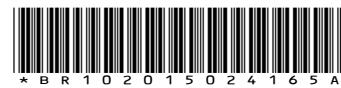




República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102015024165-8 A2



* B R 1 0 2 0 1 5 0 2 4 1 6 5 A

(22) Data do Depósito: 18/09/2015

(43) Data da Publicação: 28/03/2017

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL COMPREENDENDO CANABINÓIDE, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU USO

(51) Int. Cl.: A61K 31/352; A61K 31/164; A61K 31/4155; A61K 31/21; A61K 31/05; (...)

(73) Titular(es): PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

(72) Inventor(es): LUIZ DONADUZZI; CARMEN MARIA DONADUZZI; CHRISTIAN GREGORY BURGOS DE MENEZES; LIBERATO BRUM JUNIOR; VOLNEI JOSÉ TONDO FILHO; PATRICIA MOURA ROSA; HELDER DÁRIO COLMENERO DE OLIVEIRA

(74) Procurador(es): REMER VILLAÇA & NOGUEIRA ASSESSORIA E CONSULTORIA DE PROPRIEDADE INTELECTUAL

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL COMPREENDENDO CANABONÓIDE, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU USO A presente invenção descreve uma composição farmacêutica oral compreendendo um canabinóide, como por exemplo canabidiol, em um veículo líquido oleoso, bem como a um processo para seu preparo. A presente invenção é útil no tratamento de distúrbios neurológicos, em especial a epilepsia refratária.

Relatório Descritivo de Patente de Invenção

**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL COMPREENDENDO
CANABINÓIDE, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU
USO**

Campo da Invenção

[001]. A presente invenção descreve uma composição farmacêutica oral compreendendo um canabinóide, como por exemplo canabidiol, em um veículo líquido oleoso, bem como a um processo para seu preparo.

[002]. A presente invenção é útil no tratamento de distúrbios neurológicos, em especial a epilepsia refratária.

Antecedentes da Invenção

[003]. As plantas do gênero *Cannabis* (*Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* e *Cannabis indica*) possuem diversas substâncias de interesse da ciência e medicina, os chamados canabinóides, como por exemplo o Δ^9 -tetrahidrocannabinol (D9-THC), Δ^8 -tetrahidrocannabinol (D8-THC), tetrahidrocannabinol-ácido (THC-A), tetrahidrocabivarina (THCV), tetrahidrocabivarina ácido (THCV-A), canabidiol (CBD), canabidiol ácido (CBD-A), canabicromo (CBC), canabidivarina (CBDV), canabidivarina ácido (CBDV-A), canabigerol (CBG), canabigerol-ácido (CBG-A), canabigerovarina (CBGV), cannabinol (CBN), cannabinovarin (CBNV), entre outras. Pesquisas científicas foram capazes de identificar um total de 85 canabinóides isolados das plantas de *Cannabis*, e seu uso tem sido intensamente investigado para o tratamento de epilepsia, náuseas, vômitos, falta de apetite, dor e doenças inflamatórias, entre outras patologias.

[004]. A epilepsia é o distúrbio neurológico mais comum de todos, sendo caracterizado por ataques recorrentes, resultado de descargas elétricas excessivas dos neurônios. Ela afeta em torno de 50 milhões de pessoas no

mundo todo e aproximadamente 40% de todos os pacientes apresentam crises que não são totalmente controlados com medicamentos.

[005]. Os efeitos decorrentes dessa situação atingem não somente o sistema de saúde, mas também os pacientes e suas famílias, uma vez que essa é uma doença onde os indivíduos perdem sua independência, comprometendo sua sociabilização e seu desenvolvimento psicológico. Além disso, o desempenho cognitivo pode ser afetado pela epilepsia, bem como pela terapia atualmente utilizada.

[006]. Nesse contexto, o uso de outros canabinóides tem se mostrado uma alternativa promissora para os pacientes não só de epilepsia refratária, mas também dos demais distúrbios neurológicos.

[007]. A literatura científica contém inúmeros estudos sobre a eficácia do uso de canabinóides no tratamento da epilepsia. Diversos pedidos de patente, como por exemplo BR 11 2012 000076 4, WO 2012/093255, BR 11 2012 024480 9, WO 2009/087351 e WO 2007/148094 falam desse uso e reivindicam métodos de tratamento e medicamentos.

[008]. Porém, tais documentos falam desses medicamentos de forma muito genérica, sem detalhar os pormenores da técnica envolvida e das dificuldades que um técnico no assunto encontraria para desenvolver tal formulação. Além disso, todos os dados experimentais são realizados em ratos e camundongos, a partir de injeções intraperitoneais, abordagem inviável em humanos.

[009]. A presente invenção vai além destes ensinamentos genéricos, descrevendo e provando a viabilidade de uma formulação oral líquida composta ou constituída de canabinóides.

[010]. O documento WO 2009/020666 descreve uma composição oral líquida de canabinóides, onde o solvente é aquoso, e possui um perfil de absorção *in vivo* mais eficiente que as cápsulas gelatinosas comerciais.

[011]. O documento US 7025992 descreve uma formulação de canabinóides na forma de pó, que quando hidratada, tem sua absorção facilitada por meio de um emulsificante.

[012]. O documento WO 2015/068052 descreve lipossomas compreendendo canabinóides e terpenos.

[013]. A presente invenção diferencia-se das demais, por tratar-se de formulação solúvel em meio oleoso que favorece a biodisponibilidade do ativo, quando comparado a forma farmacêutica pó.

[014]. Além disso, é importante salientar que todos os documentos da técnica apontam as cápsulas gelatinosas por via oral como uma forma pouco eficiente para administração dos canabinóides, sendo utilizados solventes aquosos como alternativa. A presente invenção desafia esse dogma, e demonstra que é possível prover uma formulação oleosa com uma elevada biodisponibilidade. Desta forma, os ensinamentos da presente invenção devem ser considerados novos e inventivos.

Sumário da Invenção

[015]. Em um primeiro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição oral líquida para melhorar a biodisponibilidade, estabilidade e propriedades organolépticas do canabinóide.

[016]. É um objeto da presente invenção uma composição oral líquida compreendendo canabinóides. Em especial, tal composição compreende um solvente oleoso.

[017]. Em uma realização preferencial, o solvente oleoso compreende opcionalmente um co-solvente.

[018]. É um adicional objeto da presente invenção um processo de preparo de uma composição oral líquida compreendendo as etapas de:

a. Dissolução do canabinóide:

- i. no solvente oleoso; ou
- ii. no co-solvente, seguido de adição e homogeneização ao solvente oleoso;

b. adição dos excipientes e homogeneização.

[019]. É um adicional objeto da presente invenção o uso da composição oral líquida no tratamento de distúrbios neurológicos, como epilepsia refratária,

epilepsia, doença de Parkinson, esquizofrenia, distúrbios do sono, transtorno pós-traumático e alívio de dor crônica.

Descrição Detalhada da Invenção

[020]. Os exemplos mostrados aqui têm o intuito somente de exemplificar algumas das inúmeras formas de realizar a invenção, e, portanto, não devem ser encarados de forma a limitar os ensinamentos aqui vinculados.

[021]. Composição Oral Líquida Compreendendo Canabinóides

[022]. Para efeitos da presente invenção, entende-se como canabinóides as substâncias capazes de ativar os receptores canabinóides presentes nas células. Podem ser escolhidos dentre endocanabinóides, fitocanabinóides e canabinóides sintéticos.

[023]. Endocanabinóides são substâncias produzidas pelo homem capazes de ativar os receptores canabinóides. Exemplos não limitantes de endocanabinóides incluem anandamida (AEA), 2-araquidonoilglicerol (2-AG), 2-araquidonil gliceril éter, *N*-araquidonoil dopamina (NADA), virodhamina (OAE) e combinações dos mesmos.

[024]. Fitocanabinóides são canabinóides de origem natural que podem ser encontrados em plantas do gênero *Cannabis*. Os fitocanabinóides podem estar presentes na forma de extrato, compostos isolados ou reproduzidos sinteticamente. Exemplos não limitantes de fitocanabinóides incluem Δ^9 -tetrahidrocanabinol (D9-THC), Δ^8 -tetrahidrocanabinol (D8-THC), tetrahidrocanabinol-ácido (THC-A), tetrahidrocanabivarina (THCV), tetrahidrocanabivarín-ácido (THCV-A), canabidiol (CBD), canabidiol ácido (CBD-A), canabicromeno (CBC), canabidivarina (CBDV), canabidivarina ácido (CBDV-A), canabigerol (CBG), canabigerol-ácido (CBG-A), canabigerovarin (CBGV), cannabinol (CBN), cannabinovarin (CBNV), e combinações dos mesmos.

[025]. Canabinóides sintéticos são os compostos capazes de interagir com os receptores canabinóides e não são encontrados nem de forma endógena, nem

nas plantas. Exemplos não limitantes de canabinóides sintéticos incluem dronabinol, nabilona, rimonabant e combinações dos mesmos.

[026]. Também se considera como dentro do escopo da presente invenção os sais e ácidos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos mencionados acima.

[027]. Preferencialmente, entre os canabinóides citados, destaca-se o canabidiol, seu ácido farmaceuticamente aceitável ou combinações dos mesmos.

[028]. A concentração do canabinóide na composição varia de 5 a 500 mg/mL, mais preferencialmente de 20 a 250 mg/mL.

[029]. O solvente oleoso da presente invenção é um óleo selecionado do grupo que compreende óleo de semente de uva, óleo de gergelim, óleo de milho, óleo de soja, azeite de oliva, óleo de girassol, óleo de canola, óleo de noz, óleo de linhaça, óleo de abacate, óleo de menta, óleo de amendoim, óleo de castor hidrogenado, óleo de coco, óleo de açaí, óleo de andiroba, óleo de babaçu, óleo de buriti, óleo de castanha do Brasil, óleo de copaíba, óleo de maracujá, óleo de pracaxi, óleo de patauá, triglicerídeos, óleo de prímula, óleo de cártamo, óleo de amêndoas, óleo de borragem, óleo de semente de romã, óleo de espinheira marítima, óleo de alho, óleo de krill, óleo de fígado de bacalhau, óleo de palma, óleo de peixe, óleo de mamona hidrogenado, óleo de macadâmia, óleo de rosa mosqueta, óleo de algodão, e combinações dos mesmos.

[030]. Preferencialmente o óleo utilizado é o óleo de milho.

[031]. A composição compreende opcionalmente um co-solvente, para auxiliar a solubilização do canabinóide no solvente oleoso.

[032]. Exemplos não limitantes de co-solventes incluem propilenoglicol, glicerol, polietilenoglicol, etanol e combinações dos mesmos.

[033]. Os excipientes utilizados na composição da presente invenção são os excipientes comumente encontrados no estado da técnica e conhecidos pelo

técnico no assunto. Exemplos não limitantes incluem antioxidantes, adoçantes, aromatizantes, conservantes e combinações dos mesmos.

[034]. O antioxidante pode ser selecionado a partir de acetilcisteína, tocoferóis, α -tocoferol, d- α -tocoferol, DL- α -tocoferol, palmitato de ascorbila, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), lecitina, cisteína, cloridrato de cisteína, galato de propila, ácido ascórbico, ácido isoascórbico, tioglicerol, ácido cítrico, ácido tartárico, EDTA e seus sais, sulfato de hidroxiquinolina, ácido fosfórico, metabissulfito de sódio e citrato de sódio, *t*-butil-hidroquinona (TBHQ) e combinações dos mesmos.

[035]. Os agentes edulcorantes podem ser selecionados a partir de sucralose, sacarina, sacarina sódica, ciclamato de sódio, sorbitol, xilitol, sacarose, glicerol, neohesperidina, aspartame e combinações dos mesmos. A quantidade de agente edulcorante utilizado pode estar no intervalo de cerca de 0,05 a cerca de 3 % em peso da composição.

[036]. Os agentes aromatizantes podem ser selecionados a partir de aroma de hortelã pimenta, aroma de menta, aroma de limão, aroma de morango, aroma de maçã, aroma de pêra, aroma de pêssego, aroma de framboesa, aroma de ameixa, aroma de abacaxi e semelhantes. A quantidade de aromatizante utilizado varia de cerca de 0,05 a cerca de 5 % por peso da composição.

[037]. Os conservantes podem ser selecionados a partir de benzoato de sódio, sorbato de potássio, álcool benzílico, ésteres de parabenos (ácidos p-hidroxibenzoíco) tais como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno e semelhantes, e combinações dos mesmos. A quantidade de conservantes utilizados varia de cerca de 0,01 a cerca de 2 % em peso da composição.

[038]. As composições orais da presente invenção apresentam uma concentração de canabinóide inalterada durante o armazenamento por longo período de tempo, sem surgimento de degradações, dentre elas o Δ^9 -tetra-hidrocanabinol, principal composto psicoativo.

[039]. A presente invenção é ainda uma alternativa aceitável para os pacientes, por exemplo, crianças e idosos, que não conseguem ou têm dificuldades em engolir comprimidos ou devido ao seu estado clínico no início do tratamento impossibilitar a deglutição de formas farmacêuticas sólidas.

[040]. Processo de Preparo

[041]. O processo de preparo da composição da presente invenção compreende as etapas de:

- a. Dissolução do canabinóide:
 - i. no solvente oleoso; ou
 - ii. no co-solvente, seguido de adição e homogeneização ao solvente oleoso;
- b. adição dos excipientes e homogeneização.

[042]. A dissolução do canabinóide no solvente oleoso ocorre em temperaturas entre 20°C e 100°C, preferencialmente entre 30°C e 80°C e com agitação. Na hipótese de ser utilizado um co-solvente, primeiro dissolve-se o canabinóide no co-solvente, nas mesmas condições descritas acima, e em seguida adiciona-se tal solução ao solvente oleoso.

[043]. Os excipientes são adicionados após o resfriamento da solução, e mantidos sob agitação até completa solubilização.

[044]. Todo o processo de fabricação e envase do produto pode ser realizado sob ambiente de gases inertes, como nitrogênio, argônio, hélio ou outro semelhante.

[045]. Uso da Composição

[046]. A presente invenção é útil no tratamento de distúrbios neurológicos, como epilepsia refratária, epilepsia, doença de Parkinson, esquizofrenia, distúrbios do sono, transtorno pós-traumático, ansiedade e alívio de dor crônica.

[047]. A dose eficaz do canabinóide varia de 1 a 50 mg/kg/dia de peso corporal, preferencialmente de 2,5 a 25 mg/kg/dia, podendo ser em dose única ou dividida ao longo do dia.

Reivindicações

1. Composição oral líquida compreendendo canabinóides caracterizada por compreender canabinóides em um solvente oleoso.
2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo canabinóide ser escolhido do grupo que compreende endocanabinóides, fitocanabinóides, canabinóides sintéticos e combinações dos mesmos.
3. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelos endocanabinóides serem escolhidos do grupo que compreende anandamida (AEA), 2-araquidonoilglicerol (2-AG), 2-araquidonil gliceril éter, N-araquidonoil dopamina (NADA), virodhamina (OAE), seus sais ou ácidos farmaceuticamente aceitáveis, e combinações dos mesmos.
4. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelos fitocanabinóides serem escolhidos do grupo que compreende Δ^9 -tetrahidrocanabinol (D9-THC), Δ^8 -tetrahidrocanabinol (D8-THC), tetrahidrocanabinol-ácido (THC-A), tetrahidrocanabivarín-ácido (THCV-A), canabidiol ácido (CBD-A), canabidivarina ácido (CBDV-A), canabigerol-ácido (CBG-A), canabigerovarin (CBGV), cannabinovarin (CBNV), canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabicitol (CBL), canabivarín (CBV), tetrahidrocanabivarín (THCV), canabidivarín (CBDV), tetrahidrocanabinol (THC), canabidiol (CBD), cannabinol (CBN), seus sais ou ácidos farmaceuticamente aceitáveis, e combinações dos mesmos.
5. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelos canabinóides sintéticos serem escolhidos do grupo que compreende dronabinol, nabilona, rimonabant, seus sais ou ácidos farmaceuticamente aceitáveis, e combinações dos mesmos.
6. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo canabinóide ser canabidiol.
7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pela concentração do canabinóide ser de 5 a 500 mg/mL.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo solvente oleoso ser escolhido do grupo que compreende óleo de semente de uva, óleo de gergelim, óleo de milho, óleo de soja, azeite de oliva, óleo de girassol, óleo de canola, óleo de noz, óleo de linhaça, óleo de abacate, óleo de menta, óleo de amendoim, óleo de castor hidrogenado, óleo de coco, óleo de açaí, óleo de andiroba, óleo de babaçu, óleo de buriti, óleo de castanha do Brasil, óleo de copaíba, óleo de maracujá, óleo de pracaxi, óleo de patauá, triglicerídeos, óleo de primula, óleo de cártamo, óleo de amêndoas, óleo de borragem, óleo de semente de romã, óleo de espinheira marítima, óleo de alho, óleo de krill, óleo de fígado de bacalhau, óleo de palma, óleo de peixe, óleo de mamona hidrogenado, óleo de macadâmia, óleo de rosa mosqueta, óleo de algodão, e combinações dos mesmos.
9. Composição, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo solvente oleoso ser óleo de milho.
10. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender adicionalmente um co-solvente selecionado dentre propilenoglicol, glicerol, polietilenoglicol, etanol e combinações dos mesmos.
11. Processo de preparo de uma composição oral líquida caracterizado por compreender as etapas de:
 - a. Dissolução do canabinóide:
 - i. no solvente oleoso; ou
 - ii. no co-solvente, seguido de adição e homogeneização ao solvente oleoso;
 - b. Adição dos excipientes e homogeneização.
12. Processo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pela etapa de dissolução a) ocorrer sob agitação e/ou aquecimento.
13. Uso da composição oral líquida descrita nas reivindicações 1 a 10, caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para ser

usado no tratamento de epilepsia refratária, epilepsia, doença de Parkinson, esquizofrenia, distúrbios do sono, transtorno pós-traumático, ansiedade e alívio de dor crônica.

Resumo

**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL COMPREENDENDO
CANABINÓIDE, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU
USO**

A presente invenção descreve uma composição farmacêutica oral compreendendo um canabinóide, como por exemplo canabidiol, em um veículo líquido oleoso, bem como a um processo para seu preparo. A presente invenção é útil no tratamento de distúrbios neurológicos, em especial a epilepsia refratária.