

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 963**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2008 E 08759177 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2207528**

54 Título: **Composición farmacéutica**

30 Prioridad:

**05.10.2007 EP 07019558**

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

**07.02.2014**

73 Titular/es:

**STI PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)  
99 LIME GROVE  
DODDINGHURST BRENTWOOD ESSEX C, GB**

72 Inventor/es:

**DAVIES, ANDREW y  
STEUP, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 441 963 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

### Composición farmacéutica

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un cannabinoide y una cantidad eficaz de un ingrediente activo para la supresión de la tos, así como a la administración de dicha composición en forma de un aerosol. Además, la invención se refiere a un inhalador, preferiblemente un inhalador de dosis medida, que contiene dicha composición. Además, la invención se refiere a un método para fabricar dicha composición y para administrar dicha composición, que comprende un cannabinoide y una cantidad eficaz de un  
10 ingrediente activo, para la supresión de la tos a un paciente.

### Antecedentes de la invención

15 Ha habido un resurgimiento en la investigación de cannabinoides desde la publicación del Informe del Subcomité de House of Lords Science & Technology (The development of Prescription Cannabis-Based Medicines enero 2001), que requiere una investigación adicional en el potencial terapéutico de medicaciones derivadas de cannabis. Los cannabinoides incluyen delta-9-tetrahidrocannabinol (TCH), delta-8-tetrahidrocannabinol, cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), tetrahidrocannabinovarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabigerol (CBG) y cannabicromeno (CBC) y combinaciones de los mismos.

20 El énfasis renovado en la investigación de cannabinoides cubre una amplia gama de indicaciones, la cual continúa expandiéndose. Lo que sigue son algunas de las indicaciones que se encuentran bajo desarrollo clínico: gestión del dolor, disfunción de la vejiga, anorexia, epilepsia, trastornos del humor, glaucoma, traumatismo craneal, lesión de la médula espinal, cáncer de mama, trastorno del intestino inflamatorio y espasticidad asociada con la esclerosis múltiple.

25 Más recientemente, la evidencia sugiere que CBD puede jugar un papel importante en la modulación de trastornos psiquiátricos tales como ansiedad, trastorno bipolar, depresión y esquizofrenia (C.H. Ashton et al (2005); "Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential" Psychopharm 2005).

30 Un problema común en la investigación de cannabinoides es la administración de los ingredientes activos y, así, una biodisponibilidad controlable y/o sistémica.

### 35 Vías de administración típicas

Debido a la absorción variable y al amplio metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) oral es baja (5-20%) y, por lo tanto, son necesarias formas de administración alternativas.

40 Lo que sigue es una perspectiva general de algunas vías de administración y las ventajas y desventajas asociadas de cada una de ellas.

### Fumar

45 Está bien documentado que la mayoría de los compuestos contenidos en el humo del cannabis y de los cigarrillos son perjudiciales. Existe evidencia de sugerir que el humo de marihuana produce más alquitrán que los cigarrillos (Tashkin et al. Tashkin D.P. Effects of Marijuana on the Lung and its Immune Defences, Indiana Prevention Resource Centre marzo 1997).

50 Sin embargo, la inhalación del humo, como una vía de administración de fármacos es muy eficaz para suministrar sistémicamente compuestos a la sangre. Niveles en plasma registrados de cannabinoides de hasta 24%. Material en partículas del humo inhalado profundamente en los pulmones es lo suficientemente fino como para alcanzar los alveolos superiores, el lugar en el que se produce el intercambio sangre/gas, dando como resultado una rápida absorción sistémica de compuestos portados dentro del humo. Desgraciadamente, un sistema de soporte eficaz de este tipo también suministra compuestos indeseables profundamente en los pulmones, tales como carcinógenos.

### Medicamento oral

5 En 1985, el primer cannabinoide sintético del mundo fue licenciado en los Estados Unidos de América para náuseas y vómitos asociados con quimioterapia y trastornos debilitantes relacionados con el VIH. El producto, conocido como Marinol ®, contiene un tetrahidrocannabinol (THC) sintético, disuelto en aceite de sésamo, encerrado en una cápsula de gelatina blanda para la administración por vía oral.

10 A pesar de que la introducción de Marinol ® fue un desarrollo significativo en la investigación de cannabinoides, la vía oral de administración conduce a una biodisponibilidad variable y a un tiempo hasta el comienzo de la acción típicamente de 0,5 a 2 horas. THC es un compuesto lipofílico y, cuando se administra por vía oral, es objeto del efecto de primer paso, es decir, es absorbido por el hígado y, por consiguiente, sólo una pequeña cantidad del fármaco de 10% - 20% está sistémicamente disponible. La dosis media diaria de Marinol oscila entre 10 mg - 40 mg y puede dar como resultado una grave intoxicación.

15 Vaporizadores

Habitualmente, los vaporizadores exponen el medio a vaporizar a una fuente de calor controlable y a un flujo de aire procedente de un ventilador incorporado para ayudar a la vaporización. El usuario, en los casos en los que es posible, es estimulado a ajustar la temperatura hasta un punto justo por debajo o en el punto de combustión del medio dado, de modo que solamente se inhale vapor a partir del dispositivo, reduciendo así la exposición a las toxinas nocivas encontradas en el humo a temperaturas elevadas.

20 Típicamente, un vaporizador utiliza una fuente de calor y un flujo de aire ayudado por ventilador para evaporar eficazmente compuestos en disolución etanólica para formar partículas de vapor ultrafinas con un diámetro de 600-800 nanómetros, que aparecen en forma de un vapor a modo de humo tenue blanco fino. Para uso, el vapor es capturado en un depósito inflado que se encuentra hasta 1 metro por encima de la unidad de base cuando está totalmente inflado.

25 Los investigadores han encontrado que más de 4500 toxinas dentro del humo derivado de material vegetal (Dales Gieringer, Joseph St. Laurent, Scott Goodrich Cannabis Vaporizer Combines Effective Suppression of Pyrolytic Compounds. Journal of Cannabis Therapeutics Vol 4(1) 2004). A pesar de que existen bastantes menos toxinas dentro del vapor a temperaturas bajas, éste no está exento de toxinas nocivas y, a menudo, se asume que lo está.

30 Spray sublingual

35 La fabricación y purificación de mezclas de cannabinoides y el suministro de las mismas a través de la vía sublingual se esboza en los documentos GB 2377633A y WO 02/064109 A2. La tecnología de administración sublingual de fármacos da como resultado un tiempo más corto de inicio de la acción y un efecto de primer paso reducido cuando se compara con Marinol ®.

40 Inhaladores

Inhaladores preferidos son inhaladores de dosis medida presurizados (pMDI) que comprenden un recipiente para almacenar una composición de aerosol presurizada y un accionador con una cámara con válvula de dosificación, un orificio para dispensar una dosis precisa de la composición y para atomizar y crear una nube de gotitas de la composición dispensada. La composición comprende un ingrediente activo y un agente propulsor que proporciona la energía requerida para generar la atomización. Los inhaladores pueden estar adaptados para preparados en suspensión, emulsión o disolución.

45 El agente propulsor es típicamente un alcano, por ejemplo un hidrofluoroalcano (HFA). Es bien conocido que pMDIs basados en disolución de HFA suministran compuestos por vía sistémica (Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Deposition Comparison of CFC - Fluticasone, CFC-Beclomethasone and HFA-Beclomethasone MDIs in Healthy Subjects. Documento publicado y ERS Estocolmo 2002). Un problema principal en la administración de preparados de cannabinoides para la inhalación a través de un pMDI es la tos refleja inducida por la inhalación de cannabinoides, particularmente THC. Esta reacción de tos es subjetivamente desagradable y reduce la cantidad de dosis sistémicamente administrada de cannabinoides.

50 Williams et al (Williams, S J., Hartley, J.P.R., Graham, J.D.P. (1976) Bronchodilatory effect of delta-9-THC administered by aerosol to asthmatic patients. Thorax 31: 720-723) describieron un pMDI con contenido en THC. A

5 pesar de que su investigación encontró una cierta evidencia de que THC exhibía un efecto broncodilatador y anti-inflamatorio en los pulmones, se describió que el THC inhalado provocaba tos en los pacientes. Problemas de tos se reseñan también en el documento WO 01/66089 en relación con la administración de THC y un agente propulsor a los pulmones de un paciente. Para reducir los efectos secundarios negativos arriba comentados en el documento WO 01/66089, se propone una administración sublingual en un aerosol.

Alternativamente, el documento WO 04/000290 describe una composición farmacéutica para un aerosol que comprende un cannabinoide, un agente propulsor y un triglicérido medio o diéster de propilenglicol como agente supresor de la tos.

10 En el documento WO 2005079771 se describe una composición / un método para el alivio del dolor, que comprende la administración local a un sujeto que necesite un tratamiento de este tipo de una composición farmacéutica que comprende al menos un analgésico tal como un anestésico local (lidocaína, tetracaína) y un cannabinoide. Sin embargo, el término cannabinoide corresponde a endocannabinoides. Además de ello, se describe que la única descripción de un cannabinoide de origen cannabis tiene efectos secundarios indeseados.

15 En todos los ejemplos, el compuesto análogo L-29 de D1 se administra mediante inyección. La inhalación es sólo una de las posibles vías de administración y no de un cannabinoides, sino de L-29.

20 Además, en un estudio reciente (Naef M. et al. J. Pharm. Sci. 2004; 93: 1176-84) se demostró una biodisponibilidad incrementada (29%) después de inhalación de un aerosol de THC utilizando un inhalador presurizado (Pari Master). La tolerabilidad del aerosol acuoso nebulizado era buena, pero se observó una tos significativa y una irritación de las vías respiratorias superiores que influye sobre la eficacia del proceso de inhalación y la biodisponibilidad resultante.

25 Por lo tanto, existe la necesidad de un sistema para la administración pulmonar de cannabinoides, que permita una supresión del reflejo de tos habitualmente inducido por la inhalación de cannabinoides.

Sumario de la invención

30 Es el objeto principal de la invención proporcionar medios y métodos para una administración pulmonar de cannabinoides.

35 La solicitante ha encontrado, sorprendentemente, que la adición de un anestésico local a una composición para la administración por vía pulmonar que comprende al menos un cannabinoide, alivia el reflejo de tos. Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adecuada para la administración por vía pulmonar que comprende al menos un cannabinoide, al menos un anestésico local y un soporte, diluyente o excipiente farmacéutico aceptable.

40 Además de ello, la solicitante encontró que dicha adición de un anestésico local a una composición adecuada para la administración por vía pulmonar permite y mejora la administración y biodisponibilidad de una dosis precisa y también de dosis repetidas de cannabinoides. Además, esta adición de un anestésico local a una composición de este tipo, adecuada para la administración por vía pulmonar, permite incluso la administración de concentraciones de fármaco elevadas, pero todavía farmacéuticamente tolerables.

45 En una realización de la invención, la composición comprende adicionalmente un agente propulsor y etanol.

50 Por consiguiente, el objeto arriba expuesto se consigue proporcionando una composición farmacéutica adecuada para la administración por vía pulmonar o en forma de un aerosol, que comprende al menos un cannabinoide, al menos un anestésico local que ayuda a suprimir un reflejo de tos, y un soporte, diluyente o excipiente farmacéutico aceptable.

55 El término "cannabinoide" para el fin de esta invención incluye todos los cannabinoides principales y secundarios encontrados en material de cannabis y hachís natural que pueden aislarse y reproducirse por medios sintéticos. Esto incluye delta-9-tetrahidrocannabinol (TCH), delta-8-tetrahidrocannabinol, cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), tetrahidrocannabinovarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabigerol (CBG) y cannabicromeno (CBC). Además, el término cannabinoide incluye cannabinoides sintéticos y combinaciones adicionales y ácidos de dichos cannabinoides naturales y sintéticos.

De acuerdo con la invención, el anestésico local es preferiblemente una amino-amida o amino-éster farmacéutico aceptable, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en lidocaína, articaína, mepivacaína, etidocaína, prilocaína, bupivacaína, procaína, tetracaína, benzocaína y cloroprocaína, e incluye la base libre del anestésico local y sales farmacéuticas aceptables del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos típicos de estas sales son el hidrocloreuro, citrato, tartrato, benzoato y succinato.

De acuerdo con una realización, la composición comprende el anestésico local en el amplio intervalo de 0,1 – 20% p/v, preferiblemente en intervalo seleccionado entre 0,1 – 1,0% p/v, 0,5 – 1,0% p/v, 0,5 - 2,0% p/v, 0,5 – 5,0% p/v, de 1,0 – 10,0% p/v, 5,0 – 8,0% p/v, 5,0 – 10,0% p/v, 5,0 – 15,0% p/v, 8,0 – 12,0% p/v, 8,0 – 20,0% p/v, 10,0 – 15,0% p/v, 10,0 – 20,0% p/v, 12,0 – 18,0% p/v, 12,0 – 20,0% p/v o 15,0 – 20,0% p/v.

Se ha de reconocer que el logro de la solicitante es que encontrara que la adición del anestésico local a una composición adecuada para la administración por vía pulmonar que comprende cannabinoides fuese eficaz para aliviar y prevenir la irritación por cannabinoides y reflejos de tos y, con ello, hacer tolerables dosis únicas y también repetidas de cannabinoides e incluso elevadas concentraciones de fármacos de cannabinoides.

El efecto reductor de la tos del anestésico local en esta composición es muy sorprendente, dado que el tiempo general de inicio de la acción de los anestésicos locales oscila entre 2 y 10 minutos y, por lo tanto, es lento en comparación con el tiempo de inicio de la tos después de la inhalación de cannabinoides, que está en el intervalo de segundos. No obstante, la composición de la invención demostró ser altamente eficaz para aliviar y prevenir una tos inducida por cannabinoides. Por lo tanto, la composición de la invención es particularmente útil para la administración por vía pulmonar y, así, la distribución sistémica y la biodisponibilidad del cannabinoide. Además de ello, la composición de acuerdo con la invención puede proporcionar un alivio rápido del dolor agudo y el subsiguiente mantenimiento del dolor irruptivo.

Debe señalarse que la invención proporciona también el uso de un anestésico local en la fabricación de un medicamento para la administración por vía pulmonar, en donde el anestésico local previene y/o alivia una tos refleja debida a irritaciones - que comprende también otras irritaciones distintas a las irritaciones inducidas por cannabinoides - del aerosol administrado.

De acuerdo con realizaciones adicionales, la relación ponderal del anestésico local al cannabinoide oscila entre 1:2 y 4:1, alternativamente oscila entre 1:1 y 3:1, además alternativamente oscila entre 2:1 y 2,5:1. De acuerdo con una realización seleccionada, la relación del anestésico local a THC oscila entre 2:1 ó 3:1, sin embargo la cantidad de THC es preferiblemente superior a 200 mcg de THC por pulsación.

De acuerdo con otra realización, la composición se puede preparar en forma de una suspensión o un preparado en disolución del cannabinoide. La persona experta, un farmacólogo, conoce varios métodos para disolver con una mano los ingredientes activos de interés, así como para formularlos en una disolución o suspensión estable.

En una realización de la invención, la composición comprende adicionalmente etanol. Compuestos cannabinoides o combinaciones de los mismos son lipofílicos y generalmente son solubles hasta un 20 - 30% en etanol absoluto. Por lo tanto, se sugiere que la composición comprenda, en calidad de co-disolvente, una determinada cantidad de etanol. Por consiguiente, la composición de la invención comprende, en una realización adicional, etanol en el intervalo de 1% a 30% v/v, preferiblemente el intervalo seleccionado oscila entre 1% y 5% v/v, 2% y 8% v/v, 5% y 10% v/v, 8% y 15% v/v, 10% y 20% v/v, 15% y 25% v/v, 18% y 27% v/v o 18% y 30% v/v.

Debería evitarse una concentración de etanol por encima del 50%, dado que un alto contenido en etanol se considera como indeseable, ya que aumenta el tamaño de las partículas y la velocidad en el aerosol y, por lo tanto, reduce la deposición del aerosol en los pulmones.

Es de señalar que también están incluidos en el alcance de la invención otros co-disolventes adecuados que son conocidos por la persona experta.

Todavía en una realización adicional, la composición de la invención comprende adicionalmente un agente propulsor para mejorar las características aerosol de la composición y, con ello, proporcionar una composición que incluso sea más adecuada para la administración por vía pulmonar.

En realizaciones adicionales de la presente invención, la composición farmacéutica comprende, alternativa o

adicionalmente, un alcohol polihídrico adicionalmente útil para la represión de la tos. Preferiblemente, pero sin limitación, los alcoholes polihídricos son solubles en agua.

5 En una realización, la composición farmacéutica comprende preferiblemente de 0,01 a 0,1% en peso de alcohol polihídrico. Se prefiere una composición farmacéutica que comprenda glicerol (1,2,3-trihidroxi-propano o propan-1,2,3-triol) en peso de 0,01 a 0,1%. Los alcoholes polihídricos se utilizan habitualmente en forma de un producto hidratado. En este caso, la relación ponderal del alcohol polihídrico soluble en agua y agua está preferiblemente en el intervalo de 95:5 a 50:50 y, en especial, de 90:10 a 55:45.

10 Ejemplos del alcohol polihídrico a utilizar en la presente invención son etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, 1,4-butilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, glicerol, diglicerol, poliglicerol, polietilenglicol, eritritol, xilitol, sorbitol, maltitol, lactitol, manitol, trehalosa, azúcar-alcoholes derivados del producto de digestión del almidón y similares. Entre estos alcoholes polihídricos son especialmente preferidos glicerol, diglicerol, poliglicerol y sorbitol.

15 De acuerdo con una realización adicional, una composición con un contenido adicional de glicerol de 0,01 - 0,1% p/p reduce también la tos refleja. Sin embargo, es posible distinguir entre una formulación con contenido en glicerol y una formulación exenta de glicerol en relación con la represión de la tos y, además de ello, se demostró que la composición con el anestésico es más eficaz que la composición con contenido en glicerol.

20 De acuerdo con la invención, para la administración de la composición farmacéutica se utiliza preferiblemente un dispensador de dosis medida, especialmente un inhalador de dosis medida, a pesar de que en el alcance de la invención también se pueden incluir otros dispositivos inhaladores. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto preferido de la invención, se proporciona un dispensador o inhalador de dosis medida que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. La dosis unitaria medida preferida contiene 0,05 a 0,5 mg, preferiblemente de 0,1 a 0,2 mg del cannabinoide.

La composición de la invención es particularmente útil para ser administrada mediante un inhalador.

30 Existen varios parámetros que influyen sobre la deposición del aerosol en los pulmones y en la garganta, que son típicamente la velocidad de la nube, la forma de la nube y el tamaño de las partículas, a este último, se le alude a menudo como diámetro aerodinámico de masa media (MMAD - siglas en inglés). Dichos parámetros pueden incluir o depender de la presión de vapor, del tamaño de la cámara dosificadora con válvula y de la geometría del orificio del accionador.

35 Las características de atomización de una nube de aerosol pueden ser optimizadas para fijar como objetivo una zona deseada del pulmón para una formulación dada.

40 Los parámetros antes mencionados influyen sobre el parámetro clave, la dosis de partículas finas (FPD). Esta es la cantidad de dosis emitida que realmente alcanza los pulmones y se expresa como la masa de la dosis fuera de la válvula menor que o igual a 4,7 micras. Ésta se puede expresar como una fracción de la dosis fuera de la válvula menor que o igual a 4,7 micras, fracción de partículas finas (FPF). Para conseguir una alta administración sistémica, la fracción de partículas finas (FPF) debería ser lo más elevada posible dentro de unos límites predefinidos.

45 En términos generales, a medida que disminuye el diámetro del orificio mejora la eficacia de la atomización, aumentando la FPD. Como sería de esperar, la reducción del diámetro del orificio aumenta la duración del fenómeno de la nube, al tiempo que reduce la velocidad de la nube.

50 La geometría del orificio se optimiza para una composición dada para conseguir características de la nube deseadas y una deposición en los pulmones al tiempo que evite una obstrucción durante el uso. La formulación y las características del accionador juegan ambas un papel en la dinámica de la nube que influye sobre la deposición en los pulmones.

55 La energía requerida para generar la atomización es proporcionada por el agente propulsor y, por lo tanto, es un parámetro adicional que influye sobre las características de la nube.

Agentes propulsores de HFA preferidos son 134a y 227, que tienen diferentes presiones de vapor, permitiendo así combinar agentes propulsores para conseguir una presión de vapor y características de la nube óptimas.

Además, se encuentra que la inclusión de un bajo contenido en glicerol, preferiblemente de 0,01 - 0,1% p/p, mejora la atomización y la resistencia a la obstrucción, particularmente a concentraciones de etanol/fármaco más elevadas. El uso de glicerol es especialmente favorable en unión con el uso de accionadores de diámetro de orificio pequeño de < 0,22 mm y, particularmente 0,14 - 0,18 mm.

Una nube de pMDI típica depende de la atomización impulsada por el agente propulsor que genera un MMAD de 1 - 5 micras con una velocidad de la nube de hasta 28 m/s. La velocidad máxima se produce al comienzo del fenómeno de la nube, próximo al accionador, con una duración típica de la nube de 200 ms.

Preferiblemente, la nube debería contener la mayor cantidad posible de materiales en partículas dentro de un intervalo de tamaños de las partículas predeterminado (800 – 1100 nm), de modo que se maximice la cantidad de dosis emitida disponible para la absorción sistémica.

Este intervalo se encuentra en el límite inferior de la generación de la nube por pMDI y, en realidad, sólo un porcentaje muy pequeño de la dosis emitida a partir de pMDIs convencionales está cercana a este intervalo. La mayoría de los pMDIs tienen un MMAD en el intervalo de 1,1 - 3,5 micras.

Materiales en partículas menores que 0,8 micras de MMAD son exhalados por el paciente y, si son demasiado grandes, mayores que 5 micras, impactarán sobre la zona trasera de la garganta y fracasarán en alcanzar la zona diana de los pulmones en cualquier cantidad significativa.

La solicitante ha observado que se consigue una deposición óptima profunda en los pulmones cuando la velocidad de la nube de un pMDI se aproxima a la velocidad de un flujo inspiratorio natural de un paciente, típicamente generado entre 10-15 m/s. Se prefieren velocidades de la nube 30% menores que los pMDIs convencionales, en donde la medición se realiza con un velocímetro por imágenes (TSI Instruments) con pequeños diámetros de los orificios de < 0,22 mm, y particularmente 0,14 - 0,18 mm hasta valores tan bajos como 1 m/s. El efecto de disminuir la velocidad de la nube reduce la turbulencia y, por lo tanto, la deposición en la garganta. Además, la dependencia de la deposición en los pulmones tras la coordinación del dispositivo por el paciente se reduce para velocidades reducidas de la nube.

Preferiblemente, las características de rendimiento de un pMDI para la absorción sistémica de cannabinoides son

- una lenta nube suave 1 - 3 m/s
- en un punto distanciado 50 - 100 mm de la boca del accionador
- que contiene material en partículas entre 0,8 - 1,0 micras de MMAD
- a lo largo de una duración de la nube de 1,5 - 3 segundos.

#### Formulaciones farmacéuticas

Formulaciones con contenido en cannabinoides de acuerdo con la invención se prepararon para el ensayo *in vitro* para establecer la influencia del contenido en etanol, cannabinoides y tetracaína sobre la fracción de partículas finas.

Los aerosoles se cargaron hasta un volumen de 5 - 10 ml con agente propulsor HFA 227 y se sellaron con una válvula de 50 mcl. En los Ejemplos 1 - 4, fórmulas que contienen un intervalo de opciones cannabinoides en una disolución etanólica al 20% p/v, una disolución de glicerol al 2,5% (p/v) y una disolución de base libre de tetracaína (al 20% p/v) a las siguientes proporciones aproximadas. Se utilizó un accionador de ensayo de Bepak con un diámetro del orificio de 0,22 mm.

En lo que sigue se describirán con mayor detalle determinados aspectos de la invención para ejemplos seleccionados. Se comprenderá que los ejemplos han sido proporcionados para ilustrar la invención. La invención no se limita a composiciones que utilizan los anestésicos locales particulares, cannabinoides o agentes propulsores descritos en estos ejemplos o descritos de forma particular en esta memoria. Siguiendo las enseñanzas dadas en esta memoria sobre la forma en la que se puede suprimir un reflejo de tos en formulaciones de aerosol que contienen un cannabinoide y un agente propulsor, los expertos en la técnica deberían ser capaces fácilmente de identificar otros anestésicos locales para la supresión de la tos, otros agentes propulsores y otros co-disolventes.

Ejemplo 1

Contenido por aerosol:

- 5 Cannabinoides: 5 mg de THC y 5 mg de CBD  
 Glicerol: 0,125 mcg  
 Etanol global: 2% v/v  
 HFA 227: 98% v/v

- 10 Dosis por pulsación 50 mcg de THC + 50 mcg de CBD + 25 mcg de tetraína

Ejemplo 2

Contenido por aerosol:

- 15 Cannabinoides: 20 mg de THC y 20 mg de CBD  
 Glicerol: 1,25 mg  
 Etanol global: 5% v/v  
 HFA 227: 95% v/v

- 20 Dosis por pulsación 200 mcg de THC + 200 mcg de CBD

Ejemplo 3

- 25 Contenido por aerosol:

- Cannabinoides: 20 mg de THC y 20 mg de CBD  
 Tetraína: 40 mg  
 Glicerol: 1,25 mg  
 30 Contenido global en etanol: 9% v/v  
 Agente propulsor HFA 227: 91% v/v

Dosis por pulsación 200 mcg de THC + 200 mcg de CBD + 400 mcg de tetraína

- 35 Ejemplo 4 THVC y CBD con tetraína

Contenido por aerosol:

- 40 Cannabinoides: 10 mg de THVC y 10 mg de CBD  
 Tetraína: 20 mg  
 Glicerol: 1,25 mg  
 Contenido global en etanol: 5% v/v  
 Agente propulsor HFA 227: 95% v/v

- 45 Dosis por pulsación 100 mcg de THVC + 100 mcg de CBD + 200 mcg de tetraína

Tabla 1

	MMAD (micras)	Fracción de Partículas Finas (%) a < 4,7 µm
Ejemplo 1	1,0 THC 1,0 CBD	79 THC 79 CBD
Ejemplo 2	1,5 THC 1,5 CBD	73 THC 72 CBD
Ejemplo 3	1,9 THC 1,9 CBD	67 THC 67 CBD
Ejemplo 4	1,5 THCV 1,5 CBD	73 THCV 73 CBD



Los pesos disparados permanecieron consistentes y no existe evidencia de una obstrucción del accionador en ninguna de las preparaciones.

- 5 Tanto THC como CBD tienen volúmenes similares de distribución y perfiles de deposición, sugiriendo que esos compuestos pueden ser absorbidos sistémicamente en cantidades similares cuando se administran de una forma igual. La inclusión de tetracaína no afecta al perfil de deposición uniforme de THC y CBD que no sea el efecto perjudicial global de un contenido elevado en etanol.
- 10 Como sería de esperar, existe un incremento de FPF a medida que se reduce el contenido en etanol, y una reducción en MMAD de 1,9 a 9% de etanol hasta 1,0 µm para un contenido de etanol de 2%. La fracción de partículas finas se registró como 67% para 9% de etanol y como 79% para 2% de etanol con un corte a 4,7 micras.
- 15 Los resultados se obtuvieron utilizando un impactador que se describe por Mitchell et.al. (Jolyon P.Mitchell, Mark W. Nagel, Kimberly J. Wiersemma y Cathy C. Dole Aerodynamic Particle Size Analysis of Aerosols from Pressurized Metered Dose Inhalers: Comparison of Anderson 8-Stage Cascade Impactor, Next Generation Pharmaceutical Impactor and Model 3321 Aerodynamic Particle Sizer Aerosol Spectrometer. AAPSPHarmSciTech2003:4(4)Artículo54 (<http://www.aapspharmscitech.org>) ref 15). Los datos en bruto fueron procesados utilizando el software Copley Inhaler Testing Analysis (CITAS).
- 20

Formulaciones de cannabinoides adicionales con un intervalo de lidocaína HCL, base libre de lidocaína y base libre de tetracaína y con etanol, glicerol, HFA 227 se sometieron a ensayo en cuanto a solubilidad y eficacia. Los resultados se presentan en las Tablas 2 – 5.

25 Tabla 2

<b>Intervalo de contenidos con lidocaína HCL</b>					
<b>Etanol (mg)</b>	<b>Glicerol (mg)</b>	<b>HFA 227 (mg)</b>	<b>THC (mg)</b>	<b>CBD (mg)</b>	<b>Lid HCL (mg)</b>
50 – 400	0,1 - 2	1000 - 12000	0,1 - 50	0,1 - 50	1 -60
<b>Ejemplo preferido de formulación con lidocaína HCL</b>					
(mg) 400	(mg) 1	(mg) 7500	(mg) 20	(mg) 20	(mg) 40

- 30 Relación eficaz superior para Lid HCL 60 mg por cada 20 mg de THC (3:1)\*  
 Relación óptima 40 mg por cada 20 mg 2:1  
 Relación eficaz mínima observada 20 mg por cada 20 mg 1:1\*\*

\* Efecto anestésico excesivo por encima de esta relación

\*\* Tos no suprimida por debajo de esta relación

- 35 Límite de solubilidad de Lid HCL en etanol 200 mg/ml  
 Límite de solubilidad de Lid HCL en HFA 227 4 mg/ml

Tabla 3

<b>Intervalo de contenidos con base de lidocaína</b>					
<b>Etanol (mg)</b>	<b>Glicerol (mg)</b>	<b>HFA 227 (mg)</b>	<b>THC (mg)</b>	<b>CBD (mg)</b>	<b>Lid HCL (mg)</b>
50 – 350	0,1 - 2	1000 - 12000	0,1 - 50	0,1 - 50	1 -60
<b>Ejemplo preferido de formulación con base de lidocaína</b>					
(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
350	1	7500	20	20	20

- 5 Relación eficaz superior para base de Lid 60 mg por cada 20 mg de THC (3:1)\*  
 Relación eficaz óptima 40 mg por cada 20 mg 2:1  
 Relación mínima 20 mg por cada 20 mg 1:1\*\*


10  Límite de solubilidad de base de Lid en etanol: 700 mg/ml  
 Límite de solubilidad de base de Lid en HFA 227: 80 mg/ml

Tabla 4

<b>Intervalo de contenidos por aerosol con base de tetracaína</b>				
<b>Etanol (mg)</b>	<b>HFA 227 (mg)</b>	<b>THC (mg)</b>	<b>CBD (mg)</b>	<b>Tet (mg)</b>
50 – 350	1000 - 12000	0,1 – 50	0,1 - 50	1 -60
<b>Ejemplo preferido de formulación con base de tetracaína</b>				
(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
350	7500	20	20	20

- 15 Relación eficaz superior para Tet 40 mg por cada 20 mg de THC (2:1)\*  
 Relación eficaz óptima 20 mg por cada 20 mg 1:1  
 Relación eficaz mínima 5 mg por cada 20 mg 0,25:1\*\*

Nota: se encontró que no se requería etanol con base de tetracaína

- 20 Límite de solubilidad de tetracaína en etanol: 450 mg/ml  
 Límite de solubilidad de tetracaína en HFA 227: 40 mg/ml

Tabla 5

<b>Intervalo de contenidos por aerosol con base de tetracaína CBD sólo</b>			
<b>Etanol (mg)</b>	<b>HFA 227 (mg)</b>	<b>CBD (mg)</b>	<b>Tet (mg)</b>
10 – 350	1000 - 12000	0,1 - 50	1 -45
<b>Ejemplo preferido de formulación con base de tetracaína</b>			
(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
80	7500	20	15

- 25 Relación eficaz superior para Tet 20 mg por cada 20 mg de CBD (1:1)\*

Relación eficaz óptima 15 mg de Tet por cada 20 mg de CBD (0,75:1)  
Relación eficaz mínima 5 mg por cada 20 mg 0,25:1\*\*

Nota: se encontró que no se requería etanol con base de tetracaína

5

Límite de solubilidad de tetracaína en etanol: 450 mg/ml

Límite de solubilidad de tetracaína en HFA 227: 40 mg/ml

Ensayos clínicos

10

En un estudio abierto de 12 voluntarios sanos se comparó una combinación de THC y cannabidiol (CBD) después de inhalación (i.h.) y por vía intravenosa (i.v.) (véase Rudolf Brenneisen, Pascale Meyer, Manuela Langos, Christian Steup y Andrew Davies, IACM Congress 2007, 05.10.2007 Colonia).

15

El aerosol líquido se produjo mediante un dispositivo pMDI validado in vitro que libera aproximadamente 45% de la dosis de cannabinoides, permitiendo una dosificación de aproximadamente 90 mcg de THC y 90 mcg de CBD por pulsación. El accionador se utilizó de Bepak con un diámetro del orificio de 0,22 mm. Tres sujetos (estudio piloto) recibieron 360 y 9 sujetos recibieron 720 mcg de THC-CBD, correspondientes a 4 y 8 pulsaciones, respectivamente. Se esperó que la adición de licodaina HCL a la preparación pulmonar previniera la irritación de la mucosa y la tos. La evaluación farmacocinética se basó en perfiles de plasma adquiridos mediante GC/MS. Los efectos adversos se vigilaron mediante escalas análogas visuales (VAS) y midiendo las funciones vitales.

20

25

Después de dosis de 360 mcg i.h. e i.v., THC y CBD no se podían medir en plasma durante más de 20 min después de la administración, por lo tanto sólo se evaluaron adicionalmente niveles en plasma que resultan después de 720 mcg. Después de la administración i.h. e i.v. se observaron picos en plasma de THC 5 min post-fármaco, con concentraciones del pico de THC de 3 a 22 y 13 a 40 ng/ml, respectivamente. También se midieron, después de 5 min, picos de CBD con concentraciones de 2 a 17 y 14 a 26 ng/ml. La eliminación de semividas era de 7 (THC) y 11 min (CBD) después de la administración i.h., y de 22 y 24 min después de la administración i.v. La biodisponibilidad i.h. media (calculada frente a i.v.) era  $55 \pm 37$  y  $59 \pm 47\%$  para THC y CBD, respectivamente. Esto representa un incremento doble en comparación con el estudio previo de Naef et al. Después de i.h., el metabolismo de THC era menos pronunciado que después de la administración por vía oral (p.o.). 11-carboxi-THC conjugado era el metabolito principal. El aerosol fue generalmente bien tolerado con poca tos o ninguna y sólo se observaron en algunos sujetos ligeros efectos secundarios psicotrópicos. Estos eran más distintos después de i.v. y, especialmente, irritaciones y alucinaciones. Aparte de una taquicardia moderada, las funciones vitales permanecieron inalteradas.

30

35

En las Figuras 1 y 2 se exhiben niveles en plasma de THC y CBD dependientes del tiempo para una dosis de 1600 mg para la administración i.h. e i.v. para fines comparativos.

40

La conclusión es que un aerosol i.h. de THC-CBD muestra propiedades farmacocinéticas favorables que son similares a las de un preparado i.v. Para prevenir la tos se recomienda añadir un anestésico local. La psicoactividad despreciable puede resultar del CBD antipsicótico, la baja dosificación de THC y/o la fragmentación reducida del metabolito 11-hidroxi-THC psicoactivo. Por lo tanto, la inhalación a través de pMDI es una alternativa a la vía de administración p.o. y es una opción para una aplicación fiable y segura de cannabinoides en un contexto clínico.

45

Resultados

Un inhalador que contiene una composición que comprende compuestos cannabinoides, THC y/o CBD, un agente propulsor de HFA y un bajo contenido en glicerol es eficaz para el alivio del síntoma de una gama de enfermedades. La composición se administra a través de un accionador que contiene un diámetro pequeño del orificio adecuado para el uso con un alto contenido en etanol. La pulsación del inhalador genera una alta fracción de partículas finas (FPF) adecuadas para la administración sistémica. Además de ello, se supera la tos asociada con la inhalación de cannabinoides con la inclusión de lidocaína o anestésicos locales similares que hacen tolerables a dosis de cannabinoides altas y repetidas. La inclusión de lidocaína y anestésicos locales similares se encuentra en un intervalo de 0,1 - 20% p/v para aliviar la tos refleja provocada por la inhalación de cannabinoides.

55

El pMDI proporciona medios para administrar cannabinoides en concentraciones en suero terapéuticamente beneficiosas de 0 - 135 ng/ml en el espacio de 10 minutos.

Se prefiere el uso de THC CBD en un pMDI u otros dispositivos de inhalación dentro del intervalo de 0,01 - 20% p/v de THC y 0,01 - 20% p/v de CBD utilizados por separado o en una combinación de los mismos.

5 **Referencias**

1. C.H.Ashton et al (2005);"Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential" Psychopharm 2005

10 2. Tashkin, D.P. Effects of Marijuana on the Lung and its Immune Defences. Indiana Prevention Resource Centre marzo 1997.

3. Dales Gieringer, Joseph St. Laurent,Scott Goodrich Cannabis Vaporizer Combines Effective Suppression of Pyrolytic Compounds. Journal of Cannabis Therapeutics Vol 4(1) 2004

15 4. Output characteristics of Dronabinol vaporised in the Volcano. STI Pharmaceuticals Ltd Internal Report 0020/2004

5. Myrtha Naef, Stefan Russman, Steen Petersen-Felix, Rudolf Brennies: Development and Pharmacokinetic Characterisation of Pulmonal and Intravenous Delta -9 Tetrahydrocannabinol (THC) in Humans. Journal of Pharmaceutical Science Vol 93 No 5 mayo 2004

20 6. Mahmoud A. ElSohly A Suppository Formulation for Delivery of Delta 9 Using a Prodrug. Paper presented to ICAM 2003 conference Cologne Medical School.

25 7. Williams, S J., Hartley, J.P.R., Graham, J.D.P. (1976) Bronchodilatory effect of delta-9-THC administered by aerosol to asthmatic patients. Thorax 31:720-723

8. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Deposition Comparison of CFC -Fluticasone, CFCBeclomethasone, and HFA-Beclomethasone MDIs in Healthy Subjects. Documento publicado y ERS Estocolmo 2002

30 9. Busse W, Colice G, Hannon S. CFC-BDP requires 2.6 times the dose to achieve equivalent improvement FEV1 as HFA-BDP. Am J Respiratory Crit Care Med 1998; 49:A405

35 10. Stephen W. Stein, James S. Stefely. Reinventing Metered Dose Inhalers : From poorly Efficient CFC MDIs to Highly Efficient HFA MDIs. Drug Delivery Technology ene./feb. 2003 Vol 3 No 1

40 11. D.A. Lewis, S Johnson et al Effects of Actuator Orifice Diameter on Beclomethasone Dipropionate Delivery From a pMDI HFA Solution formulation. Respiratory Drug Delivery VI, 1998

12. D. Ganerton, D Lewis,R Davies, B Meakin G Brambilla, T. Church. Modulite: a means of designing the aerosols generated by pressurised metered dose inhalers. Respiratory Medicine agosto de 2002 Vol 96

45 13. R.J. Davies, D.A. Lewis, D. Ganderton, B. J. Meakin, G. Brambilla, S.D. Murphy y T.R. Nicholls. Velocity profiling of a new HFA Budesonide pMDI : Respiratory Drug Delivery VIII 2002.

14. G Brambilla R.J Davies, A Ferraris, D Ganderton, F Keay, D. A. Lewis, B.J Meakin, S,D Murphy,T.r. Nicholls. Plume Profiling of Beclomethasone Dipropionate pMDIs

50 15. Harald Groeben et al Combined Lidocaine and Salbutamol Inhalation for Airway Anaesthesia Markedly Protects Against Bronchoconstriction Chest 2000; 118:509-515

55 16. Jolyon P.Mitchell, Mark W. Nagel, Kimberly J.Wiersemma and Cathy C. Dole Aerodynamic Particle Size Analysis of Aerosols from Pressurized Metered Dose Inhalers: Comparison of Anderson 8- Stage Cascade Impactor, Next Generation Pharmaceutical Impactor and Model 3321 Aerodynamic Particle Sizer Aerosol Spectrometer.AAPSPharmSciTech2003: 4 (4) Article54 (<http://www.aapspharmscitech.org>)

17. Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. C.H.Ashton et al Psychopharm 2005.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Una composición farmacéutica adecuada para la administración por vía pulmonar de un cannabinoide, que comprende al menos un cannabinoide, al menos un anestésico local y un soporte, diluyente o excipiente farmacéutico aceptable, en donde el cannabinoide se selecciona del grupo que consiste en delta-9-tetrahidrocannabinol (TCH), delta-8-tetrahidrocannabinol, cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), tetrahidrocannabinovarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabigerol (CBG) o cannabicromeno (CBC), y sus sales o ácidos farmacéuticamente aceptables.
- 10 2.- Una composición según la reivindicación 1, en donde el anestésico local es una amino-amida o amino-éster, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en mepivacaína, etidocaína, articaína, lidocaína, prilocaína, bupivacaína, procaína, tetracaína, benzocaína y cloroprocaína, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 3.- Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende el anestésico local en un intervalo de 0,1 - 20% p/v.
- 20 4.- Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la relación ponderal del anestésico local a cannabinoides está en el intervalo de 1:2 a 4:1.
- 5.- Una composición según la reivindicación 4, en donde la relación ponderal del anestésico local a cannabinoide está en el intervalo de 1:1 a 3:1.
- 25 6.- Una composición según la reivindicación 5, en donde la relación ponderal de anestésico local a cannabinoide está en el intervalo de 2:1 a 2,5:1.
- 7.- Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende adicionalmente etanol en un intervalo de 1% a 20% v/v.
- 30 8.- Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende adicionalmente un agente propulsor, en donde el agente propulsor es 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.
- 9.- Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende adicionalmente un alcohol polihídrico, preferiblemente glicerol o propilenglicol.
- 35 10.- Una composición según la reivindicación 9, que comprende de 0,1 a 1% en peso de glicerol.
- 11.- Un inhalador que contiene la composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 40 12.- Un inhalador según la reivindicación 11 que está adaptado para proporcionar una dosis unitaria que contiene de 0,05 mg a 5 mg de cannabinoide.
- 45 13.- El uso de una composición farmacéutica que comprende al menos un cannabinoide encontrado en material de cannabis y hachís natural que puede ser aislado o reproducido por medios sintéticos, al menos un anestésico local y un soporte, diluyente o excipiente farmacéutico aceptable, en la fabricación de un medicamento para la administración por vía pulmonar para prevenir y/o aliviar una tos refleja debida a irritaciones del aerosol administrado.
- 50 14.- El uso según la reivindicación 13, en donde el cannabinoide se selecciona del grupo que consiste en delta-9-tetrahidrocannabinol (TCH), delta-8-tetrahidrocannabinol, cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), tetrahidrocannabinovarina (THCV), cannabidivarina (CBDV), cannabigerol (CBG) o cannabicromeno (CBC), y sus sales o ácidos farmacéuticamente aceptables.

Fig.1 Niveles en plasma de THC, dosis 1600 mg, N = 8

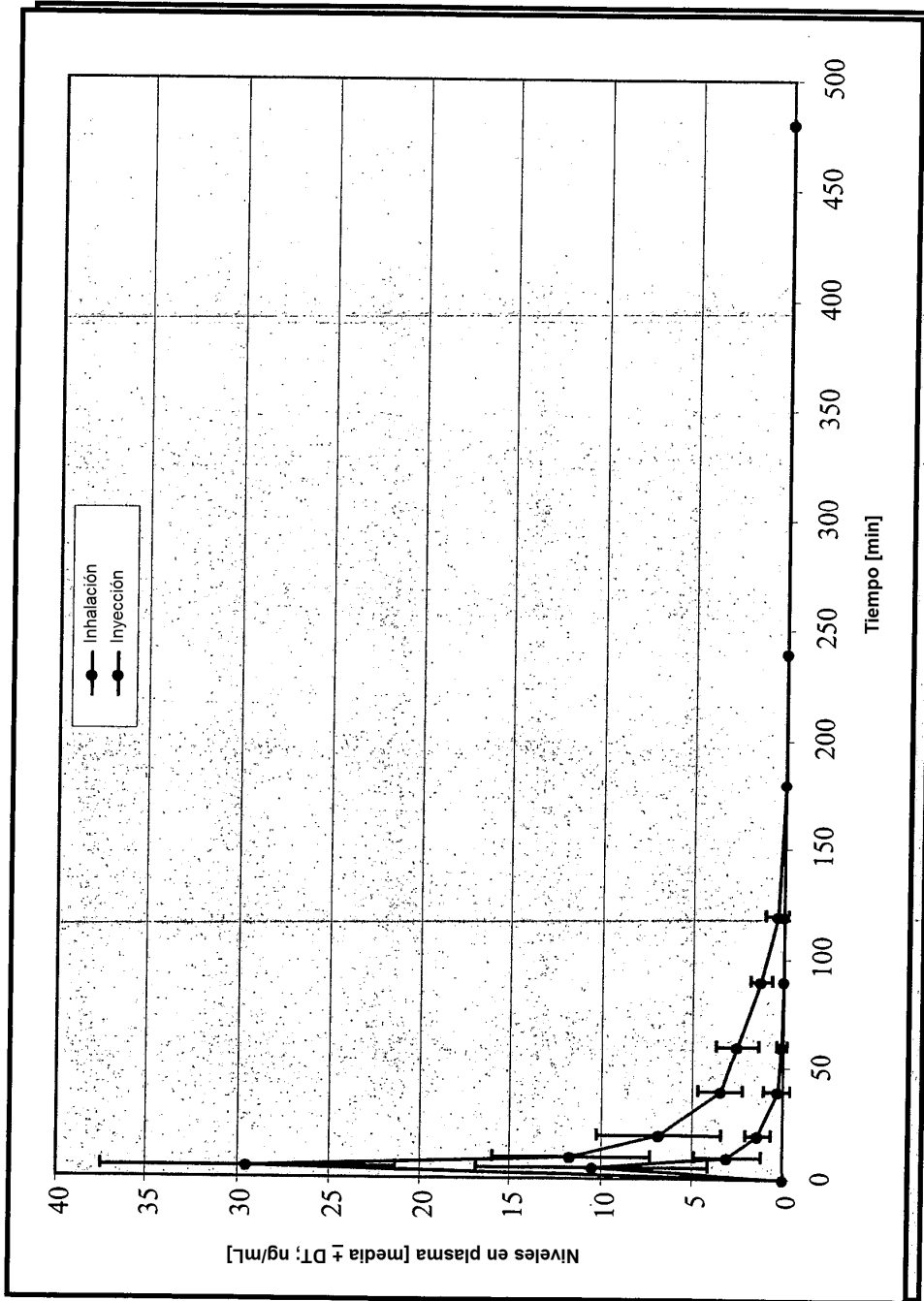


Fig. 2 Niveles en plasma de CBD, dosis 1600 mg, N = 8

