

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 605**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2003 E 10180523 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 2314284**

54 Título: **Formulaciones líquidas cannabinoides para administración a la mucosa bucal**

30 Prioridad:

14.08.2002 GB 0218930

14.08.2002 US 218989

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

20.07.2017

73 Titular/es:

GW PHARMA LIMITED (100.0%)

Porton Down Science Park

SalisburyWiltshire SP4 0JR, GB

72 Inventor/es:

WHITTLE, BRIAN ANTHONY

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 625 605 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones líquidas cannabinoides para administración a la mucosa bucal

Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas líquidas, y más particularmente formulaciones que contienen cannabinoides para administración a la mucosa bucal a través de una pulverización por acción de bomba.

Antecedente de la invención

Ha sido ampliamente conocido introducir fármacos en el sistema de circulación sistémico a través de una membrana mucosa continua para incrementar el inicio de actividad, potencia, etcétera.

Por ejemplo, el documento US 3,560,625 divulga formulaciones de aerosol para introducir una alcoxibenzamida en el sistema circulatorio sistémico. Se divulgan dos tipos diferentes de aerosol:

a) formulaciones del tipo hidrocarburos fluorados que comprenden alcoxibenzamida al 2% en peso, etanol 18%, y 80% de propulsor; y

b) formulaciones de tipo nebulizador que comprenden alcoxibenzamida al 0.5% en peso, un sistema de disolvente mezclado que comprende 10.3% de etanol y 31.4% de propilenglicol y 57.8% de agua desionizada.

El documento US 3,560,625 identifica un problema en hallar un sistema de disolvente adecuado para producir una pulverización de aerosol para inhalación de la orto-etoxibenzamida, debido al hecho de que mientras el etanol era sin duda el mejor disolvente, una mezcla que contiene más de 18% de etanol por peso produce una reacción oral desagradable que más que compenso la eficacia de la ruta oral.

El documento WO 01/13866 divulga soluciones semiacuosas de delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 THC). Las soluciones comprenden etanol, de 10-30% en agua y un glicerol farmacéuticamente aceptable. Las soluciones se formulan para suministro mediante inhalación y como tal tienen un tamaño de partícula de menos de 10 micras. El agua mejora la partición y aerosolización. Por vicio de ejemplo comparativo se muestra una solución de Δ^9 THC en una mezcla de alcohol propilenglicol 50/50.

El documento US 4704406 se refiere a composiciones farmacéuticas pulverizables con un ácido arilalcanoico adecuado para aplicaciones tópicas.

Cuando el presente solicitante se propuso producir formulaciones de pulverización para una sustancia de farmacológica botánica que comprende uno o más cannabinoides fueron conscientes de la naturaleza altamente lipófila de los cannabinoides que pueden presentar problemas en formular los componentes activos.

El presente solicitante busca primero desarrollar una formulación para suministro oromucosal, preferiblemente sublingual, en un aerosol presurizado o forma de pulverización como se divulga en la solicitud de patente Internacional publicada WO 01/66089 (PCT/GB01/01027). Su enfoque inicial fue en sistemas accionados por propulsores con HFC-123a y HFC-227 pero estos probaron ser no aptos como disolventes para los cannabinoides. Las formulaciones comprenden Δ^9 -THC sintético en cantidades de 0.164 a 0.7 % p/p, con etanol como el disolvente primario en cantidades de hasta 20.51% en peso. Una composición particular comprende 0.164% de Δ^9 -THC sintético, 4.992% de etanol, 4.992% de propilenglicol y 89.582% de p134a (propulsor).

El solicitante encuentra que incluso en niveles de etanol del 20% en volumen del volumen de formulación total fueron incapaces de disolver suficientes niveles de Δ^9 -THC en una dosis de pulverización estándar para cumplir las necesidades clínicas, debido a la pobre solubilidad de los cannabinoides en el propulsor. Ellos también encuentran que el nivel de etanol no se puede incrementar, ya que las características de suministro de la boquilla del dispositivo se alteran sustancialmente cuando se incrementa la volatilidad de los disolventes inferiores por encima de una relación crítica. Las pulverizaciones de propulsor HFC-123a y HFC-227 suministran un máximo de 7 mg/ml, mientras que estudios clínicos iniciales sugieren que las formulaciones requieren que contengan hasta 50 mg de cannabinoides/ml.

De esta manera, los actuales solicitantes se enfocan en sistemas de suministro de fármacos autoemulsificantes, como se discute en detalle en un artículo de revisión del European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50 (2000) 179-188, que concluye que la pobre solubilidad acuosa de muchas entidades químicas representa un reto verdadero para el diseño de formulaciones adecuadas dirigidas a mejorar la biodisponibilidad oral.

En la solicitud Internacional copendiente WO 02/064109 (PCT/GB02/00620) el solicitante divulga un amplio rango de formulaciones que contienen cannabinoides que contienen por lo menos un agente autoemulsificante. La inclusión de por lo menos un agente autoemulsificante se considera necesaria para hacer que la formulación se adhiera a la superficie de la mucosa con el fin de alcanzar suficiente absorción de cannabinoides. Una formulación particular

comprende 2% en peso de monooleato de glicerol, 5% de CBME de cannabis G1 para dar THC, 5% CBME de cannabis G5 para dar CBD, 44% de etanol BP y 44% de propilenglicol.

Sorprendentemente, el solicitante ha encontrado que no requiere en lo absoluto la presencia de un agente autoemulsificante en una formulación líquida para alcanzar un nivel de dosificación satisfactorio mediante aplicación por la oromucosa, y específicamente sublingual o bucal.

De hecho, contrario a las enseñanzas al documento US 3,560,625 y el European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50 (2000) 179-188, han sido capaces de producir un vehículo simple y efectivo para suministrar un medicamento lipófilo en una pulverización líquida.

Resumen de la invención

De acuerdo con la presente invención se proporciona una formulación de pulverización bucal farmacéutica líquida, que comprende: uno o más cannabinoides, un disolvente, un codisolvente, y un contenido de agua de menos del 4%; en el que la cantidad total del disolvente y el codisolvente presentes en la formulación es mayor del 55% p/p de la formulación, la formulación carece de un agente autoemulsificante y/o un propulsor fluorado y uno o más cannabinoides están presentes en la formulación en una cantidad mayor de 10 mg/ml, y en donde la formulación se empaca para suministro, mediante la acción de una bomba a través de una bomba mecánica a una superficie de la mucosa bucal y en el que la formulación tiene una viscosidad tal que cuando se pulveriza a través de la bomba, la formulación tiene un tamaño de partícula aerodinámico medio de 20 a 40 micras.

Preferiblemente uno o más cannabinoides están presentes en la forma de por lo menos un extracto de por lo menos una planta de cannabis. La planta de cannabis incluye preferiblemente por lo menos un quimiotipo de cannabis más preferiblemente el extracto de planta será una sustancia de fármaco botánica (BDS), como se define aquí.

Opcionalmente, la formulación puede contener adicionalmente un sabor, tal como, por ejemplo, aceite de menta.

La formulación también puede contener, además de cannabinoides, un agente activo adicional, que preferiblemente es un opioide, por ejemplo, morfina. De esta manera se contempla proporcionar una formulación que consiste esencialmente de uno o más cannabinoides, etanol, propilenglicol y un opioide, preferiblemente morfina.

Una formulación farmacéutica líquida típica de acuerdo con este aspecto específico de la invención dada por vía de ejemplo y no destinada a ser limitante de la invención, puede contener en 1 ml de vol: THC 25-50 mg/ml, preferiblemente 25 mg/ml o 27 mg/ml (basado en la cantidad de cannabinoide en una sustancia de fármaco botánica), CBD 25-50 mg/ml, preferiblemente 25 mg/ml (con base en una cantidad de cannabinoide en una sustancia de fármaco botánica), propilenglicol 0.5 ml/ml, aceite de menta 0.0005 ml/ml, y etanol (anhidro) cs para 1 ml.

Otras formulaciones referidas incluyen una formulación "rica en THC" que comprende en 1 ml vol: THC 25 mg/ml o 27 mg/ml (basado en una cantidad de cannabinoide en una sustancia de fármaco botánica), propilenglicol 0.5 ml/ml, aceite de menta 0.0005 ml/ml, y etanol (anhidro) cs para 1 ml; y una formulación "rica en CBD" que comprende en 1 ml vol: CBD 25 mg/ml (basado en una cantidad de cannabinoide en una sustancia de fármaco botánica), propilenglicol 0.5 ml/ml, aceite de menta 0.0005 ml/ml, y etanol (anhidro) cs para 1 ml.

En estas formulaciones se agregan cannabinoides como sustancias de fármaco botánicas derivadas de plantas de cannabis, cantidades citadas de cannabinoides corresponden a una cantidad total (peso) de cannabinoides presentes en 1 ml de la formulación final. El lector experto apreciara que la cantidad total BDS que se puede agregar con el fin de alcanzar la cantidad deseada de cannabinoide en la formulación final dependerá de la concentración de cannabinoides presentes en el BDS, que variarían entre diferentes tandas de BDS.

El hallazgo de que dicha combinación simple de uno o más cannabinoides, etanol y propilenglicol se puede utilizar efectivamente en una pulverización por acción de bomba que no se espera.

El solicitante ha encontrado que, cuando el sistema de disolvente/codisolvente es etanol/propilenglicol y el medicamento lipófilo comprende uno o más cannabinoides en la forma de una sustancia de fármaco botánica (BDS), los límites en que el disolvente/codisolvente funcionara efectivamente son bastante angostas, como se discute adelante.

Preferiblemente la cantidad de disolvente/codisolvente es mayor del 80%, más preferiblemente en el rango de 90 a 98%.

Preferiblemente la formulación tiene un contenido de agua de menos del 4%, o menos del 3%, o menos del 2 %, o menos del 1%, o menos de 0.5%.

La formulación no contiene ningún tipo de propulsor.

- La formulación también carece de cualquier agente autoemulsificante. Un “agente autoemulsificante” se define aquí como un agente que formara una emulsión cuando se presenta con una fase alterna con un requisito de energía mínimo. En contraste, un agente emulsificante, en oposición a un agente autoemulsificante, es uno que requiere energía adicional para formar una emulsión. En general un agente autoemulsificante será un jabón soluble, una sal o un alcohol sulfatado, especialmente un surfactante no iónico o un compuesto cuaternario. Ejemplos de agentes autoemulsificantes incluyen, pero no se limitan a, monooleato de glicerilo (especialmente grado SE), monoestearato de glicerilo (especialmente grado SE), macrogoles, y aceite de ricino polioxihidrogenados por ejemplo cremofor.
- La formulación puede adicionalmente comprender un saborizante. El saborizante preferido es aceite de menta, preferiblemente en una cantidad por volumen de hasta 0.1 %, normalmente 0.05% v/v.
- Preferiblemente el disolvente se selecciona de alcoholes C1-C4, el disolvente preferido es etanol.
- Preferiblemente el codisolvente es un disolvente que permite que se utilice una cantidad inferior del disolvente “primario”. En combinación con el disolvente “primario” este solubilizaría el medicamento lipófilo suficientemente de tal manera que una cantidad medicamente útil del medicamento lipófilo se solubiliza. Una cantidad medicamente útil variará con el medicamento, pero para los cannabinoides será una cantidad de por lo menos, y preferiblemente más de 1.0 mg/0.1 ml de disolvente/codisolvente.
- Codisolventes preferidos se seleccionan de glicoles, alcoholes de azúcares, ésteres de carbonato e hidrocarburos clorados.
- Los glicoles se seleccionan preferiblemente de propilenglicol y glicerol, siendo más preferido propilenglicol. El éster de carbonato es preferiblemente carbonato de propileno.
- La combinación más preferida es etanol como el disolvente y propilenglicol como el codisolvente.
- La preparación de formulaciones líquidas para suministro orofaríngeo de cannabinoides posee una serie de problemas. En primer lugar, es necesario suministrar por lo menos 1.0 mg, o por lo menos 1.5 mg, o por lo menos 2.0 mg, mas preferiblemente por lo menos 2.5 mg e incluso aún más preferiblemente por lo menos 5 mg de cannabinoides por 0.1 ml de formulación líquida para alcanzar un efecto terapéutico en una dosis unitaria. A este respecto un paciente puede requerir hasta 120 mg de cannabinoides/día, en promedio aproximadamente 40 mg/día para ser tomado en un máximo de 6 dosis.
- En el caso de un suministro sublingual o bucal, estos medios suministran esta cantidad de ingrediente activo en una cantidad de formulación que no será tragada por el paciente, si el ingrediente activo se va a absorber transmucosalmente.
- Aunque se pueden alcanzar dichas cantidades al disolver el cannabinoide en etanol como el disolvente, altas concentraciones de etanol provocan una sensación de picadura y están más allá del límite de tolerabilidad.
- De esta manera subsiste la necesidad de utilizar un codisolvente con el fin de reducir la cantidad de etanol, mientras aun permite que solubilizan cantidades suficientes de cannabinoides.
- El solicitante ha descubierto que la elección de codisolvente es limitada. Los codisolventes preferidos deben tener un efecto solubilizante suficiente para permitir que el cannabinoide se solubilice en una dosis unitaria, a saber, por lo menos y preferiblemente más de 1.0 mg/0.1 ml de formulación, y que permite que la cantidad de disolvente presente se reduzca a un nivel que está dentro de los límites de la tolerabilidad del paciente. Codisolventes particularmente adecuados que cumplen estos criterios son propilenglicol y glicerol.
- En una realización preferida la cantidad total de disolvente y codisolvente presente en la formulación es mayor del 65% p/p, más preferiblemente mayor del 70% p/p, más preferiblemente mayor del 75% p/p, más preferiblemente mayor del 80% p/p, más preferiblemente mayor del 85% p/p de la formulación. Mas preferiblemente la cantidad total de disolvente y codisolvente presente en la formulación está en el rango de 80% p/p a 98% p/p de la formulación.
- Las formulaciones de acuerdo con la invención son formulaciones líquidas administradas a través de una pulverización por acción de bomba. Las pulverizaciones por acción de bomba se caracterizan por que requieren la aplicación de presión externa para accionamiento, por ejemplo, presión manual externa, presión mecánica o presión iniciada eléctricamente. Esto es en contraste en los sistemas presurizados, por ejemplo, pulverizados de aerosol accionados por propulsor, en donde el accionamiento se logra normalmente mediante liberación controlada de presión por ejemplo al abrir en forma controlada una válvula.
- Se encuentra que los pulverizadores de acción por bomba son particularmente beneficiosos cuando administran cannabinoides. De hecho, las personas anteriormente han centrado su atención en sistemas disolventes que incluyen un propulsor.

Aunque se ha reconocido que existen desventajas con dichos sistemas, que incluyen la velocidad de suministro, aquellos expertos en la técnica han tratado de superar esto al retardar el propulsor o al alterar la boquilla. Los solicitantes han encontrado que al utilizar un pulverizador en bomba con sus formulaciones son capaces de producir una pulverización en la que las partículas tienen un tamaño de partícula aerodinámico promedio de entre 15 y 45 micras, mas particularmente entre 20 y 40 micras y un promedio de aproximadamente 33 micras. Esto contrasta con las partículas que tienen un tamaño de partícula aerodinámica promedio de entre 5 y 10 micras cuando se suministra utilizando un sistema presurizado.

De hecho, pruebas comparativas del solicitante han mostrado que dicho sistema de pulverización por acción de bomba tiene la ventaja de que es capaz de suministrar los componentes activos a una mayor área de superficie dentro de un área objetivo. Esto se ilustra con referencia al ejemplo 3 acompañantes.

La variación en la distribución de partículas y el área pulverizada ha sido demostrada mediante experimentos directos. Una formulación como se describe en el ejemplo 4 acompañante se carga en un ensamble de pulverizado de acción por bomba (Tipo de frasco Valois VP7100 accionado). La misma formulación se carga en un recipiente presurizado cargado por HFA 134a.

Ambos contenedores se descargan a una distancia de 50 mm de una hoja de papel delgada sostenida en ángulos rectos hacia la dirección de viaje del chorro. El patrón de pulverizado producido en ambos casos mediante la descarga de 100 µl se visualiza posteriormente contra la luz. En ambos casos el patrón de descarga fue circular y se hicieron mediciones como sigue:

	Diámetro promedio (mm)	Área promedio (mm ²)
Pulverizado de acción por bomba	23	425.5
Pulverizado presurizado	16	201.1

El pulverizado presurizado agrupa líquido en el centro del área. El pulverizado por acción de bomba da un patrón de pulverizado más uniforme y menos "rebote". También se presentó un área significativamente más grande cubierta por la pulverización por acción de bomba. Las condiciones bajo las cuales se llevó a cabo esta prueba son pertinentes al uso en práctica del dispositivo. Un área más amplia de la mucosa bucal puede ser alcanzada por el pulverizada por acción de bomba en comparación con los pulverizados presurizados.

Para las aplicaciones de pulverizado por bomba la combinación de disolvente/codisolvente debe tener una viscosidad dentro del rango de viscosidad definido por la combinación de disolvente/codisolvente preferida. Así puede haber una viscosidad que varía entre aquella para una combinación de etanol/propilenglicol en donde el etanol/propilenglicol se presenta en las proporciones relativas por volumen de 60/40 y 40/60, más preferiblemente 55/45 a 45/55 y más preferiblemente aproximadamente 50/50.

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

Las formulaciones de la invención comprenden uno o más cannabinoides.

Preferiblemente los cannabinoides están presentes como por lo menos un extracto de por lo menos una planta de cannabis. Las plantas de cannabis incluyen preferiblemente por lo menos un quimiotipo de cannabis. Mas preferiblemente el extracto de planta será una sustancia de fármaco botánica (BDS), como se define aquí.

Un "extracto de planta" es un extracto de un material de planta como se define en Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, August 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research.

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

El término "plantas de cannabis" abarca cannabis sativa tipo silvestre y también sus variantes, que incluyen quimiotipos de cannabis que contienen naturalmente cantidades diferentes de cannabinoides individuales, subespecies de cannabis sativa indica incluyen las variantes var. indica y var. kafiristanica, cannabis indica y también plantas que son el resultado de cruces genéticos, autofecundación o híbridos de los mismos. El término "material vegetal de cannabis" debe ser

interpretado en consecuencia como abarcando material vegetal derivado de una más plantas de cannabis. Para evitar dudas se indica por medio de la presente que el “material de planta de cannabis” incluye biomasa de cannabis seca.

5 En el contexto de esta solicitud los términos “extracto de cannabis” o “extracto de una planta de cannabis”, que se utiliza intercambiabilmente, abarca “Sustancias de Fármaco Botánicas” derivadas del material de planta cannabis. Una Sustancia de Fármaco Botánica se define en Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, August 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research como: “Una sustancia farmacéutica derivadas de una o más plantas, algas u hongos macroscópicos. Se prepara a partir de materia prima botánica mediante uno o más de los siguientes procesos: pulverización, decocción, expresión, extracción acuosa, extracción etanólica u otros procesos similares. Una sustancia de fármaco botánica no incluye una sustancia altamente purificada o químicamente modificada derivada de fuentes naturales. De esta manera, en el caso del cannabis, las “sustancias de fármaco botánicas” derivadas de planta de cannabis no incluyen cannabinoides de grado farmacológico, altamente purificados.

15 “Los extractos medicinales a base de cannabis (CBME)”, tal como CBME preparados utilizando los procesos descritos en los ejemplos acompañantes, se clasifican como “sustancias de fármaco botánicas”, de acuerdo con la definición dada en Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, August 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research.

20 Las “sustancias de fármaco botánicas” derivadas de plantas cannabis incluyen extractos primarios preparados mediante dichos procesos como, por ejemplo, maceración, percolación, extracción con disolventes tales como alcoholes C1 a C5 (por ejemplo, etanol), norflurano (HFA 134a), HFA 227 y dióxido de carbono líquido bajo condiciones subcríticas o supercríticas. El extracto primario puede ser purificado adicionalmente por ejemplo mediante extracción supercrítica o subcrítica de disolvente, vaporización o cromatografía. Cuando se utilizan disolventes tales como aquellos enumerados anteriormente, el extracto resultante contiene material soluble en lípidos no específico. Esto se puede retirar mediante una variedad de procesos que incluyen “invernización”, que implica enfriamiento a -20EC seguido por filtración para retirar lastre ceroso, extracción con dióxido de carbono líquido y mediante destilación.

30 En realizaciones en las que se proporcionan cannabinoides como BDS, los BDS se obtienen preferiblemente mediante extracción del CO₂, bajo condiciones subcríticas o supercríticas, seguido por una extracción secundaria, por ejemplo, una precipitación etanólica, para retirar una proporción sustancial de ceras y otros lastres. Esto se debe a que el lastre incluye esteres de ceras y glicéridos, residuos de ácidos grasos insaturados, terpenos, carotenos y flavonoides que no son muy solubles en los disolventes/codisolventes seleccionados, particularmente los codisolventes preferidos, propilenglicol, y se precipitarán. Mas preferiblemente los BDS se producen mediante un proceso que comprende descarboxilación, extracción con dióxido de carbono líquido y luego una extracción adicional para retirar cantidades significativas de lastre. Mas preferiblemente el lastre se elimina sustancialmente mediante una precipitación etanólica.

35 Mas preferiblemente, el material de planta de cannabis se calienta a una temperatura definida durante un periodo de tiempo definido con el fin de descarboxilar ácidos cannabinoides para liberar los cannabinoides antes de la extracción del BDS.

40 Las “sustancias de fármaco botánicas” incluyen aquellas que se pueden obtener al utilizar cualquiera de los métodos o procesos divulgados específicamente aquí para preparar extractos a partir de material de plantas de cannabis. Los extractos están sustancialmente preferiblemente libres de ceras y otros materiales solubles lípidos no específicos, pero contienen preferiblemente sustancialmente todos los cannabinoides naturalmente presentes en la planta, preferiblemente la mayoría en proporciones sustancialmente iguales en las que se presentan en la planta de cannabis intacta.

45 Las sustancias de fármaco botánica se formulan en “Productos de Fármaco Botánico” que se definen en Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, August 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research como: “un producto botánico que se pretende utilizar como fármaco; un producto de fármaco que se prepara a partir de una sustancia de fármaco botánica”.

50 Las “plantas de cannabis” incluyen cannabis sativa tipo natural y sus variantes, que incluyen quimiotipos de cannabis que contienen en forma natural diferentes cantidades de cannabinoides individuales.

55 El término “cannabinoides” también abarca Sustancias de Grado Farmacéutico, altamente puras, que se pueden obtener mediante purificación de una fuente natural o a través de medios sintéticos. De esta manera, las formulaciones de acuerdo con la invención se pueden utilizar para suministro de extractos de plantas de cannabis y también cannabinoides individuales, o sus análogos sintéticos, ya sea o no derivado de plantas de cannabis y también combinaciones de cannabinoides.

60 Los cannabinoides preferidos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrocannabinoides, sus precursores, análogos alquilo (particularmente propilos), cannabidiolos, sus precursores, análogos de alquilo (particularmente propilo); y cannabinol. En una realización preferida las formulaciones pueden comprender cualquier cannabinoides seleccionado de tetrahidrocannabinol, Δ⁹-tetrahidrocannabinol (THC o Δ⁹-THC), Δ⁸-tetrahidrocannabinol, análogo de Δ⁹-

tetrahidrocannabinol propilo (THCV), cannabidiol (CBD), análogo de cannabidiol propilo (CBDV), cannabinol, cannabicromeno, análogo de cannabicromeno propilo y cannabigerol, o cualquier combinación de dos o más de estos cannabinoides. El THCV y el CBDV (análogos propilo de THC y CBD, respectivamente) son cannabinoides conocidos que se expresan predominantemente en particular en variedades de plantas Cannabis y se ha encontrado que el THCV

5 tiene propiedades cualitativas ventajosas en comparación con el THC y el CBD, respectivamente. Sujetos que toman THCV reportan que la mejora del estado de ánimo producida por el THCV es menos perturbadora que aquella producida por THC. También produce una resaca menos severa.

Más preferiblemente las formulaciones de acuerdo con la invención contendrán THC y/o CBD.

10 En una realización preferida las formulaciones pueden contener relaciones predefinidas, específicas en peso de diferentes cannabinoides, por ejemplo, relaciones específicas de CBD a THC, o tetrahidrocannabinol (THCV) a cannabidiol (CBDV), o THCV a THC. Se ha encontrado que determinadas relaciones específicas de cannabinoides son clínicamente útiles en el tratamiento o manejo de afecciones médicas o enfermedades específicas. En particular,

15 ciertas de dichas formulaciones se ha encontrado que son particularmente útiles en el campo del alivio del dolor y estimulación del apetito.

Se ha observado particularmente por los presentes solicitantes que las combinaciones de cannabinoides específicas son más benéficas que uno cualquiera de los cannabinoides individuales solo. Realizaciones preferidas son aquellas

20 formulaciones en las que la cantidad de CBD está en una mayor cantidad en peso que la cantidad de THC. Dichas formulaciones se designan como formulaciones de "relación inversa" y son novedosas y por lo tanto inusuales, en diversas variedades de plantas de cannabis medicinal y recreativas en todo el mundo el CBD es el componente cannabinoide menor en comparación con el THC. En otras realizaciones el THC y el CBD o THCV y el CBDV se presentan en cantidades aproximadamente iguales o el THC o THCV son los componentes principales y pueden estar

25 presentes hasta el 95.5% de cannabinoides totales.

Las formulaciones preferidas contienen THC y CBD en relaciones en peso definidas. Las formulaciones más preferidas de THC y CBD en una relación en peso en el rango 0.9:1.1 a 1.1:0.9 THC:CBD incluso más preferiblemente la relación

30 THC:CBD es sustancialmente 1:1. Otras formulaciones preferidas contienen las siguientes relaciones en peso de THC y CBD: - mayor que o igual a 19:1 THC:CBD, mayor que o igual a 19:1 CBD:THC, 4.5:1 THC:CBD, 1:4 THC:CBD y 1:2.7 THC:CBD. Para las formulaciones en las que la relaciones THC:CBD es sustancialmente 1:1 se prefiere que la formulación incluya aproximadamente 25 mg/ml de cada uno de THC y CBD.

El cannabis se ha utilizado medicinalmente durante muchos años, y en tiempos Victorianos fue un componente

35 ampliamente utilizado de medicinas de prescripción. Se utilizó como un sedante hipnótico para el tratamiento de la "histeria, delirio, epilepsia, insomnio nervioso, migraña, dolor y dismenorrea". El uso continuo de cannabis hasta la mitad del siglo 20, y su utilidad como una medicina de prescripción se reevalúa ahora. El descubrimiento de receptores de cannabinoides específicos y los nuevos métodos de administración han hecho posible extender el uso de las medicinas basadas en cannabis a indicaciones históricas y novedosas.

40 El uso recreativo del cannabis provocó una legislación que resultó en la prohibición de su uso. Históricamente el cannabis era considerado por muchos médicos como único; que tiene la capacidad de contrarrestar el dolor resistente a analgésicos opioides, en condiciones tal como lesiones de la médula espinal, y otras formas de dolor neuropático que incluyen dolor y espasmos en esclerosis múltiple.

45 En los Estados Unidos y el Caribe, el cannabis que se utiliza para uso recreativo se ha seleccionado de tal manera que contiene un alto contenido de tetrahidrocannabinol (THC), a expensas de otros cannabinoides. En el índice Merck (1996) se presentan otros cannabinoides conocidos en el cannabis tal como cannabidiol y cannabinol que se consideran sustancias inactivas. Aunque el cannabidiol se consideró anteriormente como un constituyente inactivo se encuentra

50 evidencia creciente de que tiene actividad farmacológica, que es diferente de aquella del THC en diversos aspectos. Los efectos terapéuticos del cannabis no se pueden explicar satisfactoriamente solo en términos de uno u otro de los constituyentes "activos".

Se ha mostrado que el tetrahidrocannabinol (THC) solo produce un menor grado de alivio de dolor que la misma

55 cantidad de THC dada como un extracto de cannabis. La base farmacológica subyacente a este fenómeno se ha investigado. En algunos casos, el THC y el cannabidiol (CBD) tienen propiedades farmacológicas de efecto opuesto en las mismas pruebas clínicas, y el mismo efecto en otros. Por ejemplo, en algunos estudios clínicos y a partir de informes de anécdotas subsiste una percepción de que el CBD modifica los efectos psicoactivos del THC. Este espectro de actividad de los dos cannabinoides puede ayudar a explicar algo de los beneficios terapéuticos del cannabis que se

60 cultiva en diferentes regiones del mundo. Esto también indica los efectos útiles que surgen de las combinaciones de THC y CBD. Estas se han investigado por el solicitante. La Tabla 1 adelante muestra la diferencia en las propiedades farmacológicas de los dos cannabinoides.

Tabla 1

Efecto	THC	THCV	CBD	CBDV	Referencia
CB ₁ (Receptores Cerebrales)	++		±		Pertwee et al, 1998
CB ₂ (Receptores Periféricos)	+		-		
Efectos en el SNC					
Anticonvulsiónante †	--		++		Carlini et al, 1973
Antimetrazol	-		-		Datos GW
Anti-electrochoque	-		++		Datos GW
Relajante muscular	--		++		Petro, 1980
Antinociceptivo	++		+		Datos GW
Catalepsia	++		++		Datos GW
Psicoactivo	++		-		Datos GW
Antipsicótico	-		++		Zuardi et al, 1991
Antioxidante Neuroprotector	+		++		Hampson A J et al, 1998
Actividad *	++		-		
Antiemético	+		+		
Sedación (Actividad Espontanea reducida)	++				Zuardi et al, 1991
Estimulación del Apetito			++		
Supresión del apetito	-		++		
Ansiolítico					Datos GW
Efectos Cardiovasculares					
Bradicardia	-		+		Smiley et al, 1976
Taquicardia	+		-		
Hipertensión §	+		-		
Hipotensión §	-		+		Adams et al, 1977
Anti-inflamatorio	±		±		Brown, 1998
Actividad inmunomoduladora/anti-inflamatoria					
Prueba de edema de pata de rata	-		++		Datos GW
Cox 1					Datos GW
Cox 2					Datos GW
Antagonismo TNFa	+	+	++	++	
Glaucoma	++		+		

* El efecto es independiente del receptor CB1.

† THC es pro convulsivo

§ El THC tiene un efecto bifásico sobre la presión sanguínea; en pacientes neófitos puede producir hipotensión postural y también ser el portador que produce hipertensión con el uso prolongado. Reporte interno GW No 002/000159.

- 10 A partir de estas características farmacológicas y de los experimentos directos llevados a cabo por el solicitante, sorprendentemente, ha mostrado que las combinaciones de THC y CBD en proporciones variables son particularmente útiles en el tratamiento de determinadas afecciones terapéuticas. Se ha encontrado adicionalmente que la toxicidad de una mezcla de THC y CBD es menos que aquella del THC sola.
- 15 De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas, que tienen todas las características esenciales descritas anteriormente, que comprenden cannabinoides como agentes activos y que tienen relaciones específicas de CBD a THC, que se ha encontrado son clínicamente útiles en el tratamiento o manejo de enfermedades específicas o afecciones médicas.

En un aspecto adicional la invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que tienen todas las características esenciales definidas anteriormente, y que tienen relaciones específicas de tetrahidrocannabivarina (THCV) o cannabidivarina (CBDV). El THCV y CBDV (análogos de propilo de THC y CBD, respectivamente) son cannabinoides conocidos que se expresan predominantemente en particular en variedades de plantas de Cannabis y se ha encontrado que el THCV tiene propiedades ventajosas cualitativas comparadas con el THC y CBD respectivamente. Los sujetos que toman THCV informan que la mejora del estado de ánimo producida por el THCV es menos perturbadora que aquella producida por el THC. Este también produce una resaca menos severa.

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

El presente solicitante ha observado particularmente que las combinaciones de los cannabinoides específicos y más beneficioso que uno cualquiera de los cannabinoides individuales solos. Realizaciones preferidas son aquellas formulaciones en las que la cantidad de CBD está en una mayor cantidad en peso que la cantidad de THC. Dichas formulaciones se diseñan como formulaciones de "relación inversa" y son novedosas e inusuales ya que, en diversas variedades de plantas de cannabis medicinales y recreativas disponibles en todo el mundo, el CBD es el componente menor de los cannabinoides en comparación con el THC. En otras realizaciones el THC y el CBD o THCV y CBDV están presentes en aproximadamente cantidades iguales o el THC o el THCV son componentes principales y puede constituir hasta el 95.5% de los cannabinoides totales presentes.

Relaciones particularmente preferidas de cannabinoides y las grandes condiciones médicas para las cuales son adecuados se muestran en la Tabla 2 adelante

Tabla 2: Grupos terapéuticos objetivo para diferentes relaciones de cannabinoides

Grupo de Producto	Relación uniforme THC:CBD	Área terapéutica objetivo
Alta relación uniforme THC 50:50	>95:5	Dolor por cáncer, migraña, Estimulación del apetito, Esclerosis múltiple, Lesión de médula espinal, Neuropatía periférica, Otro dolor neurogénico
Relación inversa/amplia CBD	<25:75	Artritis reumatoide, Enfermedad inflamatoria del intestino
Alto CBD	<5:95	Trastornos psicóticos (Esquizofrenia), Trastornos del movimiento y epilepsia, Apoplejía, lesión de cabeza, modificación de enfermedad en RA y otras afecciones inflamatorias Supresión del apetito

Las formulaciones que contienen relaciones específicas, definidas de cannabinoides se pueden formular a partir de cannabinoides puros en combinación con portadores farmacéuticos y excipientes que son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Los cannabinoides "puros" grado farmacéutico se pueden comprar de proveedores comerciales, por ejemplo, CBD y THC se pueden comprar de Sigma-Aldrich Company Ltd, Fancy Road, Poole Dorset, BH12 4QH o pueden ser químicamente sintetizados. Alternativamente, los cannabinoides se pueden extraer de plantas de Cannabis utilizando técnicas bien conocidas en el arte.

Otras relaciones preferidas de THC:CBD, THCV:CBDV y THC:TCHV son usos terapéuticos preferidos de dichas formulaciones como se establece en las cláusulas. Ellas incluyen lo siguiente:

(A) Una formulación farmacéutica líquida de acuerdo con el aspecto general de la invención que comprende tanto cannabinoides cannabidol (CBD) como el tetrahidrocannabinol (THC), en el que el CBD está presente en una cantidad en peso que es mayor que la cantidad en peso en THC. En particular, la invención abarca dichas formulaciones en donde la relación en peso de CBD a THC es mayor de 2.5:1, o en el que la relación en peso de CBD a THC está entre 99:1 y 2.5:1, preferiblemente entre aproximadamente 20:1 y aproximadamente 2.5:1, o en el que la relación en peso de CBD a THC es de aproximadamente 19:1, o en el que la relación en peso de CBD a THC está en el rango de entre aproximadamente 5:1 a aproximadamente 3:1.

Realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, formulaciones que están sustancialmente libres de cannabinoides diferentes de CBD y THC, formulaciones que están sustancialmente libres de otros cannabinoides encontrados en Cannabis sp, formulaciones en el que el CBD y el THC son formas sustancialmente puras, formulaciones que comprende adicionalmente uno o más cannabinoides, en particular formulaciones en el que uno o más de los cannabinoides son tetrahidrocannabivarina (THCV) y/o cannabidivarina (CBDV), formulaciones en el que el CBD y el THC forman parte de por lo menos un extracto de por lo menos una planta de Cannabis, dicho por lo menos un extracto comprende todos los cannabinoides que se presentan en forma natural en la planta, y formulaciones que

comprenden extractos de dos o más diferentes variedades de Cannabis en el que en la formulación final la cantidad de CBD es mayor que la cantidad de THC por peso.

- 5 (B) una formulación farmacéutica líquida de acuerdo con el aspecto general de la invención que comprende tanto los cannabinoides cannabidiol (CBD) como tetrahidrocannabinol (THC), en el que el THC está presente en una cantidad en peso que es mayor que la cantidad en peso de CBD.

10 Realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, formulaciones en el que la relación predefinida en peso de CBD a THC está entre 1:99 y 1:1.5, formulaciones en el que la relación predefinida en peso de CBD a THC es de aproximadamente 1:39, formulaciones en el que la relación predefinida en peso de CBD a THC es de aproximadamente 1:2, formulaciones que comprenden tanto cannabinoides tetrahidrocannabinol (THCV) como cannabidivarina (CBDV) en el que el CBDV está presente en una cantidad en peso que es mayor que la cantidad de en peso del THCV, en particular formulaciones que comprenden adicionalmente CBD y/o THC, formulaciones en el que la relación en peso de CBDV a THCV es mayor de 1.5:1, formulaciones en el que la relación en peso del CBDV a THCV está en el rango de aproximadamente 99:1 a aproximadamente 1.5:1, preferiblemente de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 2.5:1, formulaciones en el que la relación en peso de CBDV a THCV es de aproximadamente 9:1, formulaciones en el que la relación de CBDV a THCV en peso es de aproximadamente 5:1 a 3:1, formulaciones que están sustancialmente libres de otros cannabinoides (diferente de CBDV y THCV) encontrados en Cannabis sp., formulaciones en el que el CBDV y el THCV hacen parte de un extracto de una planta de Cannabis, el extracto comprende todos los cannabinoides que se presentan en forma natural en la planta.

(C) Una formulación farmacéutica líquida de acuerdo con un aspecto general de la invención en el que la relación en peso de THCV a THC es entre 99:1 y 1.5:1.

- 25 Las realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, formulaciones en el que la relación en peso de THCV a THC es aproximadamente 17:3, formulaciones que también comprenden CBD y/o CBDV en una cantidad en peso que es menor que la cantidad en peso de THCV, formulaciones en el que el THCV y THC hacen parte de un extracto de una planta de Cannabis, el extracto comprende todos los cannabinoides que se presentan en forma natural en la planta.

30 En realizaciones preferidas de la invención las formulaciones comprenden extractos de una o más variedades de las plantas Cannabis completas, particularmente Cannabis sativa, Cannabis indica o plantas que son el resultado de cruces genéticos, autofecundación o híbridos de los mismos. El contenido de cannabinoides preciso de cualquier variedad de cannabis particular puede ser cualitativamente y cuantitativamente determinado utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tal como TLC o HPLC. De esta manera, uno puede elegir una variedad de Cannabis de la cual preparar un extracto que producirá la relación deseada de CBD a THC o CBDV a THCV o THCV a THC. Alternativamente, extractos de dos o más variedades diferentes se pueden mezclar o combinar para producir un material con la relación de cannabinoides preferida para formular en una formulación farmacéutica.

40 La preparación de relaciones convenientes de medicinas que contienen THC- y CBD se hace posible mediante el cultivo de quimiotipos específicos de cannabis. Estos quimiotipos (plantas distinguidas mediante cannabinoides producidos, a diferencias de las características morfológicas de la planta) pueden ser cultivados mediante una variedad de técnicas de siembra de plantas que serán familiares para el experto. La propagación de las plantas mediante cortes para material de producción asegura que el genotipo se fija y que cada cultivo de plantas contiene los cannabinoides en substancialmente la misma relación.

45 Adicionalmente, se ha encontrado que, mediante un proceso de selección hortícola, otros quimiotipos que expresan su contenido de cannabinoides como tetrahidrocannabinol (THCV) predominantemente o cannabidivarina (CBDV) también se pueden alcanzar.

50 Hortícolamente, es conveniente cultivar quimiotipos que producen THC, THCV, CBD y CBDV como cannabinoides predominantes de cortes. Esto asegura que el genotipo en cada grupo es idéntico y la formulación cualitativa (la proporción de cada cannabinoide en la biomasa) es la misma. A partir de estos quimiotipos, se pueden preparar extractos mediante un método de extracción similar. Métodos convenientes para preparar extractos primarios incluyen maceración, percolación, extracción con disolventes como alcoholes C1 a C5 (etanol), Norflurano (HFA134a), HFA227 y dióxido de carbono líquido bajo presión. El extracto primario se puede purificar adicionalmente por ejemplo mediante extracción subcrítica o supercrítica, vaporización y cromatografía. Cuando los disolventes tales como aquellos enumerados anteriormente se utilizan, el extracto resultante contiene material no específico soluble en lípidos o "lastre". Esto se puede retirar mediante una variedad de procesos que incluyen congelamiento a -20°C seguido por filtración para eliminar lastre ceroso, extracción con dióxido de carbono líquido y mediante destilación. Los métodos de preparación de extractos y cultivo de plantas preferidos se muestran en los ejemplos. El extracto resultante es adecuado para incorporación en preparaciones farmacéuticas.

65 Existe una serie de condiciones terapéuticas que se pueden tratar efectivamente mediante cannabis, que incluyen, por ejemplo, dolor por cáncer, migraña, estimulación del apetito, esclerosis múltiple, lesión de medula espinal, neuropatía periférica, otro dolor neurogénico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, trastornos psicóticos (esquizofrenia), epilepsia y trastornos del movimiento, apoplejía, lesión cerebral, supresión del apetito. La proporción de

diferentes cannabinoides en una formulación dada determina las condiciones terapéuticas específicas que son mejor tratadas (como se resume en la Tabla 2, y se indica en las reivindicaciones acompañantes).

En particular, la invención pretende abarcar, pero no se limita a, las siguientes realizaciones:

(A) una formulación farmacéutica de acuerdo con el aspecto general de la invención que comprende tanto cannabinoides cannabidiol (CBD) como tetrahidrocannabinol (THC), o cannabinoides tetrahidrocannabivarina (THCV) y cannabidivarina (CBDV), en una relación predefinida en peso, para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o cualquier enfermedad o afección durante el curso el cual tiene una función la tensión oxidativa.

(B) Una formulación farmacéutica de acuerdo con el aspecto general de la invención que comprende tanto cannabinoides cannabidiol (CBD) como tetrahidrocannabinol (THC) y que es sustancialmente libre de cannabinoides diferentes de CBD y THC, o que comprende los cannabinoides tetrahidrocannabivarina (THCV) y cannabidivarina (CBDV) en el que la relación de CBDV a THCV en peso es de aproximadamente 5:1 a 3:1, para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, o enfermedad inflamatoria de intestino o enfermedad de Crohn.

(C) Una formulación farmacéutica de acuerdo con el aspecto general de la invención que comprende tanto cannabinoides cannabidiol (CBD) como tetrahidrocannabinol (THC) en el que la relación en peso de CBD a THC está en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 3:1, o que comprende los cannabinoides tetrahidrocannabivarina (THCV) y cannabidivarina (CBDV) en el que la relación de CBDV a THCV en peso es de aproximadamente 9:1, para uso en el tratamiento de trastornos psicóticos, epilepsia, trastornos de movimiento, apoplejía, lesión cerebral o enfermedades que requieren supresión del apetito.

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

(E) Una formulación farmacéutica de acuerdo con un aspecto general de la invención que comprende una relación en peso de THC a CBD o THCV a CBDV de entre aproximadamente 39:1 a aproximadamente 99:1 para uso en el tratamiento de dolor por cáncer o migraña o para estimulación del apetito. Realizaciones particulares incluyen dicho uso en el que la relación en peso de la formulación de THC a CBD o THCV a CBDV es aproximadamente 39:1, uso en el que la formulación el THC y CBD y/o THCV, y CBDV hacen parte de un extracto de una planta de Cannabis, el extracto comprende todos los cannabinoides que se presentan en forma natural en la planta.

Preferiblemente la formulación se empaca en un recipiente de color para eliminar luz UV y luz de la región azul del espectro, preferiblemente en longitudes de onda en el rango de 200-500 nm. En una realización preferida el recipiente tiene color ámbar.

En un aspecto adicional la invención también se refiere a una forma de la formulación líquida de acuerdo con la invención en el que el medicamento lipófilo o la formulación líquida competa, se empaca en una atmósfera inerte. En una realización preferida el medicamento lipófilo, o la formulación completa, se empaca bajo nitrógeno.

Las formulaciones de acuerdo con la invención se empacan preferiblemente en frascos de vidrio. Los frascos se cargan preferiblemente a una ligera sobrepresión en una atmósfera inerte por ejemplo nitrógeno para evitar la descomposición oxidativa preventiva/lenta de los cannabinoides, y está contenido en una forma tal que se evita el ingreso de luz, evitando por lo tanto la degradación fotoquímica de los cannabinoides. Esto se alcanza más efectivamente utilizando un frasco ámbar, en razón a que el solicitante ha determinado que es UV y luz en el espectro azul, normalmente en un rango de longitud de onda de 200-500 nm, que es responsable de fotodegradación.

La invención se describirá adicionalmente, solo por vía de ejemplo, con referencia a los siguientes datos experimentales y formulaciones de ejemplo, junto con las figuras acompañantes, en las que:

La figura 1a y 1b ilustran concentraciones de plasma promedio de cannabinoides CBD, THC, y THC 11-hidroxi luego de administración de alto CBD (figura 1a) y extractos de cannabinoides ricos en THC (figura 1b) para sujetos humanos.

La figura 2 ilustra concentraciones de plasma promedio de cannabinoides CBD THC, y THC 11-hidroxi luego de administración de un extracto de cannabis que contiene una relación 1:1 de THC:CBD a un sujeto humano.

La figura 3 ilustra un área de sección transversal de plumas de aerosol vs % de propilenglicol en formulaciones de pulverización de aerosol de propilenglicol/etanol líquido.

La figura 4 ilustra viscosidad como una función del contenido de propilenglicol en formulaciones de pulverización del propilenglicol/etanol líquido.

La figura 5 ilustra un área de sección transversal de pluma de aerosol vs viscosidad para formulaciones de pulverización de propilenglicol/etanol líquido.

Las figuras 6 y 6a muestran resultados de análisis HPLC de muestras extraídas de soluciones almacenadas, expuestas a luz de THC, antes y después de tratamiento con carbón.

- 5 Las figuras 7 y 7a muestran resultados de análisis HPLC de muestras extraídas de soluciones almacenadas, expuestas a luz de CBD, antes y después de tratamiento con carbón.

Desarrollo de formulaciones de pulverización de acción por bomba

- 10 Inicialmente el solicitante examinó la captación de cannabinoides en pacientes al aplicar gotas sublingualmente (BDS disuelto en una mezcla de un glicerol/propilenglicol y etanol) THC 5 mg/ml, CBD 5 mg/ml y THC/CBD 5 mg/ml más 5 mg/ml.

Los resultados se indican en la Tabla 3 adelante:

- 15 Tabla 3

Absorción inicial 20 min
T máx aproximadamente 2 horas
C máx 6 ng/ml THC, 2 ng/ml CBD
AUC 0-12 aproximado 16 ng.h/ml THC, 8 ng.h/ml CBD luego de una dosis de aproximadamente 20 mg de cada cannabinoide
Los niveles de plasma después de 6 horas fueron aproximadamente 1 ng/ml THC y 0.5 ng/ml CBD

- 20 La proporción de 11-hidroxi tetrahidrocannabinol a THC (AUC 0-12) fue aproximadamente 1.9 lo que indica que ha ocurrida una cantidad significativa de ingesta oral.

- Al pasar la pulverización sublingual de acción por bomba (luego de los problemas de solubilización de cannabinoides con sistemas propulsores de hidrofluorocarbonos) el solicitante obtuvo los resultados indicados en la Tabla 4. El sistema de disolvente comprende 50:50 de etanol a propilenglicol (relación v/v) con THC 25 mg/ml; CBD 50 mg/ml y THC/CBD 25 mg/ml más 50 mg/ml respectivamente.

- 25 Tabla 4

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

- 30 La proporción de 11-hidroxi tetrahidrocannabinol a THC (AUC 0-12) fue de aproximadamente 1.6. El perfil de cada cannabinoide fue similar independientemente de la formulación (THC, CBD, THC más CBD).

Después de continuar para diferentes dosificaciones, aunque el alcance absorción fue comparable con las gotas, el índice de absorción fue más lento y se redujo la proporción metabolizada.

- 35 A pesar del índice de absorción más lento el mecanismo de pulverización de la bomba y el sistema portador de etanol/propilenglicol proporciono la oportunidad de administrar suficientes cannabinoides, en una forma de dosis flexible con precisión y ventajosamente con metabolismo reducido.

- 40 Los datos obtenidos se ilustran en las figuras 1a, 1b y 2, que muestran las concentraciones de plasma promedio para las formulaciones identificadas con referencia a la Tabla 3 y 4.

Ese suministro efectivo de los cannabinoides se puede lograr en un vehículo que consiste de etanol y propilenglicol que se ilustra por los niveles de plasma mostrados en las figuras 1a, 1b y 2. Estos muestran, respectivamente, que

contienen formulaciones ricas en THC y ricas en CBD en la figura 1a y 1b. Del mismo modo, la efectividad de una relación definida de formulación THC:CBD 1:1 se ilustra en la figura 2.

De manera significativa se encontró que el sistema de etanol/propilenglicol sólo funciona con una pulverización de acción por bomba dentro de límites bastante estrechos.

Los hallazgos proporcionan un aumento al desarrollo de las formulaciones de pulverización por bomba, como se ejemplifica en las formulaciones 1-4 adelante, establecidas a continuación:

Ejemplo 1 - Importancia del tamaño de partícula

El solicitante se percata de que los aerosoles propulsores que está desarrollando sufren de “rebote” y parece ser una función de la velocidad de suministro y el tamaño de partícula.

Ellos determinan que, en contraste al sistema accionado por propulsor, la pulverización por bomba puede suministrar una pluma de aerosol en la que el tamaño de partícula se puede controlar para generar un tamaño de partícula de entre 20 y 40 micras (maximizando la cantidad de material que golpea la mucosa sublingual/bucal y de esta manera la cantidad de cannabinoides que se pueden absorber). Para producir partículas del tamaño adecuado la viscosidad de la formulación necesita ser controlada cuidadosamente. Si la formulación es muy viscosa se impide la formación de gotas, se forma un chorro y se bloquea la válvula; Si la formulación no es suficientemente viscosa se vuelve una nebulización excesiva, se forma una pluma de sección transversal amplia, y el pulverizado ya no es más directo únicamente sobre la mucosa sublingual/bucal. Esto puede resultar en agrupamiento de la formulación y se traga algo de la formulación. En ambos casos el resultado no es satisfactorio.

De hecho, resulta que, para el disolvente de elección preferida, el etanol, y el codisolvente de elección preferida, propilenglicol, el rango de funcionamiento es bastante estrecho, como se demuestra adelante:

La viscosidad de diferentes combinaciones de etanol/propilenglicol se estudia y su desempeño de pulverización con una válvula vp7/100 (Valois) se compara. Los resultados se tabulan en la Tabla 5 adelante:

Tabla 5

Propilenglicol/etanol	Viscosidad relativa (tiempo de serie en segundos)	Desempeño de pulverización
100/0	442	Se forma chorro
80/20	160	Se forma chorro
60/40	80	Algo de chorro
50/50	62	Buena pluma de aerosol
40/60	44	Buena pluma de aerosol
20/80	26	Buena pluma de aerosol
0/100	16	Buena pluma de aerosol

A partir de estos datos parece que a adición de propilenglicol en más de 60/40 no sería aceptable. Estos resultados, cuando se lee junto a el documento U.S. 3,560.625, pueden haber sugerido que dicha combinación de disolvente/codisolvente no sería buena. Sin embargo, el solicitante encuentra que los pacientes pueden tolerar los niveles de etanol de esta orden cuando se presenta en las formulaciones dadas.

El efecto de la viscosidad en la pluma aerosol se cuantifica al separar las diversas formulaciones a una distancia estándar de 0.5 cm sobre el papel que se describe. La distancia representa la distancia típica entre la boquilla de la unidad de pulverización por acción de bomba y la cavidad sub lingual en uso normal. El papel se fotocopia y la imagen de la pluma se corta y pesa para dar un área de sección transversal relativa. El valor relativo se convierte luego en un área de sección transversal real al dividir este valor por el peso por cm² del papel fotocopiado (determinado al pesar un área de papel conocida). Los resultados se muestran en la Tabla 6 adelante:

Tabla 6

Propilenglicol/etanol	Área de sección transversal pluma de pulverización
100/0	3.5 cm ²
80/20	14.2 cm ²
60/40	17.9 cm ²
50/50	20.7 cm ²
40/60	29.4 cm ²
20/80	54.4 cm ²
0/100	93.8 cm ²

Estos datos se ilustran en la figura 3

Se proporcionan graficas adicionales de viscosidad de mezclas de etanol y contenido de propilenglicol figura 4 y sección transversal de pluma como una función de viscosidad figura 5.

Las figuras hacen énfasis en los cambios dramáticos e indeseables en las propiedades que ocurren fuera del rango angosto del etanol/propileno glicol p/p de 60/40 y 40/60 y más particularmente 55/45 a 45/55, más preferentemente aproximadamente 50/50.

Otros factores también son significativos en asegurar la combinación utilizada en un rango angosto. Aumentando los niveles de etanol más allá del 60 % de vol que da aumento a irritación y niveles de propilenglicol que se aproximan al 60% y tan bajos como 55%, en el caso de BDS, derivados no polares presentes en el BDS empiezan a precipitar en almacenamiento ambiente prolongado.

Otros codisolventes que se pueden utilizar se esperarían tengan limitaciones similares. Entre más viscoso es el codisolvente mayor es el problema de producir una pulverización que forma pluma y entre más polar, mayor es el riesgo de que se exacerbe la precipitación.

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

El tamaño de partícula promedio de las composiciones preferidas se ha mostrado que es de 33 µm cuando se ensaya utilizando un Malvern Marsteriser. Las gotas, que son considerablemente mayores de 5 µm, minimizan por lo tanto el riesgo de inhalación de aerosol.

Ejemplo 2 Efecto del agua cuando se presentan cannabinoides en un BDS

La presencia de más de 5% de agua en la formulación mostro que provoca precipitación de BDS como se ilustra por la investigación descrita en la Tabla 7 adelante:

Tabla 7 Se hace adición secuencial de agua a 5 ml 25 mg/ml THC y 5 ml 25 mg/ml CDB en un formula de etanol/propilenglicol (50/50).

Vol de agua agregada ml	final Vol ml	% de relación de disolvente final aproximadamente de volumen agua/propilenglicol/ etanol	observación
0	5	0/50/50	Solución
0.05	5.05	1/49.5/49.5	Forma ppt pero se vuelve a disolver en mezcla

ES 2 625 605 T3

0.21	5.26	5/47.5/47.5	Forma ppt. La solución permanece nubosa después de mezcla
------	------	-------------	---

De hecho, debido a esta observación se prefiere el uso de etanol anhidro.

Ejemplos de formulaciones (no limitantes) de acuerdo con la invención son como sigue:

COMPOSICIÓN 1 (General)

COMPONENTE	CANTIDAD POR UNIDAD (1 ml)	FUNCIÓN
Activo		Activo
THC (BDS)	25-50 mg/ml	
CBD (BDS)	25-50 mg/ml	
Excipiente		
Propilenglicol aceite de menta	0.5 ml/ml	Co-disolvente
Etanol (anhidro)	0.0005 ml/ml	sabor
	cs a 1ml	Disolvente

COMPOSICIÓN 2 (Rico en THC)

COMPONENTE	CANTIDAD POR UNIDAD (1 ml)	FUNCIÓN
Activo		
THC (BDS)	25 mg/ml	Activo
Excipiente		
Propilenglicol aceite de menta	0.5 ml/ml	Co-disolvente
Etanol (anhidro)	0.0005 ml/ml	sabor
	cs a 1ml	Disolvente

COMPOSICIÓN 3 (Rica en CBD)

COMPONENTE	CANTIDAD POR UNIDAD (1 ml)	FUNCIÓN
Activo		
CBD (BDS)	25 mg/ml	Activo
Excipiente		
Propilenglicol aceite de menta	0.5 ml/ml	Co-disolvente
Etanol (anhidro)	0.0005 ml/ml	sabor
	cs a 1ml	Disolvente

COMPOSICIÓN 4 (THC/CBD sustancialmente 1:1)

COMPONENTE	CANTIDAD POR UNIDAD (1 ml)	FUNCIÓN
Activo		
THC (BDS)	25 mg/ml	Activo
CBD (BDS)	25 mg/ml	Activo
Excipiente		
Propilenglicol aceite de menta	0.5 ml/ml	Co-disolvente
Etanol (anhidro)	0.0005 ml/ml	sabor
	cs a 1ml	Disolvente

Ejemplo 3

5 El siguiente ejemplo ilustra la aplicación de formulaciones líquidas de pulverización a la mucosa bucal y los niveles sanguíneos producidos mediante la absorción bucal en comparación con la administración sublingual.

10 Las siguientes formulaciones líquidas adecuadas para administración bucal contienen agentes autoemulsificantes, y por lo tanto no caen dentro del alcance de la presente invención. No obstante, los principios generales, ilustrados mediante el uso de estas composiciones aplican igualmente al suministro de formulaciones de acuerdo con la invención. Las soluciones se producen al disolver (a una temperatura que no excede los 50°C) los siguientes ingredientes (los detalles cuantitativos se expresan como partes en peso):-

	A	B	C	D	E
Monoesterato de glicerilo (autoemulsificante)	2	-	2	-	2
Monooleato de glicerilo (autoemulsificante)	-	2	-	2	-
Cremofor RH40	20	30	30	20	30
CBME-G1 para dar THC	5	10	-	-	-
CBME-G5 para dar CBD	-	-	5	10	-
CBME-G1 y G5 para dar THC & CBD	-	-	-	-	10 cada uno
α -Tocoferol	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Palmitato de Ascorbilo	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Etanol BP para producir	100	100	100	100	100

15 El extracto medicinal basado en cannabis (CBME) es un extracto de cannabis que se puede preparar mediante, por ejemplo, percolación con dióxido de carbono líquido, con la eliminación de lastre al refrigerar una solución etanólica concentrada a una temperatura de -20°C y eliminar los constituyentes de planta inerte precipitados mediante filtración o centrifugación.

20 El producto formado al mezclar estos ingredientes se suministra en cantidades de 6 ml en frascos de vidrio y se cierran con una pulverización por acción de bomba. En uso, la dosis se descarga a través de un botón de ruptura o diseño convencional. Los dispositivos patentados que son adecuados para este propósito son Type VP7 producido por Valois, pero los diseños similares están disponibles de otros fabricantes. El frasco puede estar encerrado en un segundo empaque para permitir que la pulverización sea dirigida a un área particular de la mucosa bucal. Alternativamente, un botón patentado con una extensión puede ser utilizado para dirigir la pulverización hacia un área preferida de la mucosa bucal.

25 Cada 1 ml de producto contiene 50-100 mg de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y/o cannabidiol (CBD). Cada accionamiento de la bomba suministra una pulverización que se puede dirigir hacia la mucosa bucal. En las anteriores formulaciones se utiliza CBME de fuerza de cannabinoide conocida. El CBME-G1 es un extracto de una cepa cannabis que produce THC, y el CBME-G5 es de una variedad que produce CDB. Será claro para el experto en la técnica que los

cannabinoides purificados, y extractos que contienen los cannabinoides, se pueden formular como se describió anteriormente mediante ajuste cualitativo.

Aunque las soluciones de CBME en etanol sólo se pueden utilizar como un pulverizador, la cantidad de cannabinoide se puede suministrar se limita por la naturaleza agresiva del etanol puro en altas concentraciones como disolvente. Esto limita la cantidad que se puede aplicar a la mucosa sin producir incomodidad al paciente. Cuando un grupo de pacientes recibe THC o CBD en una solución del tipo descrito anteriormente, dirigir la pulverización ya sea sublingualmente o contra la mucosa bucal, los pacientes reportan uniformemente una sensación de picor con la aplicación sublingual, pero leve incomodidad o ninguna incomodidad cuando la misma solución se pulveriza en la mucosa bucal. La pulverización de pequeñas cantidades de este tipo de formulación en la mucosa bucal no estimula apreciablemente el reflejo de tragar. Esto proporciona mayor tiempo de permanencia para la formulación que va a estar en contacto con la superficie bucal.

Las formulaciones se administran a un grupo de 13 sujetos humanos de tal manera que reciben 4 mg THC, 4 mg de CBD o placebo (solo vehículo) a través de un comprimido sublingual, el pulverizador de acción por bomba sublingual o ruta bucal.

La absorción [área bajo la curva de absorción (AUC)] de cannabinoides y metabolitos primarios se determina en muestras de sangre tomadas después de dosificación. La siguiente Tabla 8 proporciona estos como valores promedio normalizados.

Tabla 8			
Analito en Plasma	Ruta de Administración		
	AUC PAS sublingual	Comprimido AUC sublingual	AUC Orofaringeo
THC	2158.1	1648.4	1575
11-OH THC	3097.6	3560.5	2601.1
CBD	912	886.1	858

Estos resultados muestran que las cantidades totales de cannabinoides absorbidos mediante las rutas sublingual y bucal (orofaríngeas) son similares pero que existe una reducción sustancial (aproximadamente 25%) en la cantidad de 11-hidroxi (11-OH) metabolito detectado después de administración orofaríngea (bucal). Estos hallazgos no son consistentes con el metabolismo de tragar en forma reducida (y posterior metabolismo hepático reducido) de la formulación bucal.

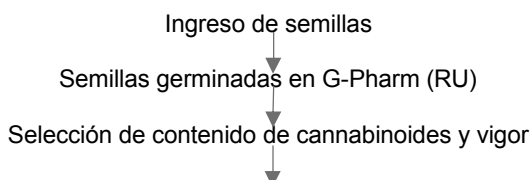
Se sabe que el metabolito 11-hidroxi de THC (11-OH-THC) es posiblemente más psicoactivo que el compuesto pariente. Por lo tanto, es deseable minimizar la cantidad de este metabolito durante administración, y esto es probable que se alcance al utilizar una formulación y método de aplicación que reduce la cantidad de dosis sublinguales que se tragan. El pulverizador de acción de bomba parece ofrecer unos medios simples para reducir la cantidad de material que se traga y metaboliza mediante la absorción a partir del tracto gastrointestinal por debajo del nivel orofaríngeo.

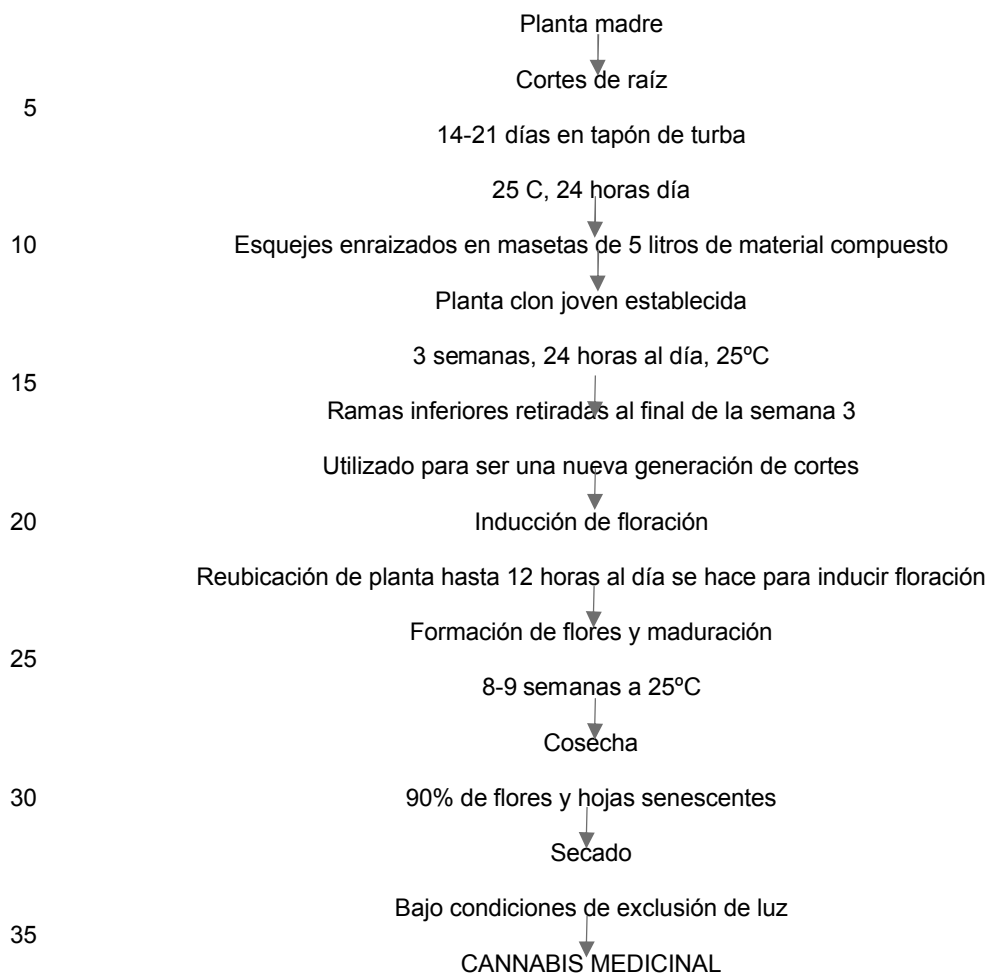
Ejemplo 4 - Crecimiento de Cannabis Medicinal

Se hacen crecer plantas como clones a partir de semillas germinadas, bajo un portaobjetos a temperatura de 25°C ± de 1.5°C durante 3 semanas a 24 horas de luz del día; esto conserva las plantas en estado vegetativo. La fluorescencia se induce mediante exposición a longitud de día de 12 horas para 8-9 semanas.

Ningún pesticida artificial, herbicida, insecticida o fumigante se utiliza. Las plantas se cultivan orgánicamente, con control biológico o pestes de insectos.

Estas etapas esenciales en la producción de semillas de acceso a Cannabis Medicinal se resumen como sigue:





Ejemplo 5 - Determinación de contenido de cannabinoides en plantas y extractos

40 Identidad por TLC

a) materiales y métodos

45 Dispositivo de Aplicación de Equipo capaz de suministrar un volumen controlado con precisión de solución es decir una pipeta de 1 µl de capilar o jeringa de micro litros.

Tanque de desarrollo de TLC con tapa

Soplador de aire caliente

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

Tanque de inmersión para reactivo de visualización.

Fase Móvil 80% de petróleo éter 60:80/20% dietiléter
 Reactivo de visualización 0.1% p/v acuoso Fast Blue B (100mg en 100ml de agua desionizada).
 Un método opcional es explorar en UV 254 y 365 nm.

55 b) preparación de muestra

i) Materia Prima Hierbal

60 Aproximadamente 200 mg de cannabis seco, finamente molido se pesa en un matraz volumétrico de 10 ml. Constituye un volumen utilizando disolvente de extracción metanol:cloroformo (9:1).

Extracto por ultrasonido durante 15 minutos. Se deja decantar el sobrenadante y se utiliza directamente para cromatografía.

ii) Extracto de Fármaco Herbal

5

Se pesa aproximadamente 50 mg de extracto en un matraz volumétrico de 25 ml. Constituye un volumen utilizando disolvente de metanol. Se agita vigorosamente para disolver y luego utilizar directamente para cromatografía.

c) Estándares

10

0.1 mg/ml delta-9-THC en metanol.

0.1 mg/ml CBD en metanol.

15

Las soluciones estándar se almacenan congelados a -20°C entre usos y se utilizan durante hasta 12 meses después de preparación inicial.

d) soluciones de prueba y métodos

20

Aplicar a puntos separados por un mínimo de 10 mm.

i) 5 µl de extracto herbal o 1 µl de solución de extracto herbal según sea adecuado,

ii) 10 µl de 0.1 mg/ml delta-9-THC en solución estándar de metanol,

25

iii) 10 µl de 0.1 mg/ml CBD en solución estándar de metanol.

Hacer eluir la placa TLC a través de una distancia 8 cm, luego retirar la placa. Permitir que el disolvente se evapore desde la placa y luego repetir la elución durante un segundo (doble desarrollo).

30

La placa se sumerge brevemente en reactivo Fast Blue B hasta que se empiezan a desarrollar las características de color re/naranja de los cannabinoides. La placa se retira y se deja secar bajo condiciones ambiente en la oscuridad.

Se hace un registro permanente del resultado ya sea mediante reproducción de la imagen mediante scanner digital (opción preferida) o al anotar posiciones de puntos y colores en un papel calcante.

35

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

a) Materiales y métodos

40

Equipo: HPLC HP 1100 con automuestreador y detector de matriz de diodos.
El equipo se configura y opera de acuerdo con procedimientos de funcionamiento estándar domésticos (SOPlab037)

Columna HPLC Discovery C8 5 µm, 15 x 0.46 cm más Kingsorb ODS2 precolumna 5 µm 3 x 0.46 cm.

Fase Móvil Acetonitrilo:metanol: Ácido acético acuoso al 0.25% (16:7:6 por volumen)

Temperatura de Funcionamiento de Columna 25°C

Velocidad de Flujo 1.0 ml/min.

Volumen de Inyección 10 µl

Tiempo de Serie 25 mins

Detección Cannabinoides ácidos y neutros 220 nm (ancho de banda 16 nm)
Longitud de onda de referencia 400 nm/ancho de banda 16 nm
Ranura 4nm
Se monitorea rutinariamente ácidos cannabinoides en 310 nm (ancho de banda 16 nm) solo para propósitos de confirmación cualitativa e identificación.

Captura de Datos Software HP Chemstation versión A7.01

b) Preparación de muestra

Se disuelve aproximadamente 40 mg de extracto medicinal basado en Cannabis en 25 ml de metanol y esta solución se diluye de 1 a 10 en metanol. Esta dilución se utiliza para cromatografía.

- 5 0.5 ml de solución de relleno, contenida dentro de la unidad de pulverización sublingual de acción de bombea, se muestrea mediante pipeta de vidrio. La solución se diluye en un matraz de 25 ml y se hizo hasta la marca con metanol. 200 µL de esta solución se diluye con 800 µl de metanol.

- 10 Se preparan muestras herbales o de resina al tomar una muestra de 100 mg y tratarla con 5 o 10 ml de metanol/cloroformo (9/1 p/v). La dispersión se somete a sonicación en un tubo sellado durante 10 minutos, se le permite enfriar en una alícuota y se centrifuga y diluye en forma adecuada con metanol antes de cromatografía.

c) Estándares

- 15 Para este método se utiliza estandarización externa. La dilución de los estándares de inventarios de THC, CBD y CBN en metanol o etanol se hacen para dar estándares de trabajo finales de aproximadamente exactamente 0.1 mg/ml. Los estándares de trabajo se almacenan a -20°C y se utilizan durante hasta 12 meses después de preparación inicial.

- 20 La inyección de cada estándar se hace por triplicado antes de inyección de cualquier solución de prueba. En intervalos adecuados durante el procesamiento de las soluciones de prueba se hacen inyecciones repetidas de estándares. En ausencia de estándares CBDA y THCA confiables, estos compuestos se analizan utilizando respectivamente los factores de respuesta estándar CBD y THC.

- 25 El orden de elución se ha determinado como CDB, CBDA, CBN, THC y THCA. Se detectan otros cannabinoides utilizando este método y se pueden identificar y determinar según sea necesario.

d) Soluciones de prueba.

- 30 Se hacen soluciones de prueba diluidas en metanol y deben contener analitos en el rango de funcionamiento lineal de 0.02-0.2 mg/ml.

e) Criterio de aceptación de cromatografía:

- 35 Se aplica el siguiente criterio de aceptación a los resultados de cada secuencia ya que se ha encontrado que resultan en resolución adecuada de todos los analitos (incluyendo los dos analitos CBD y CBDA de elución más cercanos)

i) ventanas de tiempo de retención para cada analito:

- 40 CDB: 5.4 - 5.9 minutos

CBN: 7.9 - 8.7 minutos

THC: 9.6 - 10.6 minutos

- 45 ii) forma de pico (factor de simetría de acuerdo con el método BP)

CDB: < 1.30

CBN: < 1.25

- 50 THC: < 1.35

- 55 iii) se ha desarrollado una serie de modificaciones al método estándar para tratar con aquellas muestras que contienen picos de impureza de elución tardíos por ejemplo el método CBD2A extiende el tiempo de serie a 50 minutos. Todas las soluciones se deben clarificar mediante centrifugación antes de ser transferidos en frascos automuestreadores sellados con teflón con tapa y sello de septo.

- 60 iv) la precolumna es crítica para la calidad de la cromatografía y se debe cambiar cuando la retropresión aumenta por encima de 71 bar o el criterio de aceptación con respecto al tiempo de retención y resolución, cae por fuera de sus límites especificados.

f) procesamiento de datos

- 65 Los cannabinoides se pueden subdividir en ácidos y neutros, la identificación cualitativa se puede realizar utilizando el modo de longitud de onda dual DAD. Los cannabinoides ácidos se absorben fuertemente en la región de 220 nm-310 nm. Los cannabinoides neutros sólo se absorben fuertemente en la región de 220 nm.

En forma rutinaria, sólo los datos registrados en 220 nm se utilizan para análisis cuantitativo.

El DAD también se puede configurar para tomar exploraciones espectrales UV de cada pico, que luego se pueden almacenar en una librería espectral y utilizar para propósitos de identificación.

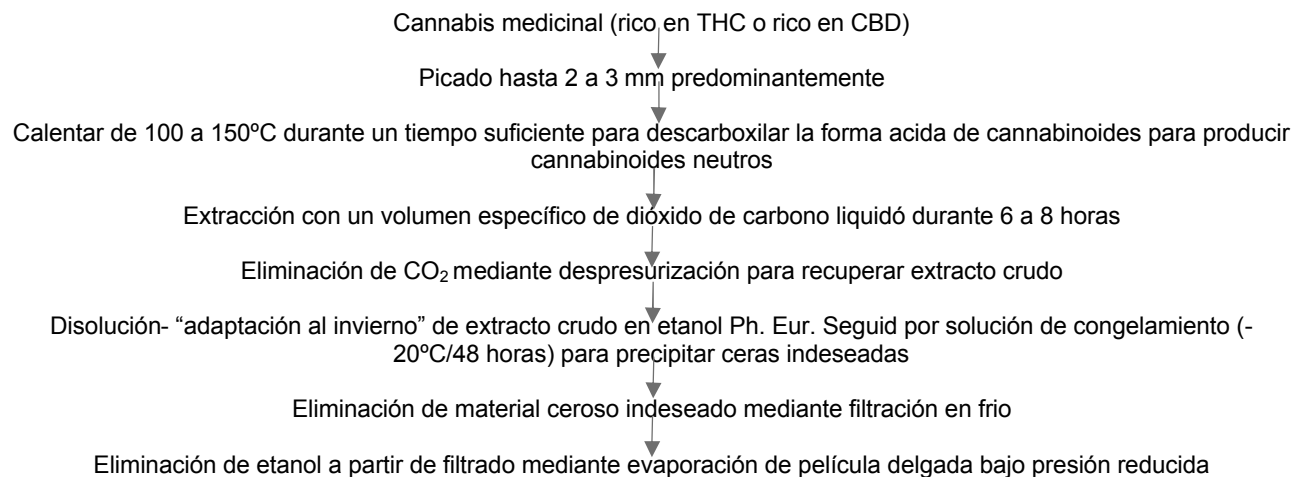
El procesamiento de datos para cuantificación utiliza software de procesamiento de lotes en el Hewlett Packard Chemstation.

a) Cromatogramas de muestra

Los cromatogramas de muestras HPLC para extractos de fármacos herbales THC y CBD se proporcionan en las figuras acompañantes.

Ejemplo 6- Preparación de extracto de fármacos herbales

Adelante se proporciona un diagrama de flujo que muestra el proceso de fabricación del a partir de quimiotipos ricos en THC y ricos en CBD:



El extracto resultante se denomina como extracto de medicina basada en Cannabis y también se clasifica como una sustancia de Fármaco Botánica, de acuerdo con la Guía de Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos para la Industria de Productos de Fármacos Botánicos.

Ejemplo 7

Cannabis rico en THC se cultiva en invernadero a una temperatura promedio de 21 + 2EC, 50-60% RH. La hierba se cosecha y seca a temperatura ambiente en un HR de 40-45% en la oscuridad. Cuando se seca, la hoja y la flor se pelan desde el tallo y esta biomasa seca se denomina como "cannabis medicinal".

El cannabis medicinal se reduce a un polvo áspero (partículas que pasan a través de una malla de 3 mm) y se empacan en la cámara de un Extractor de Fluidos Supercríticos. La densidad del empaque de 0.3 y el dióxido de carbono líquido a una presión de 600 bar se pasa a través de la masa a una temperatura de 35°C. Se lleva a cabo extracción supercrítica durante 4 horas y el extracto se recupera por descompresión gradual en un recipiente de recolección. El extracto resinoso aceitoso verde marrón resultante se purifica adicionalmente. Cuando se disuelve en BP etanol (2 partes) y somete a una temperatura de -20EC durante 24 horas se arroja un depósito (que consiste de grasa soluble, material ceroso) de la solución y se eliminan mediante filtración. El disolvente se retira a baja presión en un evaporador giratorio. El extracto resultante es un extracto suave que contiene aproximadamente THC al 60% y aproximadamente 6% de otros cannabinoides, de los cuales 1-2% es cannabidiol y el resto son cannabinoides menores que incluyen cannabinol. El rendimiento cuantitativo fue de 9% p/p con base en el peso del cannabis medicinal.

Un quimiotipo rico en CBD se trató en forma similar y produjo un extracto que contiene aproximadamente 60% CBD con hasta 4% de tetrahidrocannabinol, dentro de un total de otros cannabinoides de 6%. Se hicieron extractos utilizando quimiotipos THCV y CBDV utilizando el método general descrito anteriormente.

Un experto en la técnica apreciará que se pueden utilizar otras combinaciones de presión y temperatura (por ejemplo, en el rango de +10EC a 35EC y 60-600 bar) para preparar extractos bajo condiciones subcríticas y supercríticas.

Ejemplo 8 - Efectos de la luz sobre la estabilidad de las soluciones alcohólicas de THC, CBD, o THCV.

El siguiente ejemplo incluye datos que respaldan el empaque de las formas de dosificación líquida en frascos ámbar, para proporcionar alguna protección de los efectos de degradación de la luz sobre los cannabinoides.

- 5 También se da creencia adicional a la selección de la temperatura de almacenamiento más baja posible para las soluciones que contienen ingredientes activos cannabinoides.

Antecedente y Visión general:

- 10 Se sabe que la luz es conocida es un iniciador de las reacciones de degradación en muchas sustancias, incluyendo los cannabinoides. Este conocimiento se ha utilizado en la selección del empaque para las formulaciones líquidas, el cristal ámbar, se utiliza ampliamente en presentaciones farmacéuticas como una barrera exclusiva contra la luz.

- 15 Se establecen experimentos para seguir los efectos de la luz blanca sobre la estabilidad de las soluciones metanólicas de THC, CBD, o THCV. Luego del conocimiento preliminar de que luz de diferentes longitudes de onda puede tener efectos diferentes sobre la estabilidad los compuestos (viz tretinoína es estable solo en luz roja u oscuridad), las muestras e envuelven en películas de acetato de color o en láminas exclusivas para la luz. Un experimento concurrente utiliza CBME tratado con carbón para estudiar los efectos de la eliminación de los pigmentos de plantas sobre los procesos de degradación.

- 20 Materiales y métodos:

- 25 Cannabinoides: se prepararon soluciones de CBME de 1 mg/ml en metanol AR. Soluciones metanólicas de CBME (100 mg/ml) se pasaron a través de columnas de carbón (Biotage Flash 12AC de 7,5 cm, cartuchos b/no 273012S) y se diluyeron posteriormente en 1mg/ml. Soluciones se almacenaron en frascos de vidrio de soda, que se taparon herméticamente y se sobresellaron con películas estirables o tubos que se envolvieron en películas de acetato de color conocidos:

- 30 Rojo, amarillo, verde y cian

- Las soluciones también se cargaron en frascos de vidrio ámbar U-save; éstos se sellaron con un septum y se sobresellaron. Un tubo de cada serie de muestras se envolvió herméticamente en lámina de aluminio con el fin de excluir completamente de la luz. Esto sirve como control "oscuro" para monitorizar la contribución de la temperatura ambiente al comportamiento de degradación. Todos los tubos anteriores se colocaron en una caja equipada con tubos fluorescentes Osram blancos de 2 x 40 watt. Las paredes de la caja se recubrieron con lamina reflectiva y se superviso temperatura interna en intervalos frecuentes.

- 35 Un tubo adicional de cada serie se almacenó a -20°C para actuar como un pseudo a la muestra de referencia; Adicionalmente, se expuso un tubo directamente a la luz sin protección. Las muestras se retiraron para análisis cromatográfico en intervalos de hasta 112 días después del inicio del estudio. El estudio se designó con AS01201/AX282.

- 40 Las muestras de las soluciones de prueba se extrajeron y diluyeron según sea apropiado para análisis HPLC y TLC. El HPLC se lleva a cabo de acuerdo con TM GE.004.V1 (SOPam058). Se realizó TLC sobre capas en gel de sílice (MN SilG/UV) de acuerdo con TM GE.002.V1 (SOPam056).

Se utilizaron dos sistemas TLC adicionales con el fin de separar los productos de la degradación:

- 45 a) SilG/UV, fase estacionaria, hexano/acetona 8/2 fase móvil v /v
b) fase estacionaria RPC18, acetonitrilo/metanol/0.25% de ácido acético acuosa 16/7/6 por volumen

visualización de cannabinoides fue por sal Fast Blue B.

- 55 Resultados y discusión:

Análisis cuantitativo por HPLC:

- 60 Los resultados del análisis HPLC de las muestras extraídas de las soluciones expuestas a la luz almacenadas, se gráfica y se presentan como figuras 6, 6a (THC antes y después de tratamiento con carbón) y 7, 7a (CBD antes y después de tratamiento con carbón).

- 65 Se puede ver de las figuras 6 y 6a que existen mejoras significativas a la estabilidad del THC en todas las soluciones, excepto aquellas almacenadas en la oscuridad (a temperatura ambiente) y a -20° (y por lo tanto, que no están bajo tensión fotoquímica). Incluso el almacenamiento en vidrio ámbar muestra una mejora cuando se compara el extracto no

tratado con extracto tratado con carbón. Esto, sin embargo, puede reflejar una mejora de la estabilidad térmica del extracto tratado con carbón.

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

15 Análisis cualitativo de cromatografía de capa delgada:

La evaluación de las soluciones degradadas por luz que utilizan cromatografía de capa delgada, utilizo el sistema de fase normal existente (es decir fase estacionaria de sílice y hexano/dietil éter como fase móvil) y dos sistemas adicionales, capaces de resolver más productos polares o poliméricos formados durante los procesos de degradación.

20 De esta manera, la cromatografía que utiliza el sistema hexano/dietil éter, mostro que para el THC por el día 112, hubo una reducción en la intensidad del THC y los puntos CBD secundarios con todas las luces filtradas de color (datos no mostrados). Al mismo tiempo, hubo un aumento en la intensidad de la ejecución del material de teñido Fast Blue B, en o cerca a, el origen. La solución protegida por lámina no presento ninguno de estos efectos.

25 Conclusiones y recomendaciones:

Se sabe que los cannabinoides se degradan mediante una serie de retos naturales, como luz, calor, oxígeno, enzimas etcétera. Más probablemente en un extracto de material de planta herbal, que no se ha sometido a procedimientos excesivos de limpieza, que algunos de estos productos pueden ser capaces de continuar. Paradójicamente, también es probable que la eliminación de cannabinoides de la presencia de cualquier agente protector dentro del tejido de la planta, pueda hacer más probable que el extracto sufra de rutas de degradación particulares.

35 El empaque en frascos de vidrio ámbar, que conducen la fabricación de formulación en luz filtrada ámbar, y el almacenamiento de extractos de plantas y formulaciones farmacéuticas a temperaturas tan bajas como sea posible compatible con los requisitos de fabricación y distribución y elimina la conformidad del paciente, o por lo menos reduce, el efecto de luz sobre la degradación de los cannabinoides. Estas acciones mejoran dramáticamente la estabilidad de almacenamiento tanto de extractos de plantas como de productos terminados.

40 Es interesante observar que el CBD parece ser marcadamente menos estable que el THC, cuando se somete a tensión fotoquímica. Esto es opuesto al hallazgo de la estabilidad termo-oxidativa relativa, en la que el THC es menos estable. Esto parece indicar que, aunque los productos de degradación polimérica puedan ser el resultado común de ambas degradaciones fotoquímicas y termo-oxidativas, los detalles exactos del mecanismo no son idénticos para los dos procesos.

45 Entre las conclusiones que se pueden extraer están las siguientes:

1] La elección del vidrio ámbar para el empaque de las soluciones de dosis proporciona estabilidad mejorada, pero se pueden hacer mejoras menores mediante mediciones de exclusión de luz adicional.

50 2] El proceso de secado y posterior extracción y formulación de extractos de cannabis de hecho debe ser llevada a cabo en baja intensidad, luz ámbar filtrada.

3] No se debe dar consideración a el blanqueo de extractos bajo una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno).

55 4] Limpieza de extractos de cannabis mediante filtración de carbón simple después de invernización, pueden producir mejoras sustanciales a la vida útil de producto.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de pulverización bucal farmacéutica líquida, que comprende: uno o más de cannabinoides, un disolvente, un codisolvente y un contenido de agua de menos del 4%; en el que la cantidad total de disolvente y codisolvente presente en la formulación es mayor del 55% p/p de la formulación, la formulación está ausente de un agente autoemulsificante y/o un propulsor fluorado y uno o más cannabinoides están presentes en la formulación en una cantidad mayor de 10 mg/ml, y en el que la formulación se empaca para suministro, mediante acción de una bomba a través de una bomba mecánica a una superficie de la mucosa bucal y en el que la formulación tiene una viscosidad tal que cuando se pulveriza a través de la bomba, la formulación tiene un tamaño de partícula aerodinámico promedio de entre 20 a 40 micras.
2. Una formulación farmacéutica líquida como se reivindica en la reivindicación 1, en el que el disolvente es etanol.
3. Una formulación farmacéutica líquida como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el codisolvente es propilenglicol.
4. Una formulación farmacéutica líquida como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el disolvente es etanol y el codisolvente es propilenglicol, y en el que sus proporciones relativas, en peso, están en el rango de 60/40 a 40/60.
5. Una formulación farmacéutica líquida como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que uno o más cannabinoides es por lo menos un extracto de por lo una planta de cannabis.
6. Una formulación farmacéutica líquida como se reivindica en la reivindicación 5, en donde el extracto de por lo menos una planta cannabis es una sustancia de fármaco botánica, que tiene un extracto de CO₂ de una o más plantas de cannabis, que han experimentado una etapa de purificación para eliminar una proporción substancial de ceras y otros materiales insolubles disolventes presentes en el extracto de CO₂.
7. Una formulación farmacéutica líquida como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento cannabinoide comprende uno o más de: tetrahidrocannabinol, que incluye delta-9-tetrahidrocannabinol, análogo delta-9-tetrahidrocannabinol propilo, cannabidiol, análogo de cannabidiol propilo, cannabinol, cannabicromeno, análogo de cannabicromeno propilo, cannabigerol o cualquier mezcla de los mismos.
8. Una formulación farmacéutica líquida como se reivindicó en la reivindicación 7, en el que los cannabinoides incluyen tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD).
9. Una formulación farmacéutica líquida como se reivindica en la reivindicación 8, en el que el THC y el CBD están presentes en una relación (p/p) de entre 0.9:1.1 a 1.1:0.9.
10. Una formulación farmacéutica líquida como se reivindica en la reivindicación 8, que comprende en un volumen de 1 ml: THC 25-50 mg/ml con base en una cantidad de cannabinoides en una sustancia de fármaco botánica, CBD 25-50 mg/ml con base en la cantidad de cannabinoide en una sustancia de fármaco botánica, propilenglicol ml 0.5 ml/ml, 0.0005 ml/ml de aceite de menta, y etanol anhidro cs a 1 ml.
11. Una formulación farmacéutica líquida como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se empaca para suministro como un pulverizador de acción por bomba, y en el que, en uso, una dosis se descarga a través de un botón de ruptura.

FIG. 1a.

GWPD9901: concentraciones de cannabinoides promedio,
CBME rico en THC

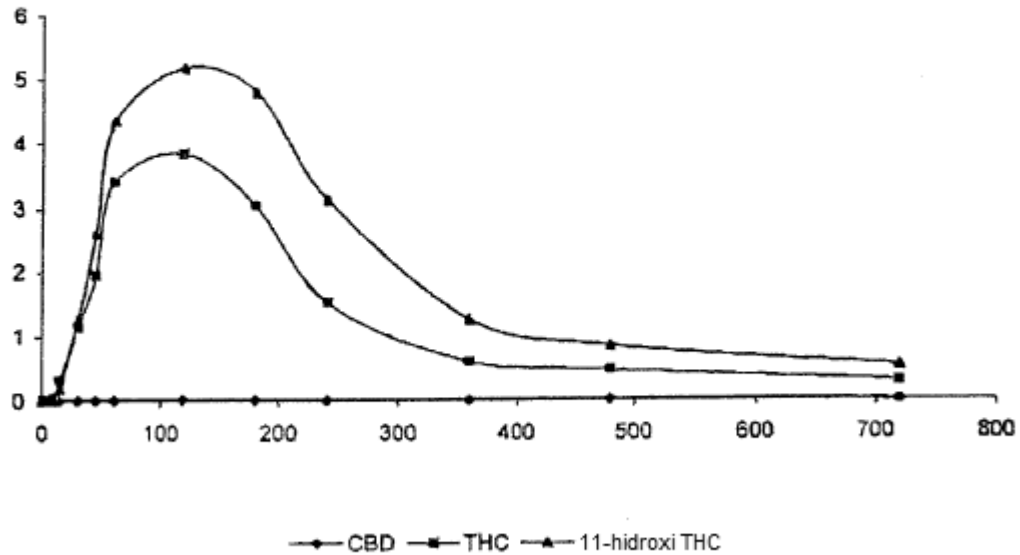


FIG. 1b.

GWPD9901: concentraciones de cannabinoides promedio,
CBME rico en CBD

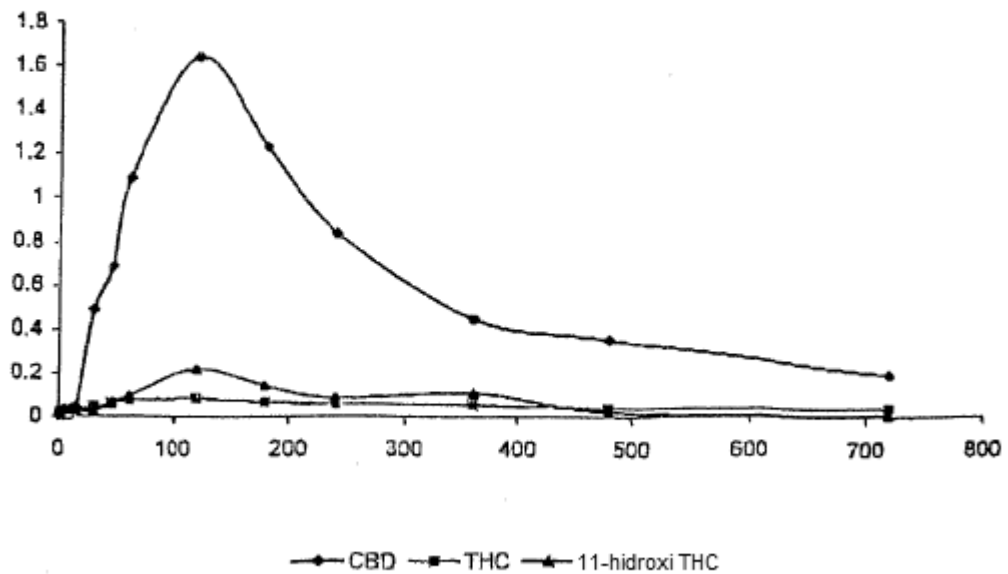
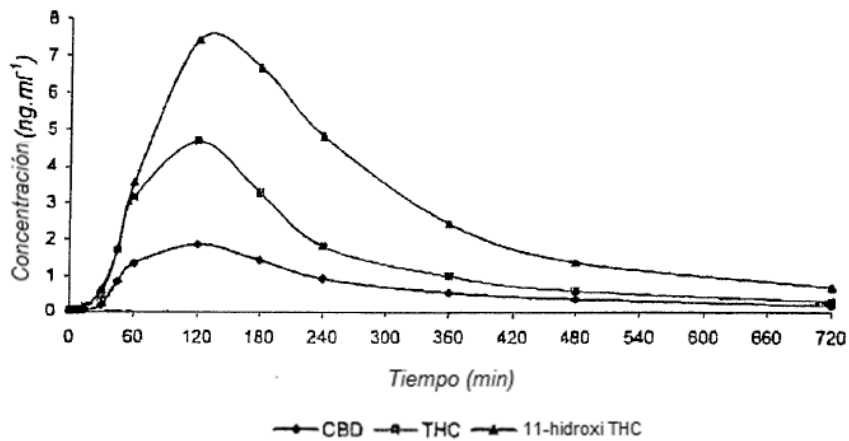


FIG. 2.

GWPD9901: concentraciones de cannabinoides promedio,
CBME THC:CBD, 1:1 pasa



GWPD9901: concentraciones de cannabinoides promedio,
placebo

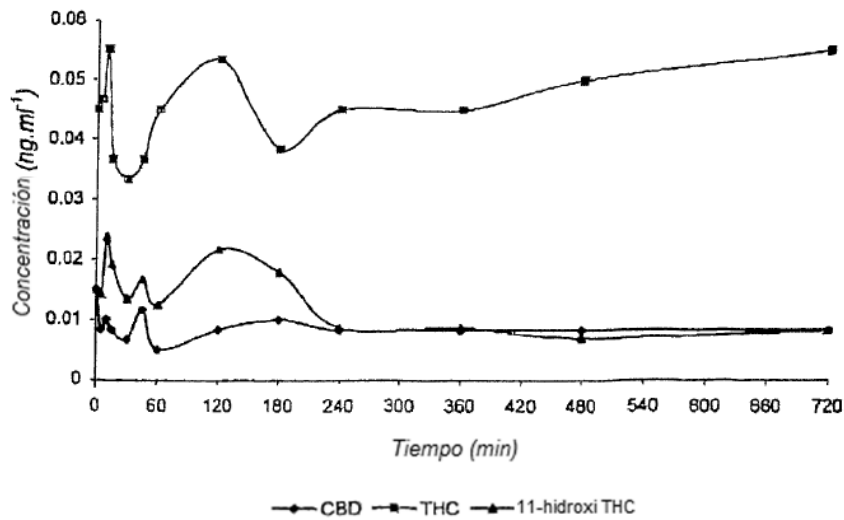


FIG. 3.

ÁREA DE SECCIÓN TRASVERSAL DE PLUMA DE AEROSOL VERSUS
% DE PROPILENGLICOL EN MEZCLAS PG/ETANOL

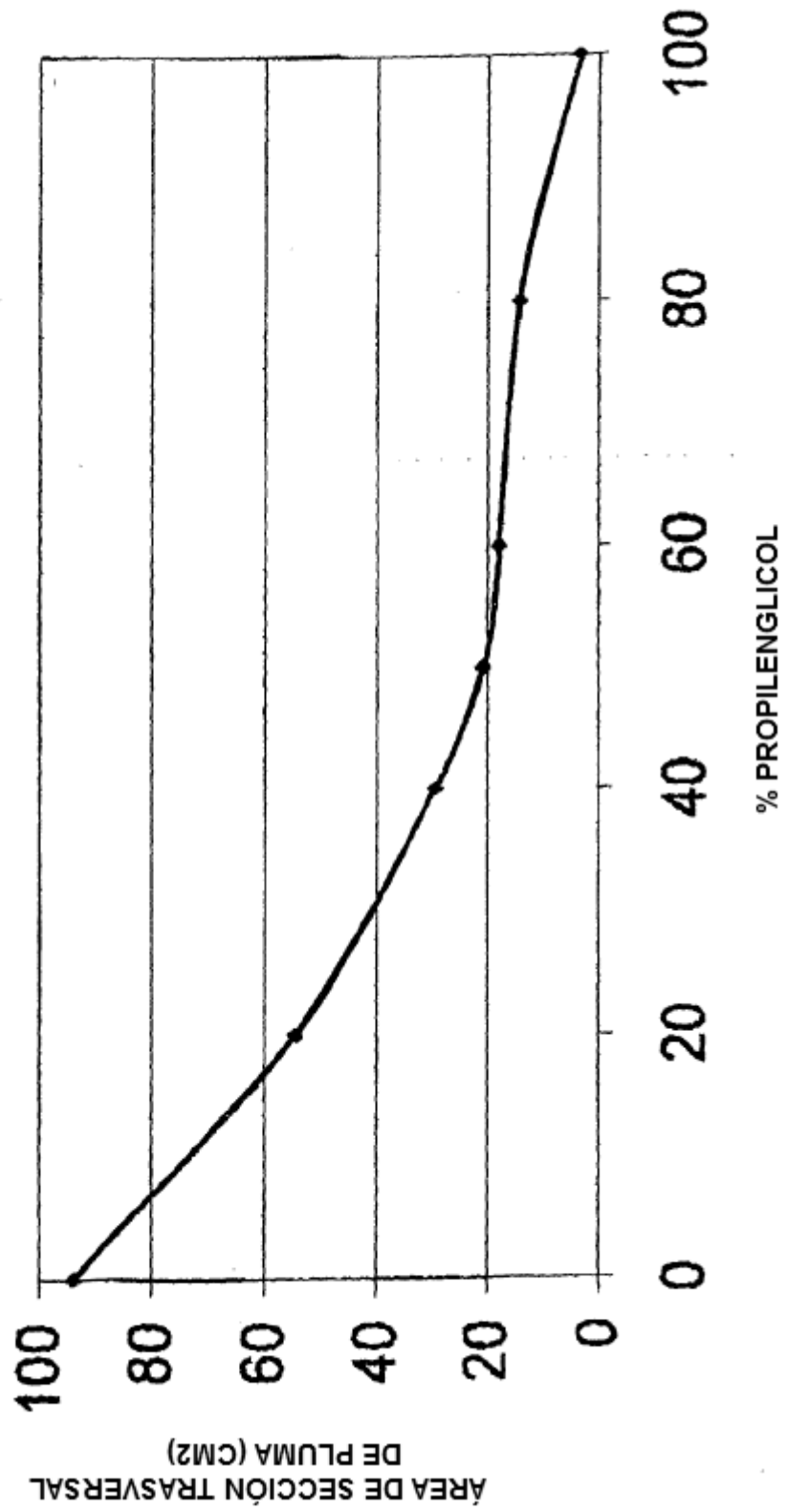


FIG. 4.

VISCOSIDAD COMO FUNCIÓN DE CONTENIDO DE PROPILENGLICOL
EN MEZCLAS DE PROPILENGLICOL/ETANOL

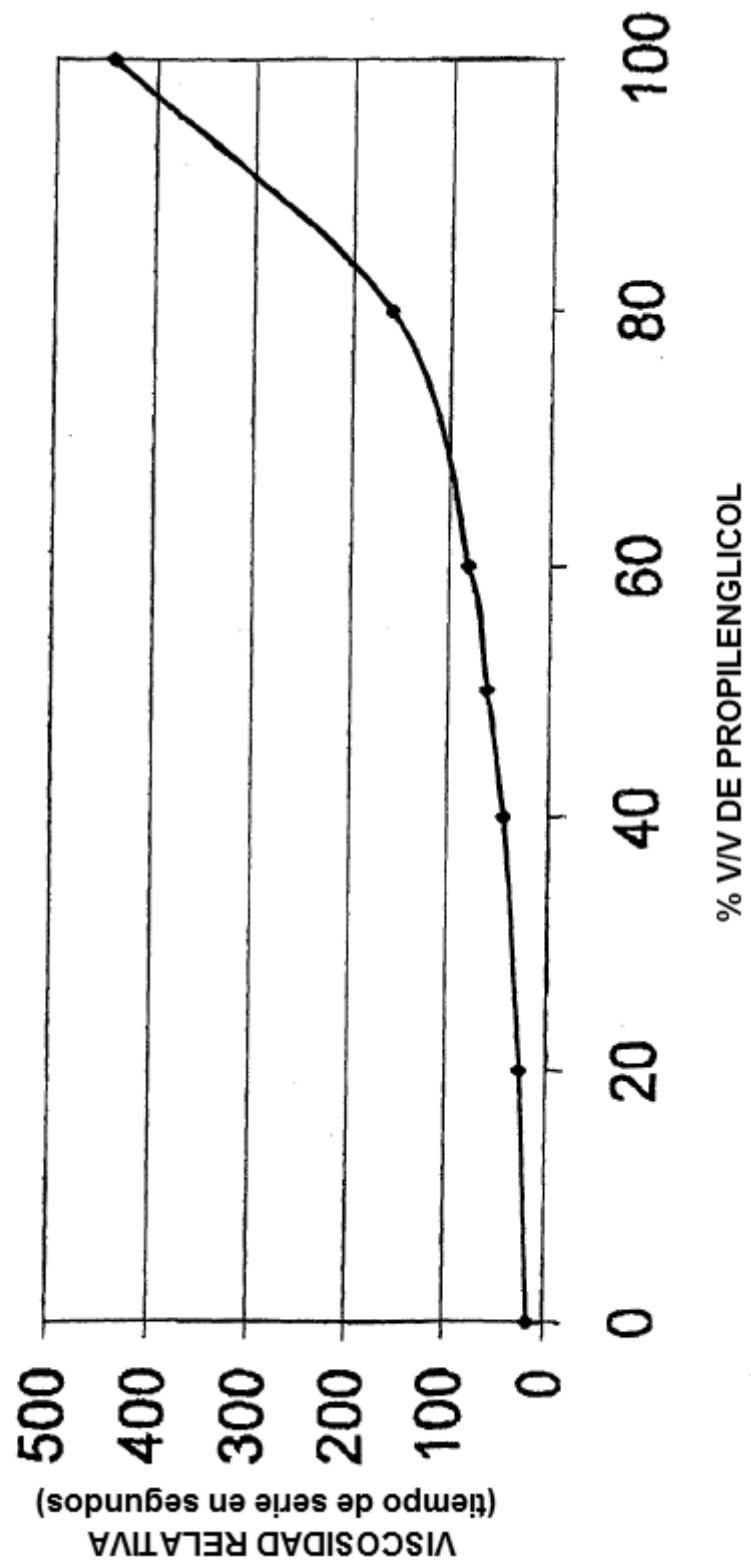


FIG. 5.

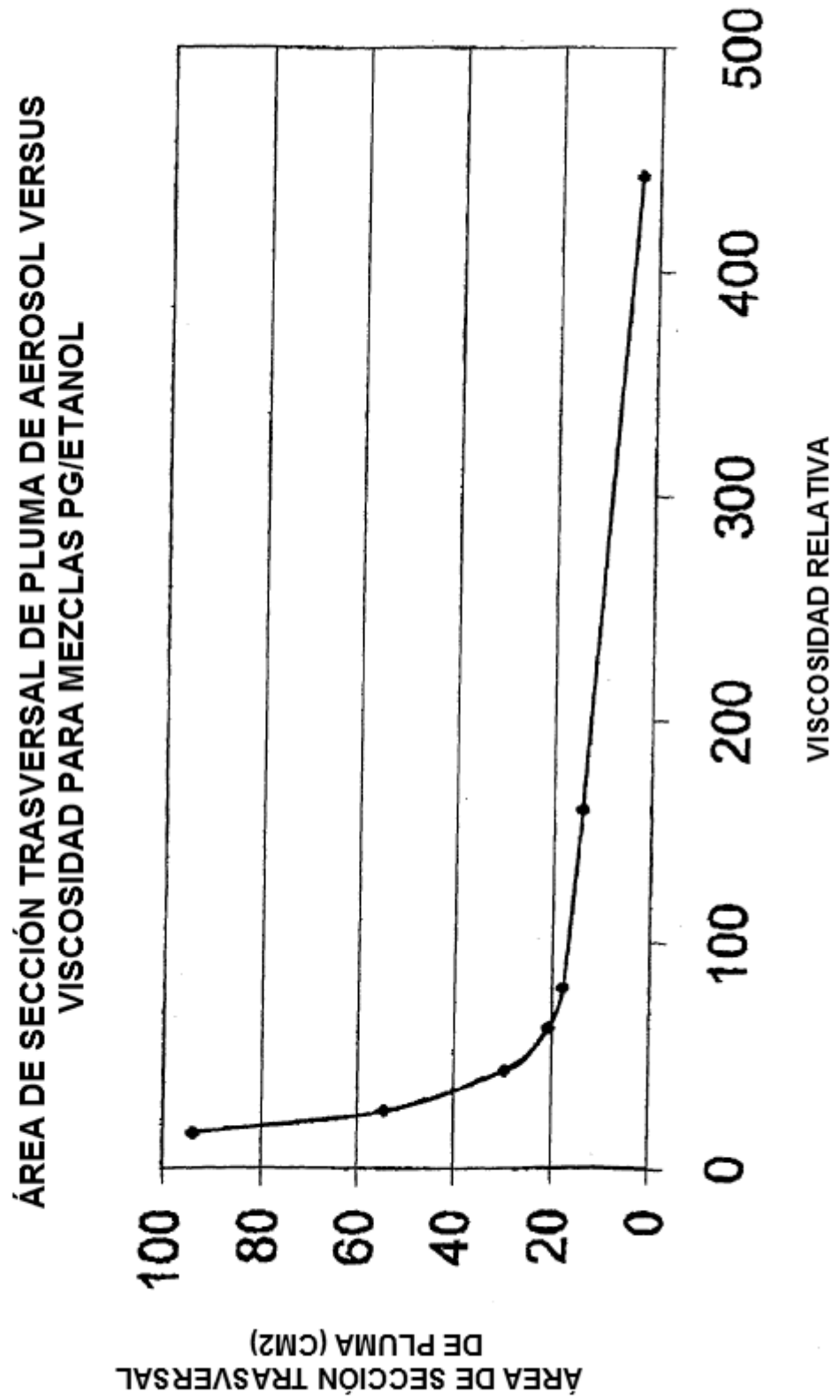


FIGURA 6: TCH SIN CARBÓN (solución 1mg/ml en MEOH). DEGRADACIÓN FOTOQUÍMICA.

AS01201/AX282

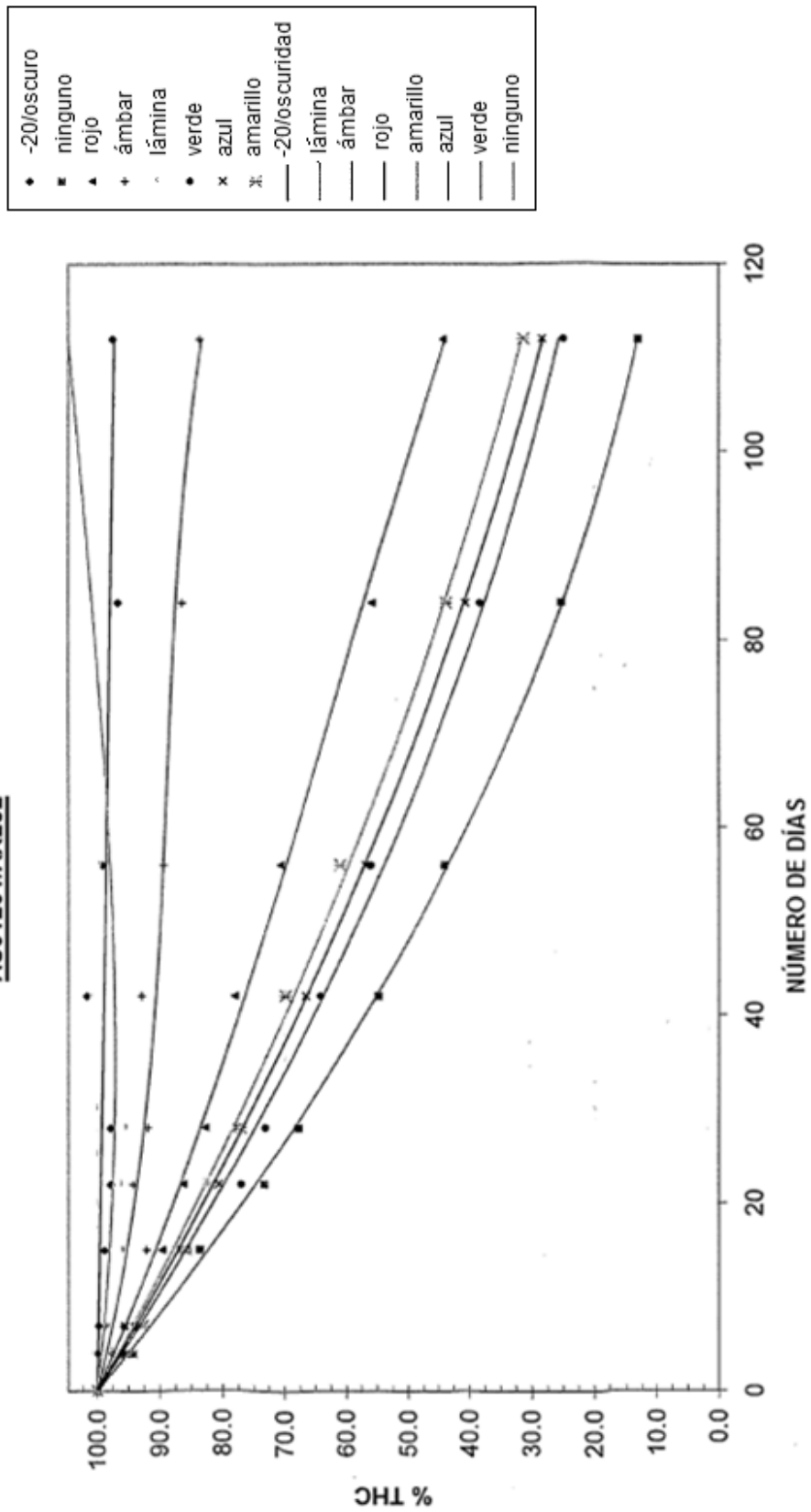


Figura 6a: THC EXCARBÓN (solución 1mg/ml en MeOH). Degradación fotoquímica.

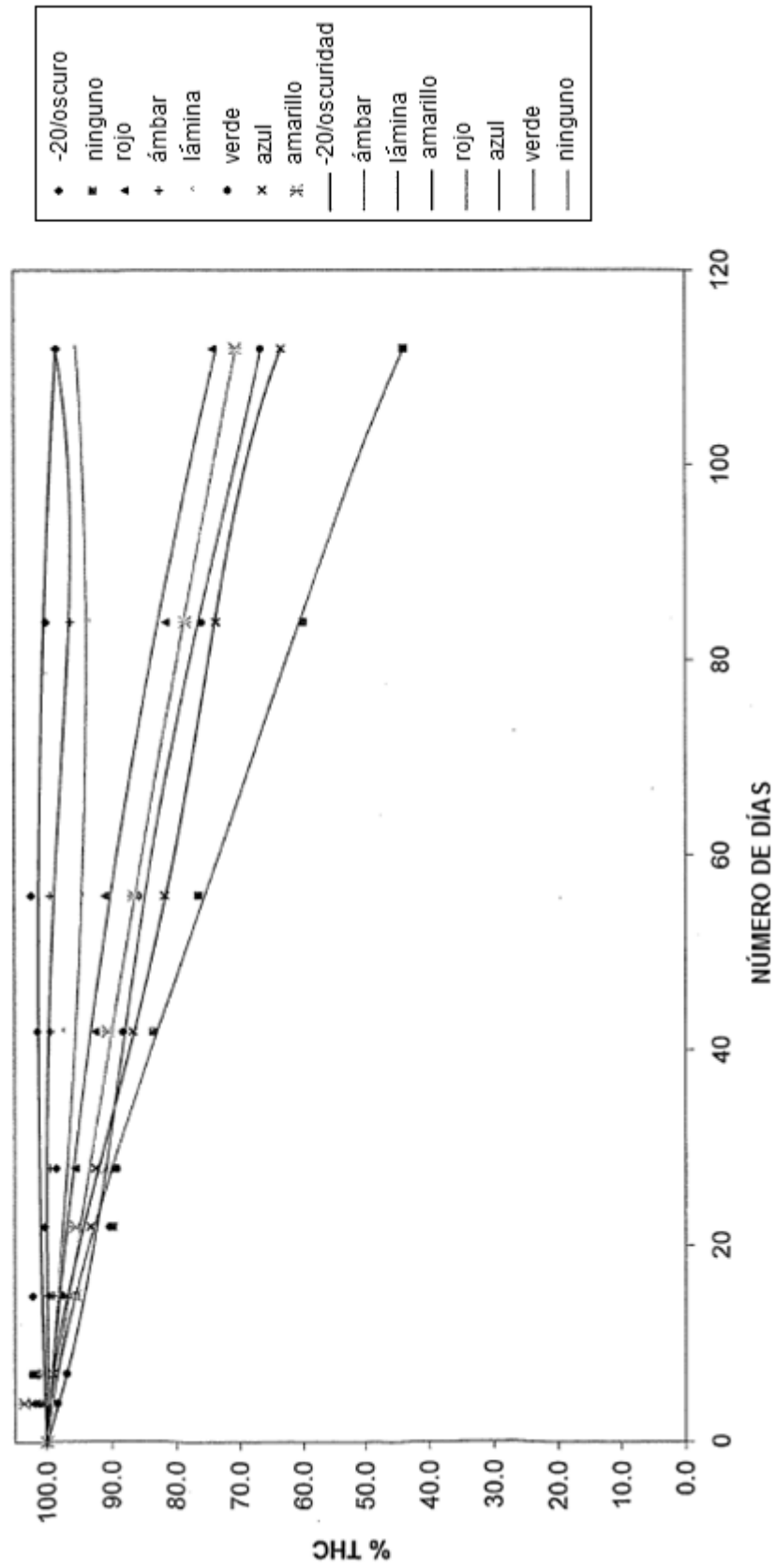


FIGURA 7 : CBD SIN CARBÓN (solución 1mg/ml en MeOH). DEGRADACIÓN FOTOQUÍMICA.

AS01201/AX282

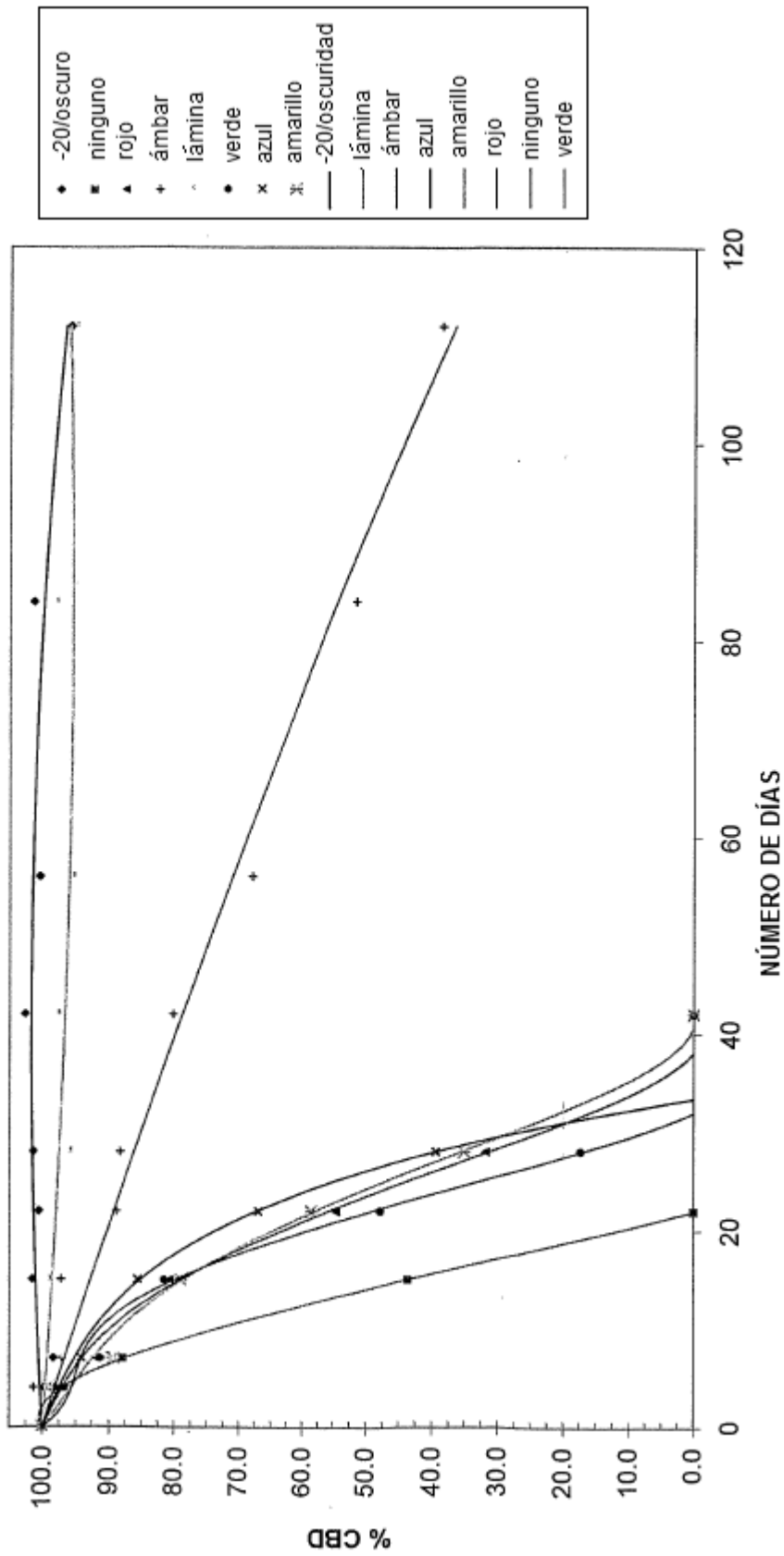


FIGURA 7a: CARBÓN CDB EX (solución 1mg/ml en MeOH). DEGRADACIÓN FOTOQUÍMICA.
AS01201/AX282

