sustancia farmacéutica botánica), propilenglicol 0,5 ml/ml, esencia de menta piperita 0,0005 ml/ml y etanol (anhidro) hasta 1 ml.
- 25 28. Una formulación farmacéutica líquida que comprende en un vol., de 1 ml: THC 27 mg/ml (basado en la cantidad de cannabinoide en una sustancia farmacéutica botánica), propilenglicol 0,5 ml/ml, esencia de menta piperita 0,0005 ml/ml y etanol (anhidro) hasta 1 ml.
- 30 29. Una formulación farmacéutica líquida que comprende en un vol., de 1 ml: CBD 25 mg/ml (basado en la cantidad de cannabinoide en una sustancia farmacéutica botánica), propilenglicol 0,5 ml/ml, esencia de menta piperita 0,0005 ml/ml y etanol (anhidro) hasta 1 ml.
- 30 30. Una formulación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que uno o más cannabinoides se envasan en una atmósfera inerte.
- 35 31. Un atomizador que comprende un botón de separación para descargar una formulación líquida que comprende uno o más cannabinoides, un disolvente y un co-disolvente y un contenido en agua menor que 4%; en el que la cantidad total de disolvente y co-disolvente presente en la formulación es mayor que 55% p/p de la formulación y la formulación carece de agente autoemulsionante y/o un propelente fluorado, como una pulverización con un tamaño medio de partícula aerodinámico de 20-40 micrómetros.

40

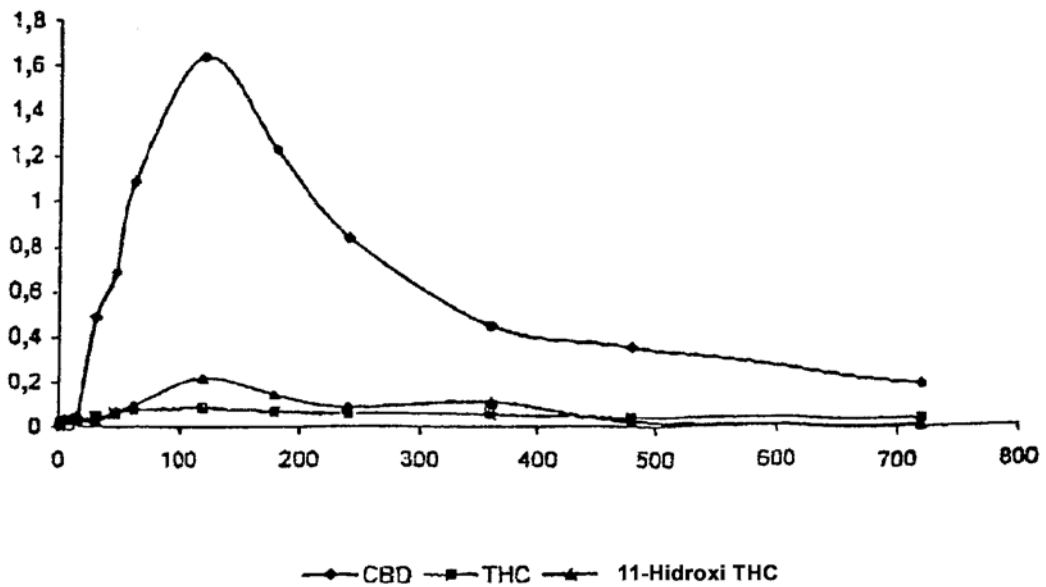
*FIG. 1a.*

**GWPD9901: Concentraciones de Canabinoides Media,  
CBME Alto THC**



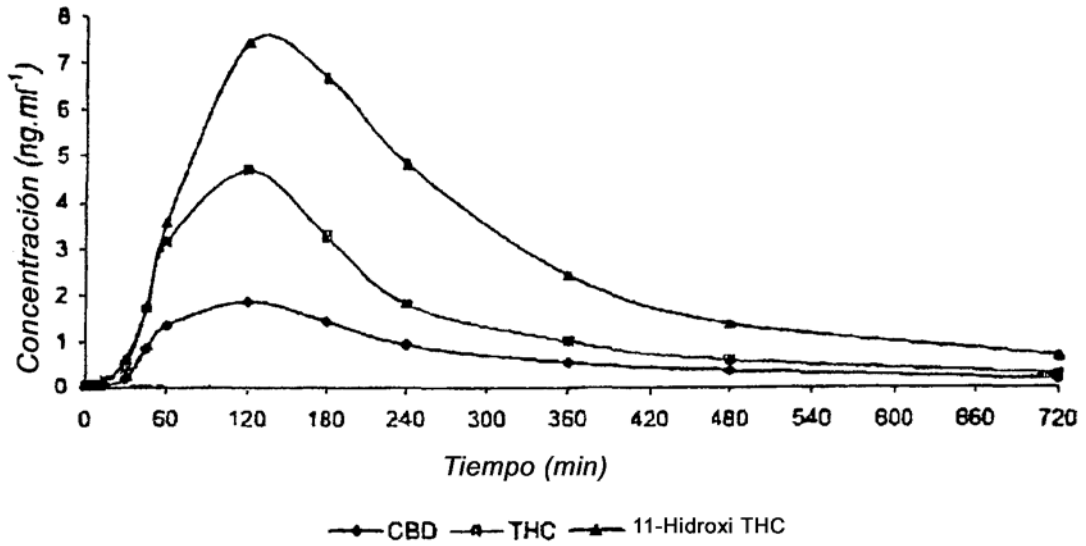
*FIG. 1b.*

**GWPD9901: Concentraciones de Canabinoides Medias,  
CBME Alto CBD**

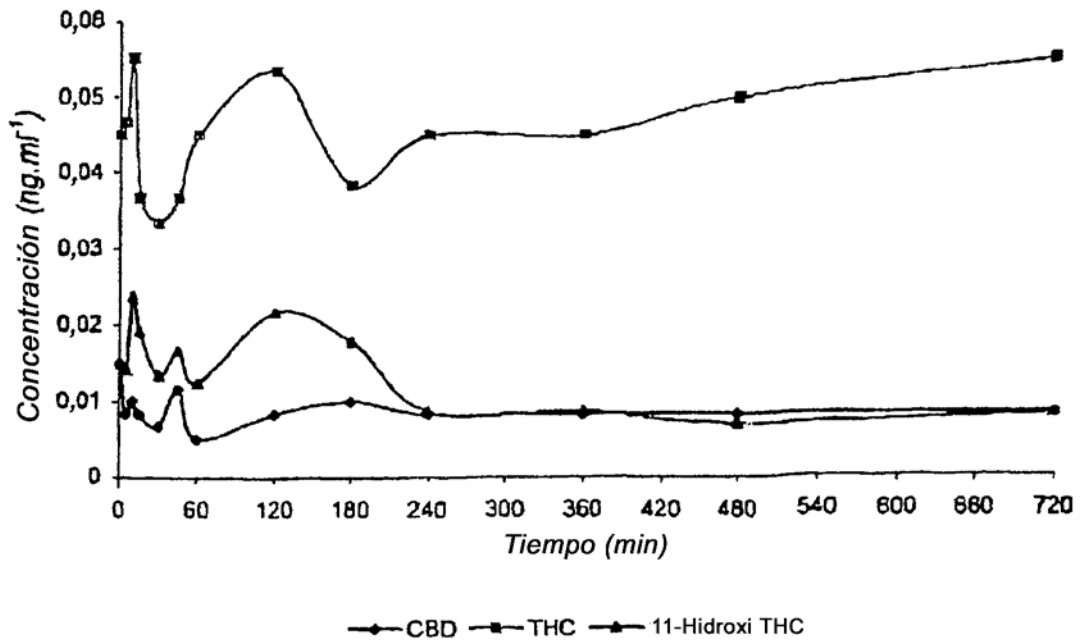


*FIG. 2.*

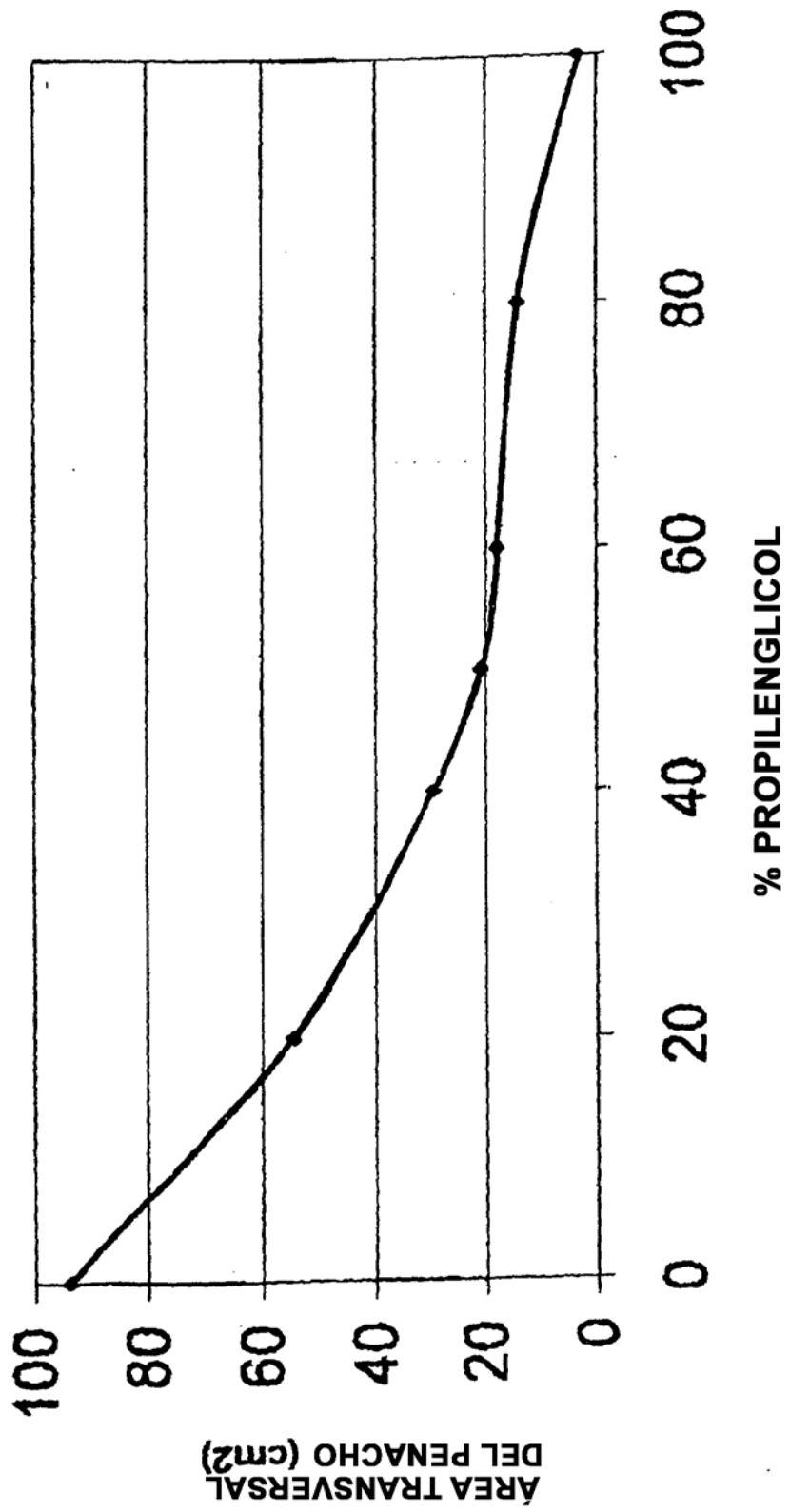
GWPD9901: Concentraciones de Canabinoides Medias,  
CBME THC:CBD, 1:1 PASA



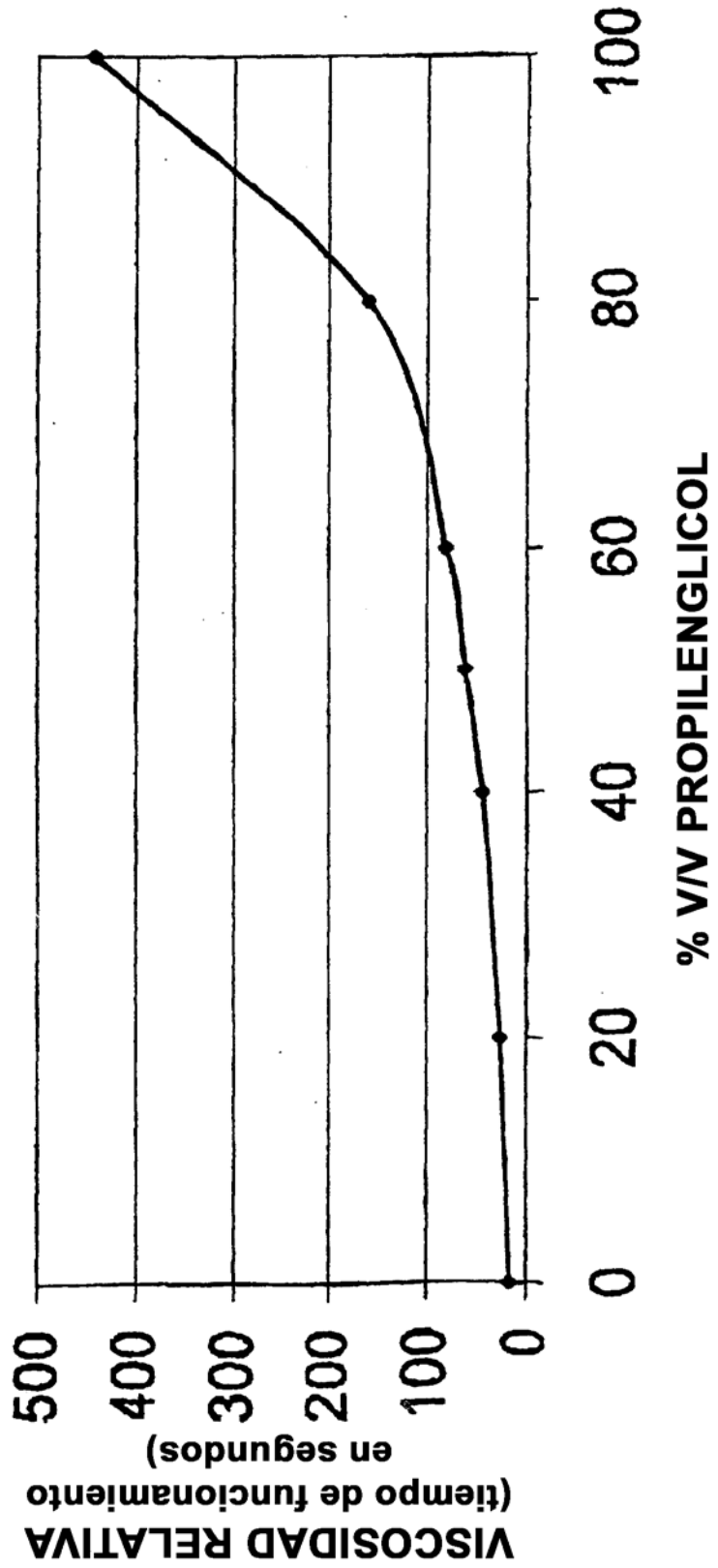
GWPD9901: Concentraciones de Canabinoides Medias,  
Placebo



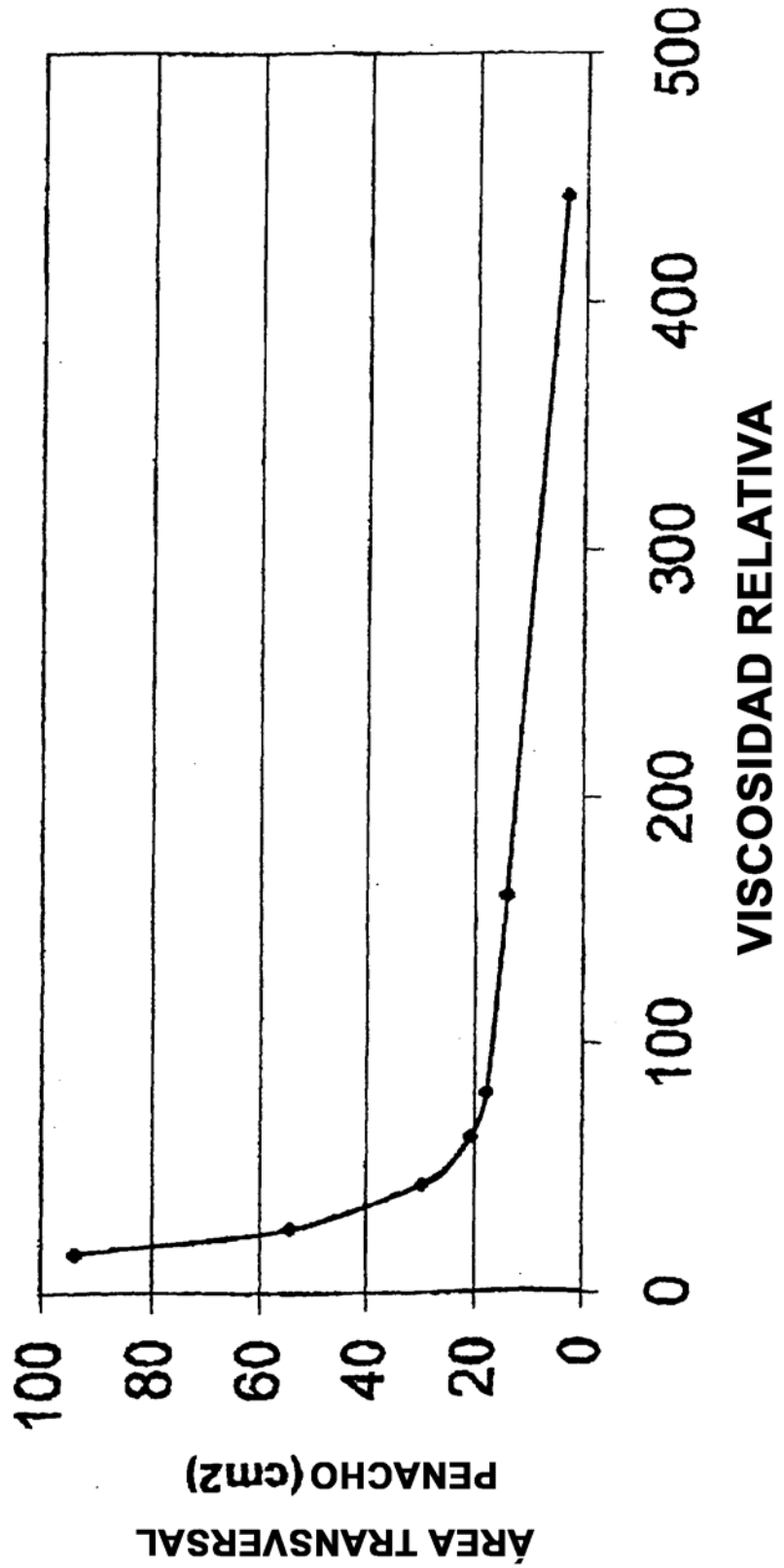
*FIG. 3.*  
**ÁREA TRANSVERSAL DE PENACHO DE AEROSOL FRENTE  
A % PROPILENGLICOL EN MEZCLAS DE PG/ETANOL**



*FIG. 4.*  
**VISCOSIDAD COMO UNA FUNCIÓN DE CONTENIDO  
DE PROPILENGLICOL EN MEZCLAS DE  
PROPILENGLICOL/ETANOL**



*FIG. 5.*  
**ÁREA TRANSVERSAL PENACHO DE AEROSOL FRENTE  
A VISCOSIDAD PARA MEZCLAS DE PG/ETANOL**



**FIGURA 6: THC SIN CARBÓN VEGETAL (1 mg/ml dis. en MeOH). DEGRADACIÓN FOTOQUÍMICA.  
AS01201/AX282**

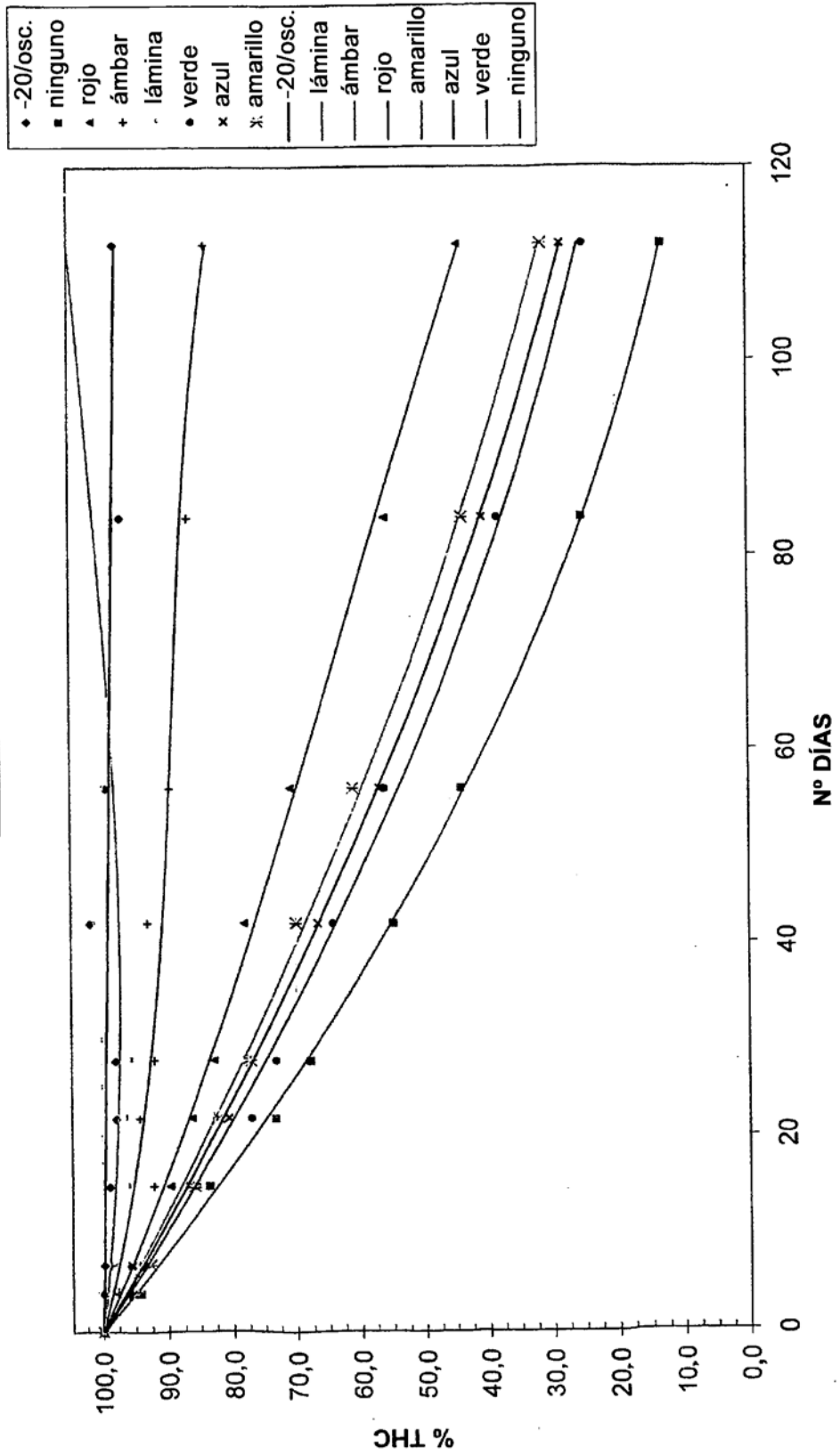




Figura 6a: THC EX CARBÓN VEGETAL (1 mg/ml dis. en MeOH). Degradación fotoquímica

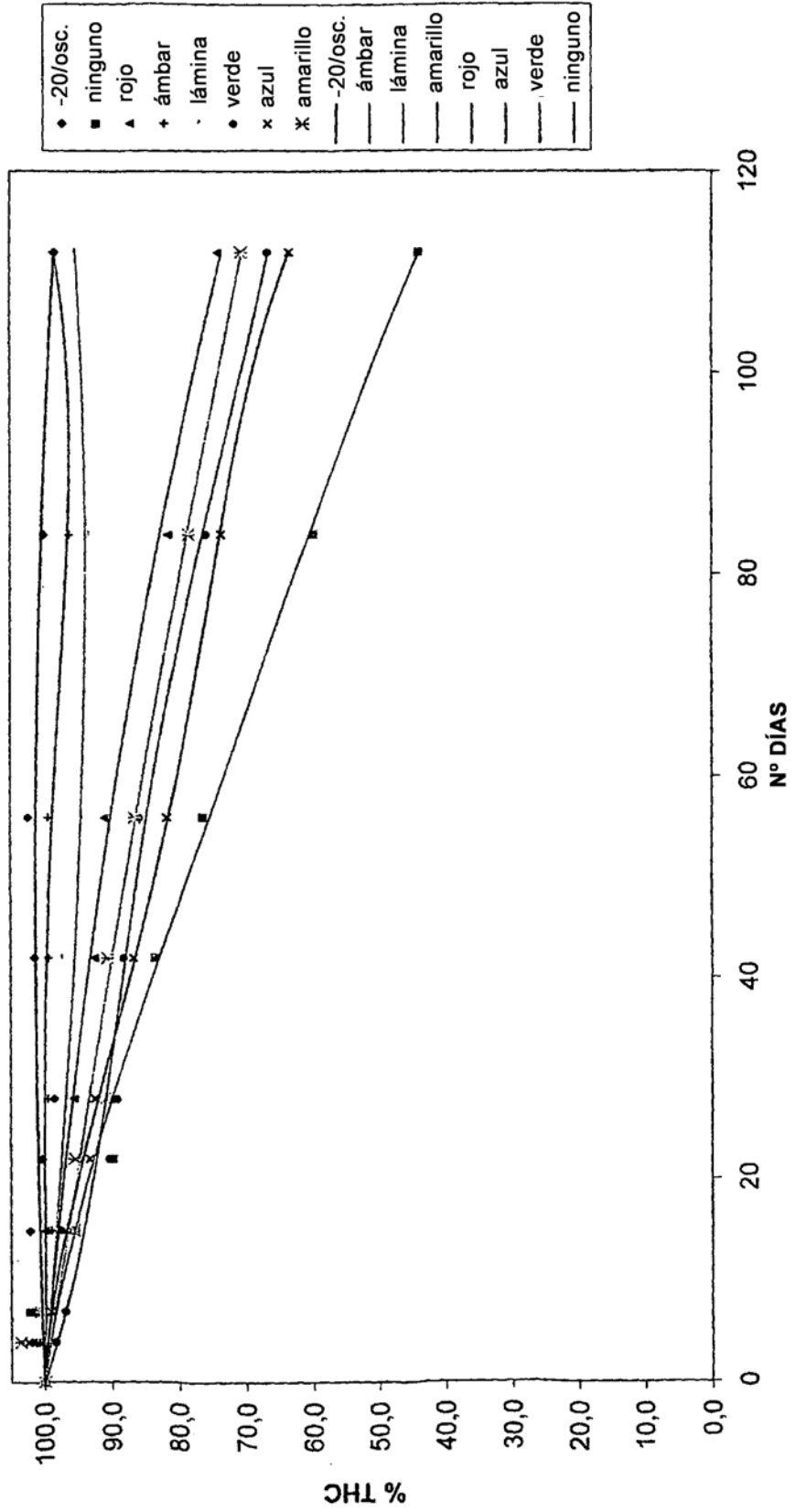


FIGURA 7: CBD NO CARBÓN VEGETAL (1 mg/ml dis. MeOH). DEGRADACIÓN FOTOQUÍMICA.  
AS01201/AX282

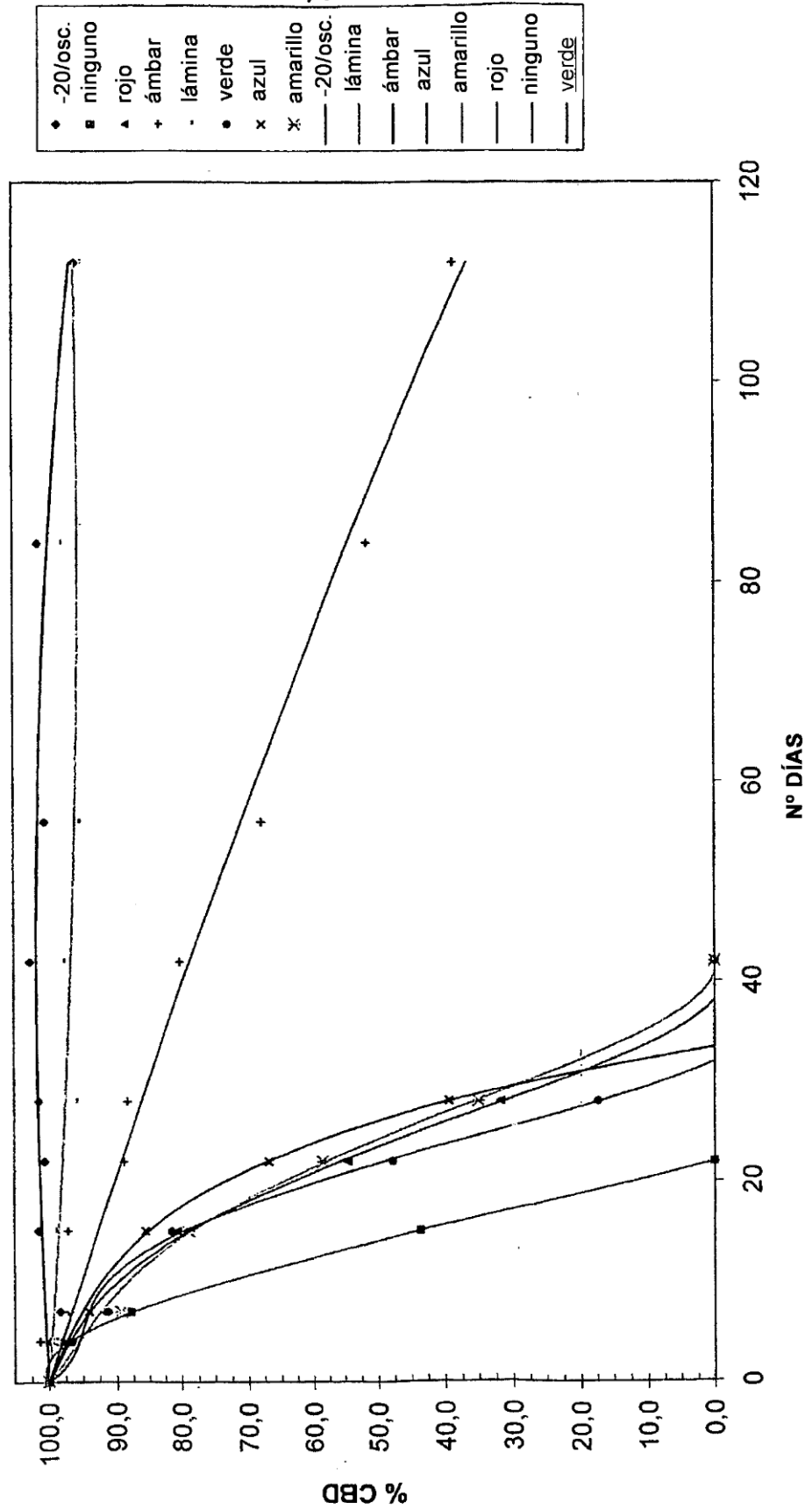


FIGURA 7a: CBD EX CARBÓN VEGETAL (1 mg/ml dis. en MeOH). DEGRADACIÓN FOTOQUÍMICA.  
AS01201/AX282.

