

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 922**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2007 E 07808580 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2063861**

54 Título: **Unidad de dosificación para administración sublingual, bucal u oral de sustancias farmacéuticamente activas insolubles en agua**

30 Prioridad:

15.09.2006 EP 06120746

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

29.05.2015

73 Titular/es:

**ECHO PHARMACEUTICALS B.V. (100.0%)
RIJNKADE 16A
1382GS WEESP, NL**

72 Inventor/es:

**PELLIKAAN, HUBERT, CLEMENS;
VERMEULEN, PIETER, SEBASTIAAN;
BENDER, JOHANNES, CASPAR, MATHIAS,
ELIZABETH y
WOERLEE, GEERT, FEYE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 536 922 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

Unidad de dosificación para administración sublingual, bucal u oral de sustancias farmacéuticamente activas insolubles en agua

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a una unidad de dosificación farmacéutica para administración sublingual, bucal u oral que contiene uno o más cannabinoides y al uso de estas unidades de dosificación en tratamiento terapéutico o profiláctico.

La invención también proporciona un procedimiento de fabricación de las unidades de dosificación mencionadas anteriormente.

10 Antecedentes de la invención

Una fracción considerable de las sustancias farmacéuticamente activas que está disponible en el mercado en la actualidad es muy poco soluble en agua. Como resultado de esta poca solubilidad en agua estas sustancias farmacéuticamente activas se absorben mal a través de las barreras mucosas, por ejemplo, en los intestinos y la boca. Esta es la razón por la que las sustancias farmacéuticamente activas básicamente insolubles en agua se administran habitualmente por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. Sin embargo, dado que estos procedimientos parenterales de administración son laboriosos y menos adecuados para la autoadministración, la industria farmacéutica ha hecho esfuerzos para descubrir formas para suministrar sustancias farmacéuticamente activas insolubles en agua a través de una vía de administración más conveniente, por ejemplo, por vía oral, sublingual o bucal.

20 Está bien reconocido en la técnica de la farmacología que se puede mejorar considerablemente la absorción transmucosa de sustancias insolubles en agua proporcionando estas sustancias en forma de una dispersión muy fina (por ejemplo, una microemulsión acuosa) o reduciendo el tamaño de partícula de las sustancias farmacéuticamente activas sólidas (por ejemplo, mediante micronización). Además, la industria farmacéutica ha desarrollado las denominadas preparaciones autoemulgentes que forman espontáneamente una dispersión fina cuando se ponen en contacto con agua. Tales preparaciones autoemulgentes se pueden suministrar adecuadamente a través de la mucosa oral (administración sublingual o bucal) o a través de la mucosa intestinal (por ejemplo, administración oral).

30 Algunos ejemplos de sustancias farmacéuticamente activas insolubles en agua incluyen cannabinoides y clases particulares de alcaloides. Los cannabinoides son los constituyentes activos del cannabis. Los alcaloides aparecen como metabolitos secundarios en plantas, animales (por ejemplo, mariscos) y hongos. Numerosos cannabinoides y alcaloides han demostrado efectos farmacológicos en animales tales como seres humanos.

35 Los cannabinoides, que son meroterpenos sustituidos, son los constituyentes activos principales de la planta *Cannabis sativa*. El cannabinoide natural más importante es el compuesto psicoactivo tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC); otros incluyen los compuestos no psicoactivos (pero farmacéuticamente activos) cannabidiol (CBD) y cannabigerol (CBG). Los cannabinoides se pueden administrar mediante una diversidad de vías. Debido a su alta solubilidad en lípidos, es posible la administración tópica en ubicaciones tales como el ojo o la mucosa nasal. Sin embargo, esto ha sido de una aplicabilidad limitada debido a que las preparaciones de THC disponibles en el pasado tendían a ser irritantes para el ojo. Sin embargo, los materiales recientes que permiten que los materiales solubles en lípidos se apliquen al ojo en una solución acuosa pueden hacer esta vía de gran interés nuevamente.

40 En teoría, sería posible la absorción percutánea, a partir de un parche para la piel impregnado de fármaco, pero la absorción sería muy lenta y no sería clínicamente útil.

45 La administración oral da como resultado una absorción lenta y variable, con una biodisponibilidad de un 10-20 %, y habitualmente menos de un 15 %. La inyección o infusión intravenosa es posible, pero debido a la muy baja solubilidad en agua de los cannabinoides se debe usar una formulación especial, tal como un complejo del cannabinoide con proteína plasmática, o una solución en un disolvente orgánico miscible con agua. La administración intravenosa de preparaciones adecuadas proporciona un inicio de acción rápido, pero debido a las limitaciones de la dosificación para evitar una intensidad excesiva del efecto de pico, la duración de la acción es corta.

50 Fumar es indudablemente el mejor procedimiento conocido de administración, y es la manera habitual de usar la marihuana en bruto, a diferencia de los cannabinoides puros. Gran parte del THC total del cannabis en bruto no está en forma del THC libre sino como ácido tetrahidrocannabinólico. El calor justo delante de la zona de avance de la combustión de un cigarrillo o pipa de cannabis convierte el ácido de THC en THC libre, y volatiliza el THC de modo que se puede inhalar con el humo profundamente en el pulmón. La alta solubilidad en lípidos del THC permite que atraviese la membrana alveolar rápidamente, entrando en la sangre en los capilares pulmonares. A partir de aquí se transporta rápidamente al corazón y se bombea directamente al cerebro, de modo que el inicio de la acción es al menos tan rápido como la inyección intravenosa.

Lo que se ha dicho anteriormente con respecto a los cannabinoides también se aplica en líneas generales a numerosos alcaloides y esteroides farmacéuticamente activos insolubles en agua. Los alcaloides se clasifican habitualmente por cualquiera de sus logros moleculares, basándose en la ruta metabólica usada para construir la molécula. Cuando no se sabía mucho acerca de la biosíntesis de los alcaloides, se agrupaban bajo los nombres de compuestos conocidos, o de la planta o el animal a partir de los que se aislaban. Cuando se aprendió más acerca de ciertos alcaloides, la agrupación cambió para reflejar el nuevo conocimiento, tomando habitualmente el nombre de la amina biológicamente importante que destacaba en el procedimiento de síntesis.

Un esteroide es un lípido terpenoide caracterizado por un esqueleto de carbono con cuatro anillos condensados, dispuestos generalmente en forma 6-6-6-5. Los esteroides pueden variar por los grupos funcionales unidos a estos anillos y el estado de oxidación de los anillos. Se encuentran cientos de esteroides distintos en plantas, animales, y hongos. Todos los esteroides derivan biosintéticamente del esterol lanosterol (animales y hongos) o del esterol cicloartenol (planta). Ambos esteroides derivan de la ciclación del triterpeno escualeno. Algunos ejemplos de esteroides farmacéuticamente activos incluyen estrógenos, progestágenos, y andrógenos.

El suministro a través de la mucosa oral ofrece varias ventajas diferentes sobre otras vías de administración. La boca es fácilmente accesible con una gran apertura y una amplia superficie de mucosa. La medicación puede pasar fácilmente a las venas reticuladas que descansan bajo la mucosa oral. La mucosa oral tiene más células lipofílicas que cualquier otra mucosa, lo que permite el suministro de medicaciones lipofílicas. Se ha descubierto que la medicación absorbida a través de la mucosa bucal entra en la circulación de 4 a 8 veces más rápidamente que cuando se ingiere en forma de píldora o cápsula. Los efectos se pueden observar en 5-20 minutos en comparación con los 30-60 minutos mediante la ingestión en el estómago. El suministro transmucoso oral es también 20-30 veces más rápido que el suministro transdérmico (parche para la piel). La medicación se absorbe con mayor facilidad a través de la mucosa oral que a través de la mucosa de la piel o rectal. La medicación colocada en la boca es más aceptable para los pacientes y se controla con mayor facilidad que la medicación colocada en el recto, uretra, vagina, vejiga, o la nariz.

El documento GB 2 380 129 describe una formulación farmacéutica para su uso en la administración de un medicamento lipofílico a través de la superficie mucosa, comprendiendo la formulación al menos un medicamento lipofílico y al menos un agente autoemulgente, en la que después de hidratación la formulación forma una emulsión que contiene el medicamento lipofílico que es capaz de adherirse a una superficie mucosa y permitir la liberación controlada del medicamento. También se describe una formulación farmacéutica en forma de un gel o un comprimido formado por compresión para la administración de un medicamento lipofílico a través de la mucosa sublingual y/o bucal, en la que el contacto del comprimido o el gel con la saliva forma una emulsión que contiene el medicamento lipofílico que se adhiere reversiblemente a la mucosa sublingual y/o bucal. El ejemplo 6 de la solicitud de patente Británica describe la preparación de un comprimido para administración bucal o sublingual por disolución de monoestearato de glicerilo, polisorbato 80, palmitato de ascorbilo y α -tocoferol y THC en alcohol, pulverización de la solución alcohólica sobre una mezcla en polvo que consiste en lactosa y almidón soluble, evaporación del alcohol, conversión en polvo del granulado resultante con talco y compresión en un peso de comprimido objetivo de 101 mg.

La administración oral se ve generalmente como la vía más conveniente de administración. Sin embargo, la biodisponibilidad oral se ve afectada en gran medida por el grado en que la sustancia farmacéuticamente activa se absorbe a través de la mucosa intestinal y el grado en que dicha sustancia se metaboliza en el hígado durante el denominado primer paso.

La administración pulmonar a través del sistema respiratorio también se considera una vía eficaz de suministro de sustancias farmacéuticamente activas. La administración se produce a través de la inhalación de una nube o aerosol que porta el compuesto activo que se puede absorber a través de los alveolos (pulmón).

El documento de Patente WO 01/37808 describe una composición farmacéutica sólida para la mejora del suministro de principios farmacéuticamente activos hidrófilos o hidrófobos, comprendiendo dicha composición un vehículo sólido que contiene un sustrato y un revestimiento de encapsulación sobre el sustrato, en la que el revestimiento de encapsulación comprende al menos un principio farmacéuticamente activo y al menos un tensioactivo hidrófilo. El tensioactivo hidrófilo es preferentemente un tensioactivo que tiene un valor de HLB de al menos 10 o un tensioactivo iónico. En el documento de Patente WO 01/37808 se indica que la composición farmacéutica se puede formular para el suministro oral, nasal, ocular, uretral, bucal, transmucoso, vaginal, tópico o rectal. Se observa además que se pueden usar tensioactivos hidrófilos para proporcionar un aumento de la solubilidad del principio activo en el vehículo sólido; una mejora de la disolución del principio activo; una mejora de la solubilización del principio activo tras la disolución; un aumento de la absorción y/o la biodisponibilidad del principio activo, particularmente de un principio activo hidrófilo; y una mejora de la estabilidad, tanto física como química, del principio activo.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han desarrollado una unidad de dosificación farmacéutica para la administración sublingual, bucal, oral o pulmonar de cannabinoides que alcanza los beneficios inherentes a estas vías de administración mientras que al mismo tiempo consigue una alta absorción transmucosa de los cannabinoides contenidos en la misma. La unidad de dosificación de la presente invención tiene un peso de 20-500 mg y

comprende un 1-80 % en peso de un microgranulado que está distribuido completamente en una matriz hidrófila sólida; caracterizándose dicho microgranulado porque:

- tiene un diámetro medio ponderado en volumen de 5-100 μm ;
- contiene al menos un 0,01 % en peso, preferentemente al menos un 0,1 % en peso de uno o más cannabinoides que tienen una solubilidad en agua desmineralizada a 37 °C (pH neutro) de menos de 200 mg/l;
- contiene al menos un 10 % en peso de un emulgente de éster de ácido graso de azúcar con un HLB de más de 7; y
- es capaz de formar una microemulsión tras contacto con saliva o agua,

en el que los cannabinoides y el emulgente de éster de ácido graso de azúcar representan juntos al menos un 60 % en peso del microgranulado.

Las unidades de dosificación de la presente invención ofrecen además la ventaja de que los cannabinoides contenidos en las mismas, tal como $\Delta 9$ -THC, están estabilizados eficazmente frente a la oxidación y/o isomerización, incluso cuando la unidad de dosificación se almacena en condiciones ambientales durante períodos de tiempo prolongados. Aunque los presentes inventores no desean quedar unidos a teoría alguna, se cree que los cannabinoides están encapsulados eficazmente dentro del microgranulado y de ese modo están protegidos frente a la degradación debida a la influencia de luz, temperatura, oxígeno, ingredientes hidrófilos reactivos y/o humedad. El emulgente de éster de ácido graso de azúcar de las unidades de dosificación de la presente invención asegura que el microgranulado se dispersa rápidamente cuando entra en contacto con saliva o agua. El tejido de la mucosa bucal o sublingual así como la mucosa intestinal absorbe rápidamente la microemulsión resultante.

Las unidades de dosificación de la presente invención se pueden fabricar mediante la combinación sencilla del componente microgranulado con los ingredientes de la matriz, es decir, sin el uso de disolventes orgánicos tales como alcohol.

Por lo tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de una unidad de dosificación para la administración bucal, sublingual u oral como se ha descrito anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento:

- mezclar completamente (i) de 5 a 80 partes en peso de un microgranulado que tiene un diámetro medio ponderado en volumen de 5-100 μm y que contiene al menos un 0,1 % en peso de uno o más cannabinoides que tienen una solubilidad en agua desmineralizada a 37 °C (pH neutro) de menos de 200 mg/l; y al menos un 10 % en peso de un emulgente de éster de ácido graso de azúcar con un HLB de más de 7 con (ii) 20-95 partes de una composición que forma una matriz; y
- conformar la mezcla resultante de modo que se obtenga la unidad de dosificación.

Definiciones

El término "microgranulado", como se usa en el presente documento, se refiere a un material formado por partículas que consiste en partículas discretas pequeñas. Las partículas discretas dentro del microgranulado contienen tanto el emulgente de éster de ácido graso de azúcar como los uno o más cannabinoides.

La expresión "insoluble en agua", como se usa en el presente documento, significa que una sustancia tiene una solubilidad en agua desmineralizada a 37 °C (pH neutro) de menos de 200 mg/l.

El término "cannabinoides", como se usa en el presente documento, incluye las siguientes sustancias: Δ -8 tetrahidrocannabinol, Δ -9-tetrahidrocannabinol, cannabidiol, olivetol, cannabinol, cannabigerol, nabilona, ácido Δ -9-tetrahidrocannabinólico, homólogo 8 del ácido 3-dimetilnepti 11 carboxílico así como los profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos cannabinoides.

La expresión "tetrahidrocannabinol" o "THC", a menos que se indique otra cosa, se refiere a Δ -9-tetrahidrocannabinol.

La expresión "componente emulgente", como se usa en el presente documento, se refiere a un componente tensioactivo que comprende una o más sustancias que tienen una parte polar o iónica y una parte no polar, por ejemplo, alifática, siendo capaz el componente tensioactivo de estabilizar una emulsión, especialmente una emulsión de aceite en agua. Se ha de observar que la presente invención incluye el uso de un emulgente que contiene dos o más sustancias tensioactivos, en particular una combinación de un emulgente O/W y un coemulgente.

La expresión "emulgente O/W", como se usa en el presente documento, se refiere a un componente tensioactivo que facilita la emulsión de aceite en agua. Por lo general, los emulgentes O/W exhiben un valor de HLB de al menos 8.

El término "coemulgente", como se usa en el presente documento, se refiere a un componente tensioactivo con carácter hidrófobo que es capaz de potenciar las propiedades de emulsión de aceite en agua de un emulgente O/W con el que se combina. Por lo general, los coemulgentes exhiben un valor de HLB de 3-7.

Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a una unidad de dosificación farmacéutica para la administración sublingual, bucal u oral, teniendo dicha unidad de dosificación un peso de 20-500 mg y comprendiendo un 1-80 % en peso de un microgranulado que está distribuido completamente en una matriz hidrófila sólida; caracterizándose dicho microgranulado porque:

- 5 - tiene un diámetro medio ponderado en volumen de 5-100 μm ;
- contiene al menos un 0,01 % en peso, preferentemente al menos un 0,1 % en peso de uno o más cannabinoides que tienen una solubilidad en agua desmineralizada a 37 °C (pH neutro) de menos de 200 mg/l;
- contiene al menos un 10 % en peso de un emulgente de éster de ácido graso de azúcar con un HLB de más de 7; y
- 10 - es capaz de formar una microemulsión tras contacto con saliva o agua,

en el que los cannabinoides y el emulgente de éster de ácido graso de azúcar representan juntos al menos un 60 % en peso del microgranulado.

Las microemulsiones se identifican por poseer una o más, preferentemente todas, de las siguientes características:

- 15 • se forman espontáneamente o de forma básicamente espontánea cuando sus componentes se ponen en contacto, es decir, sin un suministro de energía considerable, por ejemplo, en ausencia de calentamiento o del uso de un equipo de alta cizalladura u otra agitación considerable.
- exhiben estabilidad termodinámica.
- son básicamente no opacas, es decir, son transparentes u opalescentes cuando se observan por medio de microscopía óptica.
- 20 • las microemulsiones comprenden una fase dispersa o formada por partículas (gotita), siendo las partículas de la misma de un tamaño de menos de 2000 Å.

Las características de liberación de la unidad de dosificación así como la estabilidad de los cannabinoides se ven afectadas por el diámetro medio del microgranulado. Preferentemente, el presente microgranulado tiene un diámetro medio ponderado en volumen de al menos 8 μm , más preferentemente de al menos 10 μm . El diámetro medio ponderado en volumen del granulado no excede preferentemente de 80 μm , más preferentemente no excede de 70 μm . El diámetro medio ponderado en volumen del granulado se puede determinar de forma adecuada por medio de procedimientos de análisis de imagen.

El microgranulado de la presente unidad de dosificación consiste por lo general en gránulos de forma regular, lo que significa que el radio medio entre los diámetros máximo y mínimo de los gránulos está preferentemente dentro del intervalo de 1 a 4, más preferentemente en el intervalo de 1 a 3 y lo más preferentemente en el intervalo de 1 a 2.

La presente unidad de dosificación contiene ventajosamente al menos un 5 % en peso, lo más preferentemente al menos un 10 % en peso del microgranulado. De acuerdo con una realización particularmente preferente, el presente microgranulado contiene al menos un 0,5 % en peso, lo más preferentemente al menos un 1 % en peso de uno o más cannabinoides.

De acuerdo con una realización particularmente preferente, la unidad de dosificación de la presente invención contiene entre un 1 y un 10 % en peso de cannabinoides.

La cantidad de los uno o más cannabinoides contenidos en la unidad de dosificación excede por lo general de 10 μg . Preferentemente, dicha cantidad está en el intervalo de 0,5-100 mg y lo más preferente de 1-50 mg.

El microgranulado de la presente unidad de dosificación contiene ventajosamente al menos un 50 % en peso e incluso más preferentemente al menos un 75 % en peso del componente emulgente. El componente emulgente puede comprender adecuadamente una mezcla de dos o más emulgentes, por ejemplo una mezcla de un emulgente y un coemulgente.

De acuerdo con una realización particularmente preferente, los cannabinoides y el emulgente de éster de ácido graso de azúcar representan juntos al menos un 80 % en peso y lo más preferentemente al menos un 90 % en peso del microgranulado. Además de los cannabinoides y el emulgente de éster de ácido graso de azúcar, el microgranulado puede contener adecuadamente otros componentes tales como antioxidantes, conservantes, grasa, cera, otras sustancias farmacéuticamente activas, etc.

La estabilidad de los cannabinoides de la presente unidad de dosificación se puede mejorar adicionalmente con la inclusión de un antioxidante. De acuerdo con una realización preferente, la unidad de dosificación contiene al menos 10 ppm, preferentemente al menos 50 ppm de un antioxidante seleccionado entre el grupo que consiste en vitamina C, vitamina E, vitamina A, flavonoides, polifenoles, y las combinaciones de los mismos. De acuerdo con una realización incluso más preferente, al menos un 80 %, más preferentemente al menos un 90 % del antioxidante mencionado anteriormente está contenido dentro del microgranulado.

Los beneficios de la presente invención son particularmente acusados cuando los cannabinoides tienen una solubilidad en agua desmineralizada a 37 °C de menos de 100 mg/l, lo más preferentemente de menos de 20 mg/l.

Los cannabinoides empleados en la presente unidad de dosificación se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en Δ -8-tetrahidrocannabinol, Δ -9-tetrahidrocannabinol, cannabidiol, tetrahidrocannabinovarina, cannabidivarina y las combinaciones de los mismos. Lo más preferentemente, la presente unidad de dosificación contiene al menos un 0,1 % en peso de Δ -9-tetrahidrocannabinol. Incluso más preferentemente, la presente unidad de dosificación contiene 0,3-50 mg de Δ -9-tetrahidrocannabinol, lo más preferentemente 0,5-30 mg de Δ -9-tetrahidrocannabinol.

La matriz hidrófila sólida de la presente unidad de dosificación contiene por lo general menos de un 15 % en peso de agua. Incluso más preferentemente, el agua contenida en la unidad de dosificación no excede de un 10 % en peso, lo más preferentemente dicho contenido de agua no excede de un 2 % en peso.

Con el fin de facilitar una rápida absorción de los cannabinoides en el tejido de la mucosa oral se incorporan ventajosamente agentes mucoadhesivos a la presente unidad de dosificación. Preferentemente, la matriz hidrófila de la unidad de dosificación contiene un 0,1-20 % en peso, más preferentemente un 0,1-5 % de un agente mucoadhesivo. El agente mucoadhesivo se selecciona ventajosamente entre el grupo que consiste en carbómeros, derivados de celulosa, lectina de planta, dextrina, hipromelosa, quitosano, óxido de polietileno, alginato y las combinaciones de los mismos. Un agente mucoadhesivo exhibe la propiedad de adherirse a un tejido biológico, por ejemplo a una membrana mucosa en la cavidad bucal, y de mantenerse en la misma durante un período de tiempo más o menos largo. El fenómeno de la mucoadhesión se describe en la literatura y se proporciona mediante el establecimiento de una unión entre uno o más compuestos mucoadhesivos de la forma de dosificación farmacéutica y grupos funcionales químicos presentes en la superficie del tejido biológico. Las interacciones que están implicadas en el mecanismo de mucoadhesión se describen por ser de naturaleza química o física mecánica. Algunos ejemplos adecuados de agentes mucoadhesivos incluyen carbómeros, derivados de celulosa, lectina de planta, dextrina, hipromelosa, quitosano, óxido de polietileno, alginato y las combinaciones de los mismos.

Con el fin de que los cannabinoides se liberen rápidamente, la matriz hidrófila de la presente unidad de dosificación se debe disgregar rápidamente cuando entra en contacto con la saliva. La disgregación de la matriz hidrófila se facilita mediante la incorporación de un disgregante. Preferentemente, la matriz hidrófila contiene un 1-15 % en peso, más preferentemente un 1-10 % en peso y lo más preferentemente un 2-6 % en peso de un disgregante. Algunos ejemplos de disgregantes que se pueden emplear de forma adecuada en la presente unidad de dosificación incluyen crospovidona, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, hidroxipropil celulosa, polacrilina potásica, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y las combinaciones de los mismos.

Las unidades de dosificación de la presente invención también pueden contener ventajosamente una mezcla de reactantes generadora de gas, por ejemplo una mezcla de bicarbonato sódico y un ácido. Tras el contacto con agua, los componentes de la mezcla de reacción generarán un gas, por ejemplo dióxido de carbono, acelerando de ese modo la disgregación en la boca de la unidad de dosificación.

Las unidades de dosificación sólidas de la presente invención se producen convenientemente en una máquina de preparar comprimidos. Con el fin de permitir una fácil retirada de los comprimidos de los moldes, la matriz hidrófila de la unidad de dosificación contiene por lo general un 0,1-10 % de un lubricante. Preferentemente, el lubricante se selecciona entre el grupo que consiste en talco, fumarato de sodio y estearilo, estearato de magnesio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, polietilenglicol y las combinaciones de los mismos.

La fabricación de las presentes unidades de dosificación se facilita además por incorporación de sílice en la matriz hidrófila. Ventajosamente, la matriz hidrófila contiene un 0-5 % en peso, preferentemente un 0,1-0,5 % en peso de sílice.

De acuerdo con una realización particularmente preferente, la unidad de dosificación de la presente invención comprende una combinación de sílice, agente de disgregación, agente mucoadhesivo y lubricante, representando dicha combinación al menos un 70 % del peso, preferentemente al menos un 80 % en peso de la matriz hidrófila.

De acuerdo con otra realización preferente, el componente emulgente comprende un emulgente en la forma de un éster que contiene de 1 a 4 restos de ácido graso C_{6-24} . Estos restos de ácido graso están comprendidos en la parte lipofílica del emulgente. Además, el componente emulgente comprende ventajosamente un emulgente que contiene al menos un grupo hidroxilo libre, preferentemente al menos dos grupos hidroxilo libres. Los grupos hidroxilo libres están comprendidos en la parte hidrófila del emulgente.

La hidrofiliidad y la lipofiliidad son diferentes entre los emulgentes, y el equilibrio entre las dos se denomina valor HLB. Los valores HLB pueden variar de 0 a 20. Un emulgente con mayor lipofiliidad muestra un valor de HLB inferior mientras que una mayor hidrofiliidad tiene su reflejo en un mayor valor de HLB. De acuerdo con una realización particularmente preferente, el componente emulgente comprende un emulgente O/W con un valor de HLB de más de 7, más preferentemente de al menos 8, incluso más preferentemente de al menos 10 y lo más preferentemente de al menos 12. Por lo general, el valor de HLB del emulgente O/W no excede de 18.

Además del emulgente O/W mencionado anteriormente, el emulgente puede comprender adecuadamente un coemulgente con un HLB de 3-7, especialmente con un HLB de 3,5-6,5. Por lo general, el emulgente O/W está

contenido en la presente unidad de dosificación en una cantidad de un 50-99 % en peso del microgranulado. El coemulgente está contenido preferentemente en la unidad de dosificación en una cantidad de un 0-50 % en peso del microgranulado.

5 De acuerdo con una realización particularmente preferente, el éster de ácido graso de azúcar es un éster de ácido graso de azúcar que contiene 1-3 restos de ácido graso por molécula. Lo más preferentemente, el éster de ácido graso de azúcar empleado contiene 1 resto de ácido graso por molécula. El resto de azúcar en los ésteres de ácido graso de azúcar mencionados anteriormente es lo más preferentemente un resto de sacarosa.

10 De acuerdo con una realización particularmente preferente, el componente emulgente de la unidad de dosificación farmacéutica contiene al menos un 50 %, lo más preferentemente al menos un 90 % en peso del microgranulado de un éster de ácido graso de sacarosa, especialmente un éster de ácido graso de sacarosa que contiene 1-3 restos de ácido graso por molécula.

La unidad de dosificación de la presente invención puede tomar adecuadamente la forma de un comprimido formado por compresión. Tal comprimido puede comprender adecuadamente dos o más capas de una composición diferente.

15 Ventajosamente, la unidad de dosificación exhibe un cierto nivel de porosidad con el fin de permitir un fácil acceso de agua. Por lo general, la unidad de dosificación de la presente invención exhibe una porosidad de un 1-50 %, preferentemente de un 2-15 %.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de cannabinoides para la fabricación de un medicamento para su uso en tratamiento terapéutico o profiláctico, comprendiendo dicho tratamiento la administración sublingual, bucal u oral de una unidad de dosificación como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Las unidades de dosificación de acuerdo con la presente invención son particularmente adecuadas para la administración sublingual o bucal.

25 Las unidades de dosificación son particularmente adecuadas para su uso en el tratamiento de trastornos psicóticos, epilepsia, trastornos del movimiento, trastornos de la alimentación, Alzheimer, apoplejía, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, neuropatía periférica, dolor neurogénico o náuseas. Además, dichas unidades de dosificación se pueden usar ventajosamente como sedantes o como un potenciador de un sedante en tratamientos de combinación.

30 Otro aspecto más de la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de una unidad de dosificación farmacéutica, especialmente una unidad de dosificación para la administración bucal, sublingual u oral, teniendo dicha unidad de dosificación un peso de 20-500 mg y comprendiendo un 5-80 % en peso de un microgranulado que está distribuido completamente en una matriz hidrófila sólida, comprendiendo dicho procedimiento:

- 35 - mezclar completamente (i) de 5 a 80 partes en peso de un microgranulado que tiene un diámetro medio ponderado en volumen de 5-100 μm y que contiene al menos un 0,1 % en peso de uno o más cannabinoides que tienen una solubilidad en agua desmineralizada a 37 °C (pH neutro) de menos de 200 mg/l; y al menos un 10 % en peso de un emulgente de éster de ácido graso de azúcar con un HLB de más de 7 con (ii) 20-95 partes de componentes que forman una matriz; y
- conformar la mezcla resultante de modo que se obtenga la unidad de dosificación.

40 El procedimiento de fabricación de la presente invención ofrece la ventaja de que es muy fácil de operar ya que no emplea temperaturas elevadas, emulsión o disolventes orgánicos. El microgranulado empleado en el presente procedimiento se obtiene ventajosamente a partir de un procedimiento de precipitación en el que una emulsión bombeable que comprende una fase continua de un disolvente polar y una fase dispersa que contiene el emulgente de éster de ácido graso de azúcar y los cannabinoides se combinan con un extractor que comprende un gas supercrítico, subcrítico o licuado; siendo dicho disolvente considerablemente más soluble en el extractor que dicho emulgente. A medida que se extrae el disolvente de la emulsión empezará a producirse la formación de los microgránulos que contienen el emulgente de éster de ácido graso de azúcar y los cannabinoides. Este procedimiento de precipitación particular permite la producción de un microgranulado en unas condiciones extremadamente suaves (sin temperatura elevada, sin oxígeno). De ese modo, el procedimiento de la presente invención permite la producción de unidades de dosificación en condiciones muy suaves, lo que significa que la degradación de los cannabinoides durante el procesamiento se puede minimizar de forma muy eficaz.

50 El microgranulado empleado en el presente procedimiento puede contener adecuadamente componentes lipofílicos que se funden a temperaturas elevadas. Preferentemente, las temperaturas empleadas durante la mezcla y la conformación son suficientemente bajas para asegurar que el microgranulado no se funda, asegurando de este modo que se conserva la naturaleza particulada del microgranulado en la unidad de dosificación final. Por lo general, el presente procedimiento no emplea temperaturas que excedan de 60 °C. Más preferentemente, dicho procedimiento no emplea temperaturas que excedan de 50 °C, o incluso que excedan de 40 °C.

55

De acuerdo con una realización particularmente preferente, el microgranulado es un polvo que fluye libremente. Preferentemente, el microgranulado tiene un diámetro medio ponderado en volumen de al menos 8 μm , más preferentemente de al menos 10 μm . El diámetro medio ponderado en volumen del granulado no excede preferentemente de 80 μm , más preferentemente no excede de 70 μm .

- 5 La conformación de la mezcla del microgranulado y de los componentes que forman la matriz comprende preferentemente compresión de dicha mezcla en un molde, seguido de la retirada de la unidad de dosificación conformada de dicho molde.

La invención se ilustra además por medio de los siguientes ejemplos:

Ejemplos

10 Ejemplo 1

Se preparó un microgranulado que contenía tetrahidrocannabinol (THC) como sigue a continuación. Se calentaron monolaurato de sacarosa (HLB = 15) y THC en una corriente de nitrógeno hasta 120 °C. La proporción de THC con respecto al monolaurato de sacarosa fue de 1:15 en peso. Después de mezclar completamente, el fundido con aspecto de masilla se saturó con CO₂ (y de este modo se ablandó) siguiendo uno de los siguientes procedimientos:

- 15 • el fundido caliente se vertió en una autoclave calentada previamente a 120 °C y se presurizó a 250 bar. La autoclave se presurizó con dióxido de carbono usando una bomba de émbolo (LeWa) y se calentó por medio de una camisa, usando aceite calefactor. La masa se licuó además mediante saturación con CO₂ por agitación del fundido en el CO₂ supercrítico durante al menos 30 min usando un agitador magnético Buchi™.
- 20 • el fundido se enfrió a -20 °C y se desmenuzó para obtener la máxima área superficial. Para este extremo se usó un mortero enfriado previamente a -20 °C en una atmósfera inerte y seca. El polvo obtenido se vertió en una autoclave calentada previamente a 60 °C y se presurizó a 250 bar. La autoclave se presurizó con dióxido de carbono usando una bomba de émbolo (LeWa) y se calentó por medio de una camisa, usando aceite calefactor. El recipiente se calentó además hasta 120 °C con aceite calefactor y CO₂ caliente (120 °C) en condiciones de agitación que permitieron la disolución óptima en CO₂.
- 25 Después de finalizar la agitación, se dejó que reposara el fundido en el fondo de la autoclave. Se abrió la válvula del fondo de la autoclave. La alta presión de la autoclave empujó el fundido a través de una tubería calentada a 120 °C en una boquilla de 340 μm calentada a 120 °C (Spraying Systems Inc). Se formó polvo tras la despresurización de 250 bar a la presión atmosférica. El microgranulado tenía un diámetro medio de 30 μm según

30 Se preparó una mezcla de un polvo para formación de comprimidos por compresión directa usando los siguientes ingredientes:

- 35 • 50 mg del microgranulado
 • 4 mg de SiO₂ (aerosil)
 • 15 mg de almidón glicolato sódico (Primojel™)
 • 60 mg de NaHCO₃
 • 50 mg de ácido cítrico (1 aq.)

El polvo se comprimió aplicando una fuerza de 15 kN para obtener un comprimido de 10 mm con un peso total de 129 mg. La concentración del comprimido fue 40 N y el comprimido se disgregó en 60 segundos en agua a 37 °C, formando una microemulsión.

La mezcla del polvo y la formación de comprimidos se realizó en una atmósfera seca e inerte.

40 Ejemplo 2

Se preparó una mezcla de un polvo para formación de comprimidos por compresión directa usando los siguientes ingredientes:

- 45 • 50 mg del microgranulado descrito en el Ejemplo 1
 • 4 mg de SiO₂ (aerosil)
 • 15 mg de almidón glicolato sódico (Primojel™)
 • 30 mg de NaHCO₃
 • 30 mg de alginato sódico
 • 50 mg de ácido cítrico (1 aq.)

50 El polvo se comprimió aplicando una fuerza de 15 kN para obtener un comprimido de 10 mm con un peso total de 179 mg. La concentración del comprimido fue 40 N y el comprimido se disgregó en 70 segundos en agua a 37 °C, formando una microemulsión.

Ejemplo 3

Se preparó una mezcla de un polvo para formación de comprimidos por compresión directa usando los siguientes ingredientes:

- 5 • 5 g del microgranulado descrito en el Ejemplo 1
- 10 g de maltodextrina
- 5 g de lactosa
- 2 g de almidón glicolato sódico (Primojel™)
- 0,05 g de aerosil
- 0,05 g de estearato de magnesio.

10 El polvo se comprimió aplicando una fuerza de 15 kN para obtener comprimidos de 7 mm con un peso total de 60 mg. La concentración del comprimido fue 25 N y el comprimido se disgregó en 5 minutos en agua a 37 °C, formando una microemulsión.

Ejemplo 4

15 Se preparó una mezcla de un polvo para formación de comprimidos por compresión directa usando los siguientes ingredientes:

- 5 g del microgranulado descrito en el Ejemplo 1
- 15 g de sorbitol
- 0,2 g de estearato de magnesio.

20 El polvo se comprimió aplicando una fuerza de 15 kN para obtener comprimidos de 7 mm con un peso total de 60 mg. La concentración del comprimido fue 40N y el comprimido se disgregó en 4½ minutos en agua a 37 °C, formando una microemulsión.

Ejemplo 5

25 Se preparó un microgranulado que contenía THC como sigue a continuación. Se calentó xilitol hasta 125 °C en una placa de agitación magnética calefactora con un agitador magnético. Se suspendió monolaurato de sacarosa (Synthapharm Surfhope D-1216; HLB = 16,8) en el fundido usando un homogeneizador Ultra Turrax. La proporción de xilitol con respecto al monolaurato de sacarosa fue de 5:1 en peso. Se añadió THC en una concentración de un 2,5 % (p/p) al fundido anterior con agitación constante. La formulación se dejó enfriar durante al menos 3 horas. Durante la primera hora del tiempo de enfriamiento el fundido se volteó repetidamente con una cuchara. El producto solidificado se desmenuzó en piezas y se trituró con una trituradora "de tipo cuchillas rotatorias". El microgranulado

30 resultante tenía un valor de tamaño medio de 20 µm.

Ejemplo 6

Se preparó una mezcla de un polvo para formación de comprimidos por compresión directa usando los siguientes ingredientes:

- 35 • 61 mg del microgranulado descrito en el Ejemplo 5
- 180 mg de lactosa
- 8 mg de AcDiSol (carboximetilcelulosa sódica)
- 2 mg de Aerosil.

40 El polvo se comprimió aplicando una fuerza de 15 kN para obtener un comprimido de 10 mm con un peso total de 258 mg que contenía 2,3 mg de THC. La concentración del comprimido fue 40 N y el comprimido se disgregó en 2 minutos en agua a 37 °C, formando una microemulsión. La mezcla del polvo y la formación de comprimidos se realizaron en una atmósfera seca e inerte.

45 La farmacocinética del polvo para formación de comprimidos se estudió mediante un ensayo *in vivo* en un sujeto humano sano (n = 1). La persona de ensayo se trató con una dosis individual de 7 mg mediante ingesta de 3 comprimidos. Se extrajeron muestras de plasma de la persona de ensayo a intervalos regulares. Se midieron los niveles de THC y sus metabolitos 11-COOH-THC y 11-OH-THC mediante LC-MS.

Los resultados se dan en la Tabla 1 en la que se comparan con los datos obtenidos para la administración pulmonar de Tetranabinex® vaporizado (vía por inhalación) y pulverización sublingual de Sativex®.

Tabla 1. Farmacocinética de los niveles de THC administrados a través de comprimidos sublinguales en comparación con el procedimiento vaporizado (vía por inhalación) y la pulverización sublingual Sativex producida por GW Pharma.

Concentración de THC en (ng/ml)				
Tiempo (min)	Unidad de dosificación sublingual	Tetranabinex [®] Vaporizado* (THC BDS)	Sativex [®] vía Oro-mucosa*	
0	0,00	0,00	0,00	
7	20,19	64,14	0,00	
16	33,58	108,70	0,01	
30	68,03	62,00	0,07	
48	6,68	31,00	0,23	
69	8,68	19,50	0,40	
97	11,50	13,30	0,84	
196	18,87	4,50	2,04	
318	4,73	2,25	1,40	
508	5,68	0,70	0,49	
1440	1,02	0,23	0,06	

*fuente de los datos: GW Pharma

5 Los datos relevantes de la farmacocinética del comprimido sublingual desarrollado son:

- concentración máxima en suero (C_{max}) de 70 ng/ml,
- T_{max} que es el tiempo entre la dosis y C_{max} fue 33 min.
- la biodisponibilidad fue de un 150 % en comparación con la vía por inhalación.

10 El segundo pico amplio en la concentración de THC-9 en suero observado después de casi 200 minutos muestra que se absorbió en los intestinos una fracción considerable de THC. Esto ilustra la biodisponibilidad oral del THF contenido en el comprimido.

Ejemplo 7

Se preparó una mezcla de un polvo para formación de comprimidos por compresión directa usando los siguientes ingredientes:

- 15
- 37 mg del microgranulado descrito en el Ejemplo 5
 - 25 mg de sorbitol
 - 78 mg de monohidrato de lactosa
 - 2 mg de estearato de magnesio
 - 5 mg de Aerosil (SiO₂)
- 20
- 4 mg de Primojel.

El polvo se comprimó aplicando una fuerza de 15 kN para obtener un comprimido de 7 mm con un peso total de 150 mg. La concentración del comprimido fue 40 N y el comprimido se disgregó en 7 min en agua a 37 °C, formando una microemulsión.

La mezcla del polvo y la formación de comprimidos se realizó en una atmósfera seca e inerte.

25 Ejemplo 8

30 Se preparó un microgranulado que contenía THC de acuerdo con el documento de Patente de GW Pharma (WO 02/064109). Para este procedimiento, se vertieron GmS (Somerset Cosmetic, Renton, WA, EE.UU.), Tween 80 (Fluka), ácido ascórbico 6-palmitato (Sigma) y vitamina E (Fluka) en una proporción en peso de (50:5:1:1) respectivamente, en 100 partes de etanol y se agitaron durante 48 h para obtener una emulsión estable no transparente. Simultáneamente, se mezclaron 8 partes de lactosa (Arnold Suhr) y 1 parte de almidón soluble (ASC-reagent, Sigma) por rotación de una mezcladora de tambor vertical y se tamizaron a través de una malla de 0,30. A continuación, se añadieron 2 gramos de THC a 10,3 gramos de la emulsión y la solución final se vertió en un dispositivo de pulverización (Precision valve Corp. Yonkers NY).

5 A continuación, desde 20 cm de altura, se hicieron pasar lentamente 36 gramos de la mezcla de lactosa/almidón a través de un tamiz de 0,42 mm, creando un flujo continuo e ininterrumpido del polvo durante 26 segundos. Simultáneamente, se pulverizó la emulsión de THC en el flujo del polvo 5 cm por debajo del tamiz (a una distancia de ~7,5 cm), también en exactamente 26 segundos. Durante esta operación se hizo zigzaguear el tamiz sobre una lámina de papel para evitar que las partículas revestidas se pegaran a las partículas revestidas anteriormente. El granulado formado se dejó secar. Una vez seco, el granulado se tamizó en un tamiz de 0,42 mm con el fin de retirar aglomerados.

El granulado obtenido de ese modo, denominado producto GW, se comparó con el microgranulado que se ha descrito en el ejemplo 5.

10 El microgranulado del Ejemplo 5, cuando se añadió en una cantidad de 50 mg se pudo dispersar completamente en 1-3 minutos en 50 ml de agua (25 °C), proporcionando una dispersión opalescente sin ninguna partícula visible que permaneció estable durante días. Por el contrario, cuando se realizó el mismo ensayo con el producto GW, incluso después de 30 minutos de agitación, no fue posible dispersar el microgranulado.

REIVINDICACIONES

1. Una unidad de dosificación farmacéutica de administración sublingual, bucal, pulmonar u oral, teniendo dicha unidad de dosificación un peso de 20-500 mg y comprendiendo un 1-80 % en peso de un microgranulado que está distribuido completamente en una matriz hidrófila sólida; **caracterizándose** dicho microgranulado **porque**:
- 5 - tiene un diámetro medio ponderado en volumen de 5-100 µm;
 - contiene al menos un 0,01 % en peso, preferentemente al menos un 0,1 % en peso de uno o más cannabinoides que tienen una solubilidad en agua desmineralizada a 37 °C (pH neutro) de menos de 200 mg/l;
 - contiene al menos un 10 % en peso de un emulgente de éster de ácidos grasos de azúcar con un HLB de más de 7; y
- 10 - es capaz de formar una microemulsión tras contacto con saliva o agua
- en el que los cannabinoides y el emulgente de éster de ácido graso de azúcar representan juntos al menos un 60 % en peso del microgranulado.
2. Unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la unidad de dosificación contiene al menos 10 µg de los uno o más cannabinoides.
- 15 3. Unidad de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el microgranulado contiene al menos un 10 % en peso de un componente emulgente con un HLB de al menos 10.
4. Unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los cannabinoides y el emulgente de éster de ácido graso de azúcar representan juntos al menos un 80 % en peso del microgranulado.
- 20 5. Unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el componente emulgente es un éster de ácido graso de sacarosa, especialmente un éster de ácido graso de sacarosa que contiene 1-3 restos de ácido graso por molécula.
6. Unidad de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el microgranulado contiene al menos un 50 % en peso del componente emulgente.
- 25 7. Unidad de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la matriz hidrófila sólida contiene un 0,1-20 % en peso de un agente mucoadhesivo seleccionado entre el grupo que consiste en carbómeros, derivados de celulosa, lectina de planta, dextrina, hipromelosa, quitosano, óxido de polietileno, alginato y las combinaciones de los mismos
8. Unidad de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la unidad de dosificación contiene 0,5-100 mg, preferentemente 1-50 mg de los uno o más cannabinoides.
- 30 9. Unidad de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la unidad de dosificación contiene entre un 0,1 y un 10 % en peso de los uno o más cannabinoides.
10. Unidad de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el microgranulado tiene un tamaño medio de partícula ponderado en volumen de 10-180 µm.
- 35 11. Unidad de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la unidad de dosificación es un comprimido formado por compresión.
12. Una unidad de dosificación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en tratamiento terapéutico o profiláctico, comprendiendo dicho tratamiento la administración sublingual, bucal, pulmonar u oral de dicha unidad de dosificación.
- 40 13. Unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en un tratamiento que comprende la administración sublingual o bucal de la unidad de dosificación.
14. Unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en un tratamiento de trastornos psicóticos, epilepsia, trastornos del movimiento, trastornos de la alimentación, Alzheimer, apoplejía, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, neuropatía periférica, dolor neurogénico o náuseas o como un sedante o un potenciador de un sedante en tratamientos de combinación.
- 45 15. Procedimiento para la fabricación de una unidad de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, teniendo dicha unidad de dosificación un peso de 20-500 mg y comprendiendo un 5-80 % en peso de un microgranulado que está distribuido completamente en una matriz hidrófila sólida, comprendiendo dicho procedimiento:
- 50 - mezclar perfectamente (i) de 5 a 80 partes en peso de un microgranulado que tiene un diámetro medio ponderado en volumen de 5-100 µm y que contiene al menos un 0,1 % en peso de uno o más cannabinoides que tienen una solubilidad en agua desmineralizada a 37 °C (pH neutro) de menos de 200 mg/l; y al menos un 10 %

ES 2 536 922 T3

en peso de emulgente de éster de ácido graso de azúcar con un HLB de más de 7 con (ii) 20-95 partes de componentes que forman una matriz; y
- conformar la mezcla resultante de modo que se obtenga la unidad de dosificación.