

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 641**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 36/185** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2002 E 02712063 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013 EP 1361864**

54 Título: **Formulaciones líquidas para pulverización para liberación bucal de cannabinoides**

30 Prioridad:

**14.02.2001 GB 0103638**  
**30.03.2001 US 280044 P**  
**05.04.2001 US 827158**  
**11.05.2001 GB 0111597**  
**07.09.2001 GB 0121715**  
**12.09.2001 US 951022**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.02.2014**

73 Titular/es:

**GW PHARMA LIMITED (100.0%)**  
**Porton Down Science Park**  
**Salisbury Wiltshire SP4 0JQ, GB**

72 Inventor/es:

**WHITTLE, BRIAN y**  
**GUY, GEOFFREY**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 444 641 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 para pulverización para liberación bucal de cannabinoides

- 5 La invención se refiere a formulaciones líquidas para administrar con pulverizador para usar en la administración de medicamentos, en concreto medicamentos lipófilos, a través de superficies mucosas.

10 Los medicamentos tomados por vía oral y tragados se absorben primero en la sangre que perfunde el tracto gastrointestinal. El drenaje venoso del tracto GI se realiza en la sangre que perfunde el hígado. Esto significa que los medicamentos absorbidos desde la luz del tracto gastrointestinal se presentan inmediatamente al hígado, el órgano de destoxificación más importante del cuerpo. Además de proteger al organismo de las toxinas ingeridas, el hígado también metaboliza medicamentos que se tratan del mismo modo. La sangre del hígado retorna después al lado izquierdo del corazón a través de la vena porta hepática y alcanza el resto de la circulación sistémica. Este primer paso por el hígado puede dar como resultado la eliminación de una proporción sustancial de un medicamento ingerido. El efecto de primer paso es más pronunciado para algunos fármacos que para otros, en el caso de los cannabinoides más del 90% y la dosis ingerida se elimina durante el primer paso.

20 Determinadas zonas del canal alimentario tienen un drenaje venoso que no implica un primer paso por el hígado. Estas áreas (la membrana mucosa de la cavidad bucal, debajo de la lengua y la nasofaringe, y también el recto distal) drenan directamente en el lazo izquierdo del corazón. La evitación del efecto de primer paso es el fundamento del uso de formulaciones bucales, nasales o sublinguales y también de supositorios. Cada uno de estos tres tipos de formulación tiene ventajas y desventajas, del siguiente modo:

25 Los supositorios están sujetos a restricciones de higiene y de cumplimiento por parte del paciente.

Las formulaciones destinadas a la administración en la mucosa nasal pueden producir dolor o el reflejo del estornudo y, en casos extremos, causan irritación y daños en la mucosa nasal.

30 Las formulaciones sublinguales pueden estimular el flujo de la saliva y es difícil para los pacientes evitar la deglución cuando se producen grandes cantidades de saliva. Las formulaciones bucales pueden estar sujetas a las mismas limitaciones.

35 Las formulaciones sublinguales y bucales dependen de la transferencia eficaz del medicamento desde un vehículo hidrófilo a la membrana mucosa de las mucosas **sublingual o bucal**. La transferencia de un medicamento a través de los intersticios entre o a través de las células epiteliales está dirigida principalmente por la solubilidad en lípidos del medicamento. Cuando un fármaco es hidrosoluble, esto es otra barrera a la absorción desde el área sublingual. Por tanto, existen limitaciones físicas y biológicas a la utilidad terapéutica de los medicamentos lipófilos, tales como, por ejemplo, cannabis y cannabinoides, administrados por boca y tragados.

40 La presente invención se refiere a formulaciones líquidas para pulverizar que son particularmente adecuadas para administrar medicamentos lipófilos a través de una superficie mucosa tal como, por ejemplo, la mucosa sublingual o la mucosa bucal.

45 Las formulaciones de cannabinoides líquidas de la técnica anterior incluyen:

Estudio piloto: el efecto de los medicamentos basados en cannabis sobre el funcionamiento cognitivo, que enseña la administración de gotas sublinguales;

50 A phase one study of sublingual cannabis-based medicine extract, J. Pharm. Pharmacol based medicine extract, J. Pharm. Pharmacol 2000, 52 (supplement) 294, que enseña la administración mediante un aerosol sublingual de una dosis estándar; y el documento WO 99/32107 que enseña la liberación nasal de un cannabinoide en un sistema de liberación bifásico.

55 Mediante experimentación directa se ha demostrado que los medicamentos lipófilos pueden ponerse eficazmente en contacto íntimo con la membrana mucosa de absorción cuando se formulan en una formulación autoemulsionante.

En el contexto de la presente invención, se entenderá que los términos siguientes tienen los significados siguientes:

60 Un "agente autoemulsionante" es un agente que formará una emulsión cuando se presenta con una fase alterna con un requisito de energía mínimo. En contraste con ello, un agente emulsionante, frente a un agente autoemulsionante", es uno que requiere energía adicional para formar una emulsión. En el caso de las comulaciones en pulverización divulgadas en el presente documento, la autoemulsión se produce en contacto con la fase alternativa (la saliva).

65 Un (auto) emulsionante "primario" es uno cuya función principal es como (auto) emulsionante.

Un (auto) emulsionante "secundario" es uno cuya función secundaria es como (auto) emulsionante. El (auto) emulsionante secundario puede tener otra función, como solubilizante o como agente viscosante.

5 En general, un agente autoemulsionante será un jabón soluble, una sal o un alcohol sulfatado, especialmente un tensioactivo no iónico o un compuesto cuaternario. Estos se suelen conocer como agentes autoemulsionantes (de calidad AE), por ejemplo monooleato de glicerilo de calidad AE y monoestearato de glicerilo de calidad AE.

10 El sistema del "Balance hidrofílico-lipofílico" (HLB), el balance entre los restos hidrófilos y los lipófilos de una molécula de superficie activa, se usa como base para un medio racional de seleccionar y clasificar agentes emulsionantes. El en sistema HLB, a cada agente emulsionante se le asigna un número entre 1 y 20 (véase el Código Farmacéutico), Los agentes emulsionantes con valores de HLB de entre 3 y 6 son lipófilos y forman emulsiones de agua en aceite, mientras que valores de 8 a 18 indican principalmente características hidrofílicas y la formación de emulsiones de aceite en agua. Los agentes emulsionantes preferidos para usar en la presente invención generalmente exhiben valores de HLB de entre 8 y 18.

15 Sorprendentemente, las formulaciones de acuerdo con la invención no producen reflejo de salivación, la formulación líquida para pulverización para suministrar mediante la acción de bomba que no es una formulación en aerosol dirigida por propelente, que comprende soluciones de formulaciones emulsionantes que contienen al menos 1,0 mg de cannabinoides por 0,1 ml de formulación líquida para pulverización para liberación bucal, donde la líquida para pulverización comprende:

- tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) en una proporción en peso predefinida,
- un disolvente y
- un codisolvente,

25 donde el disolvente es etanol y el codisolvente es:

- (i) un codisolvente que actúa como potenciador de la solubilidad que es un derivado de polioxietileno aceite de ricino, o
- 30 (ii) un codisolvente que es propilenglicol o glicerol

y donde la formulación líquida para pulverización se descarga a través de un botón de separación y se libera a través de una boquilla de un modo tal que el diámetro aerodinámico de las partículas producidas es de 15 y 45 micrómetros.

35 Preferentemente, la formulación no es un pulverizador impulsado por propelente.

La preparación de las formulaciones líquidas para liberación orofaríngea de cannabinoides plantea una serie de problemas. En primer lugar, es necesario liberar en

40 De acuerdo con la presente invención, se proporciona al menos 1,0 mg, más preferentemente al menos 2,5 mg e incluso más preferentemente al menos 5 mg de cannabinoides por 0,1 ml de la formulación líquida, para alcanzar un efecto terapéutico en una dosis unitaria, A este respecto, un paciente puede requerir hasta 120 mg de cannabinoide/día, de media aproximadamente 40 mg/fecha a tomar en un máximo de seis dosis.

45 En el caso de una liberación 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 transmucosa.

50 Mientras que 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

Por tanto, existe una necesidad de usar un co-disolvente para reducir la cantidad de etanol, al mismo tiempo que se sigue pudiendo solubilizar suficientes cantidades de cannabinoide.

55 El solicitante ha descubierto que la elección de co-disolvente es limitada y debe seleccionarse de:

- i) un codisolvente que actúa como potenciador de la solubilidad, o
- 60 ii) un codisolvente que tiene un efecto solubilizante que permite que se solubilizase suficiente cannabinoide en una dosis unitaria, es decir, al menos 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.

Los codisolventes con referencia a i) anterior son derivados de polioxietileno de ricino, en particular cremofor.

65 Los codisolventes con referencia a ii) anterior son propilenglicol y glicerol.

Los pulverizadores en gel se pueden distinguir de las formulaciones “líquidas” en base a la viscosidad. Los pulverizadores en gel son, generalmente, más viscosos que las simples soluciones etanólicas. Normalmente, la viscosidad de un pulverizador en gel estará en el intervalo de 10.000 – 20.000 centipoises.

5 Agentes autoemulsionantes adecuados que se pueden incluir en las formulaciones de la invención incluyen, entre otros, las sustancias que están indicadas como emulsionantes primarios y secundarios en la Tabla 2. Agentes autoemulsionantes incluyen monooleato de glicerilo y monoestearato de glicerilo (en particular, la calidad de autoemulsionante). Con el monooleato de glicerilo y el monoestearato de glicerilo (a parte de las calidades de autoemulsionantes) es habitual añadir, por ejemplo, una cantidad pequeña de un álcali con el fin de producir un  
10 agente “autoemulsionante”.

La cantidad total del autoemulsionante generalmente varía en proporción con la cantidad total del ingrediente activo (medicamento lipófilo) incluido en la formulación; cuando mayor es la cantidad de ingrediente activo, mayor es la cantidad de agentes autoemulsionantes. Las formulaciones

15 La formulación puede comprender además uno o más agentes viscosificantes (agentes que aumentan la viscosidad). Los agentes viscosificantes incluyen los indicados en la Tabla 2 siguiente.

20 Preferentemente, los agentes viscosificantes no son copolímeros de bloque de oxietileno y oxipropileno. Más preferentemente, los agentes viscosificantes son tensioactivos no iónicos. En el último caso, estas formulaciones pueden contener agentes autoemulsionantes que son tensioactivos no iónicos, pero adicionalmente contienen al menos un agente viscosificante que no es un tensioactivo no iónico.

25 En las formulaciones de la invención se pueden incluir, según sea adecuado, otros excipientes. Por ejemplo, las formulaciones pueden incluir uno o más antioxidantes. Antioxidantes preferidos incluyen  $\alpha$ -tocoferol, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA) etc. La formulación también puede incluir uno o más agentes colorantes. Agentes colorantes adecuados incluyen, por ejemplo, curcumina o clorofilas.

30 Los ejemplos adjuntos ilustran las formulaciones líquidas para pulverización de la invención y otras formulaciones que optimizan la absorción de medicamentos fuertemente lipófilos a través de las mucosas del epitelio bucal y sublingual y tienen como resultado el perfil farmacocinético requerido para una acción terapéutica óptima. Las formulaciones pueden contener al menos un componente autoemulsionante que, en contacto con la saliva, forma una emulsión viscosa que se adhiere, reversiblemente, a la membrana mucosa sin causar irritación ni daños ni estimular una salivación excesiva.

35 En la Tabla 1 se enumeran ejemplos de medicamentos que se pueden incluir en las formulaciones de acuerdo con la invención. Las clases de compuestos se indican en negrita.

Tabla 1

CLASE DE MEDICAMENTO	EJEMPLO DE MEDICAMENTO
<b>Fraciones ricas en cannabinoide de <i>Cannabis sativa</i> y <i>Cannabis indica</i>, y variedades químicas derivadas del mismo</b>	
<b>Cannabinoides</b>	$\Delta^9$ Tetrahidrocannabinol (THC) Cannabidiol (CBD) Cannabinol (CBN)
<b>Fraciones ricas en cannabinoide que contienen cannabinoides distintos a THC, CBD o CBN como componente más abundante</b>	

40 La tabla 2 enumera excipientes farmacéuticamente aceptables y tipos de excipientes que se pueden incluir (sin limitación de la invención), para dar un grado adecuado de viscosidad cuando la dosis unitaria entra en contacto con la saliva.

45 En la Tabla 2 se enumeran clases de compuestos y ejemplos de agentes que se pueden usar para producir emulsificación, mucoadhesión y un incremento de la viscosidad. La designación como emulsionantes primario (1°) o secundario (2°) es por conveniencia. Muchos de los agentes se pueden usar solos o en combinación para cumplir el papel de emulsionante primario o secundario.

50

Tabla 2

Clase de compuesto/Ejemplo	Cantidad preferida % peso/peso	Carga en superficie (cuando se conoce)	Aprobación reguladora	Comentarios
Goma arábica		Negativo	M	Forma un coacervado viscoso con geles con cargas positivas tales como gelatina
Alcoholes Cetoestearilo Cetilo	1-20 1-15		F,M	2º emulsionante 2º emulsionante
Cera emulsionante aniónica	3-30		M	1º autoemulsionante
Celulosa, hidroxipropilo	5-35			2º emulsionante, Estabilizante, viscosificante
Dietanolamina (DEA)	1-10		M, F, R	1º autoemulsionante
Gelatina	40-70	Positivo	F, M	Agente gelificante
Monooleato de glicerilo	1-30		G, F, R	1º autoemulsionante, solubilizante
Monoestearato de glicerilo	2-20		G, M, F, R	1º autoemulsionante, Solubilizante, lubricante de comprimidos
Lecitina	2-15		G, M, F, R	2º emulsionante,
Triglicéridos de cadena media	1-10		G, R	2º emulsionante, disolvente
Metilcelulosa	1-5		G, M, F, R	2º emulsionante, viscosificante
Cera emulsionante no iónica	5-25		M,R	1º emulsionante, viscosificante
Poloxámero	2-10		M, F, R	2º emulsionante, viscosificante
Polidextrosa		Negativo		2º emulsionante, viscosificante
Aceite de ricino polietoxilado			M, F, R	1º emulsionante, Solubilizante, estabilizante
Polioxi-etil-alquiléteres	10-20		M,R	1º emulsionante, solubilizante
Polioxi-etil-éteres (Macrogoles)	1-15		M,R	1º emulsionante, Solubilizante, Agente humectante
Ésteres de ácidos grasos polioxi-etileno	0,5-10		G,M,F,R	1º emulsionante, solubilizante
Estearatos de polioxi-etileno	0,5-10		M,F,R	2º emulsionante, solubilizante
Almidón pregelatinizado	1-20	Negativo	G,F,R	Coacervados con gelatina, viscosificantes
Alginato de propilenglicol	1-5		G,M,F,R	2º emulsionante, solubilizante
Laurilsulfato sódico	0,5-2,5		G,M,F,R	1º emulsionante
Ésteres de sorbitano (ésteres de ácido graso de sorbitano)	0,115		Alimentos, M,F,R	1º emulsionante, solubilizante
Almidón	2-15	Negativo	G,M,F,R	Viscosificante, diluyente de

Clase de compuesto/Ejemplo	Cantidad preferida % peso/peso	Carga en superficie (cuando se conoce)	Aprobación reguladora	Comentarios
				comprimidos Disgregante
Citrato trisódico	0,3-4		G,M,F,R	2° emulsionante, Modificador del pH Agente secuestrante
M- monografía en las farmacopeas principales F- Acetato en la Guía de ingredientes activos de la FDA R- Incluido en medicamentos parenterales, aprobados en el Reino Unido o Europa G- Generalmente considerados como seguros				

5 Por tanto, el principio técnico de la liberación de un ingrediente activo lipófilo en una superficie mucosa en un sistema disolvente/codisolvente o una formulación autoemulsionante que se adhiere a la mucosa durante un tiempo suficiente para permitir la absorción del medicamento lipófilo se puede prolongar a las formas de dosificación líquidas administradas mediante un pulverizador accionado por una bomba.

10 Se ha descubierto que un pulverizador accionado con bomba es particularmente beneficioso cuando se refiere a liberación cannabinoideas. De hecho, antes se ha considerado que los pulverizadores accionados con bomba no son adecuados para liberar fármacos y las personas han centrado su atención sobre sistemas disolventes que incluyen un propelente.

15 Al tiempo que se ha reconocido que hay desventajas con tales sistemas, incluyendo la velocidad de liberación, los expertos en la materia han intentado abordarlo ralentizando el propelente modificando la boquilla. Los solicitantes han encontrado que usando un pulverizador accionado por bomba con sus formulaciones pueden producir una pulverización en ka que las partículas tengan un tamaño de partícula medio aerodinámico de entre 15 y 45 micrómetros, más particularmente entre 20 y 40 micrómetros y de media de aproximadamente 33 micrómetros. Estas contrastan con las partículas que tienen un tamaño de partícula medio aerodinámico de entre 5 y micrómetros cuando se liberan usando un sistema presurizado.

20 De hecho, ensayos comparativos realizados por el solicitante han demostrado que dicho sistema pulverizador accionado por bomba presenta ventajas en cuando a que puede liberar los componentes activos a una superficie mayor dentro del área objetivo. Esto se ilustra con referencia al Ejemplo 12 adjunto.

25 La variación en la distribución de las partículas y el área pulverizada se ha demostrado mediante experimentación directa. Una formulación como se describe en el Ejemplo 12 adjunto se llenó en un montaje pulverizador accionado con bomba (vial Valois tipo VP7100 accionado). Con la misma formulación se llenó un envase presurizado alimentado por HFA 134A.

30 Los dos envases se descargaron a una distancia de 50 ml 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 descarga de 100 µl se visualizó después contra luz. En ambos casos, el patrón de descarga fue circular y las mediciones fueron las siguientes:

	Diámetro medio (mm)	Área media (mm <sup>2</sup> )
Pulverizador accionado por bomba	23	425,5
Pulverizador presurizado	16	201,1

35 La pulverización presurizada produjo mezcla de líquido en el centro del área. El pulverizador accionado por bomba proporcionó un patrón de mezcla más uniforme y menos "rebote". Hubo también un área significativamente mayor cubierta por el pulverizador accionado por bomba. Las condiciones en 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 PAS comparado con la pulverización presurizada.

40 En una realización preferida, la cantidad total de disolvente y codisolvente presente en la formulación, sin propelente, es mayor que 65% p/p, más preferentemente mayor que 70% p/p, más preferentemente mayor que 75% p/p, más preferentemente mayor que 80% p/p, más preferentemente mayor que 85% p/p de la formulación. Lo más preferentemente, la cantidad total de disolvente y codisolvente presente en la formulación está en el intervalo de  
45 80% p/p a 95% p/p de la formulación.

El disolvente de la invención es etanol.

Los codisolventes para usar en la invención incluyen propilenglicol o glicerol y, también, codisolventes que también

son agentes codisolventes que son también agentes solubilizantes, es decir aceites de ricino polioxihirogenados. Está dentro del alcance de la invención que el “agente solubilizante” y el “agente autoemulsionante” incluidos en la formulación son la misma sustancia química.

- 5 En el contenido de la presente solicitud, la expresión “agente solubilizante” se refiere a una sustancia que aumenta, preferentemente, la solubilidad del ingrediente activo (es decir, el medicamento lipófilo) dentro de la formulación. En la formulación de acuerdo con la presente invención se puede incluir un agente solubilizante para superar el problema de mejorar la solubilidad del ingrediente activo (medicamento lipófilo) en formulaciones que contienen una cantidad limitada de etanol. Por tanto, la adición de un agente solubilizante generalmente tiene el efecto de  
10 aumentar la cantidad de ingrediente activo que se puede incorporar en la formulación al tiempo que mantiene la tolerabilidad del paciente.

La ventaja de incluir un codisolvente está particularmente bien ilustrada con referencia a las formulaciones en las que el medicamento lipófilo comprende uno o más cannabinoides. Generalmente, el cannabinoide tiene una solubilidad limitada en muchos disolventes, lo que limita la cantidad de cannabinoides que se pueden incorporar en formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, pulverizadores en aerosol que contienen etanol más un propelente podrían únicamente estabilizar 0,7 mg de THC por 0,1 ml de la formulación líquida. Como consecuencia, múltiples aplicaciones de estas formulaciones se deben administrar al paciente con el fin de conseguir una dosis farmacéuticamente significativa del cannabinoide activo. La adición de un codisolvente que sea un mejor solubilizante que los propelentes estándar, por ejemplo propilenglicol, o glicerol, o un aceite de rancio polioxihirogenado, enseñado por la presente invención, permite la incorporación de de una cantidad mucho mayor de cannabinoides activos, lo que a su vez significa que es posible administrar una dosis farmacéuticamente relevante de cannabinoide en una única aplicación de la formulación.

- 25 En una realización preferida, la formulación contiene etanol como disolvente y propilenglicol como codisolvente, En esta realización, la proporción de etanol y propilenglicol presente en la formulación está, preferentemente, en el intervalo de 4: 1 a 1:4 y, más preferentemente, de 1:1.

En una realización más preferida, la formulación contiene etanol como disolvente y un aceite de ricino polioxihirogenado (lo más preferentemente cremofor RH40) como codisolvente/agente solubilizante. En esta realización, la cantidad de aceite de ricino polioxihirogenado presente en la formulación está, preferentemente, entre 5% y 55% p/p, más preferentemente entre 20% y 40% p/p y, lo más preferentemente, 30% p/p de la cantidad total de aceite de ricino polioxihirogenado más etanol (% p/p) presente en la formulación. La cantidad total de aceite de ricino polioxihirogenado más etanol puede ser de hasta un 97% peso/peso de la formulación.

35 Agentes autoemulsionantes adecuados que se pueden incluir en esta formulación son los indicados en la Tabla 2 y se han descrito anteriormente con el primer aspecto de la invención. Los más preferidos son monooleato de glicerilo y monoestearato de glicerilo (preferentemente, de calidad autoemulsionante).

- 40 En esta formulación, la cantidad total de agentes autoemulsionantes es, preferentemente, superior al 1% p/p de la formulación.

Otros excipientes se pueden incluir en la formulación, tales como antioxidantes, aromatizantes etc., como se ha descrito anteriormente. Lo más preferentemente, la formulación no contiene ningún propelente, tal como está habitualmente presente en una formulación en aerosol dirigida por propelente.

En una realización preferida, las formulaciones líquidas para pulverización de acuerdo con la invención se pueden adaptar para aplicar en la mucosa bucal.

- 50 Como resultado de investigación directa, se ha encontrado que, en algunas circunstancias, puede haber limitaciones sobre la aplicabilidad de los medicamentos a la superficie de la mucosa bajo la lengua, lo que limita la utilidad de las aplicaciones sublinguales. Determinados medicamentos altamente liposolubles (incluyendo cannabinoides y extractos de cannabis) solo se pueden poner en solución disolviendo en (principalmente) disolventes no acuosos. Estos disolventes, tales como propilenglicol, etanol (con o sin la adición de glicoles) y agentes solubilizantes, son farmacéuticamente aceptables pero cuando se administran en gotas o se pulverizan sobre la mucosa sublingual (y depende de la concentración de etanol) pueden producir una sensación picante. La sensación picante producida de este modo puede producir reflejo de deglución. El resultado es que una proporción de la dosis se puede tragar mediante estimulación del reflejo de deglución. Una proporción variable de la dosis se absorbe en el TGI por debajo del nivel de la orofaringe y está sujeta a la variabilidad de absorción debido al efecto del primer paso.  
55 Estos factores conducen a la absorción variable de medicamentos por lo que se supone que es la vía sublingual.  
60

Se ha descubierto que la aplicación de soluciones o formulaciones emulsionables directamente en la superficie bucal, a través de un pulverizador accionado por bomba, soluciona el problema de primer paso y tienen una serie de otras ventajas inesperadas, del siguiente modo:

- 65 (1) Cuando un aerosol presurizado convencional se dirige al espacio orofaríngeo, se puede ver que una nube de

partículas se escapan de la boca, lo que indica pérdida de medicamento. Esto se puede evitar pulverizando directamente sobre la superficie bucal, alejado del área de debajo de la lengua. El problema puede abordarse más completamente usando un pulverizador accionado por bomba y de acción manual (PAS). El PAS funciona a presión baja, produce un pulverizador con un diámetro aerodinámico medio más grande (p. ej., entre 15 y 45 micrómetros) y se puede dirigir a las áreas bucal en lugar de sublingual de la boca:

(2) Evitación o minimización de la sensación picante inaceptable (la mucosa bucal es menos sensible que el área sublingual a este respecto);

(3) inmovilización sustancial de la dosis de medicamento en contacto con la superficie bucal, lo que permite la absorción desde un sitio no alterado por la salivación normal. Después de la aplicación, la mucosa bucal vuelve a su posición normal en oposición a la superficie gingival externa del maxilar o la mandíbula y ahí se guarda en una bolsa en contacto con las superficies de absorción;

(4) Minimización de la pérdida de dosis por deglución. La aplicación bucal no estimula el reflejo de deglución y dado que el medicamento está en un espacio cerrado es posible que el paciente trague saliva producida normalmente sin alterar la bolsa bucal;

(5) El área bajo la curva de absorción (AUC) es similar para las formulaciones bucal y sublingual, para los cannabinoides. Tras la administración bucal, existe una reducción sustancial de la cantidad del metabolito primario (11-hidroxi) de los cannabinoides. Esto confirma que por vía transmucosa se absorbe una proporción mayor de cannabinoide/sustancia activa que en el área sublingual. En la mucosa bucal tiene lugar un mayor grado de absorción que en la mucosa sublingual tras el uso de las formulaciones bucales descritas más adelante (véase el Ejemplo 12).

#### Naturaleza del medicamento lipófilo

Los ejemplos ilustran el modo por el cual las formulaciones sublinguales y bucales se pueden fabricar a partir de sustancias farmacológicas lipófilas intratables, tales como cannabinoides.

Cuando los medicamentos son hidrosolubles, es posible dispersar el medicamento sobre el epitelio de la cavidad bucal y la mucosa sublingual. Siempre que la molécula medicamentosa (si está ionizada) tenga la constante de ionización adecuada, atravesará el epitelio y será absorbida hacia la circulación sistémica. Las moléculas lipídicas no cargadas solo pasarán a la mucosa orofaríngea, y la atravesarán, si se ponen en contacto íntimo con la mucosa.

Cuando los medicamentos son hidrosolubles, la dispersión de los materiales oleosos en el medio acuoso de la boca no es uniforme. Cuando los medicamentos oleosos se ponen en contacto íntimo con la mucosa, existe una posibilidad de absorción a través del epitelio. No obstante, generalmente, las sustancias oleosas tienen una sensación en boca desagradable y es necesario formularlas con el fin de superar este problema. Las emulsiones tienen una sensación en boca que es más aceptable que el aceite para la mayoría de los pacientes. Por tanto, mejora el cumplimiento (es decir, la abstinencia temporal de la deglución).

Los cannabinoides, los constituyentes activos del cannabis, son solubles en disolventes altamente no polares (es decir, en sustancias tales como cloroformo, diclorometano y concentraciones elevadas de alcohol); también tienen una solubilidad limitada en glicoles. Algunos de estos disolventes son farmacéuticamente aceptables y los disolventes son farmacéuticamente aceptables tienen que usarse a concentraciones elevadas para producir soluciones que se pueden aplicar a la mucosa oral. La solubilidad en algunos de estos disolventes impone un techo sobre la dosis que se puede administrar usando procedimientos de formulación farmacéuticos convencionales.

Con el fin de ser absorbidos a partir de la mucosa sublingual/bucal es esencial que el cannabinoide se ponga en contacto íntimo con la superficie de las células mucosas. A este respecto, la formulación debe ser "humectable". El tetrahidrocannabinol (THC) es un líquido oleoso a temperatura ambiente; el cannabidiol es un sólido soluble oleoso. Ambos tienen una solubilidad muy baja en los excipientes acuosos.

Mediante experimentación directa se ha descubierto que la formulación de un cannabinoide con al menos un tensioactivo autoemulsionante tiene como resultado, sorprendentemente, en la generación de una emulsión de aceite en agua (a/ag) en unos segundos, es decir en cuanto el producto se humedece con saliva. Los agentes viscosificantes, opcionalmente con propiedades adhesivas, se pueden añadir a la formulación para garantizar que la emulsión formada de este modo se adhiere al epitelio de la cavidad bucal. Los viscosificantes basados en hidratos de carbono se degradan mediante enzimas amilolíticas en la saliva y se puede idear una combinación de viscosificantes de un modo tal que existe una reducción progresiva de la viscosidad con un tiempo de permanencia en la cavidad bucal. También se puede aprovechar el efecto de determinados glicoles y alcoholes de azúcar que potencian las formulaciones que contienen cannabinoides dejando, por ejemplo, reducir los niveles de etanol. Los azúcares, que son rápidamente solubles, aceleran la disolución. Cuando es necesario utilizar solubilizantes no cariogénicos, preferentemente se usan alcoholes de azúcar.

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.

5 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.

10 La terminología "Planta o plantas de cannabis" abarca *Cannabis sativa* silvestre y también variantes de la misma, incluyendo quimiovariedades del 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. De acuerdo con lo anterior, la expresión "Material de la planta de cannabis" se tiene que interpretar como 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.

15 En el contexto de esta solicitud, las expresiones "extracto de cannabis" o "extracto de una planta de cannabis", que se usan de forma intercambiable, abarcan "Sustancias farmacológicas Botánicas" derivadas de material de la planta de cannabis. Se define una Sustancia farmacológica 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 farmacológica 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 farmacológica botánica no incluye una sustancia muy purificada o modificada de manera química procedente de fuentes naturales. Por tanto, en el caso del cannabis, las "sustancias farmacológicas botánicas" procedentes de plantas de cannabis no incluyen cannabinoides de calidad Farmacopea, muy purificados.

30 Las "sustancias farmacológicas botánicas" derivadas de plantas de cannabis incluyen extractos primarios preparados por procedimientos tales como, por ejemplo, maceración, percolación, extracción con disolventes tales como alcoholes de C1 a C5 (por ejemplo, etanol) , norflurano (HFA134a) , HFA227 y dióxido de carbono líquido a presión. El extracto primario se puede purificar además, por ejemplo, mediante extracción supercrítica o subcrítica, vaporización y cromatografía. Cuando se usan disolventes tales como los enumerados anteriormente, el extracto resultante contiene material liposoluble inespecífico. Este se puede retirar mediante una variedad de procedimientos, incluyendo "refrigeración", que implica enfriamiento hasta -20° C seguido de filtración para eliminar fibra cerosa, extracción con dióxido de carbono líquido y mediante destilación

35 "Extractos de cannabis" preferidos incluye los que se pueden obtener usando cualquiera de los procedimientos o procesos divulgados específicamente en el presente documento para preparar extractos a partir de material de la planta de cannabis. Los extractos carecen, preferentemente, sustancialmente de ceras y otro material liposoluble inespecífico 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.

45 Las sustancias farmacológicas botánicas se formulan en "productos farmacológicos botánicos" que se definen en la Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, agosto de 2000, 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 producto farmacológico que se prepara a partir de una sustancia farmacológica botánica."

50 De acuerdo con un cuatro aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica para uso en la administración de un medicamento lipófilo mediante una superficie mucosa, donde la formulación comprende al menos un medicamento lipófilo y al menos un agente autoemulsionante, donde tras la hidratación, la formulación forma una emulsión que contiene el medicamento lipófilo que es capaz de adherirse a una superficie de mucosa y permite la liberación controlada del medicamento, donde el medicamento lipófilo comprende una combinación de dos o más cannabinoides sintéticos o naturales.

55 En esta realización, los "cannabinoides" pueden ser sustancias de calidad Farmacopea altamente purificados y se pueden obtener mediante purificación a partir de una fuente natural o por medios sintéticos. Los cannabinoides incluirá, entre otros, tetrahidrocannabinoides, sus precursores, análogos de alquilo (en particular propilo) , cannabidiol, sus precursores, análogos de alquilo (en particular propilo) y cannabinol.

60 En la invención, el medicamento lipófilo comprende tetrahidrocannabinol y cannabidiol, pero puede comprender además  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol,  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol, análogo de propilo, análogo de propilcannabidiol, cannabinol, cannabicromeno, análogo de cannabicromeno propilo y cannabigerol.

65

Las formulaciones de acuerdo con la invención se pueden usar para liberar los extractos de la planta de cannabis y también cannabinoides individuales o análogos sintéticos de los mismos, deriven o no de plantas de cannabis y combinaciones de cannabinoides. "Plantas de cannabis" incluye *Cannabis sativa* silvestre y variantes de la misma, incluyendo quimiovariedades del cannabis que contienen de forma natural cantidades diferentes de los cannabinoides individuales. En concreto, la invención proporciona formulaciones de extractos de medicamentos basados en cannabis (CBME).

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 cannabinoides y nuevos procedimientos de administración han hecho posible que se extienda el uso de medicamentos a base de cannabis a indicaciones históricas y nuevas.

El uso recreativo de cannabis dio lugar a una legislación que dio como resultado la prohibición de su uso. Históricamente, muchos médicos consideraban al cannabis como único, teniendo la capacidad de contrarrestar el dolor resistente a los analgésicos opioides, en afecciones tales como lesión de la médula espinal y otras formas de dolor neuropático, incluyendo dolor y espasmo en esclerosis múltiple.

En Estados Unidos y el Caribe, el cannabis cultivado para uso recreativo se ha seleccionado de manera tal que contenga un alto contenido en tetrahidrocannabinol (THC), a expensas de otros cannabinoides. En el Índice Merck (1996) otros cannabinoides que se sabe que se encuentran en el cannabis, tales como cannabidiol y cannabinol, se consideraron 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 del THC en diversos aspectos. Los efectos terapéuticos del cannabis no se pueden explicar satisfactoriamente sólo en términos de uno o los demás constituyentes "activos".

Se ha demostrado que el tetrahidrocannabinol (THC) solo produce un grado menor de alivio del dolor que la misma cantidad de THC proporcionada como un extracto de cannabis. La base farmacológica subyacente a este fenómeno se ha investigado. En algunos casos, el THC y el 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, existe la percepción de que CBD modifica los efectos psicoactivos del 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 las propiedades farmacológicas de los dos cannabinoides.

Tabla 3

Efecto	THC	THCV	CBD	CBDV	Referencia
CB <sub>1</sub> (receptores cerebrales)	++		+		Pertwee <i>et al</i> , 19
CB <sub>2</sub> (receptores periféricos)			-		
	+		-		
<b>Efectos sobre el SNC</b>					
Anticonvulsivos †	--		++		Carlini <i>et al</i> , 19
Antimetrazol	-		-		Datos de GW
Anti-electroshock	-		++		Datos de GW
Relajante muscular	--		++		Petro, 1980
Antinociceptivos	++		+		Datos de GW
Catalepsia	++		++		Datos de GW
Psicoactivos	++		-		Datos de GW
Antipsicóticos	-		++		Zuardi <i>et al</i> , 199
Actividad de antioxidante neuroprotector*	+		++		Hampson A J <i>et al</i> 1998
Sedación antiemética (menor actividad espontánea)	+			+	Zuardi <i>et al</i> , 199
Estimulación del apetito	++			++	
Supresión del apetito	-			++	Datos de GW
<b>Efectos cardiovasculares</b>					
Bradycardia	-			+	Smiley <i>et al</i> , 197
Taquicardia	+			-	
Hipertensión §	+			-	
Hipotensión §	-			+	Adams <i>et al</i> , 1977
Antiinflamatorios	±			±	Brown, 1998

Actividad inmunomoduladora/antiinflamatoria					
Ensayo de edema de la pata	-			++	Datos de GW
Cox 1					Datos de GW
Cox 2					Datos de GW
Antagonismo del TNFa	+	+	++	''	
Glaucoma	++		+		

\*El efecto es independiente del receptor de CB1  
 † El THC es proconvulsivo  
 § El THC tiene un efecto bifásico sobre la presión arterial; en pacientes no expuestos previamente se puede producir hipotensión postural y también se ha notificado que produce hipertensión con el uso prolongado.  
 Informe interno de 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. Adicionalmente, se ha encontrado clínicamente que la toxicidad de una mezcla de THC y CBD es menor que la del THC solo.

En una realización preferida, las formulaciones proporcionadas de acuerdo con la invención contienen proporciones específicas de cannabinoides.

Los presentes inventores han observado particularmente que las combinaciones de los cannabinoides específicos son más beneficiosas que uno cualquiera de los cannabinoides individuales solos. Realizaciones preferidas son las formulaciones en las que la cantidad de CBD está en una cantidad en peso mayor que la cantidad del THC. Dichas formulaciones se designan 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, el CBD es el componente cannabinoide minoritario comparado con el THC. En otras realizaciones, THC y CBD están presentes en cantidades aproximadamente iguales.

En la Tabla 4 siguiente se muestran realizaciones particularmente preferidas y las afecciones médicas objetivo para las que son adecuadas.

**Tabla 4:** Grupos terapéuticos diana para las diferentes proporciones de cannabinoides

Grupo de producto	Proporción THC:CBD	Área terapéutica diana
THC elevado	>95:5	Dolor por cáncer, migraña, estimulación del apetito
Proporción uniforme	50:50	Esclerosis múltiple, lesión en la médula espinal, neuropatía periférica, otro dolor neurogénico.
Proporción inversa/amplia de CBD	<25:75	Artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias
CBD alto	<5:95	Trastornos psicóticos (esquizofrenia), epilepsia y trastornos del movimiento, ictus, lesión cerebral, modificación de la enfermedad en AR y otras afecciones inflamatorias, supresión del apetito

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden formular a partir de cannabinoides puros junto con vehículos y excipientes farmacéuticos que son conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo CBD y THC se pueden adquirir en Sigma-Aldrich Company Ltd, Fancy Road, Poole Dorset, BH12 4QH. El CBDV y el THCV se pueden extraer a partir de plantas de cannabis usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia, Trabajar con plantas de cannabis y cannabinoides puede requerir una licencia del gobierno en algunos territorios, pero los gobiernos ponen fácilmente a disposición de los partidos que las soliciten para los fines de investigación médica y desarrollo comercial de medicamentos. En el Reino Unido, se puede obtener una licencia del Home Office.

En realizaciones preferidas de la invención, las formulaciones comprende extractos de una o más variedades de plantas de cannabis enteras, 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 cannabinoides de cualquier variedad de cannabis particular se puede determinar cualitativa y cuantitativamente usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, tal como TLC o HPLC. Por tanto, se puede elegir una variedad de cannabis a partir de la cual se prepara un extracto que producirá la proporción deseada de entre CBD y THC o entre CBDV y THCV o entre THCV y THC. Como alternativa, los extractos de dos de más variedades diferentes se pueden combinar mezclar para producir un material con la proporción de cannabinoides preferida para formulación en una formulación farmacéutica.

La preparación de proporciones convenientes de medicamentos que contienen THC y CBD se hace posible mediante el cultivo de quimiovariedades específicas de cannabis. Estas quimiovariedades (plantas que se distinguen

por los cannabinoides producidos, en lugar de las características morfológicas de la planta) se pueden cultivar mediante diversas técnicas de cultivo de plantas que serán familiares para un experto en la materia. La propagación de las plantas mediante esquejes para material de producción asegura que se fija el genotipo y que cada cosecha de plantas contiene los cannabinoides en sustancialmente la misma proporción.

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

10 Hortícolamente, es conveniente cultivar quimiovariedades que produzcan THC, THCV, CBD y CBDV como el cannabinoide predominante de 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 estas quimiovariedades, los extractos se pueden preparar por el procedimiento de extracción similar. Entre los procedimientos convenientes de preparación de extractos primarios se 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, mediante extracción supercrítica o subcrítica, vaporización y cromatografía. Cuando se usan disolventes tales como los enumerados anteriormente, el extracto resultante contiene material liposoluble inespecífico. Este se puede retirar mediante una variedad de procedimientos, incluyendo enfriamiento hasta -20° C, seguido de filtración para eliminar la fibra cerosa, extracción con dióxido de carbono líquido y mediante destilación. En los ejemplos se muestran los procedimientos preferidos de cultivo de plantas y de preparación de extractos. El extracto resultante es adecuado para incorporación en preparaciones farmacéuticas. Los procedimientos de administración se pueden basar en formulaciones líquidas para pulverización de la invención.

25 Existen ventajas y desventajas unidas a cada una de estas vías de administración. En general, las preparaciones administradas mediante el tracto respiratorio, el tracto oral/nasal y el recto distal evitan el efecto de primer pase hepático. Los medicamentos tragados están sujetos a un metabolismo sustancial durante su primer paso a través del hígado y el patrón de los metabolitos producidos puede variar de acuerdo con la vía de administración.

30 Existe una serie de afecciones terapéuticas que se pueden tratar con eficacia con cannabis. La proporción de los diferentes cannabinoides en dichas preparaciones determina las afecciones terapéuticas que se tratan mejor y la presente invención aborda las formulaciones que son las más adecuadas para este fin. Como se ha indicado anteriormente, la enseñanza de la invención se ilustra mediante el uso de preparaciones que contienen proporciones específicas de cannabinoides (Tabla 4) y se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos.

35 Mediante experimento directo se ha demostrado que la administración de CBD (o CBDV) antes de la administración del THC modifica los efectos cognitivos experimentados. Los efectos psicoactivos del THC se reducen y la sedación posterior se pospone y se mitiga. Esta reducción no se observa si el THC se administra antes de CBD.

40 Es otra observación adicional de las presentes solicitantes que el CBD puede actuar como un estabilizante farmacéutico de las formulaciones farmacéuticas y, por tanto, prolongan la vida durante el almacenamiento. Sin desear quedar anclado por teoría alguna, se piensa que esto se puede deber a las propiedades antioxidantes del CBD. Aunque se sabe que sus propiedades antioxidantes son útiles en una situación farmacológica en relación con la materia viva, sus efectos como estabilizante farmacéutico no se han observado anteriormente.

45 De acuerdo con lo anterior, el uso de CBD prolonga la vida durante el almacenamiento.

La invención se entenderá adicionalmente con referencia a los ejemplos siguientes, junto con las Figuras adjuntas en las que:

50 La figura 1 ilustra esquemáticamente el envase de un ejemplo de una forma de dosificación de acuerdo con la invención. (a) sección transversal en A-A, (b) producto sellado en envasado de aluminio, (c) perforación, (d) envase abierto, (e) producto listo para usar.

55 La figura 2 ilustra esquemáticamente la aplicación de una forma de dosificación de acuerdo con la invención en la fosa maxilar.

La Figura 3 ilustra esquemáticamente la forma de dosificación en su lugar.

60 La Figura 4 ilustra esquemáticamente la tinción típica de la mucosa que se observaría después de que la forma de dosificación ha estado en su lugar durante un periodo de 1 minuto.

La Figura 5 es un cromatograma de HPLC de una muestra para el extracto de fármaco vegetal de CBD.

65 La Figura 6 es un cromatograma de HPLC de una muestra para el extracto de fármaco vegetal de THC.

De estos ejemplos, el 7, 12, 21 y 22 se refieren a la invención reivindicada, los otros se proporcionan a modo de información general.

**Ejemplo 1**

5 Una solución al 10% de almidón pregelatinizado (componente A) se prepara dispersando una parte de almidón pregelatinizado en polvo en 9 partes de agua, calentando hasta que se gelatiniza y enfriando después. El almidón de maíz pregelatinizado es el sujeto de una monografía del Formulario Nacional de EE.UU. Este producto se usa como componente de otras formulaciones administradas en los ejemplos siguientes y se denominan “geles de almidón”.  
10 Tiene una carga de superficie negativa.

**Ejemplo 2**

15 A continuación se presenta una descripción de la preparación de una formulación de acuerdo de la invención donde se usa extracto de lúpulo, que es un material resinoso oleoso, como ingrediente activo sustituto. Tiene un gusto amargo, lo que permite que el paciente distinga inmediatamente cuando el ingrediente activo ha estimulado las papilas gustativas y mediante implicación cuando ha interactuado con la mucosa. La dispersión de la formulación por las mucosas bucal y sublingual se revela mediante la propagación del color. Cualquier deseo incrementado por parte del paciente de tragar la formulación también se puede medir mediante observación directa.

20 En este ejemplo, se prepara una formulación poniendo en contacto un gel (que contiene al menos un componente activo que tiene una carga de superficie negativa) con un gel de carga superficial opuesta. El gel de carga superficial opuesta puede contener opcionalmente al menos un componente activo que puede ser el mismo que el del gel de carga opuesta u otro ingrediente activo. Cuando los geles de carga superficial opuesta se ponen en contacto se produce coacervación, que tiene como resultado un cambio en la viscosidad, aunque el gen resultante sigue siendo termoplástico y capaz de dispensarse en moldes. Al enfriar el gel se convierte en un gel rígido pero flexible.

30 La glicogelatina se prepara calentando gelatina bovina o porcina o 18 partes de gelatina de pescado (isinglass) y 2 partes de glicerol en un baño de agua con agua destilada suficiente para producir un peso final de 100 partes en peso. La glicogelatina producida de este modo es un gel límpido y rígido que, sorprendentemente, es inherentemente estable. Es resistente a ataque microbiano y está en equilibrio con el aire a una humedad relativa del 60-70%.

35 Se prepara una formulación a partir de:

	Monoestearato de glicerilo (AE)	5 partes
	Lecitina de soja	7 partes
	Clorofila (soluble en aceite)	3 partes
	Componente A	30 partes
40	α-Tocoferol BP	0,1 partes
	Extracto de lúpulo	10 partes
	Glicogelatina para producir	100 partes

45 La mezcla se calienta con agitación a una temperatura de 90°C (usando un baño de agua o en un horno microondas). La mezcla se agita exhaustivamente y mientras todavía está fundida se dispensan alícuotas de 2 g en moldes de papel de aluminio que se han tratado con un agente de liberación. Para este fin son adecuados varios agentes de liberación; una solución de silicona o cera de abeja en hexano normal se pulveriza sobre el molde cóncavo y el disolvente se deja evaporar. El peso del producto terminado se puede modificar para acomodar cantidades del extracto de cannabis de hasta aproximadamente 250 mg por pieza que representan un contenido de aproximadamente 150 mg de THC o CBD.

50 Cuando está frío, un laminado de aluminio se coloca sobre el molde y se sella mediante la aplicación de calor. La evacuación de aire y la sustitución con nitrógeno se lleva a cabo antes de un sellado final de modo que el pequeño espacio residual en la unidad de dosis terminadas es un atmósfera no oxidante inerte.

55 El producto formado de este modo es un gen ovalado lenticular que tiene una superficie convexa y una superficie plana. Contiene un agente colorante que es soluble en aceite e indica el patrón de distribución de la emulsión sobre la cavidad bucal. La incorporación de clorofila como agente de revelación es una característica opcional; cuando se usa, indica las áreas de la mucosa oral en las que un producto que contiene el medicamento también se diseminaría. Estas características de la invención se ilustran en las Figuras 1-4. Quedará claro para un experto en la materia que variaciones en los emulsionantes y la forma física y la forma del envasado entran dentro de las enseñanzas de la invención.

60

**Ejemplo 3**

La formulación descrita anteriormente produce un producto que es un gel rígido pero elástico. Cuando la mitad del comprimido se introduce entre la mandíbula superior y el interior de la boca (fosa maxilar) en cualquiera de los lados, comienza a fundirse en un minuto y a los dos minutos ha producido una masa emulsionada que cubre la mucosa bucal. El gel no produce una sensación distinguible cuando se coloca entre el maxilar y la mucosa bucal, y no induce un deseo por parte del sujeto de tragar la preparación. El área de la mucosa bucal que está cubierta se puede demostrar mediante un registro fotográfico tomado antes, un minuto, dos minutos, cinco minutos y 10 minutos, u otro intervalo de tiempo conveniente después de la dosis.

Esta formulación tiene un ligero sabor característico de la clorofila y el extracto de lúpulo que se podía distinguir en gasta 10 minutos después de colocar el gel *in situ* y, por tanto, demuestra la presencia de “medicamento liberado” en la orofaringe durante este periodo de tiempo.

La distribución del color (en un minuto y la persistencia del sabor durante hasta 10 minutos) indica que este tipo de formulación es adecuado como vehículo para administrar medicamentos muy liposolubles, tales como extracto de cannabis o cannabinoides. Como se ha formulado, se puede usar como preparación de placebo de autoindicación en los ensayos clínicos. Las figuras adjuntas ilustran la distribución de la mitad de un producto colocado en la boca. La configuración del producto, y el área de distribución del producto cuando se emulsiona *in situ*, se muestra en las Figuras 1-4. La figura 3 muestra la posición donde el dispositivo se coloca inicialmente. A efectos de claridad de la demostración, la ilustración muestra el producto colocado en un lado de la boca. No obstante, se puede dividir y colocar bilateralmente para garantizar una distribución máxima. Como alternativa, los productos que contienen diferentes ingredientes activos se pueden colocar de forma simultánea, pero en lados separados de la boca.

**Ejemplo 4**

El dispositivo descrito en el Ejemplo 1 se pinza entre dos piezas de una malla de nailon y se fija al cestillo del equipo de desintegración de comprimidos (diseño BP) a una temperatura de 35 °C. El gel se dispersó en 1-2 minutos para producir una emulsión fina de textura uniforme.

**Ejemplo 5**

Este ejemplo se refiere a la preparación de una forma de dosificación que contiene una mezcla de extractos de cannabis. Los extractos de cannabis se denominan extracto medicamentoso basado en cannabis (CBME) para facilitar la referencia. Un extracto de una quimiovariedad de cannabis que produce más del 90% de su cannabinoide total como cannabidiol (CBD) se puede preparar mediante extracción supercrítica de fluido de la hierba del cannabis seca. Esto se denomina CBME-G5. De un modo similar, un extracto con una proporción elevada (más del 95%) del cannabinoide total como tetrahidrocannabinol (THC) se denomina CBME-G1. La fórmula de este ejemplo se puede modificar para acomodar al CBME con mayor o menor contenido de cannabinoides, con el fin de alcanzar la proporción de THC y CBD deseada, y otros cannabinoides. Los productos que contienen diferentes proporciones de THC y CBD son útiles para el tratamiento de afecciones terapéuticas específicas.

Se produce una mezcla fundiendo juntos los ingredientes siguientes:

45	Monoelato de glicerilo	10 partes
	Lecitina de soja	10 partes
	Curcumina	0,1 partes
	Componente A	20 partes
50	CBME - G5 para dar CBD	1 parte
	CBME - G1 para dar THC	2 partes
	α-Tocoferol	0,1 partes
	Palmitato de ascorbilo BP	0,1 partes
	Glicogelatina para producir	100 partes

Los componentes se mezclan con calentamiento suave en un baño de agua, se agitan y se vierten calientes en moldes. El producto en moldes se termina como se describe en el Ejemplo 1 y se sella en una atmósfera de gas inerte.

En esta formulación, la curcumina imparte un color amarillo brillante que permite identificar el área de distribución del producto en la boca. El α-tocoferol y el palmitato de ascorbilo son antioxidantes que, junto con monooleato de glicerilo, proporcionan un sistema antioxidante eficaz.

El tamaño relativamente grande (1-2 g) de esta forma de dosificación permite incorporar en la forma de dosificación una gran cantidad comparativamente del ingrediente activo. El cannabidiol se puede administrar a dosis de 900 mg/día y la forma de dosificación descrita permite administrar estas dosis en 2-9 (y preferentemente 2-4) dosis divididas al día.

El tetrahidrocannabinol es más activo peso/peso que el cannabidiol y cuando se puede requerir una dosis unitaria menor de THC es posible incluir esta dosis en un comprimido sublingual del tamaño convencional. El ejemplo 6 ilustra la formulación de dicho comprimido.

5 **Ejemplo 6**

	Monoestearato de glicerilo (de calidad autoemulsionante)	5 partes
	Polisorbato 80	0,5 partes
	Lactosa (de calidad para compresión directa) 7	9,3 partes
10	Almidón soluble:	10 partes
	Tetrahidrocannabinol	5 partes
	Palmitato de ascorbilo	0,1 partes
	α-Tocoferol	0,1 partes
15	Etanol (deshidratado) BP	10 partes

El GMS, polisorbato, palmitato de ascorbilo, a-tocoferol y THC se dispersan y disuelven en el alcohol. La solución alcohólica se pulveriza sobre los ingredientes en polvo seco que se han mezclado íntimamente. El etanol se deja evaporar y los gránulos se espolvorean con 1% de talco y se comprime hasta un peso del comprimido diana de 101 mg en una prensa de comprimido convencional. Punzones bicovenxos con un diámetro de 7 mm o 9 mm producen comprimidos con una proporción superficie/peso elevada. Estos absorben agua cuando se ponen en contacto con la mucosa sublingual o bucal. La tasa de disolución se puede ajustar alterando el grado de compresión. Las pastillas comprimidas hasta una presión de 1-3 Newtons proporcionan comprimidos que se dispersan en un periodo de 0,5-5 minutos. La disgregación se determina mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 y para estos comprimidos fue inferior a cuatro minutos.

25

**Ejemplo 7**

La generación de una emulsión a partir de una formulación autoemulsionante no se limita a formas de dosificación sólidas. En el ejemplo siguiente se ponen de ejemplo tres formulaciones líquidas adecuadas para aplicación sublingual. Se produce una solución mediante fusión (a una temperatura no superior a 50°C), los siguientes ingredientes (cantidades expresadas en partes en peso):

30

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
Monoelato de glicerilo (autoemulsionante)	2	2	2
Triglicéridos de cadena media	5	-	-
Cremofor RH40	30	26,5	-
CBME	10	10	
CBME - G1 para dar THC			5
CBME - G5 para dar CBD			5
α-Tocoferol	0,1	-	-
Palmitato de ascorbilo	0,1	-	-

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
Propilenglicol	-	-	44
Etanol BP	52,8	61,5	44
TOTAL	100	100	100

35 Los productos formados mezclando estos ingredientes se dispensan en cantidades de 10 ml en un vial de vidrio y se cierra con un botón de separación para pulverizar accionado con bomba. Cada 1 ml de producto contiene 100 mg de THC y cada actuación de la bomba libera una pulverización fina que se puede dirigir al área de la mucosa, bajo la lengua.

40 Las soluciones de CBME en etanol solo no son generalmente adecuadas para usar como un pulverizador. La naturaliza agresiva del etanol puro como disolvente limita además la cantidad que se puede aplicar en la mucosa sin producir molestias al paciente. Sorprendentemente, la adición de un tensioactivo primario autoemulsionante y el solubilizante permite que una cantidad mayor de cannabinoides esté contenida en una dosis unitaria. La pulverización de cantidades pequeñas en la mucosa sublingual o bucal tiene como resultado la evaporación de una cantidad significativa de etanol y la emulsión producida de este modo es no irritante y no estimula el reflejo de la deglución. Esto proporciona mayor tiempo de permanencia para la emulsión formada in situ para el contacto con la mucosa sublingual o bucal. Una característica concreta de esta formulación es la actividad del disolvente auxiliar de los triglicéridos de cadena media, que también actúan como emulsionante secundario.

50 La formulación "B" como se ha indicado anteriormente tiene una viscosidad dentro del intervalo de 100-350 centipoises.

**Ejemplo 8**

La forma de dosificación sólida puede ser una cápsula de gelatina blanda, que se puede triturar para liberar el medicamento para dar una emulsión. La cápsula se puede tragar para proporcionar el residuo de la dosis para absorción en el resto del tracto gastrointestinal. La cápsula de gelatina blanda proporciona una forma emulsionada del medicamento que se puede absorber desde cualquier parte del tracto GI. Se puede preparar una cápsula a partir de los ingredientes siguientes:

10	Monoestearato de glicerilo (autoemulsionante)	5 partes
	Polisorbato 80	1 partes
	Cera de abeja	5 partes
	CBME - G1 para dar THC	10 partes
	CBME - G5 para dar CBD	10 partes
15	α-Tocoferol	0,1 partes
	Palmitato de ascorbilo	0,1 partes
	Aceite de marihuana	100 partes en peso

**Ejemplo 9**

Una forma de dosificación para uso bucal que utiliza agentes de gelificación vegetales en lugar de animales puede elaborarse del siguiente modo:

25	Sorbitol	35 partes
	Goma arábica	20 partes
	Monooelato de glicerilo	10 partes
	Lecitina de huevo	10 partes
	CBME-1 para producir 5 mg de THC	5 partes
30	CBME-5 para producir 5 mg de CBD	5 partes
	Tocoferol	0,1 partes
	Palmitato de ascorbilo	0,1 partes
	Vanillina	0,1 partes
	BHT	0,01 partes
35	Glicerol	5,0 partes
	Agua	c.s.

Los ingredientes solubles en grasas se funden a una temperatura de 70°C. El sorbitol se mezcla con la goma arábica, se dispersa en glicerol y se añade a los demás ingredientes sólidos. Se añade agua y la masa se calienta en un baño de agua en ebullición hasta que se ha dispersado/disuelto de forma uniforme. Todavía a una temperatura de 60°C, la masa se distribuye a moldes (como se describe en el ejemplo 1). La masa también se pueden verter y enrollar en una lámina, preferentemente de 2,5 mm de espesor. Se cortan piezas ovaladas o hexagonales con un área de 400 mm<sup>2</sup> y las piezas se aplican a una lámina de refuerzo no adhesiva más grande que la pieza y se cubren con una membrana protectora no adhesiva. El parche formada de este modo se sella bajo una manta de gas inerte en una bolsa formada por un laminado de aluminio termosellable. El producto producido de este modo es adecuado para el tratamiento de pacientes que sufren migraña, artritis, epilepsia, esclerosis múltiple, y otros tipos de dolor neuropático y neurogénico, en los que es necesario que el medicamento se libere durante un periodo de horas. El tiempo de disgregación para esta formulación es superior a 90 minutos.

**Ejemplo 10**

Un producto que proporciona una liberación rápida de un constituyente y una liberación adicional del constituyente durante un tiempo prolongado se puede producir realizando una unidad de dosis de combinación. Usando la formulación descrita en el ejemplo 8, una cantidad de masa caliente se vierte en un molde o se vierte en una película y se deja reposar. Una capa de material como se describe en el ejemplo 5 se vierte sobre la superficie del gel descrito en el ejemplo 9. El gel compuesto se envasa después como se describe en estos ejemplos. La variación de las proporciones de masa en las dos capas proporciona la modificación del perfil cinético producido mediante la unidad de dosis.

En algunas circunstancias, puede ser deseable administrar dos fármacos en un orden dependiente de tiempo. Esto se puede producir cuando un fármaco del par tiene un efecto protector sobre el otro. El ejemplo 10 describe una formulación de gel compuesto del tipo descrito en los ejemplos anteriores. La formulación descrita en el Ejemplo 11 proporciona CBD, que es un antioxidante conocido por tener un efecto protector sobre el THC para hacer disponible para absorción a través de la mucosa bucal/sublingual justo antes del THC. El cannabidiol está contenido en la capa de liberación rápida y el THC se disuelve en la capa de liberación retardada.

El ejemplo 11 describe una unidad de dosis que consiste en dos capas con diferentes características de disolución.



**Ejemplo 11**

5	(a)	Monoelato de glicerilo	7 partes
		Lecitina de soja	7 partes
		Goma arábica	15 partes
		Tetrahidrocannabinol	10 partes
		α-Tocoferol	0,1 partes
		Xilitol	5,1 partes
10		Glicerol	3 partes
		Agua purificada para producir	100 partes

Se prepara una masa fundida como se ha descrito en los ejemplos previos y alícuotas se vierten en moldes o como una lámina.

15	(b)	Monoelato de glicerilo	15 partes
		Lecitina de soja	10 partes
		Componente A	20 partes
		α-Tocoferol	0,1 partes
20		Cannabidiol	20 partes
		Glicogelatina para producir	100 partes

Se prepara una masa como se ha descrito en el ejemplo 2. La masa se vierte como una segunda capa en un molde que contiene una alícuota de formulación (a). En la interfaz existe una ligera fusión y unión de los dos componentes, para dar un producto coherente. Si el gel se vierte en un molde cóncavo, el producto tiene una superficie plana que, si se coloca en contacto con la mucosa, es el primero en dispersarse y, por tanto, produce la secuencia de presentación requerida de los componentes para absorción.

Una capa de la formulación (b) se puede verter sobre la superficie de una lámina de la formulación (a). Las dos formulaciones contienen componentes coloidales con signos opuestos y en la zona de la fusión se produce una adhesión buena mediante coacervación. La capa compuesta se corta después en formas adecuadas para la aplicación a la mucosa oral. El producto se envasa como se describe en el Ejemplo 3 y se protege del aire y la luz.

**Ejemplo 12**

Los ejemplos siguientes ilustran las características distintivas de las formulaciones destinadas a aplicación por pulverización en la mucosa bucal, el procedimiento de aplicación y los niveles sanguíneos producidos mediante absorción bucal en comparación con la administración sublingual.

Los siguientes son ejemplos de formulaciones líquidas adecuadas para administración bucal. Se produce una solución mediante disolución (a una temperatura no superior a 50°C), los siguientes ingredientes (los detalles cuantitativos se expresan como partes en peso):

	a	b	c	d	e
Monoestearato de glicerilo (autoemulsionante)	2	-	2	-	2
Monooleato de glicerilo (autoemulsionante)	-	2	-	2	-
Cremofor 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

El extracto medicinal basado en cannabis (CBME) 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.

El producto formado mezclando estos ingredientes se dispensan en cantidades de 6ml en un vial de vidrio y se cierra con un botón de separación para pulverizar accionado con bomba. 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. Como alternativa, se puede usar un botón patentado con una extensión para dirigir la pulverización a un área preferida de la mucosa bucal.

Cada 1 ml de producto contiene 50-100 mg de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) y/o cannabidiol (CBD) . Cada accionamiento de de la bomba libera una pulverización que se puede dirigir a la mucosa bucal. En las formulaciones anteriores se usan los CBME de concentración de 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.

Aunque las disoluciones de CBME en etanol sólo se pueden usar como pulverización, la cantidad de cannabinoide que se puede liberar 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 recibió THC o CBD en una solución 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 solución se pulverizaba sobre la mucosa bucal. Sorprendentemente, se encontró además que la adición de un tensioactivo primario autoemulsionante como solubilizante permitió contener una cantidad mayor de cannabinoide en una dosis unitaria. 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.

Las formulaciones se administraron a un grupo de 13 sujetos humanos de manera que recibieron 4 mg de THC, 4 mg 25 de CBD o placebo (vehículo sólo) mediante un comprimido sublingual, pulverizador accionado por bomba sublingual o vía bucal.

Se determinó la absorción [área bajo la curva de absorción (ABC) ] de cannabinoide y el metabolito principal en muestras de sangre tomadas después de la administración. La siguiente Tabla 5 proporciona estos valores como valores medios normalizados.

Tabla 5

Análito en plasma	Vía de administración		
	PAS sublingual AUC	Comprimido sublingual AUC	Orofaringea AUC
THC	2158,1	1648,4	1575,0
11 OH THC	3097,6	3560,5	2601,1
CBD	912,0	886,1	858,0

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

Se sabe que el 11-hidroxi-metabolito del THC (11-OH THC) es, posiblemente, más psicoactivo que el compuesto parental. Por tanto, es deseable minimizar la cantidad de este metabolito durante la administración y esto es probable que se consiga usando una formulación y un procedimiento de aplicación que reduzca la cantidad de una dosis bucal o sublingual que se traga. El pulverizador accionado por bomba 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.

**Ejemplo 13**

El uso de un dispensador accionado por bomba hace posible dispensar cantidades definidas de un gel con la precisión requerida y la repetibilidad para las formulaciones farmacéuticas. Se prepara un gel a partir de los ingredientes siguientes (partes en peso):

Carboximetilcelulosa sódica	2
Monoestearato de glicerilo	10
Glicerol	10
CBME-G1 y G5 para dar THC y CBD	5
Etanol	40
Ácido ascórbico	0,1
Tocoferol	0,1
Agua hasta	100

Los ingredientes no acuosos se funden juntos a una temperatura no superior a 50°C hasta que se suspenden de forma uniforme. Después se añade agua para producir un gel cremoso viscosos, temiendo cuidado de no introducir aire durante la mezcla. El producto se dispensa en envases cuando todavía está caliente y se sella con una cabeza dispensadora con bomba (tipo 251/331) suministrada por Valois. El cabezal de este dispositivo libera un lazo de gel y cuando se retira la presión , existe una retracción suficiente de gel para garantizar que las partículas de gel no se

quedan expuestas. La cantidad de gel se puede dirigir a las superficies bucales accesibles, donde cumplen. Cuando la superficie bucal vuelve a su posición normal, la masa de gel absorbe más agua de la saliva disponible y da su carga del medicamento.

5 **Ejemplo 14**

Los experimentos han mostrado el efecto de variar la cantidad de autoemulsionante y las proporciones de agentes viscosificantes cargados negativamente y positivamente sobre el tiempo de disolución/disgregación en la boca,

10 Las formulaciones en gel sólidas como se describen en los ejemplos 1 y 2 se prepararon disolviendo los ingerentes calentando en un horno microondas hasta que se produjo una masa fundida uniforme. La masa fundida se dispensó usando una pipeta de tipo Gilson directamente en blíster reciclados que se han lavado con alcohol al 70% y se secan al aire. El tiempo de disgregación se midió en un aparato de tipo BP.

15 Los efectos se describen a continuación:

El tiempo de disgregación aumenta al aumentar la masa:

	G001/A (i)	G001/A (ii)	G001 (iii)
Masa (mg)	586	807	2140
T <sub>dis</sub> (m, s)	920	1230	2110

20 Aumentar el contenido en el emulsionante aumenta la T<sub>dis</sub>:-

	G001A	G001B
% emuls	10	20
T <sub>dis</sub>	1345	8730

Aumentar el contenido en gelatina del gel tiene poco efecto sobre T<sub>dis</sub>

	G001/A	G001/B
Masa (mg)	1145	807
% de gelatina	14	25
T <sub>dis</sub>	1345	1230

25 La adición del almidón de maíz pregelatinizado (PGMS) disminuye la T<sub>dis</sub>

	G002/A (ii9)	G003
Masa (mg)	807	751
% de PGMS	0	2
T <sub>dis</sub>	920	405

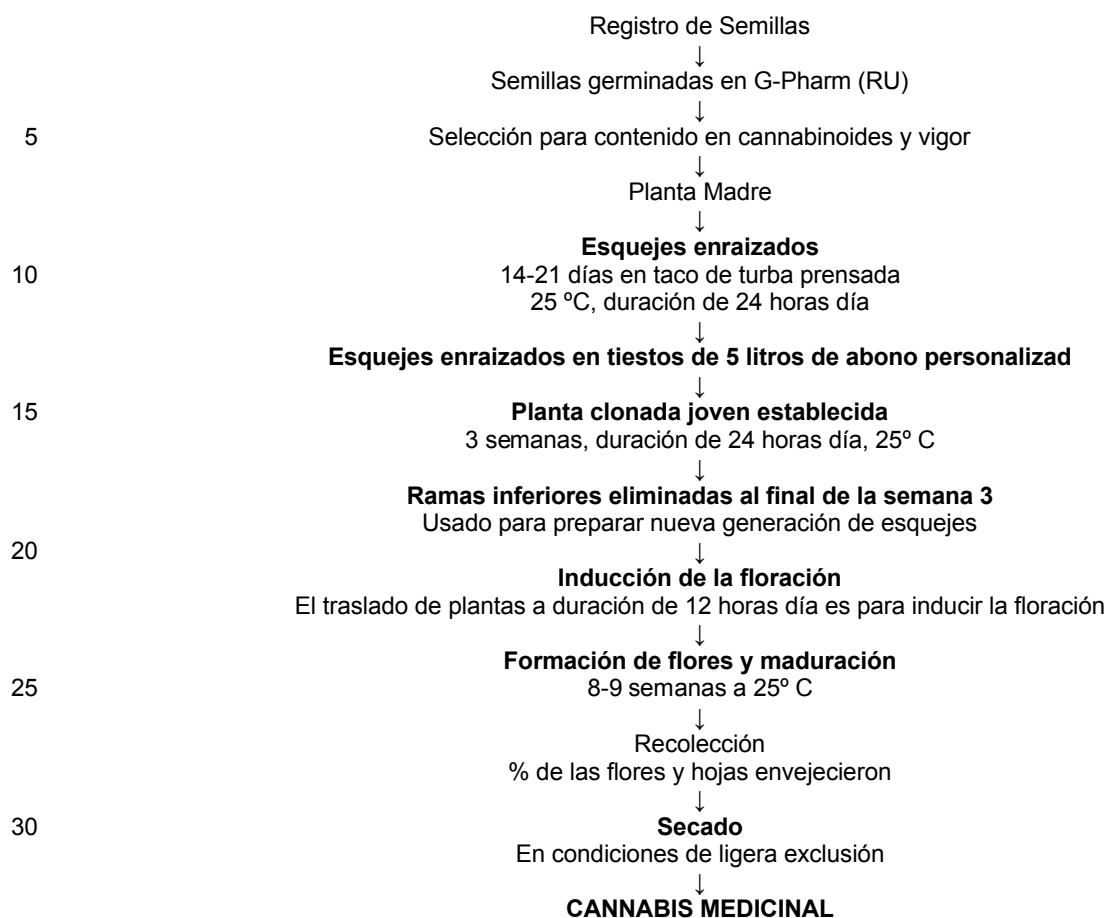
**Ejemplo 15 Cultivo de cannabis medicinal**

30 Las plantas se cultivan como clones a partir de semillas germinadas, debajo de cristal 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.

35 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 del siguiente modo:

40



35 **Ejemplo 16. Determinación de contenido en cannabinoide en plantas y extractos**

Identidad mediante TLC

40 a) Materiales y procedimientos

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

50 Fase móvil 80% de éter de petróleo 60:80/ 20% Éter dietílico.

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

55 b) Preparación de la muestra

i) Materia prima herbal

60 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)

Extraer por ultrasonidos durante 15 minutos. Decantar el sobrenadante y utilizar directamente para cromatografía.

ii) Extracto farmacéutico herbal

65 Aproximadamente 50 mg del extracto se pesan en un matraz volumétrico de 25 ml. Llevar al volumen usando metanol como disolvente. Agitar enérgicamente para disolver y utilizar directamente para cromatografía.

c) Patrones

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

5 0,1 mg/ml de CBD en metanol.

Las soluciones patrón se almacenan congeladas a -20°C entre usos y se usan durante hasta 12 meses después de la preparación inicial.

10 d) Soluciones y procedimiento de ensayo

Aplicar a puntos separados por un mínimo de 10 mm.

- 15 i) 5 µl de extracto vegetal o 1 µl de solución de extracto vegetal según sea apropiado,  
 ii) 10 µl de delta-9-THC de 0, 1 mg/ml en la solución patrón de metanol.  
 ii) 10 µl de CBD de 0, 1 mg/ml en la solución patrón de metanol.

20 Eluir la placa TLC a través de una distancia de 8 cm, después retirar la placa Dejar evaporar el disolvente de la placa y después repetir la elución durante un segundo tiempo (doble desarrollo).

Se sumerge la placa brevemente en el reactivo azul resistente B hasta que el color rojo/naranja característico de los cannabinoides empieza a desarrollarse, Se retira la placa y se deja secar en condiciones ambientales en la oscuridad.

25 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.

Ensayo THC, THCA, CBD, CBDA y CBN mediante HPLC

30 a) Materiales y procedimientos

Equipo:	HP.1100 HPLC con detector de haz de diodos y automuestreador. Se fija el equipo y se hace funcionar de acuerdo con procedimientos de trabajo normalizados internos (SOPlab037)
35 Columna HPLC	Discover y 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
40 Caudal	1,0 ml/min
Volumen de inyección	10 ml
Tiempo de recorrido	25 min
Detección	Detección de cannabinoides neutros y ácidos 220 nm (ancho de banda 16 nm) Longitud de onda de referencia 400 nm /ancho de banda 16 nm
45	Ranura 4 nm
	Los cannabinoides ácidos se controlan de manera rutinaria a 310 nm (ancho de banda 16 nm) para fines de confirmación e identificación cualitativos solo
Toma de datos:	HP Chemistation con Versión A7.01 de software
50	

b) Preparación de la muestra

Se disolvieron aproximadamente 40 mg de extracto medicinal basado en cannabis en 25 ml de metanol y se diluyó esta solución a 1 a 10 en metanol. Esta disolución se usa para cromatografía.

55 Mediante pipeta de vidrio se obtuvieron muestras de 0,5 ml de la solución de carga, contenida dentro de la unidad de pulverización sublingual accionada por bomba. La disolución se diluye en un matraz de 25 ml y se lleva hasta la marca con metanol. 200 µl de esta solución se diluyen con 800 µl de metanol.

60 Se preparan muestras de hierba o de resina tomando una muestra de 100 mg y tratándola con 5 o 10 ml de Metanol/Cloroformo (9/1 p/v). La dispersión se somete a ultrasonidos en un tubo sellado durante 10 minutos, se deja enfriar y se centrifuga una alícuota y se diluye de manera adecuada con metanol previamente a la cromatografía.

c) Patrones

Para este procedimiento se usa normalización interna. La dilución de los patrones de reserva de THC, CBD y CBN en metanol o etanol se realiza para dar patrones de trabajo finales de aproximadamente 0, 1 mg/ml con precisión. Los patrones de trabajo se almacenan a -20°C y se usan durante hasta 12 meses después de la preparación inicial.

La inyección de cada patrón se realiza por triplicado previamente a la inyección de cualquier solución de ensayo. A intervalos adecuados durante el tratamiento de soluciones de ensayo, se realizan 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. Otros cannabinoides se detectan usando este procedimiento y se pueden identificar y determinar como sea necesario.

d) Soluciones de ensayo

Las soluciones de ensayo diluidas se realizan en metanol y deberían contener analitos en el intervalo de trabajo lineal de 0, 02-0, 2 mg/ml.

e) Criterios de aceptación cromatográficos:

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

ii) Forma del pico (factor de simetría según el procedimiento BP)

CBD < 1,30  
 CBN < 1,25  
 THC < 1,35

iii) Se ha desarrollado una serie de modificaciones del procedimiento patrón para tratar las muestras que contienen picos de impurezas que eluyen tarde, por ejemplo, el procedimiento 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 tabique y tapa enfrentados de teflón.

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

f) Procesamiento 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.

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.

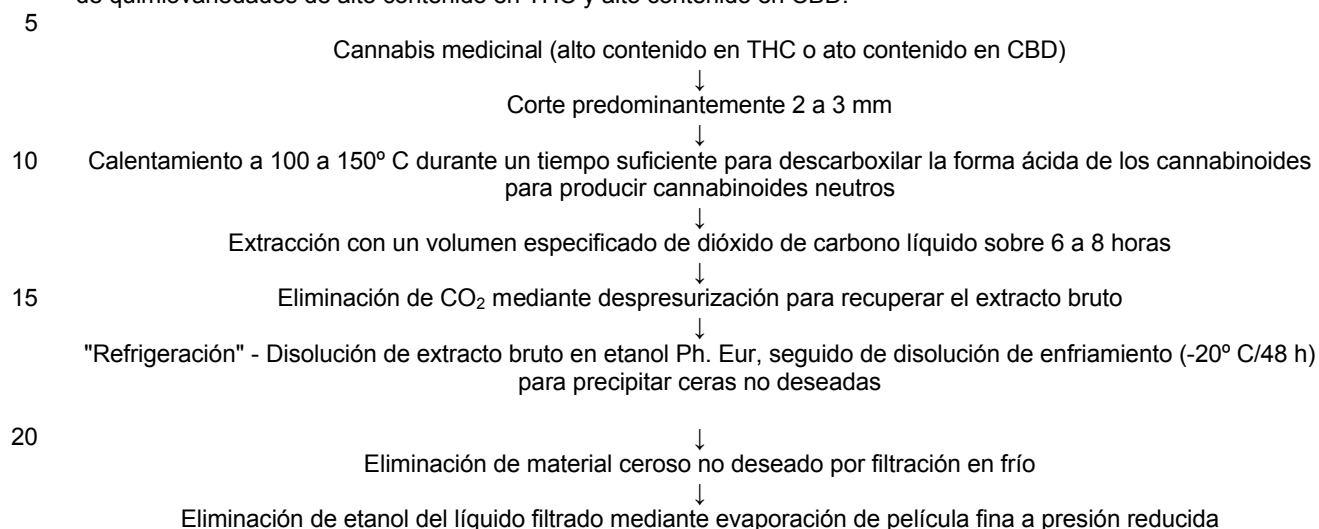
El tratamiento de datos para cuantificación utiliza software de tratamiento por lotes en la Hewlett Packard Chemstation.

a) Cromatogramas de la muestra

Los cromatogramas HPLC de muestras para extractos farmacéuticos de hierbas de THC y CBD se proporcionan en las Figuras adjuntas.

**Ejemplo 17 Preparación del extracto farmacéutico de hierbas**

A continuación se proporciona un diagrama de flujo que muestra el procedimiento de fabricación de extracto a partir de quimiovariedades de alto contenido en THC y alto contenido en CBD:

**Ejemplo 18**

Se cultivó cannabis de alto contenido en THC debajo de 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 del tallo las hojas y la cabezuela de la flor y esta biomasa seca se denomina "cannabis medicinal".

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 de fluidos 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 recuperación. El extracto resinoso oleoso verde parduzco resultante se purificó adicionalmente. 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 evaporador rotatorio. 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.

Un quimiovariedad 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 quimiovariedades 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 para preparar extractos en condiciones supercríticas y subcríticas.

**Ejemplo 19**

El cannabis de la calle (marihuana) cultivado en EE.UU. y en el Caribe normalmente tiene un porcentaje alto de cannabinoide total como THC; el europeo (habitualmente descrito como cannabis "marroquí") contiene aproximadamente cantidades iguales de THC CBD. A esto pueden deberse los informes opuestos sobre la eficacia del cannabis en determinados estudios clínicos. El solicitante ha buscado introducir precisión a la hora de producir proporciones definidas de cannabinoide de dos formas; usando mezclas de extractos definidos y, también, produciendo un extracto a partir de una única quimiovariedad que produce la proporción adecuada de cannabinoides. Las quimiovariedades que expresan su contenido en cannabinoides como principalmente un compuesto se han usado para preparar las formulaciones de la invención, pero la enseñanza de la patente se pueden aplicar a cannabinoides producidos sintéticamente o cannabinoides obtenidos mediante purificación de cannabis.

Determinadas quimiovariedades expresan una proporción de aproximadamente 50:50 de THCV/CBDV. Por tanto, es conveniente usar un único extracto vegetal para proporcionar la proporción de cannabinoides. Cuando las plantas se

cultivan a partir de esquejes, el genotipo se fija y la proporción de cannabinoides es constante. El rendimiento global puede variar, pero es principal la cantidad de extracto usada para proporcionar una cantidad definida de cannabinoide. Una formulación que es particularmente adecuada para el tratamiento de la esclerosis múltiple se realiza de acuerdo con la fórmula siguiente:

5 Extracto de CBME de la quimiovariedad G10, proporcionando

	5a	5b	5c	
THCV	0,1	2,5	10	partes
CBDV	0,1	2,5	10	
Lactosa liofilizada	60	60	50	partes
Dextratos	37,7	21,5	16,5	partes
Lecitina	1	10	10	partes
α-tocoferol	0,1	2,5	2,5	partes
Estearato de magnesio	1	1	1	Parte

10 El extracto de CBME-G10 se disuelve en 5 partes de etanol y esta solución se usó para formar la masa con los demás ingredientes. La masa se empuja a través de un tamiz y los gránulos se secan a temperatura baja. Una vez secos, los gránulos se espolvorean con estearato de magnesio y se comprimen a 1,5 Newtons, dando comprimidos adecuados para administración sublingual a pacientes con esclerosis múltiple, lesión en la médula espinal, neuropatía periférica u otros dolor neurogénico.

### 15 Ejemplo 20

Con el fin de hacer que cannabidiol esté disponible antes que el THC, se ha desarrollado una forma de dosificación de múltiples capas. En este ejemplo, el THC obtenido de fuentes naturales o sintéticas está contenido en un núcleo. El CBD obtenido de una fuente natural, tal como un extracto de una quimiovariedad de cannabis, o de material sintético está presente en el recubrimiento externo, que se disuelve primero y es seguido por el THC.

20 El CBD obtenido de una fuente natural, tal como un extracto de una quimiovariedad de cannabis, o de material sintético está presente en el recubrimiento externo, que se disuelve primero y es seguido por el THC.

Se formula un comprimido de dos capas usando los ingredientes siguientes:

Núcleo interno:

25	CBME - G1 que proporciona THC	2 partes
	Lactosa de compresión directa	66,9 partes
	Almidón pregelatinizado	30 partes
	α-Tocoferol	0,1 partes
30	Estearato de magnesio	1 partes

El CBME se disuelve en suficiente etanol para que todo se pulverice sobre los demás ingredientes secos. El polvo se deja secar a temperatura ambiente y se mezcla exhaustivamente. Se añade estearato de magnesio y las pastillas se comprimen hasta una dureza de 6 Newtons. Estos núcleos se pueden prensar convenientemente en una prensa de comprimidos con troqueles biconvexos de 7 mm. Cuando se analizaron en un aparato de disgregación de tipo BP, el tiempo de disgregación de estos comprimidos del núcleo era de 5-10 minutos.

35 El CBME se disuelve en suficiente etanol para que todo se pulverice sobre los demás ingredientes secos. El polvo se deja secar a temperatura ambiente y se mezcla exhaustivamente. Se añade estearato de magnesio y las pastillas se comprimen hasta una dureza de 6 Newtons. Estos núcleos se pueden prensar convenientemente en una prensa de comprimidos con troqueles biconvexos de 7 mm. Cuando se analizaron en un aparato de disgregación de tipo BP, el tiempo de disgregación de estos comprimidos del núcleo era de 5-10 minutos.

Capa externa:

40 La capa externa de los comprimidos se preparó con los siguientes ingredientes:

	CBME-G5	8 partes
	Monoestearato de glicerol	5 partes
	Lecitina	5 partes
45	Lactosa de compresión directa	55 partes
	Almidón pregelatinizado	26,7 partes
	α-Tocoferol	0,2 partes
	Aceite de menta piperita	0,1 partes

50 Se usa suficiente etanol BP para disolver el extracto de CBME que después se pulveriza sobre los demás ingredientes secos. Se deja que el etanol se evapore a temperatura ambiente y los gránulos secos se mezclan íntimamente y se dispone la formación de comprimidos, de modo que la mitad de la carga se libere en un troquel para comprimidos de 9 mm. La carga se comprime ligeramente (0,25 N), a cada troquel se añade un núcleo como se ha descrito anteriormente, y, después, se añaden al troquel el resto de los gránulos de comprimido. Las pastillas se comprimen hasta una dureza de 1,5 N.

55 Se usa suficiente etanol BP para disolver el extracto de CBME que después se pulveriza sobre los demás ingredientes secos. Se deja que el etanol se evapore a temperatura ambiente y los gránulos secos se mezclan íntimamente y se dispone la formación de comprimidos, de modo que la mitad de la carga se libere en un troquel para comprimidos de 9 mm. La carga se comprime ligeramente (0,25 N), a cada troquel se añade un núcleo como se ha descrito anteriormente, y, después, se añaden al troquel el resto de los gránulos de comprimido. Las pastillas se comprimen hasta una dureza de 1,5 N.

Los comprimidos producidos de este modo tienen un recubrimiento externo blando que se comprime lo suficientemente duro como para aguantar una manipulación limitada y se envasan individualmente en paquetes de



tipo blíster para reducir la friabilidad. Cuando el comprimido se coloca bajo la lengua, el núcleo externo blando se disgrega rápidamente y forma una masa ligeramente gelatinosa que da CBD. La disgregación de este recubrimiento cuando se analiza en un aparato de disgregación modelo BP es de 1-4 minutos. Después, el núcleo más duro que contiene THC se disuelve y da THC para su absorción una vez que el CBD ya se ha presentado a la mucosa sublingual y bucal. Usando un comprimido de dos capas de este modo es posible optimizar la secuencia de presentación de los cannabinoides. El CBD absorbido primero tienen una actividad antioxidante *in vitro* e *in vivo* que es beneficiosa a la hora de potenciar la estabilidad del TCH y ayudar a su absorción. Dado que el componente de CBD del extracto usado para suministrar el componente THC contiene cantidades relativamente pequeñas de CBD que actuarían como antioxidante, se incluye tocoferol adicional para actuar como antioxidante químico. Los comprimidos producidos de este modo son útiles en el tratamiento de la esclerosis múltiple y otros dolores neurogénicos.

La misma mezcla de comprimidos cuando se comprime hasta una dureza de 6 Newtons también es adecuada para el tratamiento de la artritis reumatoide y otras enfermedades intestinales inflamatorias cuando se administran como una preparación oral destinada a tragarse,

Sorprendentemente, aunque se ha informado que el cannabis estimula el apetito, se ha demostrado mediante experimentos directos que los extractos ricos en CBD disminuyen la ingesta de alimento y la ganancia de peso en ratones. Por tanto, la formulación rica en CBD es útil como medio para reducir el apetito en seres humanos.

**Ejemplo 21**

Una quimiovariedad específica (denominada G9) produce dos cannabinoides principales, THCv:THC en la proporción de 85:15. Esta quimiovariedad produce relativamente poco CBD y esto ilustra el extremo de las proporciones altas de THC:CBD. THCv produce un efecto analgésico más rápido que el THC, con menor potencial de producir resaca. Por tanto, es deseable una preparación farmacéutica preparada a partir de este extracto para el tratamiento del dolor resistente a opioides cuando se requiere un inicio rápido de la acción. Una formulación de pulverización sublingual tiene la fórmula siguiente:

Extracto de CBME-G9 que proporciona	
THCV 85 partes de THC	15 partes
Cremofor RH40	300 partes
α-Tocoferol	1 partes
Etanol BP para producir	1.000 partes

Los ingredientes se disuelven en el etanol y se dispensan en cantidades de 10 ml en un vial de vidrio y se cierra con un botón de separación para pulverizar accionado con bomba. Cada 1 ml de producto contiene 100 mg de cannabinoide y cada actuación de la bomba libera 100 ml en una pulverización fina que se puede dirigir al área de la mucosa, bajo la lengua.

Esta preparación se usa como parte del tratamiento para pacientes que sufren migraña, dolor por cáncer y esclerosis múltiple.

**Ejemplo 22**

Se prepara una formulación como se describe en el ejemplo precedente sustituyendo el CBME-G5 (rica en CBD). Esta pulverización se puede usar para sensibilizar a los pacientes administrando una dosis de CBD 5-10 minutos antes de administrar la formulación rica en THC/THCV.

Se dispone de botones de presión doble/dos compartimentos patentados y un envase compuesto contiene una solución como se ha descrito en este ejemplo y en el ejemplo precedente. La disponibilidad de las dos soluciones sublinguales en un envase conveniente permite al paciente ajustar la dosis de cualquier componente para optimizar el efecto terapéutico deseado.

El efecto antioxidante de CBD *in vitro* se demuestra mediante los siguientes niveles de ensayo después de almacenar a 563°C. Los datos se expresan como el porcentaje del valor inicial del ensayo.

**Tabla 6:** Datos de estabilidad para un contenido alto de THC y un contenido alto de CBD y proporción uniforme CBD/THC, pulverizador accionado por bomba (PAS) y comprimidos sublinguales

FORMULACIÓN	VALOR DEL ENSAYO TRAS EL TIEMPO TRANSCURRIDO			
	THC	CBD	THC	CBD
PASS Rica en THC	98,2 (95,6-100,4)		95,6 (93,7-98,5)	
Rica en CBD		100,6 (99,7-101,6)		101,0 (98,3-103,6)
Proporción uniforme THC:CBD	99,5 (98,3-101,5)	101,2 (100,3-102,0)	100,4 (99,3-102,8)	104,5 (103,5-106,5)

**COMPRIMIDOS SUBLINGUALES ALMACENADOS A 5°C**

Rica en THC	98,4	
Rica en CBD		99,0
Proporción uniforme	95,	99,0

A partir de la tabla queda claro que en esta formulación, el CBD tiene una buena estabilidad mientras que el THC es menos estable. Una preparación que contiene CBD y THC en las concentraciones que son de interés terapéutico parece tener una acción protectora y potencia la estabilidad de la proporción uniforme del pulverizador y los productos en comprimidos.

**Ejemplo 23**

Se sabe que los cannabinoides son útiles en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria. No obstante, la cantidad de cannabinoide que alcanza la parte inferior del intestino (íleon distal y colon) se desconoce. Los enemas son adecuados para la aplicación local en el intestino inflamado. La formulación siguiente se basa en un enema espumante y proporciona una combinación de amplia proporción de cannabinoides para la aplicación local.

CBME - G1 que proporciona THC	4 mg
CBME - G5 que proporciona CBD	20 mg
Docusato sódico	100 mg
Monoestearato de glicerol	2, 5 g
Carboximetilcelulosa	250 mg
Agua	250 ml

Los extractos de CBME se disuelven en los ingredientes y se mezclan en el orden indicado. Se dispensa una cantidad de 50 ml en un envase de plástico comprimible provisto de una boquilla de enema de 150 ml con un bulbo terminal. Antes de usar, el recipiente se agita enérgicamente para producir una espuma. La espuma se inyecta mediante la boquilla y la cantidad de espuma produjo recorridos de 1-2 metros en la parte inferior del intestino. La espuma se puede comprimir y produce mínimas molestias al paciente en comparación con los enemas no comprimibles. El procedimiento del tratamiento se puede combinar con esteroides administrados sistémicamente o como un enema para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria.

**Ejemplo 24**

Un producto como se describe en el ejemplo 10 cuando se coloca en la fosa maxilar libera el constituyente en la mucosa bucal pero también en la saliva presente en la boca. Recubriendo la superficie convexa del gel con un material menos soluble que las sustancia del gel reducirá la cantidad de constituyente perdida en la saliva y, de este modo, aumenta la concentración en contacto con la mucosa bucal. Las formulaciones como se describen en el ejemplo 10 se pueden modificar además con el fin de proporcionar un gel donde un recubrimiento en la parte convexa (superficie dirigida hacia dentro o proximal) del gel forma una parte integral del producto. La capa añadida retrasa la disolución del gel y, por comodidad, se denomina capa insoluble en agua (WIL). WIL es un gel de termofijación que se dispensa primero en el molde a una temperatura entre 50 - 80°C. Mientras todavía están calientes, las formulaciones descritas en los Ejemplos 10 u 11 se dispensan del modo y en el orden descrito. La dispensación de la masa fundida mientras la capa de WIL todavía está fundida hace que se disemine por el molde cóncavo y tiene como resultado una capa es está en el lado convexo del gen moldeado contenido.

Cuando se analiza en el procedimiento descrito en el ejemplo 4, la porción distal del gel se disuelve, dejando la capa WIL sin disolver.

La capa WIL se puede formar a partir de la composición siguiente, donde la concentración de goma arábiga en el ejemplo 11 se aumenta para dar un componente estructural más rígido del gel.

Monoelato de glicerilo	5 partes
Lecitina de soja	5 partes
Goma arábiga	30 partes
Tetrahidrocannabinol	10 partes
α-Tocoferol	0,1 partes
Silito	3 partes
Glicerol	3 partes
Agua purificada para producir	100 partes

Los ingredientes se mezclan como se describe en el Ejemplo 11 y se calientan hasta que disuelven., Las alícuotas se dispensan en moldes o como una lámina.

La similitud de la formulación en el WIL con la capa descrita en el Ejemplo 11 tiene como resultado un grado más ligero de mezclado en la interfaz y la unión de los componentes para dar un producto coherente.

El tipo de cannabinoide y la proporción de cannabinoide, que se describen en otros ejemplos, se pueden introducir en un producto de capa múltiple como se describe en este ejemplo.

### **Ejemplo 25**

5 Una capa hidrosoluble también se pueden formar en los geles mediante, por ejemplo, pulverización de una solución al 5% de celulosa de etilo en etanol sobre la superficie interna del molde antes de introducir el primer componente descrito en el Ejemplo 10. La solución alcohólica se pulveriza a través de una mascarilla, que protege la superficie del molde donde se pretende tener una capa adherente de la película de sellado. Se deja que el disolvente se evapore antes de introducir el gel como se describe en el ejemplo 10. Este procedimiento tiene la ventaja añadida, en caso necesario, de reducir la carga biológica sobre la superficie interna del molde. Cuando la composición del molde se introduce en el molde, se pega fuertemente a la celulosa de etilo y forma la capa insoluble en agua. Cuando el medicamento se forma vertiendo capas de material sobre una superficie plana, se pulveriza una solución al 5% de celulosa de etilo sobre la superficie. Después de la evaporación del disolvente, se forma encima la capa compuesta como se ha descrito en el ejemplo 10.

### **REFERENCIAS**

- 20 Adams M.D. et al (1977) A Cannabinoid with Cardiovascular Activity but no Overt Behavioural Effects *Experientia*, 33, 1204-1205
- Burstein S. and Raz A. (1972) Inhibition of prostaglandin E2 biosynthesis by D1-tetrahydrocannabinol. *Prostaglandins* 2 :369-375.
- 25 Ed. Brown D.T, 207 *Cannabis 'The Genus Cannabis'*
- Carlini E.A., Leiter J.R., Tannhauser M. and Berardi A.C. (1973) Cannabidiol and Cannabis sativa Extract Protect Mice and Rats Against Convulsive Agents *J. Pharm. Pharmacol* 25, 664-665
- 30 Davis K H Jr., McDaniel I A Jr., et al Some Smoking Characteristics of Marijuana Cigarettes. *The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic and Therapeutic Aspects Academic Press, Inc. (1984)*
- De Meijer E.P.M. and Keizer L.C.P. (1996) Patterns of diversity in Cannabis. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 43, 41-52
- 35 Guy G W, Whittle B A and Grey MJ Dose dispensing Apparatus GB Pat Application 25809.5, Oct 20, 2000
- Guy G W, Whittle B A and Grey M J Secure dispensing of materials GB Patent Application 25811.1, Oct 20, 2000
- 40 Hampson A.J., Grimaldi M., Axelrod J. and Wink D. (1998) Cannabidiol and (-) 9-Tetrahydrocannabinol are Neuroprotective Antioxidants *Proc. Nat. Acad. Sci.* 95, 8268-8273
- Hardy et al *Respiratory Medicine* (1993) 87: 461-465
- 45 House of Lords Science and Technology Sub Committee report *The Development of Prescription Cannabis-Based Medicines* (Jan 2001)
- In-house Report GPA 002/000159 CBD Primary Screening Program (2000)
- 50 Iversen L.L. *The Science of Marijuana*, Oxford University Press, 48-49 (2000)
- Mechoulam R ed. *Cannabinoids as Therapeutic Agents*, CRC Press, Boca Raton,FL, New York (1976)
- Merck Index, 12th Edition, (1996) #1792
- 55 Merck's Manual (1899), Part 1, pg 26.
- Pate D. US Patent Application Number 08/919317, 28 August 1997
- 60 Pertwee R.G. (1998) *Advances in Cannabinoid Receptor Pharmacology in Cannabis The Genus Cannabis* (Ed. Brown D.T.) Harwood Publishers, 125-174
- Petro D.J. (1980) *Marijuana as a Therapeutic Agent for Muscle Spasm or Spasticity Psychosomatics* 21(1), 81-85
- 65

- Price M A P, and Notcutt W G Cannabis in Pain Relief In Cannabis : The Genus Cannabis (Ed Brown D T) Harwood Publishers, 223 – 246
- 5 Raman A. The Cannabis Plant: Cultivation and Processing for Use In Cannabis: the genus Cannabis, 29 - 54, Ed Brown D T
- Ram and Sett (1982) Zeitschrift fur Pflanzenphysiologie, 107(1), 85-89
- 10 Samuelsson G Drugs of Natural Origin 155-160 Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, Sweden,
- Smiley K.A., Karber R. and Turkanis S.A. (1976) Effect of Cannabinoids on the Perfused Rat Heart Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol, 14, 659-673
- 15 Tashkin D P, Shapiro B J, and Frank I M
- Acute pulmonary and physiological effects of smoked marijuana and oral delta-9-THC in healthy young men N Eng J Med, 289, 336-341
- 20 Touitou E US Patent 5,540,934 (July 30, 1996)
- Touitou E, Fabin B, Danny S and Almog S Transdermal Delivery of Tetrahydrocannabinol Int. J. of Pharmaceutics (1988) 43: 9-15
- 25 Whittle B A and Guy G W Formulations for sublingual delivery GB Patent Application 103638.3, Feb 14, 2001
- Zuardi A.W. and Guimares F.S. (1991) Cannabidiol as an Anxiolytic and Antipsychotic in Cannabis: The Medicine Plant McFarland & Co, London: 133-141

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación líquida para pulverización para suministrar mediante la acción de bomba que no es una formulación en aerosol dirigida por propelente, que comprende soluciones o formulaciones emulsionantes que contienen al menos 1,0 mg de cannabinoides por 0,1 ml de formulación líquida para pulverización para liberación bucal, donde la líquida para pulverización comprende:
- tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) en una proporción en peso predefinida,
  - un disolvente y
  - un codisolvente,
- donde el disolvente es etanol y el codisolvente es:
- (i) un codisolvente que actúa como potenciador de la solubilidad que es un derivado de polioxietileno aceite de ricino, o
  - ii) un codisolvente que es propilenglicol o glicerol,
- (y donde la formulación líquida para pulverización se descarga a través de un botón de separación y se libera a través de una boquilla de un modo tal que el diámetro aerodinámico de las partículas producidas es de 15 y 45 micrómetros.
2. La formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 1, donde el codisolvente es propilenglicol y la proporción etanol:propilenglicol está entre 4:1 y 1:4.
3. La formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 1, donde la proporción de THC:CBD es superior a 95:5,4.
4. La formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 1, donde la proporción de THC:CBD es de aproximadamente 50:50.
5. La formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 1, donde la proporción de THC:CBD es inferior a 25:75.
6. La formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 1, donde la proporción de THC:CBD es inferior a 5:95.
7. La formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 1, donde la formulación farmacéutica carece sustancialmente de cannabinoides aparte de CBD y THC.
8. La formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 1, donde dichos CBD y THC están en forma sustancialmente pura.
9. La formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 1, donde la formulación farmacéutica comprende además uno o más de otros cannabinoides.
10. La formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 9, donde los uno o más otros cannabinoides son tetrahidrocannabinovarina (THCV) y/o cannabidivarina (CBDV).
11. La formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 1, donde CBD y THC derivan de al menos un extracto de al menos una planta de cannabis, comprendiendo dicho al menos un extracto todos los cannabinoides de origen natural en dicha planta,
12. La formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 11, donde dicho extracto se prepara mediante extracción supercrítica o subcrítica de fluidos de la planta de cannabis seca.
13. La formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 11, donde cada extracto deriva de una quimiovariedad específica.
14. formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 11, donde la planta del cannabis se selecciona de *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, un cruce genético entre ellos, un autocruce o un híbrido de los mismos.
15. formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 14, donde la planta del cannabis es *Cannabis sativa*, *subespecie indica*, y se selecciona de la var. indica y la var. kafiristanica.

16. La formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende extractos de dos o más variedades de cannabis diferentes.

5 17. La formulación líquida para pulverización accionada por bomba de acuerdo con la reivindicación 11, donde la formulación farmacéutica es un producto farmacológico botánico preparado a partir de una sustancia farmacológica botánica.

FIG. 1.

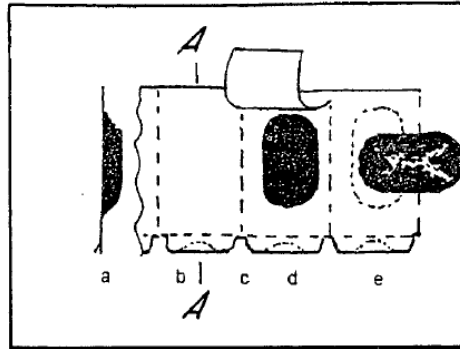


FIG. 2.

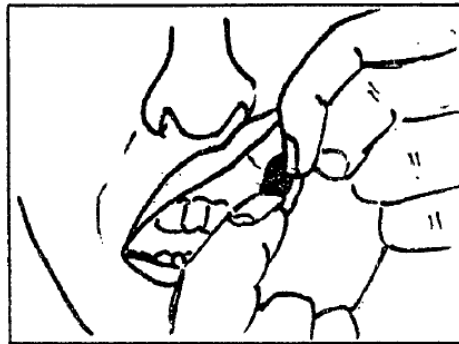


FIG. 3.

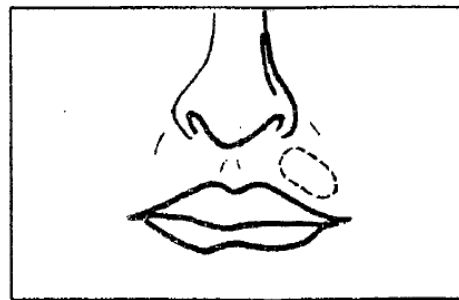


FIG. 4.

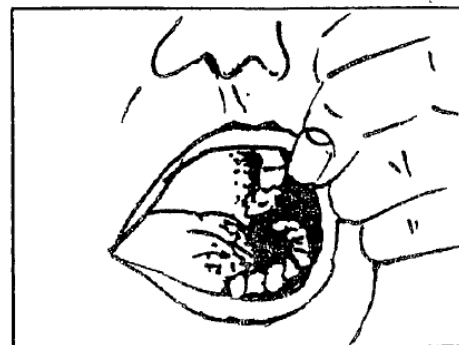


FIG. 5.

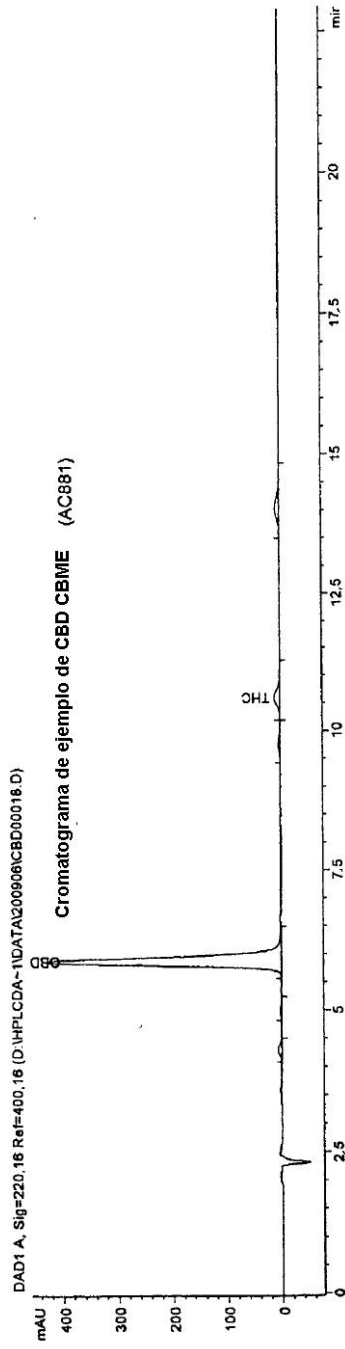




FIG. 6.

