

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 887**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2014** **PCT/NL2014/050746**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015** **WO2015065180**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2014** **E 14796302 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016** **EP 3001811**

54 Título: **Comprimido que contiene delta 9-tetrahidrocannabinol, método para su producción y uso de tal comprimido en el tratamiento oral**

30 Prioridad:

29.10.2013 EP 13190577

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

14.06.2017

73 Titular/es:

ECHO PHARMACEUTICALS B.V. (100.0%)
Rijnkade 16a
1382 GS Weesp, NL

72 Inventor/es:

DE VRIES, JAN ALBERT;
FERNANDEZ CID, MARIA VANESA;
HEREDIA LOPEZ, ANA MARIA y
EIROA MARTINEZ, CRISTINA MARIA

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 616 887 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

Comprimido que contiene delta 9-tetrahidrocannabinol, método para su producción y uso de tal comprimido en el tratamiento oral

Campo técnico de la invención

[0001] La presente invención se refiere a comprimidos con un granulado que comprende partículas de lactosa, A9-tetrahidrocannabinol y un mono-éster de ácido graso de sacarosa.

Particularmente, estos comprimidos son adecuados para la administración peroral y se pueden usar convenientemente en el tratamiento oral, sobre todo en el tratamiento de espasticidad y dolor provocado por esclerosis múltiple, dolor neurofático, dolor crónico, trastorno conductual por enfermedad de Alzheimer, derrame cerebral, lesión de médula espinal, neuropatía periférica, dolor neurogénico, dolor nociceptivo y náusea.

La invención también proporciona un método para la producción de los comprimidos.

Antecedentes de la invención

[0002] Se sabe desde hace tiempo que diferentes cannabinoides, que son los mayores constituyentes activos de la planta *Cannabis sativa* (cannabis), tienen actividad farmacológica.

Ejemplos bien conocidos de tales cannabinoides son Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD).

[0003] Se sabe que THC tiene efectos analgésicos leves a moderados y, por ejemplo, se puede usar para aliviar el dolor neuropático y espasticidad en pacientes que sufren de esclerosis múltiple (MS).

Otros efectos conocidos de THC incluyen relajación, alteración visual, auditiva y de sentidos olfativos, y estimulación del apetito.

Sin embargo, también se sabe que THC es un componente psicomimético que se ha mostrado para elevar niveles de ansiedad y síntomas psicóticos en individuos sanos.

[0004] La biodisponibilidad de sustancias farmacéuticas tomadas peroralmente depende, ante todo, de la extensión a la que la sustancia activa farmacéuticamente se absorba desde el entorno intestinal a través de la mucosa intestinal.

Sustancias farmacéuticas lipofílicas tales como THC generalmente se absorben mal del entorno intestinal, entre otras cosas, debido a su solubilidad pobre y/o dispersabilidad en el agua.

[0005] Además, la biodisponibilidad de una sustancia farmacéutica tomada peroralmente depende de la susceptibilidad de la sustancia al denominado efecto de primer paso.

Las sustancias absorbidas del intestino, antes de ser distribuidas por todo el cuerpo, deben pasar el primero hígado, donde estas se pueden metabolizar inmediatamente.

Generalmente se asume que THC es más bien susceptible al primer paso de metabolización.

[0006] La absorción oral THC es lenta e imprevisible, con concentraciones de valor máximo que se producen en 1-5 horas post dosis.

Las concentraciones de máximo THC de Plasma de 4,4-11,0 $\mu\text{g/L}$ se pueden conseguir después de una dosis de 20 mg de THC oral (Ohlsson et al., Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. Clin Pharmacol Ther 1980, 28: 409-16).

La biodisponibilidad THC es aproximadamente un 6 % cuando se administra por vía oral, en comparación con hasta el 27 % cuando se inhala (Ohlsson et al., Single dose kinetics of deuterium labelled delta-1-tetrahydrocannabinol in heavy and light cannabis users. Biomed Environ Mass Spectrom 1982, 9: 6-10).

[0007] En vistas de la baja biodisponibilidad oral del THC, durante estos últimos años, se ha hecho un esfuerzo considerable en el desarrollo de sistemas de administración farmacéutica para vías alternativas de administración, tales como, administración bucal, sublingual, pulmonar, nasal y rectal.

[0008] También está bien establecido que THC es un fármaco altamente inestable.

Por lo tanto, otro aspecto importante para la formulación de formas de dosificación THC es superar el problema de estabilidad.

THC es particularmente sensible a la oxidación.

La presencia de cannabinol (CBN), el producto de degradación de THC termo-oxidativo, en el material es indicativo de degradación de THC por oxidación.

Munjál et al. (Polymeric Systems for Amorphous Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Produced by a Hot-Melt Method. Part II: Effect of Oxidation Mechanisms and Chemical Interactions on Stability, J Pharm Sci. 2006 November; 95(11): 2473-2485) describen los resultados de investigaciones que van dirigidos a dilucidar el mecanismo para la degradación oxidante de THC en sistemas de matriz polimérica preparados por un procedimiento de fabricación de fusión en caliente y al estudio del potencial para el control de estos mecanismos para reducir la degradación de THC en las formulaciones de dosificación sólidas.

[0009] La US 2006/0076536 describe un embalaje farmacéutico que comprende:
un contenedor sustancialmente impermeable de oxígeno;
al menos un elemento de depuración de oxígeno dispuesto en el contenedor; y
al menos un producto farmacéutico empaquetado dispuesto en el contenedor.

[0010] Las unidades de dosificación que contienen THC para administración oral se han descrito en algunas publicaciones de patente.

[0011] La WO 95/025504 describe la preparación de un producto farmacéutico que comprende una emulsión estable de un agente farmacéutico incorporado a una emulsión hidrofóbica de un ácido carboxílico de cadena larga, éster de ácido carboxílico de cadena larga, alcohol de ácido carboxílico de cadena larga y sus mezclas derivadas en una forma de dosificación adecuada para la administración oral.

[0012] La WO 02/064109 describe una fórmula farmacéutica para usar en la administración de un medicamento lipofílico vía una superficie mucosa, cuya formulación comprende al menos un medicamento lipofílico y al menos un agente autoemulsionante.

El ejemplo 6 de la solicitud de patente describe la preparación de una comprimido para administración bucal o sublingual mediante la disolución de monoestearato de glicerilo, polisorbato 80, palmitato ascorbilo y α -tocoferol y THC en alcohol, la pulverización de la solución alcohólica en una mezcla de polvo que consiste en lactosa y almidón soluble, evaporación de alcohol, espolvoreo del granulado resultante con talco y compresión a un comprimido objetivo de peso 101 mg.

[0013] La WO 2006/063109 describe una forma de dosificación oral estabilizada de un cannabinoide, que comprende una mezcla de una cantidad terapéuticamente eficaz de un cannabinoide dispersado en un portador de aceite contenido en la forma de dosificación unitaria seleccionada de una cápsula de gelatina dura, una cápsula celulósica, una cápsula de almidón y una composición filmógena hidrocoloide de base no-animal.

[0014] La WO 2006/133941 describe una forma de dosificación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cristalino THC y un portador farmacéuticamente aceptable, donde la unidad de dosificación se adapta a la administración oral, administración parenteral, administración transmucosa, administración transdérmica o administración por inhalación.

[0015] La WO 2008/033023 describe un granulado con un diámetro medio ponderado en volumen de 1-200 μ m y que contiene:

- al menos un 0,1 % en peso de una sustancia farmacéuticamente activa, tal como cannabinoides;
 - al menos 10 % en peso de emulsionante, tal como éster de ácido graso de sacarosa; y
 - 0-89,9 % en peso de un sacárido hidrodispersable; la combinación de la sustancia farmacéuticamente activa, el emulsionante y el sacárido hidrodispersable juntos representan al menos un 60 % en peso del granulado;
- donde el granulado es monofásico o donde el granulado comprende una fase dispersa con la sustancia farmacéuticamente activa, dicha fase dispersa con un diámetro medio ponderado en volumen inferior a 300 nm.
El ejemplo 8 describe la preparación de una tableta que desprende polvo que contiene 5 g de un microgranulado y 17 g de otros componentes que incluyen un 5 g de lactosa, el microgranulado está compuesto por tetrahidrocannabinol y monolaurato de sacarosa (1:15).
El polvo de fabricación de comprimidos está concentrado en comprimidos de 60 mg.

[0016] La WO 2008/033024 describe unidades de dosificación para administración sublingual, bucal u oral de sustancias farmacéuticamente activas insolubles en agua.

El ejemplo 1 describe la preparación de un microgranulado monofásico que consiste en THC y monolaurato de sacarosa en una proporción en peso de 1:15 utilizando un proceso de granulación seca.

El ejemplo 3 de esta solicitud de patente describe la producción de un polvo de fabricación de comprimidos para la compresión directa utilizando 5 g del microgranulado obtenido del Ejemplo 1 y 17 g de otros componentes que incluyen 5 g de lactosa y la compresión a 7 mm de comprimidos con un peso total de 60 mg.

[0017] La WO 2009/020666 describe una formulación de cannabinoide estabilizado adecuada para la administración oral, que comprende un cannabinoide en una solución semi-acuosa tamponada a un pH de 5 a 10, la solución comprende agua y un cosolvente orgánico para mantener la estabilidad física de la formulación.

[0018] La WO 2012/033478 describe una forma de dosificación oral de cannabinoides en un sistema autoemulsionante operable para evitar el metabolismo hepático de primer paso, dicha forma de dosificación oral comprende:

- 1-90 % en peso de una forma farmacológicamente activa de cannabinoides;
- 15-85 % en peso de uno o más triglicéridos;
- 15-85 % en peso de uno o más glicéridos mezclados; y
- 5-90 % en peso de un tensioactivo que promueve la autoemulsión.

[0019] Es un objeto de la invención proporcionar una unidad de dosificación para administración peroral de THC que combine la excelente estabilidad (oxidante) con biodisponibilidad alta y previsible.

Resumen de la invención

[0020] Los inventores han desarrollado un comprimido para administración peroral que reúne este objetivo. El comprimido según la presente invención tiene un peso de comprimido de 25-1000 mg y está compuesto por: 30-90 % en peso de un granulado que contiene THC, 10- 70 % en peso de lactosa y 0-30 % en peso de otros excipientes de comprimido.

El granulado contiene 2-5 % en peso de THC, 2-20 % en peso de mono-éster de ácido graso de sacarosa, 50- 96 % en peso de lactosa, 0,05-0,6 % en peso de antioxidante y 0-25 % en peso de otros excipientes granulados.

[0021] Los comprimidos son muy estables en la medida en que la degradación oxidante de THC en el comprimido se minimice eficazmente.

[0022] Además, los comprimidos según la invención muestran características farmacocinéticas favorables y/o farmacodinámicas.

En particular, las formulaciones, según la invención, evaluadas en voluntarios probados para tolerarlas bien, resultaron en un tiempo relativamente corto para alcanzar concentraciones de plasma máximas, lo que sugiere una aparición rápida de efectos clínicos y mostraron una variabilidad interindividual relativamente pequeña (en comparación con otras formulaciones orales).

[0023] Los comprimidos según la invención se pueden usar convenientemente en el tratamiento de espasticidad y dolor provocado por esclerosis múltiple, dolor neurofático, dolor crónico, trastorno conductual por enfermedad de Alzheimer, derrame cerebral, lesión de médula espinal, neuropatía periférica, dolor neurogénico, dolor nociceptivo y náusea.

[0024] La invención se refiere además a un método de fabricación de un comprimido, según la presente invención, dicho método incluye las etapas de:

- proporcionar un polvo de lactosa con un diámetro medio ponderado masivo de 32-250 μm ;
- combinar el polvo de lactosa con un fluido de granulación para producir un granulado, dicho fluido de granulación comprende una solución de Δ^9 -tetrahidrocannabinol, mono-éster de ácido graso de sacarosa, antioxidante y, opcionalmente, otros excipientes de granulado en el solvente orgánico;
- eliminar el solvente orgánico por evaporación para producir un granulado;
- mezclar el granulado con polvo de lactosa y, opcionalmente, otros excipientes de comprimido para producir una mezcla de comprimido; y
- comprimir la mezcla de comprimido en un comprimido.

Definiciones

[0025] El término 'comprimido' como se utiliza en este caso se refiere a una mezcla de sustancias activas y excipientes, prensada o compactada a partir de una forma de polvo en la forma de dosificación farmacéutica sólida.

[0026] El término 'granulado' como se utiliza en este caso se refiere a un material en partículas que consiste en partículas discretas, referidas como gránulos.

[0027] El término 'gránulo' se refiere a una partícula que está compuesta por dos o más subpartículas que se mantienen unidas por fuerzas físicas, por ejemplo, por un agente aglutinante.

[0028] El término 'granulación' como se utiliza en este caso se refiere a un proceso que convierte un polvo en un granulado.

La granulación en húmedo es un método de granulación que emplea un fluido para convertir un polvo en un granulado.

El fluido se pulveriza normalmente sobre el polvo mientras el polvo se mantiene en movimiento.

El fluido actúa como un agente aglutinante que 'aglutina' las partículas de polvo y así forma gránulos.

Este fluido también se denomina, en este caso, 'fluido de granulación'.

Contiene típicamente un solvente que es suficientemente volátil para la eliminación por secado y que no es tóxico.

[0029] El término 'oral' o 'peroral' como se utiliza en este caso, a menos que se indique lo contrario, se refiere a un modo de administración que implica la ingestión de la unidad de dosificación.

[0030] El término 'diámetro de media ponderado en masa' como se utiliza en este caso se refiere al diámetro medio de material granuloso donde la aportación del diámetro de una partícula única al promedio es proporcional a la masa de esta partícula única.

El diámetro de media ponderada en masa de un polvo o un granulado se puede medir adecuadamente por análisis

granulométrico por tamizado analítico.

[0031] El término 'diámetro de media ponderada en volumen' como se utiliza en este caso se refiere a un diámetro de partícula medio donde la aportación del diámetro de una partícula única al promedio es proporcional al volumen de esta única partícula.

La aportación de volumen relativa de una partícula única normalmente se cree que es proporcional a su (diámetro)³. El término 'dispersión sólida' se refiere a composiciones que contienen un fármaco disperso o disuelto dentro de una matriz de soporte sólida.

Basándose en la forma física del fármaco y el portador se pueden distinguir diferentes tipos de dispersiones sólidas.

El fármaco está o suspendido en el portador como partículas cristalinas o amorfas de fase separada o este existe como una mezcla molecular homogénea de fármaco (amorfo) y portador.

El portador puede estar en forma cristalina o amorfa.

Se puede encontrar más información sobre dispersiones sólidas en Williams et al., Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development, Pharmacological Reviews (2013) 65, 416-445.

Descripción detallada de la invención

[0032] Un primer aspecto de la invención se refiere a un comprimido con un peso de comprimido de 25-1000 mg, dicho comprimido está compuesto por un 30-90 % en peso de un granulado, 10- 70 % en peso de lactosa y 0-30 % en peso de otros excipientes de comprimido, donde el granulado contiene 2-5 % en peso de THC, 2-20 % en peso de mono-éster de ácido graso de sacarosa, 50- 96 % en peso de lactosa, 0,05-0,6 % en peso de antioxidante y 0-25 % en peso de otros excipientes de granulado.

[0033] El comprimido de la presente invención está compuesto de (obtenido de) al menos dos componentes granulados, es decir, granulado, lactosa y, opcionalmente, uno o más excipientes de comprimido.

A menos que se indique lo contrario las concentraciones de lactosa mencionadas aquí se refieren a la lactosa que junto con el granulado representan el volumen del comprimido o la lactosa contenida en el granulado.

[0034] El peso del comprimido está preferiblemente en el rango de 40-700 mg, más preferiblemente, en el rango de 50-500 mg y, de la forma más preferible, en el rango de 75-250 mg.

[0035] El granulado que contiene típicamente THC representa al menos un 40 % en peso, más preferiblemente, al menos un 45 % en peso y, de la forma más preferible, al menos un 50 % en peso del comprimido.

Preferiblemente, dicho granulado representa no más de 80 % en peso, especialmente, no más de 74 % en peso del comprimido.

[0036] La lactosa, además de la lactosa contenida en el granulado que contiene THC, típicamente representa al menos un 20 % en peso, más preferiblemente, al menos 24 % en peso y, de la forma más preferible, al menos 26 % en peso del comprimido.

Preferiblemente, dicha lactosa representa no más del 60 % en peso, más preferiblemente, no más del 50 % en peso y, de la forma más preferible, no más del 45 % en peso del comprimido.

[0037] Otros excipientes de comprimido opcionales están incluidos típicamente en el comprimido en una concentración de no más del 20 % en peso, más preferiblemente, en una concentración de no más del 15 % en peso y, de la forma más preferible, en una concentración de no más del 10 % en peso.

[0038] Preferiblemente, THC está incluido en el granulado en una concentración de 2,2-4,5 % en peso, especialmente, de 2,4-4 % en peso.

[0039] El mono-éster de ácido graso de sacarosa típicamente representa al menos un 3 % en peso, más preferiblemente, al menos 4 % en peso del granulado.

Preferiblemente, la concentración de mono-éster de ácido graso de sacarosa en el granulado no excede el 15 % en peso, más preferiblemente, esta no excede el 12 % en peso y, de la forma más preferible, esta no excede el 10 % en peso.

[0040] La lactosa está incluida típicamente en el granulado que contiene THC en una concentración de al menos un 75 % en peso, más preferiblemente, de al menos un 80 % en peso y, de la forma más preferible, de al menos un 85 % en peso.

El contenido del granulado en lactosa, preferiblemente, no excede el 95 % en peso, más preferiblemente, este no excede el 94 % en peso y, de la forma más preferible, este no excede el 93 % en peso.

[0041] Los otros excipientes de granulado opcionales están típicamente incluidos en el granulado en una concentración de no más del 20 % en peso, más preferiblemente, en una concentración de no más del 10 % en peso y, de la forma más preferible, en una concentración de no más del 5 % en peso.

El término 'excipiente granulado' como se usa en el contexto de la presente invención no se debe interpretar de forma estricta.

Ejemplos no limitativos de excipientes que se pueden usar convenientemente en el granulado son conservantes, grasas, ceras y además sustancias farmacéuticamente activas, tales como otros cannabinoides o fármacos analgésicos.

- 5 [0042] En otra forma de realización preferida, el comprimido contiene 0,2-20 mg de THC, más preferiblemente, 0,5-10 mg de THC.
Aún más preferiblemente, la comprimido contiene 0,7-8 mg de THC.
De la forma más preferible, el comprimido contiene 1,2-7,5 mg de THC.
- 10 [0043] En una forma de realización de la invención, la comprimido contiene 0,2-1,2 mg de THC, más preferiblemente, 0,5-1 mg de THC, dicho comprimido está compuesto por 30-40 % en peso del granulado, 60- 70 % en peso de lactosa y 0-10 % en peso de otros excipientes de comprimido, preferiblemente, compuestos por 30-35 % en peso del granulado, 65- 70 % en peso de lactosa y 0-5 % en peso de otros excipientes de comprimido.
Preferiblemente, el peso de dicho comprimido está en el rango de 25-250 mg, preferiblemente, en el rango de 50-150 mg.
- 15 [0044] En otra forma de realización de la invención, el comprimido contiene 1,2-2,5 mg de THC, más preferiblemente 1,3-2 mg de THC, dicho comprimido está compuesto por un 60-74 % en peso del granulado, 24- 40 % en peso de lactosa y 0-10 % en peso de otros excipientes de comprimido, preferiblemente, está compuesto por 65-70 % en peso de granulado, 30- 35 % en peso de lactosa y 0-5 % en peso de otros excipientes de comprimido.
Preferiblemente, el peso de dicho comprimido está en el rango de 25-250 mg, preferiblemente, en el rango de 50-150 mg.
- 20 [0045] En otra forma de realización de la invención, el comprimido contiene 2,5-7,5 mg de THC, más preferiblemente, 4-6 mg de THC, dicho comprimido está compuesto por un 60-74 % en peso del granulado, 24- 40 % en peso de lactosa y 0-10 % en peso de otros excipientes de comprimido, preferiblemente, está compuesto por 65-70 % en peso del granulado, 30- 35 % en peso de lactosa y 0-5 % en peso de otros excipientes.
Preferiblemente, el peso de dicho comprimido está en la rango de 125-500 mg, preferiblemente, en el rango de 150-350 mg.
- 25 [0046] En una forma de realización de la invención, se prevé un comprimido tal y como se define aquí, con la condición de que no sea un comprimido que comprenda un 75 % en peso de un granulado, 23, 8 % en peso de lactosa, 1 % en peso de estearato de magnesio y 0,2 % en peso de dióxido de silicio, donde el granulado contiene un 3,0 % en peso de THC, 6,0 % en peso de monolaurato de sacarosa, 90, 7 % en peso de lactosa y 0,3 % en peso de ácido ascórbico.
- 30 [0047] En una forma de realización preferida, el granulado está compuesto de gránulos, dichos gránulos comprenden partículas de lactosa que se mantienen unidas por una dispersión sólida que contiene THC, antioxidante, mono-éster de ácido graso de sacarosa y, opcionalmente, otros excipientes de granulado.
- 35 [0048] La dispersión sólida comprende THC y mono-éster de ácido graso de sacarosa se distingue claramente de las partículas de lactosa y actúa como un 'aglutinante' que mantiene unidas las partículas de lactosa en los gránulos que componen el granulado.
- 40 [0049] En una forma de realización aún más preferida, el granulado está compuesto de gránulos, dichos gránulos comprenden partículas de lactosa que se mantienen unidas por una dispersión sólida, donde la dispersión sólida contiene una fase dispersada que comprende THC.
Preferiblemente, esta fase dispersada que contiene THC tiene un diámetro medio ponderado en volumen entre 2 nm y 1 µm, más preferiblemente, de 2-500 nm, de la forma más preferible, de 2-300 nm.
- 45 [0050] El experto en la técnica está familiarizado con técnicas adecuadas para la determinación del diámetro medio ponderado en volumen de las partículas dispersadas que contienen THC.
La microscopía electrónica de transmisión es un ejemplo de una técnica analítica que puede utilizarse para determinar el diámetro medio ponderado en volumen de la fase dispersada de la dispersión sólida.
- 50 [0051] Típicamente, las partículas de THC están en un estado amorfo.
El monolaurato de sacarosa típicamente está presente en la dispersión sólida en un estado amorfo.
- 55 [0052] En una forma de realización preferida, los gránulos que constituyen el granulado tienen un diámetro medio ponderado en masa de 50-1000 µm, más preferiblemente, de 90-500 µm y, de la forma más preferible, de 160-355 µm.
- 60 [0053] En una forma de realización preferida, la lactosa que constituye las partículas de lactosa en el granulado es lactosa anhidra (β-lactosa) o monohidrato de α-lactosa.
La lactosa anhidra está sustancialmente libre de agua (cristal). El monohidrato de α-lactosa es lactosa en la que la molécula de lactosa está asociada con 1 molécula de agua.
El agua se incorpora en la malla cristalina y forma una parte integral de esta.
- 65

[0053] En una forma de realización preferida, un 70- 100 % en peso de la lactosa en el granulado consta de β -lactosa, más preferiblemente, un 75-100 % en peso, aún más preferiblemente, un 80-100 % en peso.

5 [0054] En una forma de realización preferida, un 90- 100 % en peso de la lactosa en el granulado consta de lactosa cristalina, más preferiblemente, 95-100 % en peso, aún más preferiblemente, 98-100 % en peso.

[0055] El granulado que contiene THC contiene preferiblemente 0,1-0,5 % en peso, más preferiblemente, 0,2-0,4 % en peso de antioxidante.

10 Los inventores han descubierto que la inclusión de antioxidante mejora significativamente la estabilidad del THC en el comprimido.

[0056] En una forma de realización preferida de la invención, la proporción de antioxidante a THC (p/p) está en el rango de 1:20-1:5, más preferiblemente, 1:15-1:7.5.

15 [0057] Ejemplos no limitativos de antioxidantes que se pueden emplear en el granulado incluyen α -tocoferol (vitamina E), ácido ascórbico (vitamina C), ésteres de ácido ascórbico, vitamina A, flavanoides, polifenoles, hidroxianisol butilado, carotenos, ubiquinol (coenzima Q10) y combinaciones de los mismos.

20 En una forma de realización preferida, el antioxidante se selecciona de ácido ascórbico, ésteres de ácido ascórbico y combinaciones de los mismos.

Ejemplos de ésteres de ácido ascórbico que se pueden emplear incluyen ésteres liposolubles de ácido ascórbico con ácidos grasos de cadena larga (por ejemplo, palmitato ascorbilo o estearato de ascorbilo).

De la forma más preferible, el antioxidante empleado es ácido ascórbico.

25 [0058] Mono-ésteres de ácido graso de sacarosa son compuestos anfifílicos, es decir, comprenden una parte hidrofílica y lipofílica.

El equilibrio entre su hidrofiliidad y lipofiliidad se puede expresar en el denominado valor HLB.

Según una forma de realización particularmente preferida, el mono-éster de ácido graso de sacarosa tiene un valor HLB de 8-18, más preferiblemente, de 11-17 y, de la forma más preferible, de 13-16.

30 [0059] En una forma de realización preferida, el residuo de ácido graso del mono-éster de ácido graso de sacarosa se selecciona de ácidos grasos C_8 - C_{18} .

En una forma de realización aún más preferida, el residuo de ácido graso del mono-éster de ácido graso de sacarosa es un ácido graso saturado C_{10} - C_{18} .

35 En una forma de realización aún más preferida, el residuo de ácido graso del mono-éster de ácido graso de sacarosa está seleccionado de ácido láurico, palmítico o esteárico.

En una forma de realización más preferida, el mono-éster de ácido graso de sacarosa es monolaurato de sacarosa.

40 [0060] Los mono-ésteres de ácido graso de sacarosa disponibles comercialmente normalmente contienen cantidades pequeñas de di-ésteres de ácido graso de sacarosa.

El presente granulado comprende preferiblemente menos del 50 % en peso de di-éster de ácido graso de sacarosa en peso del mono-éster de ácido graso de sacarosa, más preferiblemente, menos del 10 % en peso de di-ésteres de sacarosa en peso del mono-éster de ácido graso de sacarosa.

45 [0061] En una forma de realización preferida de la invención, la proporción de THC a mono-éster de ácido graso de sacarosa (p/p) está en el rango de 1:4-1:1, de la forma más preferible, en el rango 1:3-1:1.5.

[0062] En una forma de realización preferida de la invención, la lactosa que se combina con el granulado y, opcionalmente, otros excipientes de comprimido para formar un comprimido es lactosa anhidra (β -lactosa) o monohidrato de α -lactosa, de la forma más preferible, es lactosa anhidra.

50 En una forma de realización preferida, un 70- 100 % en peso de la lactosa consiste en β -lactosa, más preferiblemente, 75-100 % en peso, aún más preferiblemente, 80-100 % en peso.

Además, en una forma de realización preferida, un 90- 100 % en peso de la lactosa consiste en lactosa cristalina, más preferiblemente, 95-100 % en peso, aún más preferiblemente, un 98-100 % en peso.

55 [0063] El comprimido según la invención puede incluir además del granulado y la lactosa otros excipientes de comprimido.

Estos otros excipientes de comprimido se eligen ventajosamente del grupo que consiste en agentes colorantes, agentes de enmascaramiento del sabor o el gusto, agentes muco-adhesivos, diluyentes, ligantes, lubricantes, desintegrantes adicionales además de la lactosa, estabilizadores, tensioactivos, deslizantes, plastificantes, conservantes y edulcorantes.

60 Estos excipientes de comprimido se pueden distribuir por todo el comprimido o estos pueden estar incuidos, por ejemplo, en un recubrimiento externo, tal como un revestimiento entérico.

65 [0064] Agentes muco-adhesivos adecuados que se pueden añadir a los comprimidos se eligen del grupo que consiste en carbómeros, derivados químicos de la celulosa, lectina de planta, dextrina, hipromelosa, quitosano,

óxido de polietileno, alginato y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización preferida, los comprimidos comprenden 0-3 % en peso de agentes muco-adhesivos.

[0065] Los desintegrantes adicionales se eligen ventajosamente del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón de sodio, hidroxipropilcelulosa, polacrilina de potasio, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización preferida, los comprimidos comprenden hasta un 20 % en peso de desintegrantes adicionales.

[0066] Los comprimidos de la presente invención pueden comprender adecuadamente una o más capas de recubrimiento, por ejemplo, un revestimiento entérico.

Estas capas de recubrimiento juntas representan no más del 20 % en peso del comprimido.

[0067] Para permitir la eliminación fácil de los comprimidos de los moldes, los comprimidos típicamente contienen 0,1-10 % en peso de un lubricante o agente anti-adherente.

Preferiblemente, el lubricante o agente anti-adherente se selecciona del grupo que consiste en talco, sodio estearilo fumarato, estearato de magnesio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, polietilenglicol, almidones, sílice coloidal anhidra y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización preferida, los comprimidos comprenden 0,5-2 % en peso de lubricante.

[0068] Según una forma de realización preferida, los comprimidos de la presente invención comprenden una combinación de sílice y lubricante.

[0069] Ventajosamente, los comprimidos muestran un nivel determinado de porosidad para permitir el acceso fácil de agua.

Típicamente, los comprimidos de la presente invención muestran una porosidad de 1-50 %, preferiblemente de 2-15 %, dicha porosidad se define como el volumen de espacio vacío en un comprimido dividido por el volumen total del comprimido, multiplicado por 100.

Las técnicas de análisis para la determinación de la porosidad de formas de dosificación farmacéuticas en sólido son conocidas para los expertos en la técnica.

[0070] El comprimido de la invención puede estar incluido en un embalaje adecuado, preferiblemente, un embalaje que sea hermético.

En una forma de realización preferida particularmente, el embalaje es un blíster que comprende una hoja anterior y una hoja posterior selladas para definir una o más cápsulas, cada una de las cápsulas con un comprimido de la invención.

La hoja anterior u hoja posterior se puede formar o moldear para tener cápsulas preformadas que pueden contener un comprimido.

La hoja anterior y hoja posterior además pueden ser las partes respectivas de una hoja de material única plegada.

Las cápsulas de blíster pueden contener, por ejemplo, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 cápsulas que comprenden un comprimido.

En una forma de realización preferida particularmente de la invención, las juntas entre la hoja anterior y la hoja posterior son herméticas.

Preferiblemente, la hoja anterior y la hoja posterior comprenden o constan de un material que hace la hoja impermeable sustancialmente o totalmente al aire, humedad y/o gas, preferiblemente, un material seleccionado del grupo que consiste en aluminio, cloruro de polivinilo (PVC), polipropileno (PP) y polietileno (PE), de la forma más preferible, aluminio.

Por lo tanto, en una forma de realización de la invención, un blíster tal y como se define aquí se proporciona antes, donde no se produce un intercambio de sustancias gaseosas entre el interior de una cápsula y el entorno circundante de esta.

[0071] En una forma de realización preferida de la invención, se proporciona un embalaje tal y como se define aquí, donde el espacio que no se ocupa por los comprimidos de la invención se rellena con un gas inerte, especialmente, un gas inerte seleccionado del grupo que consiste en argón, nitrógeno y helio, de la forma más preferible, argón.

[0072] Otro aspecto de la invención se refiere a un método de la fabricación de un granulado de comprimido, como se ha descrito anteriormente, dicho método incluye las etapas de:

- proporcionar un polvo de lactosa con un diámetro medio ponderado en masa de 32-250 μm , preferiblemente, de 45-250 μm ;
- combinar el polvo de lactosa con un fluido de granulación para producir un granulado, dicho fluido de granulación comprende una solución de THC, mono-éster de ácido graso de sacarosa, antioxidante y, opcionalmente, otros excipientes de granulado en un solvente orgánico;
- eliminar el solvente orgánico por evaporación para obtener el granulado;
- mezclar el granulado con polvo de lactosa y, opcionalmente, otros excipientes de comprimido para producir una mezcla de comprimido; y

- comprimir la mezcla de comprimido en un comprimido.

[0073] Conforme a una forma de realización preferida del presente método, el fluido de granulación se combina con el polvo de lactosa para producir el granulado por la adición gradual del fluido de granulación al polvo de lactosa, mientras se agita el polvo de lactosa.

El fluido de granulación se puede añadir sobre una cama de polvo que se agita bajo la influencia de un propulsor (por ejemplo, en un granulador de alta cizalla, roscado (por ejemplo en un granulador roscado doble) o de aire (por ejemplo en un granulador de lecho fluidificado).

Más preferiblemente, el granulado se produce en un granulador de alta cizalla.

[0074] Como se conoce por los expertos en la técnica, el índice de añadir el fluido de granulación al polvo, la proporción de fluido de granulación a polvo y el grado de agitación de la masa en húmedo afectan a la distribución del tamaño de las partículas finales de los gránulos.

Está en las habilidades del experto en el campo de formulación farmacológica farmacéutica manejar la distribución del tamaño deseado de las partículas.

[0075] Preferiblemente, la cantidad de fluido de granulación empleada en la preparación del granulado está en el rango de 5-100 % en peso del polvo de lactosa con el que se combina.

Aún más preferiblemente, el fluido de granulación se emplea en una cantidad de 10-50 %, de la forma más preferible, de 20-25 % en peso de dicho polvo de lactosa.

[0076] El fluido de granulación se combina típicamente con el polvo de lactosa a una proporción de al menos 2 ml por kg de polvo de lactosa por minuto.

Aún más preferiblemente, la proporción de adición está en el rango de 3-200 ml/kg/min, de la forma más preferible, en el rango de 4-100 ml/kg/min.

[0077] En una forma de realización preferida, la temperatura del fluido de granulación está entre 15 °C y 50 °C cuando se combina con el polvo de lactosa.

[0078] El solvente orgánico contenido en el fluido de granulación es preferiblemente alcohol C₁-C₃, más preferiblemente, un alcohol C₁-C₃ elegido del grupo que consiste en metanol, etanol, n-propanol, alcohol isopropílico y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización preferida, particularmente, el alcohol C₁-C₃ es etanol.

[0079] La evaporación del solvente orgánico se puede realizar por cualquier medio conocido en la técnica. En una forma de realización preferida, el secado al vacío se aplica para eliminar el solvente orgánico.

En una forma de realización más preferida, el secado al vacío se aplica a una temperatura de entre 20 °C y 70 °C, aún más preferiblemente, a una temperatura de entre 35 °C y 55 °C.

[0080] En otra forma de realización preferida, el fluido de granulación se prepara combinando el THC, mono-éster de ácido graso de azúcar antioxidante y, opcionalmente, otros excipientes de granulado, en las cantidades (relativas) nombradas aquí arriba, en un solvente orgánico a un nivel total combinado en el rango de 0,5-1,5 g por ml de solvente, más preferiblemente, en el rango de 0,55-1,3 g por ml de solvente, de la forma más preferible, en el rango de 0,6-1,2 g por ml de solvente.

[0081] En una forma de realización preferida de la invención, el fluido de granulación comprende una dispersión o solución en el solvente orgánico de:

- 0,1-0,5 g/ml de THC;
- 0,2-1 g/ml de mono-éster de ácido graso de azúcar;
- 0,004-0,04 g/ml de antioxidante; y
- 0-0,4 g/ml de otros excipientes de granulado;

Preferiblemente, a un nivel total combinado en el rango de 0,5-1,5 g por ml de solvente, más preferiblemente, en el rango de 0,55-1,3 g por ml de solvente, de la forma más preferible, en el rango de 0,6-1,2 g por ml de solvente.

[0082] En una forma de realización preferida de la invención, la proporción de THC a mono-éster de ácido graso de sacarosa (p/p) en el fluido de granulación está en el rango de 1:5-1:0,5, más preferiblemente, 1:4-1:1, más preferiblemente, 1:3-1:1,5.

[0083] Los comprimidos de las presentes invenciones se producen convenientemente en una máquina de fabricación de comprimidos.

Los métodos de fabricación de comprimido por compresión de polvo son generalmente conocidos para los expertos en la técnica.

[0084] En una forma de realización de la invención, se proporciona un proceso tal y como se ha definido anteriormente, que comprende además el paso de embalaje del comprimido, preferiblemente, en un embalaje que

es hermético.

En una forma de realización preferida, particularmente, el embalaje es un blíster y el proceso comprende los pasos de:

- recoger un número predeterminado de comprimidos;
- colocar dichos comprimidos entre una hoja anterior y una hoja posterior;
- sellar unidas la hoja anterior y la hoja posterior en un modelo de creación de una o más cápsulas discretas, cada una de las cápsulas con un comprimido.

[0085] La hoja anterior u hoja posterior se puede formar o moldear para tener cápsulas preformadas que pueden contener un comprimido.

Además, la hoja anterior y hoja posterior pueden ser las partes respectivas de una hoja de material única plegada.

Conforme a este proceso, un número de por ejemplo 1, 2, 5, 10, 15 o 20 comprimidos se puede empaquetar en un único blíster.

En una forma de realización preferida de la invención, las juntas entre la hoja anterior y hoja posterior son herméticas.

Preferiblemente, la hoja anterior y hoja posterior comprenden o constan de un material que se vuelve sustancialmente o totalmente impermeable al aire, humedad y/o gas, preferiblemente, un material seleccionado del grupo que consiste en aluminio, cloruro de polivinilo (PVC), polipropileno (PP) y polietileno (PE), de la forma más preferible, aluminio.

[0086] En una forma de realización preferida de la invención, el proceso del embalaje de los comprimidos tal como se ha definido anteriormente se realiza en un espacio lleno de un gas inerte, especialmente, un gas inerte seleccionado del grupo que consiste en argón, nitrógeno y helio, de la forma más preferible, argón.

[0087] Otro aspecto de la invención se refiere a comprimidos que comprenden THC, tal y como se define aquí, para usar en el tratamiento de espasticidad y dolor provocado por esclerosis múltiple, dolor neurofático, dolor crónico, trastorno conductual por enfermedad de Alzheimer, derrame cerebral, lesión de médula espinal, neuropatía periférica, dolor neurogénico, dolor nociceptivo y náusea, dicho tratamiento comprende administración oral de la unidad de dosificación.

[0088] En una forma de realización preferida, dicho tratamiento comprende la administración peroral diaria de uno o más comprimidos en una cantidad total que es equivalente a 0,75-75 mg de THC, más preferiblemente, en una cantidad total que es equivalente a 2,25-45 mg de THC.

[0089] En otra forma de realización preferida, el tratamiento comprende la administración peroral diaria de 1 a 10 comprimidos, más preferiblemente 1 a 5, aún más preferiblemente 1 a 3.

Los comprimidos se administran convenientemente a intervalos de tiempo regulares en el rango de 4-24 horas, tal como una comprimido cada 4 horas, cada 6 horas, cada 8 horas o una vez al día.

[0090] El tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados en el contexto de la presente invención implica tratamientos terapéuticos y profilácticos.

[0091] Los comprimidos de la presente invención se emplean ventajosamente en el tratamiento de mamíferos, preferiblemente, de seres humanos.

[0092] Los ejemplos siguientes pretenden ilustrar adicionalmente la invención y algunas de sus formas de realización preferidas sin pretender limitar su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1

[0093] Un granulado THC se preparó vía un método de granulación en húmedo.

La composición del granulado THC se describe en la tabla 1.

Tabla 1: composición de granulado THC

Componentes en peso	%
THC	3,0
Monolaurato de sacarosa	6,0
Ácido ascórbico	0,3
Lactosa ¹	90,7
¹ Lactosa anhidra cristalina (tamaño de partícula de media ponderada en masa aprox. 150 µm)	

[0094] Se preparó un fluido de granulación que contiene THC, monolaurato de sacarosa y ácido ascórbico a una concentración combinada de 0,7 g/ml de la siguiente manera.

La cantidad requerida de THC se pesó en un vaso de precipitados.

En otro vaso de precipitados, el ácido ascórbico (AA) se disolvió en 120 ml de etanol.

5 La solución se calentó a 60 °C y se agitó para ayudar a la disolución de AA.

La disolución de AA se completó en aproximadamente 15 minutos.

Cuando el AA se haya disuelto, la solución se añadió al vaso de precipitados que contiene el THC.

La cantidad requerida de monolaurato de sacarosa (SML) también se añadió al vaso de precipitados que contiene el THC.

10 La mezcla se calentó a 45 °C y se agitó para ayudar a la disolución.

El fluido de granulación se agitó durante 10 a 15 minutos hasta que todo el material se disolvió.

[0095] El proceso de granulación en húmedo se realizó de la siguiente manera.

La lactosa se pesó y transfirió al bol de mezclas de un granulador de alta cizalla.

15 El sistema se cerró y se encendió el calentamiento para el envolvente de calefactor del vaso de granulación (temperatura establecida de 40 °C).

Antes de la adición del fluido de granulación, se aplicó el vacío y se bombeó el nitrógeno en el vaso.

Posteriormente, el fluido de granulación se añadió por goteo utilizando una bomba peristáltica a 9 ml/min mientras rotaban el propulsor y el molidor.

20 Cuando el fluido de granulación se añadió completamente al vaso de granulación, comenzó el proceso de secado.

El secado al vacío se produce bajo un flujo de nitrógeno (200 cc/min).

El proceso de secado se completó cuando la temperatura (50 °C) y el vacío permanecieron estables durante al menos 15 minutos y ningún líquido procedía del condensador.

25 Después de la finalización del proceso de secado, se liberó el vacío, el flujo de nitrógeno se cerró y el granulado se recogió y transfirió a un tamiz.

El granulado se tamizó a través de los tamices de 2,0 mm, 0,710 mm y 0,355 mm.

El granulado THC final se envasó en una bolsa de aluminio.

El granulado A tiene un diámetro medio ponderado masivo de 355 µm.

El componente de unión de granulado A consta de una dispersión sólida de THC.

30

Ejemplo 2

[0096] El granulado THC obtenido en el ejemplo 1 se mezcló con excipientes y se comprimió directamente en comprimidos 0,75, 1,5 o 5 mg THC para la administración peroral.

35 Los componentes y pesos usados para la preparación del comprimido se dan en la tabla 2.

Las especificaciones de los comprimidos se dan en la tabla 3.

Tabla 2: composiciones usadas para la preparación de comprimidos que comprenden 0,75, 1,5 o 5 mg THC

Componente	0,75 Mg THC		1,5 Mg THC		5 Mg THC	
	% en peso	peso [mg]	% en peso	peso [mg]	% en peso	peso [mg]
Granulado A	33,3	24,98	66,7	50,00	66,7	166,67
Lactosa 1	65,5	49,13	32,1	24,10	32,1	80,33
Estearato de magnesio	1,0	0,75	1,0	0,75	1,0	2,50
Dióxido de silicio, anhidro	0,2	0,15	0,2	0,15	0,2	0,50
Total	100	75	100	75	100	250

¹ Lactosa anhidra cristalina, diámetro medio ponderado en masa aprox. 150 µm

40

Tabla 3: especificación de los comprimidos

Parámetro	Método	Especificación
Dureza	Ph. Eur. 2.9.8	≥ 20 N
Diámetro	-	5,9-6,1 Mm [comprimidos de 75 mg] 8,9-9,1 Mm [comprimidos de 250 mg]
Disolución	Ph. Eur. 2.9.3	≥ 75 % (Q) en 45 minutos
Desintegración	Ph. Eur. 2.9.1	< 15 minutos
Etanol residual	Ph Eur. 2.4.24	≤ 5000 ppm

Ejemplo 3

45 [0097] El índice de disolución de THC de los comprimidos descritos en el ejemplo 2 se evaluó según European Pharmacopeia (Ph. Eur. 2.9.3) para comprimidos orales (5mg THC).

El índice de disolución de THC puro (5 mg) se midió también según el mismo método para la comparación.

[0098] El medio de disolución consistía en una solución de 1 % en peso SDS en el agua.

50 El pH del medio se ha ajustado a pH 7 con HCl diluido.

Durante los experimentos, la temperatura de los medios de disolución se mantuvo entre 36 y 41 °C agitando.

[0099] Después del goteo de los comprimidos en el medio de disolución, se tomaron muestras a varios intervalos de tiempo con una jeringa desechable.

- 5 Las muestras se filtraron inmediatamente sobre un filtro de jeringa en un frasco HPLC y se analizaron por HPLC. Los resultados de las pruebas de disolución se resumen en la tabla 4

Tabla 4: % (p/p) de THC disuelto

Tiempo (en min.)	Comprimido	THC puro
1	69,8	1,0
4	91,1	3,5
8	93,3	5,8
15	95,8	10,2

10 Ejemplo 4

[0100] Los comprimidos del ejemplo 2 se empaquetaron en bolsas de aluminio bajo la atmósfera de nitrógeno. Estos comprimidos empaquetados se almacenaron bajo diferentes condiciones de almacenamiento.

- 15 [0101] Se evaluaron las siguientes condiciones de almacenamiento:

- 1 año a 5 °C
- 1 año a 40 °C/75 % RH
- 2 años a -20 °C
- 2 años a 25 °C/60 % RH

- 20 [0102] Se descubrió que los comprimidos son estables bajo todas estas condiciones de almacenamiento, es decir, el contenido en THC no se redujo en más del 10 %.

25 Ejemplo 5

[0103] Los comprimidos de la invención se empaquetaron en monoblisters Alu-Alu bajo una atmósfera de protección de argón.

Se descubrió que estos comprimidos empaquetados son estables durante al menos dos años a 25 °C/60 % RH.

30 Ejemplo 6

[0104] El granulado THC se produjo con diferentes tipos de lactosa.

La composición general de los granulados THC se describe en la tabla 5.

- 35 Tabla 5: composición de granulados THC

Material	% en peso
Lactosa	88
THC	4
Monolaurato de sacarosa	8
Ácido ascórbico	0,2

[0105] Un fluido de granulación que contiene THC se preparó de la siguiente manera.

El ácido ascórbico (AA) se disolvió en 120 ml de etanol.

La solución se calentó a 60 °C y se agitó hasta la disolución total de AA.

- 40 La solución se añadió a un vaso de precipitados con la cantidad requerida de SML y se agitó hasta la disolución total de partículas SML.

El disolución AA-SML se transfirió al vaso de precipitados que contiene THC.

La mezcla se calentó a 45 °C y se agitó para ayudar la disolución.

El fluido de granulación se agitó hasta que se disolvió todo el material.

- 45 [0106] Este fluido de granulación se usó para preparar un granulado utilizando lactosa anhidra (granulado A) y un granulado utilizando monohidrato de lactosa (granulado B).

[0107] El proceso de granulación en húmedo se realizó de la siguiente manera para los dos lotes.

- 50 La lactosa se pesó y se transfirió al matraz de secado de fondo redondo.

Cuidadosamente, parte del fluido de granulación se añadió a la lactosa.

El sistema se cerró y se encendió el calentamiento (temperatura ajustada a 40 °C).

El solvente se evaporó mientras el granulado se mezcló a un vacío continuo.

Cuando la evaporación terminó, la otra parte del fluido de granulación se añadió y se aplicó el mismo procedimiento del secado.

El proceso de secado se completó cuando se alcanzó una presión de <30 mbar.

- 5 [0108] El granulado obtenido se tamizó a través de los tamices de 0,355 mm.
El granulado THC final se envasó en una bolsa de aluminio.

Ejemplo 7

- 10 [0109] Los granulados THC obtenidos en el ejemplo 6 se mezclaron con excipientes y se comprimieron directamente en comprimidos que comprenden THC para administración peroral.
Diferentes tipos de lactosa se usaron como excipientes de fabricación de comprimidos.

- 15 [0110] La composición de las mezclas de fabricación de comprimidos se muestra en la tabla 6.

Tabla 6: composición de comprimidos (partes en peso)

	1	2	3
Granulado A	50		
Granulado B		50	50
Lactosa anhidra	50	50	
Monohidrato de lactosa			50
Estearato de magnesio	1	1	1
Dióxido de silicio, anhidro	0,2	0,2	0,2

[0111] Un estudio de estabilidad se realizó con los comprimidos diferentes durante 3 meses a 5 °C y a temperatura ambiente (RT).

- 20 Los comprimidos 1 producidos con granulado THC que contienen lactosa anhidra y lactosa anhidra como excipiente mostraron la mejor estabilidad; (contenido THC de ≥90 % después 3 meses a RT).

Los comprimidos 2 creados con granulado THC que contienen monohidrato de lactosa y lactosa anhidra como excipiente tenían menos estabilidad favorable (contenido THC de 85 %-90 % después 3 meses a RT).

- 25 Los resultados menos favorables en estabilidad se obtuvieron con comprimidos 3 que contienen monohidrato de lactosa en el granulado y como el excipiente de fabricación de comprimidos (alrededor de 75 % de contenido THC después de 3 meses a RT).

Ejemplo comparativo A

- 30 [0112] Los comprimidos se prepararon como en el ejemplo 2, excepto que el éster graso de sacarosa (SML) se sustituyó por monoestearato de glicerilo (gms).

Las pruebas de disolución como se describe en el ejemplo 3 se realizaron con estos comprimidos y los comprimidos se describieron en el ejemplo 2.

Los resultados de estos experimentos se resumen en la tabla 7.

35

Tabla 7: %(p/p) de THC disuelto

Temporal (en min.)	SML comprimido	GMS comprimido
1	9,7	1,4
4	44,3	7,8
8	74,8	16,4
15	89,7	35,1
30	91,4	69,9
45	94,9	89,1

Ejemplo 8

- 40 [0113] Comprimidos orales que contienen 1,5 mg y 5,0 mg de THC puro natural, como se describe en el ejemplo 2, se usaron para estudios de aumento de dosis en nueve voluntarios sanos.

[0114] El estudio fue una prueba aleatorizada, de doble ciego, de control placebo, de aumento de dosis de tres pasos.

- 45 El estudio fue diseñado para investigar dos vías de administración y tres dosis orales diferentes.

[0115] Los comprimidos que contienen 5,0 mg o 1,5 mg o coincidencias de placebos se usaron para la administración de 6,5 mg u 8,0 mg de THC o placebo, respectivamente.

- 50 [0116] Las concentraciones de plasma de THC y su metabolito activo 11-OH-THC se analizaron utilizando una

cromatografía de líquido/espectrometría de masa/espectrometría de masa (LC/MS/MS), según buenos procedimientos de práctica de laboratorio.

- 5 [0117] Se aplicaron estadísticas descriptivas para calcular la concentración de plasma de valor máximo (C_{max}), tiempo para la concentración de valor máximo de plasma (t_{max}), semivida terminal aparente (t_{max}) y área bajo la curva de $t = 0$ a infinito ($AUC_{(0,\infty)}$).

[0118] Los resultados de estos experimentos se resumen en la tabla 8.

10

Tabla 8: parámetros farmacocinéticos - medios con coeficiente de variación (%)

	6,5 mg oral (n=9)	8,0 mg oral (n=9)
THC		
C_{max} (ng ml ⁻¹)	4,43 (42)	4,69 (62)
t_{max} (min)	39, 3 (20)	43, 6 (26)
$AUC_{(0,\infty)}$ (ng ml ⁻¹ min)	286,6 (36)	377,2 (46)
$T_{1/2}$ (min)	80, 0 (22)	78, 8(21)
11- OH-THC		
C_{max} (ng ml ⁻¹)	5,94 (44)	6,10(53)
t_{max} (min)	46, 1 (28)	78, 4 (63)
$AUC_{(0,\infty)}$ (ng ml ⁻¹ min)	848,7 (42)	1087,3 (50)
$t_{1/2}$ (min)	318,7(54)	314,1 (58)

[0119] Estos datos muestran que para los comprimidos elavuidos se alcanzó una concentración de plasma THC máxima en 39-56 minutos.

- 15 Este resultado compara valores- t_{max} favorables proporcionados y reportados en estudios precedentes usando THC oral (60-240 min), nabilona (120-240 min) o THC+CBD mucosal oral (Sativex, 198-240 min).

[0120] Los comprimidos THC evaluados también tienen un tiempo más corto para una concentración máxima del metabolito activo 11-OH-THC (46-84 min) comparado con lo que se ha publicado para dronabinol (120-204 min) y Sativex (216-234 min).

20

REIVINDICACIONES

1. Comprimido con un peso de comprimido de 25-1000 mg, dicho comprimido está compuesto por:
 - 30-90 % en peso de un granulado;
 - 10-70 % en peso de lactosa; y
 - 0-30 % en peso de otros excipientes de comprimido;donde el granulado contiene:
 - a. 2-5 % en peso de Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
 - b. 2-20 % en peso de mono-éster de ácido graso de sacarosa;
 - c. 50-96 % en peso de lactosa;
 - d. 0,05-0,6 % en peso de antioxidante; y
 - e. 0-25 % en peso de otros excipientes de granulado.
2. Comprimido, según la reivindicación 1, donde el granulado contiene 2,2-4,5 % en peso de THC y 3-15 % en peso de mono-éster de ácido graso de sacarosa.
3. Comprimido, según la reivindicación 1, donde el comprimido contiene 0,5-10 mg de THC.
4. Comprimido, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el granulado está compuesto de gránulos, dichos gránulos comprenden partículas de lactosa que se mantienen unidas por una dispersión sólida con el Δ^9 -tetrahidrocannabinol, antioxidante, mono-éster de ácido graso de sacarosa y, opcionalmente, otros excipientes de granulado.
5. Comprimido, según la reivindicación 4, donde los gránulos comprenden partículas de lactosa que se mantienen unidas por una dispersión sólida, donde la dispersión sólida contiene una fase dispersada que comprende Δ^9 -tetrahidrocannabinol, dicha fase dispersada tiene un diámetro medio ponderado en volumen entre 2 nm y 1 μ m.
6. Comprimido, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la lactosa contenida en el granulado es lactosa anhidra.
7. Comprimido, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los gránulos tienen un diámetro medio ponderado en masa de 50-1000 μ m.
8. Comprimido, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el antioxidante es ácido ascórbico.
9. Comprimido, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el residuo de ácido graso del mono-éster de ácido graso de sacarosa es un ácido graso saturado C₁₀-C₁₈.
10. Comprimido, según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el comprimido no es un comprimido que comprende un 75 % en peso de granulado, 23, 8 % en peso de lactosa, 1 % en peso de estearato de magnesio y 0,2 % en peso de dióxido de silicio, donde el granulado contiene 3,0 % en peso de Δ^9 -tetrahidrocannabinol, 6 % en peso de monolaurato de sacarosa, 90, 7 % en peso de lactosa y 0,3 % en peso de ácido ascórbico.
11. Método de fabricación de un comprimido, según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, dicho método incluye las etapas de:
 - proporcionar un polvo de lactosa con un diámetro medio ponderado en masa de 32-250 μ m;
 - combinar el polvo de lactosa con un fluido de granulación para producir un granulado, dicho fluido de granulación comprende una solución de Δ^9 -tetrahidrocannabinol, mono-éster de ácido graso de sacarosa, antioxidante y, opcionalmente, otros excipientes de granulado en el solvente orgánico;
 - eliminar el solvente orgánico por evaporación para producir un granulado;
 - mezclar el granulado con polvo de lactosa y, opcionalmente, otros excipientes de comprimido para producir una mezcla de comprimido; y
 - comprimir la mezcla de comprimido en un comprimido.
12. Método, según la reivindicación 11, donde el fluido de granulación comprende una dispersión o solución en un solvente orgánico de:
 - 0,1-0,5 g/ml de Δ^9 -tetrahidrocannabinol;
 - 0,2-1 g/ml de mono-éster de ácido graso de azúcar;
 - 0,004-0,04 g/ml de antioxidante; y
 - 0-0,4 g/ml de otros excipientes de granulado;a un nivel total combinado en el rango de 0,5-1,5 g por ml de solvente.
13. Método, según la reivindicación 11 o 13, donde el solvente orgánico es alcohol C₁-C₃.
14. Comprimido, según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en el tratamiento de espasticidad y dolor

provocado por esclerosis múltiple, dolor neurofático, dolor crónico, trastorno conductual por enfermedad de Alzheimer, derrame cerebral, lesión de médula espinal, neuropatía periférica, dolor neurogénico, dolor nociceptivo y náusea, dicho tratamiento comprende la administración peroral de los comprimidos.

- 5 15. Comprimido para su uso en el tratamiento, según la reivindicación 14, donde el tratamiento comprende la administración diaria de uno o más de los comprimidos en una cantidad total que es equivalente a 0,75-75 mg de Δ^9 -tetrahidrocannabinol.