



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

(21) PI 0715328-7 A2



(22) Data de Depósito: 06/08/2007
(43) Data da Publicação: 09/07/2013
(RPI 2218)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/08
A61K 9/10
A61K 9/14
A61K 9/48

(54) Título: FORMULAÇÃO, E, DISPOSITIVO DE DOSE UNITÁRIA OU DE DOSE MÚLTIPLA PARA A ADMINISTRAÇÃO SUBLINGUAL DE UMA DROGA

(30) Prioridade Unionista: 04/08/2006 US 60/835738

(73) Titular(es): Insys Therapeutics INC.

(72) Inventor(es): Linet Kattookaran, S. George Kottayil, Venkat R. Goskonda, Zhongyuan Zhu

(74) Procurador(es): Momsen , Leonardos & CIA

(86) Pedido Internacional: PCT US2007017620 de 06/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/019146de 14/02/2008

(57) Resumo: FORMULAÇÃO DE CANABINÓIDE, MÉTODO PARA CONTROLAR NÁUSEA E VÔMITOS, MÉTODO DE ESTÍMULO DO APETITTE EM UM PACIENTE, DOSE UNITÁRIA DE UMA FORMULAÇÃO DE CANABINÓIDE, DISPOSITIVOS DE DOSE UNITÁRIA OU DE DOSE DUPLA E DE DOSE MÚLTIPLA PARA A ADMINISTRAÇÃO SUBLINGUAL DE UMA DROGA, FORMULAÇÃO OFTÁLMICA ESTABILIZADA MÉTODOS PARA TRATAR UM PACIENTE HUMANO. Uma formulação aquosa de canabinóide estável em temperatura ambiente é divulgada. Em formas de realização preferidas, a formulação de canabinóide compreende dronabinol em uma mistura de solução de tampão e co-solventes orgânicos, tais como etanol, propileno glicol e polietileno glicol.

“FORMULAÇÃO DE CANABINÓIDE, MÉTODO PARA CONTROLAR NÁUSEA E VÔMITOS, MÉTODO DE ESTÍMULO DO APETITE EM UM PACIENTE, DOSE UNITÁRIA DE UMA FORMULAÇÃO DE CANABINÓIDE, DISPOSITIVOS DE DOSE UNITÁRIA OU DE DOSE DUPLA E DE DOSE MÚLTIPLA PARA A ADMINISTRAÇÃO SUBLINGUAL DE UMA DROGA, FORMULAÇÃO OFTÁLMICA ESTABILIZADA, MÉTODOS PARA TRATAR UM PACIENTE HUMANO”

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção diz respeito a formulações de canabinóides contendo água que são estáveis em temperatura ambiente para períodos estendidos de tempo, por exemplo, por dois anos ou mais. A presente invenção ainda é relacionada com formulações canabinóides aquosas que são adequadas para liberação intrapulmonar, liberação oral, liberação sublingual, liberação transdérmica, liberação intravenosa e liberação oftálmica. A invenção em utilidade nos campos de formulação farmacêutica, farmacologia e medicina.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Delta-9-Tetraidrocanabinol (também conhecido como THC, dronabinol e D9THC) é um composto de ocorrência natural e é o ingrediente ativo primário na substância controlada, maconha. A maconha refere-se às flores e folhas secas de Cannabis Sativa, a planta do cânhamo. Estas partes da planta contém diversos compostos denominados canabinóides (incluindo dronabinol), que pode ajudar pacientes com certas condições de doença. O dronabinol foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o controle de náusea e vômitos associados com quimioterapia e, mais recentemente, para o estímulo do apetite de pacientes com AIDS que sofrem de síndrome de enfraquecimento. O dronabinol sintético foi utilizado como um ingrediente farmacêuticamente ativo e medicamentos com base em cannabis usando-se fontes botânicas de cannabis em vez de THC sintético

também são conhecidos na técnica.

Correntemente, o dronabinol está comercialmente disponível nos E.U.A como uma solução em uma cápsula de gelatina mole sob o nome comercial Marinol[®] da Unimed Pharmaceuticals, Inc., que é oralmente administrado. Na administração oral, a gelatina dissolve, liberando o medicamento. O dronabinol dissolvido em óleo de gergelim, é então absorvido durante sua passagem através do trato gastrintestinal. O Marinol é indicado para o tratamento de: 1) anorexia associado com perda de peso em pacientes com AIDS e 2) náusea e vômitos associados com quimioterapia contra o câncer em pacientes que falharam em responder adequadamente a tratamentos antieméticos convencionais. As cápsulas de Marinol são vendidas em dosagens de 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg e formulados com os seguintes ingredientes inativos: óleo de gergelim, gelatina, glicerina, (glicerol), metilparabeno, propilparabeno e dióxido de titânio. O dronabinol na formulação de cápsula de gelatina mole de Marinol é altamente instável em temperatura ambiente e é recomendado que o produto seja armazenado em condições refrigeradas (2 a 8°C) ou frias (8 a 15°C) (Marinol package label, Physicians Desk Reference[®], ed. 2003). Adicionalmente, Marinol deve ser embalado em recipiente bem fechado e armazenado em um ambiente frio entre 8°C and 15°C (46° F e 59° F). No presente período, dronabinol e nabilone são os únicos medicamentos de canabinóide aprovados comercialmente disponíveis.

Outras formulações contendo dronabinol aparecem na técnica. Em 1976, Olsen et al. Descreveram uma formulação de MDI propelido por clorofluorcarboneto (CFC) de dronabinol. Olsen, J. L., Lodge, J. W., Shapiro, B. J. and Tashkin, D. P. (1976) An inalação aerosol of D9THC. J. Pharmacy and Pharmaco. 28:86. Entretanto, o dronabinol é conhecido por deteriorar-se durante o armazenamento e a estabilidade do dronabinol nesta formulação é suspeita. Além disso, o teor de etanol nesta formulação foi tão

alto (cerca de 23%) que um aerossol foi criado com gotículas muito grandes para ser eficazmente inalado. Ver, Dalby, R. N. and Byron, P. R. (1988) Comparison of output particle size distributions from pressurized aerosols formulated as solutions or suspensions. *Pharm. Res.* 5:36-39. As formulações de dronabinol CFC foram testadas para o uso no tratamento de asma mas mostraram-se ser apenas moderadamente eficaz. Ver, Tashkin, D. P., Reiss, S., Shapiro, B. J., Calvarese, B., Olsen, J. L. and Lidgek, J. W. (1977) Bronchial effects of aerosolized D9THC in healthy and asmatic subjects. *Amer. Rev. of Resp. Disease.* 115:57-65; Williams, S. J., Hartley, J. P. R. and Graham, J. D. P. (1976) Bronchodilator effect of D9THC administrada by aerosol to asmatic patients. *Thorax.* 31:720-723. Além disso, os propelentes de CFC foram banidos de modo que uma formulação é, agora, desnecessárias.

A Patente US N° 6.509.005 descreve uma formulação farmacêutica dispensável com aerossol que compreende um propelente de hidrofluoroalcano, (por exemplo, HFA 227 ou HFA 134a) e dronabinol (D9THC), cuja formulação é dita ser estável. O propelente está presente na faixa de aproximadamente 78 a 100% em peso e mais particularmente, o propelente está presente na faixa de aproximadamente 85 a 100% em peso. Um solvente orgânico, tal como etanol pode ser usado para auxiliar na solubilização do dronabinol no propelente mas é estabelecido que isto não é requerido. Se um solvente for usado, preferivelmente menos do que 20% em peso será requerido e mais preferivelmente menos do que 15% em peso será requerido. A concentração farmacêuticamente eficaz de dronabinol está preferivelmente na faixa de 0,05 a 10% em peso.

A Patente US N° 6.747.058 e Publicação de Pedido de Patente US N° 2004/0162336 descreve uma formulação aerossolizável para a liberação de delta-9-tetraidrocanabinol em um solvente semi-aquoso, tal como 35:10:55 álcool:água:propileno glicol (v/v), que é dito produzir uma solução clara estável próxima do ponto de solubilidade do medicamento. Estas

divulgações descrevem formulações usando-se água purificada. Quando o teor de água das formulações descritas aproxima-se de 20 partes em volume, forma de gotículas. Assim como as formulações aproximam-se 30 partes de água em volume, o dronabinol é relatado sair facilmente da solução.

5 A Patente US N° 6.383.513 descreve uma composição para a liberação nasal que compreende um canabinóide em um sistema de liberação bifásico, em que o sistema de liberação bifásico é uma emulsão de óleo em água. Esta divulgação não fornece dados de período longo, por exemplo, estabilidade de 2 anos, em quaisquer condições.

10 Publicação de Pedido de Patente US N° 2003/0229027 descreve um método de preparar uma composição farmacêutica que compreende um composto de canabinóide natural, tal como D9THC que é dito ser estabilizado, que compreende um tal composto e um vidro de um açúcar, um álcool de açúcar, uma mistura de açúcares ou uma mistura de
15 álcoois de açúcares. O composto de canabinóide natural é dissolvido em um solvente orgânico que é solúvel em água e o açúcar, álcool de açúcar, mistura de açúcares ou mistura de álcoois de açúcar são dissolvidos em água; o composto de canabinóide dissolvido e os açúcares dissolvidos são misturados e a mistura é então secada por secagem por congelamento, secagem por
20 pulverização, secagem a vácuo ou secagem super-crítica. O canabinóide nesta formulação é relatado suportar exposição limitada à água, longa o bastante para criar um complexo seco com o açúcar para a formação de um pó.

A Patente US N° 5.508.037 e 5.389.375 descreve formulações de supositório pela mistura de uma quantidade terapeuticamente eficaz de
25 pelo menos um derivado de éster de pró-droga de dronabinol com uma base de supositório que é dita fornecer estabilidade de longo prazo à formulação de supositório.

O Dronabinol foi usado como um antiemético para aliviar náusea e vômitos em pacientes que recebem quimioterapia contra o câncer.

Adicionalmente, A Patente US N° 6.703.418 descreve um método de tratar um paciente com infecção por HIV sintomática para estimular o ganho de peso no paciente, que compreende administrar ao paciente uma composição farmacêutica que compreende dronabinol em uma quantidade suficiente para causar um aumento no peso do paciente.

A despeito de todo o trabalho resumido acima e em qualquer lugar, até hoje, uma formulação de dronabinol aquosa de um canabionóide, tal como dronabinol não foi atingida sendo estável em temperatura ambiente durante longos períodos de tempo, por exemplo, dois anos.

10 OBJETIVOS E SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Todas as porcentagens de ingredientes relatadas neste são expressadas como volume a volume, a não ser que indicado de outra maneira.

É um objetivo da invenção fornecer uma formulação de canabinóide estabilizada, que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide em uma solução semi-aquosa tamponada a um pH de cerca de 5 a cerca de 10, a solução compreendendo água e uma quantidade eficaz de um co-solvente orgânico para manter a estabilidade física da formulação, a formulação contendo pelo menos cerca de 80% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação a uma condição de armazenagem de (i) 40°C/umidade relativa a 60% por 1 mês; (ii) 40°C/umidade relativa a 60% por 2 meses; (iii) 40°C/umidade relativa a 60% por 3 meses; (iv) 40°C/umidade relativa a 60% por 6 meses; (v) 40°C/umidade relativa a 60% por 8 meses; (vi) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por um ano; (vii) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por dois anos e/ou qualquer combinação destes.

É um outro objetivo da invenção fornecer uma formulação de canabinóide estabilizada, que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide em uma solução semi-aquosa tamponada a um pH de cerca de 5

a cerca de 10, a solução compreendendo cerca de 20% a cerca de 44% água e uma quantidade eficaz de um co-solvente orgânico para manter a estabilidade física da formulação tal que a formulação não seja turva e não tenha gotículas oleosas visíveis, a formulação contendo pelo menos cerca de 80% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação a uma condição de armazenagem de (i) 40°C/umidade relativa a 60% por 1 mês; (ii) 40°C/umidade relativa a 60% por 2 meses; (iii) 40°C/umidade relativa a 60% por 3 meses; (iv) 40°C/umidade relativa a 60% por 6 meses; (v) 40°C/umidade relativa a 60% por 8 meses; (vi) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por um ano; (vii) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por dois anos e/ou qualquer combinação destes.

É um outro objetivo da invenção fornecer uma formulação de canabinóide estabilizada, que compreende uma quantidade eficaz de um canabinóide em uma solução semi-aquosa tamponada a um pH de cerca de 5 a cerca de 10, a solução compreendendo água em uma quantidade maior do que 30% a cerca de 44% da formulação e uma quantidade eficaz de um co-solvente orgânico para manter a estabilidade física da formulação, a formulação contendo pelo menos cerca de 80% p/p da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação a uma condição de armazenagem de (i) 40°C/umidade relativa a 60% por 1 mês; (ii) 40°C/umidade relativa a 60% por 2 meses; (iii) 40°C/umidade relativa a 60% por 3 meses; (iv) 40°C/umidade relativa a 60% por 6 meses; (v) 40°C/umidade relativa a 60% por 8 meses; (vi) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por um ano; (vii) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por dois anos e/ou qualquer combinação destes.

É um outro objetivo da invenção fornecer formulações que compreendem as seguintes quantidades volumétricas: (i) cerca de 15 a cerca

de 50% de etanol, e (ii) um glicol que é (a) propileno glicol cerca de 0,1% a cerca de 25%, (b) polietileno glicol cerca de 1 a cerca de 30% e/ou (c) uma combinação de (a) e (b); a formulação é adequada para a administração por intermédio de um nebulizador.

5 É um outro objetivo da invenção fornecer formulações que compreendem as seguintes quantidades volumétricas: (i) cerca de 15 a cerca de 65% de etanol e (ii) um glicol que é (a) propileno glicol cerca de 0,1% a cerca de 25%, (b) polietileno glicol cerca de 1 a cerca de 25% e/ou (c) uma combinação de (a) e (b); a formulação sendo adequada para a administração oral.

10 É um outro objetivo da invenção fornecer formulações na forma de gotículas líquidas distintas que compreende as seguintes quantidades volumétricas: (i) cerca de 15 a cerca de 70% de etanol e (ii) um glicol que é (a) propileno glicol cerca de 0,1% a cerca de 25%, (b) polietileno glicol cerca de 1 a cerca de 25% e/ou (c) uma combinação de (a) e (b); a formulação sendo adequada para a administração sublingual.

15 É um outro objetivo da invenção fornecer formulações na forma de gotículas líquidas distintas que compreende as seguintes quantidades volumétricas: (i) cerca de 45 a cerca de 70% de etanol e (ii) um glicol que é (a) propileno glicol de 0 a cerca de 50%, (b) polietileno glicol de 0 a cerca de 2,5% e/ou (c) uma combinação de (a) e (b); (iii) um agente solubilizante adicional de 0 a cerca de 25% e (iv) um agente flavorizante de 0 a cerca de 1%; a formulação sendo adequada para a administração sublingual.

20 É um outro objetivo da invenção fornecer uma dose única de uma formulação de canabinóide sublingual que compreende gotículas líquidas distintas de uma quantidade eficaz de canabinóide em um carreador líquido farmacologicamente aceitável adequado para a administração por pulverização sublingual; as gotículas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns.

É um outro objetivo da invenção fornecer um dispositivo de dose única ou dose dupla para a administração sublingual de um medicamento que compreende:

um reservatório contendo uma dose única ou uma dose dupla
5 de uma formulação que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide selecionado do grupo que consiste de dronabinol, 11-OH-delta-9-THC, delta-8-THC e 11-OH-delta-8-THC, o canabinóide em um carreador líquido farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o carreador tamponado a um pH de cerca de 7 e o dispositivo
10 tendo um atuador que quando atuado libera a dose única da formulação líquida na forma de gotículas líquidas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns.

É um outro objetivo da invenção fornecer um dispositivo de dose única ou dose dupla para a administração sublingual de um medicamento
15 que compreende:

um reservatório contendo uma dose única ou uma dose dupla de uma formulação líquida estável em temperatura ambiente que compreende uma quantidade eficaz de dronabinol em um carreador líquido farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de
20 água, o dito carreador tamponado a um pH de cerca de 7 e o dispositivo tendo um atuador que quando atuado libera a dose única da formulação líquida na forma de gotículas líquidas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns.

É um outro objetivo da invenção fornecer um dispositivo de dose múltipla para a administração sublingual de um medicamento que
25 compreende:

um reservatório contendo uma formulação líquida que compreende a canabinóide selecionada do grupo que consiste de dronabinol, 11-OH-delta-9-THC, delta-8-THC, e 11-OH-delta-8-THC, o dito canabinóide

em um carreador líquido farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a um pH de cerca de 7 e o dispositivo tendo um atuador que quando atuado libera uma dose terapêuticamente eficaz da formulação líquida na forma de gotículas líquidas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns.

É um outro objetivo da invenção fornecer um dispositivo de dose múltipla para a administração sublingual de um medicamento que compreende:

um reservatório contendo uma formulação líquida estável em temperatura ambiente que compreende dronabinol em um carreador líquido farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a um pH de cerca de 7 e o dispositivo tendo um atuador que quando atuado libera uma dose terapêuticamente eficaz da formulação líquida na forma de gotículas líquidas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns.

É um outro objetivo da invenção fornecer formulações que compreendem as seguintes quantidades volumétricas: (i) cerca de 15% a cerca de 90% de etanol, (ii) um glicol selecionado do grupo que consiste de (a) propileno glicol cerca de 0,1% a cerca de 25%, (b) polietileno glicol cerca de 1 a cerca de 30%, e (c) uma combinação de (a) e (b), (iii) cerca de 0,1 a cerca de 20% de um agente gelificante, (iv) cerca de 0,1 a cerca de 20% de uma base e (v) cerca de 0,1 a cerca de 20% de um intensificador de absorção, a dita formulação sendo adequada para a administração transdérmica.

É um outro objetivo da invenção fornecer formulações que compreendem as seguintes quantidades volumétricas: (i) cerca de 15% a cerca de 90% de etanol, (ii) um glicol que é (a) propileno glicol cerca de 0,1% a cerca de 25%, (b) polietileno glicol cerca de 1 a cerca de 30%, ou (c) uma combinação de (a) e (b), (iii) cerca de 0,1 a cerca de 20% de um agente gelificante, (iv) de 0 a cerca de 20% de um agente modificador de pH e (v)

cerca de 0 a cerca de 20% de agente modificador de tonicidade, a dita formulação sendo adequada para a administração intravenosa.

É um outro objetivo da invenção fornecer formulações oftálmicas estabilizadas que compreendem uma quantidade eficaz de canabinóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável, o dito carreador compreendendo lanolina, petrolato ou combinações destes, a dita formulação contendo pelo menos cerca de 80% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação a uma condição de armazenagem selecionada do grupo que consiste de (i) 40°C/umidade relativa a 60% por 1 mês; (ii) 40°C/umidade relativa a 60% por 2 meses; (iii) 40°C/umidade relativa a 60% por 3 meses; (iv) 40°C/umidade relativa a 60% por 6 meses; (v) 40°C/umidade relativa a 60% por 8 meses; (vi) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por um ano; (vii) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por dois anos e qualquer combinação destes.

É um outro objetivo da invenção fornecer métodos de tratar um paciente humano que experimenta uma condição selecionada do grupo que consiste de: anorexia associado com AIDS; náusea e vômitos associados com quimioterapia; glaucoma; esclerose múltipla e dor; o dito método compreendendo a etapa de administrar ao dito paciente uma formulação de canabinóide estabilizada, que compreende a canabinóide em uma concentração eficaz, a carreador que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5.

É um outro objetivo da invenção fornecer métodos de tratamento em que a formulação de canabinóide é adequada para a administração pela via de liberação selecionada do grupo que consiste de: intrapulmonar, oral, sublingual, transdérmica, intravenosa e oftálmica.

É um outro objetivo da presente invenção fornecer uma

formulação aquosa estável em temperatura ambiente de um canabionóide, tal como dronabinol que compreende pelo menos cerca de 20% água e pelo menos um co-solvente de acordo com qualquer um dos objetivos acima.

5 É um outro objetivo da presente invenção fornecer uma formulação aquosa estável em temperatura ambiente de um canabionóide, tal como dronabinol que compreende um tampão aquoso de acordo com qualquer um dos objetivos acima.

10 É um outro objetivo da invenção fornecer a formulação estável em temperatura ambiente de um canabionóide, tal como dronabinol que é termodinamicamente estável de acordo com qualquer um dos objetivos acima.

É um outro objetivo da presente invenção fornecer formulações que ainda são estabilizadas pela presença de um estabilizador, tal como uma base ou antioxidante de acordo com qualquer um dos objetivos acima.

15 É um outro objetivo da invenção fornecer a formulação estável em temperatura ambiente de um canabionóide, tal como dronabinol que está facilmente disponível para a absorção nos pulmões de mamíferos, por exemplo, indivíduos ou pacientes humanos.

20 É um outro objetivo de certas formas de realização da presente invenção fornecer uma forma de dosagem aquosa estável de um canabionóide, tal como dronabinol para a administração intrapulmonar, tal que o teor aquoso da forma de dosagem não deposita substancialmente o canabinóide do revestimento da mucosa do trato respiratório superior.

25 De acordo com qualquer um dos objetivos descritos neste, é um outro objetivo da invenção fornecer formulações adequadas para a administração intrapulmonar que são administradas no pulmão como partículas aerossolizadas tendo um diâmetro aerodinâmico mediano de massa média na faixa de cerca de 0,01 a cerca de 15 microns. Preferivelmente, as partículas criadas têm um diâmetro aerodinâmico mediano de massa média na

faixa de cerca de 1 a cerca de 10 microns, mais preferivelmente cerca de 2 a cerca de 4 microns.

É um outro objetivo da invenção fornecer a formulação estável em temperatura ambiente de um canabionóide, tal como dronabinol que está
5 facilmente disponível para a absorção em qualquer parte do trato gastrointestinal de mamíferos, por exemplo, indivíduos ou pacientes humanos.

É um outro objetivo da invenção fornecer a formulação estável em temperatura ambiente de um canabionóide, tal como dronabinol que está
10 facilmente disponível para a absorção nas regiões sublingual e bucal de mamíferos, por exemplo, indivíduos ou pacientes humanos.

É um outro objetivo de certas formas de realização da presente invenção fornecer uma forma de dosagem aquosa estável de um canabionóide, tal como dronabinol que pode ser administrado
15 sublingualmente de uma maneira que causará a absorção sublingual substancial sem o risco substancial da dose passando nos pulmões o receptor.

É um outro objetivo da invenção fornecer a formulação estável em temperatura ambiente de um canabionóide, tal como dronabinol que está
facilmente disponível para a absorção através da pele de mamíferos, por exemplo, indivíduos ou pacientes humanos.

É um outro objetivo da invenção fornecer a formulação estável em temperatura ambiente de um canabionóide, tal como dronabinol que é
20 adequada para administração intravenosa a mamíferos, por exemplo, indivíduos ou pacientes humanos.

É um outro objetivo da invenção fornecer a formulação estável em temperatura ambiente de um canabionóide, tal como dronabinol que está
25 facilmente disponível para a absorção no olho de mamíferos, por exemplo, indivíduos ou pacientes humanos.

É um outro objetivo da presente invenção fornecer métodos e composições para a administração de um canabionóide, tal como dronabinol

que fornece melhoras em formulações de dronabinol comercialmente disponíveis.

5 É um outro objetivo da invenção fornecer uma formulação aquosa estável de um canabionóide, tal como dronabinol que é adequada para a administração intrapulmonar, oral, sublingual, transdérmica, intravenosa ou oftálmica para o controle eficaz de asma, anorexia associado com perda de peso em pacientes com AIDS, náusea e vômitos associados com quimioterapia contra o câncer, anorexia em pacientes com câncer, esclerose múltipla, distúrbios do movimento distônico distúrbios do movimento
10 distônico, dor ou glaucoma.

É um outro objetivo de certas formas de realização da presente invenção fornecer um método para a administração intrapulmonar, oral, sublingual, transdérmica, intravenosa ou oftálmica de uma formulação aquosa estável de um canabionóide, tal como dronabinol, em uma quantidade
15 controlada para o controle eficaz de asma, anorexia associado com perda de peso em pacientes com AIDS, náusea e vômitos associados com quimioterapia contra o câncer, anorexia em pacientes com câncer, esclerose múltipla, distúrbios do movimento distônico, dor ou glaucoma.

20 É um outro objetivo de certas formas de realização da presente invenção fornecer uma forma de dosagem líquida aquosa estável de um canabionóide, tal como dronabinol para a administração intrapulmonar.

É um outro objetivo de certas formas de realização da presente invenção fornecer uma forma de dosagem líquida aquosa estável de um canabionóide, tal como dronabinol para a administração oral.

25 É um outro objetivo de certas formas de realização da presente invenção fornecer uma forma de dosagem líquida aquosa estável de um canabionóide, tal como dronabinol para a administração sublingual ou bucal.

É um outro objetivo de certas formas de realização da presente invenção fornecer uma forma de dosagem de gel aquosa estável de um

canabionóide, tal como dronabinol que pode ser administrado transdermicamente.

É um outro objetivo de certas formas de realização da presente invenção fornecer uma forma de dosagem líquida aquosa estável de um
5 canabionóide, tal como dronabinol que pode ser administrado intravenosamente.

É um outro objetivo de certas formas de realização da presente invenção fornecer uma forma de dosagem de unguento estável de um
10 canabionóide, tal como dronabinol que pode ser administrado intraocularmente.

De acordo com estes e outros objetivos e características, a presente invenção é direcionado, em parte, a uma formulação de canabinóide estável em temperatura ambiente que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um canabinóide farmacologicamente aceitável em
15 um carreador aquoso.

A invenção ainda é direcionada a uma forma de dosagem de canabinóide, que compreende uma quantidade eficaz de uma mistura de canabinóide farmacologicamente aceitável e um carreador aquoso farmacologicamente aceitável, em que o componente aquoso também contém
20 um tampão.

A invenção ainda é direcionada, em parte, a uma formulação aquosa de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um canabinóide dissolvido e meios para a estabilização do canabinóide.

Em outras formas de realização preferidas da invenção onde a
25 formulação contém dronabinol como o ingrediente ativo, a forma de dosagem contendo ingredientes em um nível selecionado do seguinte durante a sua vida de prateleira reivindicada: (i) não menos do que 90% do teor de dronabinol inicial; (ii) não mais do que cerca de 2% de canabinol; (iii) não mais do que cerca de 2% de delta-8-THC e qualquer combinação do precedente.

Em certas formas de realização preferidas, a presente invenção fornece uma formulação de canabinóide aquosa (por exemplo, dronabinol) que é estável em todas as condições - refrigerado, frio e temperatura ambiente e (2 a 8°C, 8 a 15°C e 25°C/ 60% de RH). Em outras palavras, em certas formas de realização preferidas, as formulações de canabinóide aquosas estabilizadas podem ser armazenadas em temperatura e umidade ambientes ou em um refrigerador, pelo paciente.

Em certas formas de realização preferidas, o canabinóide é dronabinol formulado na forma de líquidos (incluindo suspensões e emulsões), solução nebulizadora, supositórios, as formulações transdérmicas e formulações sublinguais, oftálmicas, bem como formulações injetáveis.

A invenção ainda é direcionada em parte a um método para estabilizar uma forma de dosagem contendo um canabinóide como o ingrediente farmacêutico ativo, que compreende dissolver uma quantidade terapeuticamente eficaz do canabinóide em uma mistura de um carreador aquoso farmacêuticamente aceitável e um carreador orgânico farmacêuticamente aceitável, a mistura contendo uma quantidade eficaz de um ou mais agentes estabilizadores, tais como anti-oxidantes.

A invenção ainda é direcionada em parte a um método para estabilizar uma forma de dosagem contendo um canabinóide como o ingrediente farmacêutico ativo, que compreende dissolver uma quantidade terapeuticamente eficaz do canabinóide em uma mistura farmacêuticamente aceitável de um carreador aquoso e orgânico contendo uma quantidade de uma ou mais bases orgânicas que são eficazes para estabilizar o canabinóide.

A invenção ainda é direcionada em parte a um método para a preparação de uma forma de dosagem estabilizada contendo um canabinóide como o ingrediente farmacêutico ativo, que compreende misturar uma solução de um canabinóide com um carreador aquoso e orgânico para obter uma mistura fluível e ainda formular a mistura em um medicamento adequado para

a administração por intermédio das seguintes vias: pulmonar, oral, sublingual, transdérmica, intravenosa ou oftálmica, em que a formulação contém uma quantidade terapêuticamente eficaz do dito canabinóide fornecendo o efeito desejado.

5 Em certas formas de realização, as formulações da presente invenção são adequadas para a administração transmucosa, incluindo, por exemplo, administração bucal ou administração sublingual.

10 Em certas formas de realização, a presente invenção ainda é direcionada a um método de administrar dronabinol transmucosamente, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste, a um ser humano em uma formulação em que uma porção substancial do dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste não será passado aos pulmões do paciente. Em certas formas de realização preferidas, a área transmucosa é a área bucal de um ser humano.

15 Em certas formas de realização, a presente invenção ainda é direcionada ao uso de uma formulação como definida em qualquer um dos objetivos acima para a fabricação de um medicamento para o uso como um estimulador de apetite para o controle de anorexia associada com a perda de peso em pacientes com AIDS e um antiemético para náusea e vômitos
20 associados com quimioterapia contra o câncer.

25 De acordo com certas formas de realização, é um outro objetivo da invenção fornecer um método de controlar náusea e vômitos associados com um ser humano que recebe quimioterapia que compreende a administração intrapulmonar de uma formulação nebulizadora líquida a um paciente humano que experimenta náusea e vômitos, a dita formulação nebulizadora líquida que compreende uma quantidade eficaz de um canabinóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5. Preferivelmente, o

canabinóide é dronabinol.

De acordo com certas formas de realização, é um outro objetivo da invenção fornecer um método de estímulo do apetite em um paciente com AIDS que sofre de síndrome de enfraquecimento que
5 compreende a administração intrapulmonar de uma formulação nebulizadora líquida a um paciente humano que experimenta uma perda de apetite, a dita formulação nebulizadora líquida que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador
10 tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5. Preferivelmente, o canabinóide é dronabinol.

De acordo com certas formas de realização, é um outro objetivo da invenção fornecer um método de controlar náusea e vômitos associados com um ser humano que recebe quimioterapia que compreende a
15 administração oral de uma formulação líquida oral a um paciente humano que experimenta náusea e vômitos, a dita formulação líquida oral que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca
20 de 7,5. Preferivelmente, o canabinóide é dronabinol.

De acordo com certas formas de realização, é um outro objetivo da invenção fornecer um método de estímulo do apetite em um paciente com AIDS que sofre de síndrome de enfraquecimento que
compreende a administração oral de uma formulação oral líquida a um
25 paciente humano que experimenta uma perda de apetite, a dita formulação oral líquida que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5. Preferivelmente, o canabinóide é

dronabinol.

De acordo com certas formas de realização, é um outro objetivo da invenção fornecer um método de controlar náusea e vômitos associados com um ser humano que recebe quimioterapia que compreende a administração sublingual de uma formulação sublingual líquida a um paciente humano que experimenta náusea e vômitos, dita formulação líquida sublingual que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5. Preferivelmente, o canabinóide é dronabinol.

De acordo com certas formas de realização, é um outro objetivo da invenção fornecer um método de estímulo do apetite em um paciente com AIDS que sofre de síndrome de enfraquecimento que compreende a administração sublingual de uma formulação sublingual líquida a um paciente humano que experimenta uma perda de apetite, a dita formulação líquida sublingual que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5. Preferivelmente, o canabinóide é dronabinol.

De acordo com certas formas de realização, é um outro objetivo da invenção fornecer um método de controlar náusea e vômitos associados com um ser humano que recebe quimioterapia que compreende a administração transdérmica de uma formulação transdérmica líquida, gel ou semi-sólida a um paciente humano que experimenta náusea e vômitos, a dita formulação transdérmica líquida, em gel ou semi-sólida que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de

água, o dito carreador tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5. Preferivelmente, o canabinóide é dronabinol e a formulação é um gel.

De acordo com certas formas de realização, é um outro objetivo da invenção fornecer um método de estímulo do apetite em um paciente com AIDS que sofre de síndrome de enfraquecimento que compreende a administração transdérmica de uma formulação transdérmica líquida, gel ou semi-sólida a um paciente humano que experimenta uma perda de apetite, a dita formulação líquida, em gel ou semi-sólida compreendendo uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5. Preferivelmente, o canabinóide é dronabinol e a formulação é um gel.

De acordo com certas formas de realização, é um outro objetivo da invenção fornecer um método de controlar náusea e vômitos associados com um ser humano que recebe quimioterapia que compreende a administração intravenosa de uma formulação líquida intravenosa a um paciente humano que experimenta náusea e vômitos, a dita formulação líquida intravenosa que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5. Preferivelmente, o canabinóide é dronabinol.

De acordo com certas formas de realização, é um outro objetivo da invenção fornecer um método de estímulo do apetite em um paciente com AIDS que sofre de síndrome de enfraquecimento que compreende a administração intravenosa de uma formulação líquida intravenosa a um paciente humano que experimenta uma perda de apetite, a dita formulação líquida intravenosa que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável

que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5. Preferivelmente, o canabinóide é dronabinol.

5 De acordo com certas formas de realização, é um outro objetivo da invenção fornecer um método de tratar um paciente humano com glaucoma que compreende a administração oftálmica de uma formulação oftálmica estável em temperatura ambiente a um paciente humano com glaucoma, a dita formulação oftálmica que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável selecionada do grupo que consiste de lanolina, petrolato, e
10 combinações destes. Preferivelmente, o canabinóide é dronabinol.

De acordo com certas formas de realização, é um outro objetivo da invenção fornecer um método de estímulo do apetite em um paciente com AIDS que sofre de síndrome de enfraquecimento que
15 compreende a administração sublingual de uma formulação sublingual líquida a um paciente humano que experimenta uma perda de apetite, dita formulação líquida sublingual que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a
20 uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5. Preferivelmente, o canabinóide é dronabinol.

De acordo com certas formas de realização, é um outro objetivo da invenção fornecer um método de estímulo do apetite em um paciente com AIDS que sofre de síndrome de enfraquecimento que
25 compreende a administração intrapulmonar de uma formulação nebulizadora líquida a um paciente humano que experimenta uma perda de apetite, a dita formulação nebulizadora líquida que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador

tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5. Preferivelmente, o canabinóide é dronabinol.

5 Em certas formas de realização preferidas, a formulação contém pelo menos cerca de 80% p/p do canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação à condição de armazenagens selecionadas do grupo que consiste de (i) 2 a 8°C, (ii) 25°C/umidade relativa a 60% (RH) por 6 a 24 meses; (iii) 30°C/umidade relativa a 60% (RH) por 6 meses; (iv) 40°C/umidade relativa a 60% (RH) por 1 a 8 meses e (v) qualquer combinação destes.

10 Em certas formas de realização, as formulações e métodos da invenção fornecem para o remanescente ingrediente canabinóide farmacêutico ativo dentro de cerca de 90 a cerca de 110 por cento desta quantidade original que inclui na forma de dosagem por pelo menos 1 ano, e preferivelmente pelo menos cerca de 2 anos após a fabricação.

15 Em certas formas de realização preferidas, as formulações da invenção são termodinamicamente estável.

Em certas formas de realização, a formulação de canabinóides da invenção compreende quantidades eficazes de um ou mais estabilizantes para promover a estabilidade do canabinóide contra a degradação inaceitável.
20 Os estabilizadores podem compreender um ou mais anti-oxidantes, uma ou mais bases orgânicas e/ou outros estabilizadores por canabinóides conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Em certas formas de realização preferidas, o estabilizador compreende povidona.

A invenção ainda é direcionada em parte a um método para
25 estabilizar uma forma de dosagem contendo um canabinóide como o ingrediente farmacêutico ativo, que compreende dissolver uma quantidade terapeuticamente eficaz do canabinóide em uma mistura de carreadores aquosos e orgânicos. Em certas formas de realização, o carreador compreende agentes de tamponação. Em certas formas de realização, o carreador ainda

compreende um ou mais estabilizadores para o canabinóide (por exemplo, anti-oxidantes, bases orgânicas, ou ambos, como apresentado mais especificamente neste).

Em certas formas de realização, o carreador ainda contém uma
5 quantidade eficaz de um modificador de viscosidade que pode ser incluído
fornecer uma viscosidade farmacologicamente aceitável pelo canabinóide
dispersado no carreador. Tais modificadores de viscosidade podem ser, por
exemplo, Aerosil (dióxido de silício); álcool cetosteárico; álcool cetílico;
álcool estearílico; Gelucire 33/01; Gelucire 39/01; Gelucire 43/01; beenato de
10 glicerila (Compritol 888 ATO); palmitoestearato de glicerila (Precirol AT05);
Softisan 100; Softisan 142; Softisan 378; Softisan 649; celulose de
hidroxipropila e misturas destes. Em certas formas de realização, a celulose
de hidroxipropila é preferida.

A invenção ainda é direcionada a uma forma de dosagem em
15 que o canabinóide é dronabinol e não contém níveis inaceitáveis de a
dronabinol degradante na forma de dosagem selecionados de mais do que 2%
de delta-8 tetraidrocanabinol (D8THC), mais do que 2% de canabinol (CBN),
mais do que 2% de canabidiol (CBD) e/ou qualquer combinação destes.

Em certas formas de realização preferidas onde o estabilizador
20 compreende uma base orgânica, a forma de dosagem pode compreender cerca
de 0,001% p/p a cerca de 5% de base orgânica, preferivelmente cerca de
0,001% v/v a cerca de 0,5% de base orgânica, por volume. Em certas formas
de realização preferidas, a base orgânica é selecionada do grupo que consiste
de butil hidroxil anisol (BHA), butil hidroxil tolueno (BHT), ascorbato
25 sódico, e qualquer combinação do precedente.

O anti-oxidante que inclui nas formulações da invenção ainda
pode ser selecionado de por exemplo, galato de propila, lecitina, tocoferol de
vitamina E, sesamina, sesamol, sesamolina, tocoferol de alfa, ácido ascórbico,
palmitato de ascorbila, ácido fumárico, ácido málico, e metabissulfeto de

sódio, EDTA dissódio, e combinações de qualquer dos precedentes.

As formulações da presente invenção compreendem uma faixa de concentração de canabinóide de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/ml. Em certas formas de realização, as formulações da invenção compreendem um canabinóide em uma concentração de cerca de 2 a cerca de 10 mg/ml. Em outras certas formas de realização, as formulações da presente invenção compreendem um canabinóide na formulação de cerca de 5 mg/ml.

Em certas formas de realização preferidas, a forma de dosagem da invenção compreende cerca de 0,05% a cerca de 90% de canabinóide, preferivelmente cerca de 0,1% a cerca de 50% de canabinóide, mais preferivelmente cerca de 1,5% a cerca de 6% de canabinóide, e mais preferivelmente cerca de 2,5% a cerca de 4,5% de canabinóide, em peso.

Em certas formas de realização em que a formulação é uma solução para a administração pulmonar por intermédio de um nebulizador, a mistura preferivelmente contém cerca de 15% a cerca de 50% de etanol, cerca de 15% a cerca de 60% de solução aquosa tamponada, cerca de 0,1 a cerca de 25% de propileno glicol e cerca de 1% a cerca de 30% de polietileno glicol.

De acordo com qualquer um dos objetivos acima, é um outro objetivo da invenção fornecer formulações de canabinóides estabilizados onde, o carreador é tamponado a um pH de cerca de 5 a cerca de 10. Em outras certas formas de realização, o carreador é tamponado a um pH de cerca de 6 a cerca de 8.

De acordo com qualquer um dos objetivos acima, as formulações da invenção são preferivelmente tamponadas a um pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5.

De acordo com qualquer um dos objetivos acima, as formulações da invenção são preferivelmente tamponadas a um pH de cerca de 7.

Em certas formas de realização em que a formulação é uma

solução para a administração oral, a mistura preferivelmente contém cerca de 15% a cerca de 65% de etanol, cerca de 10% a cerca de 60% de solução aquosa tamponada, cerca de 0,1 a cerca de 25% de propileno glicol e cerca de 1% a cerca de 25% polietileno glicol. Em certas formas de realização preferidas as formulações de xarope de dronabinol oral também contém um adoçante farmacologicamente aceitável tal como sacarose, sorbitol e frutose em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 10% em peso, e mais preferivelmente cerca de 2% a cerca de 5% em peso.

As formulações de acordo com qualquer um dos objetivos acima também podem incluir adoçantes tal como xilitol cerca de 5% a cerca de 25%; sacarina cerca de 0,01% a cerca de 5%; e sacarina sódica cerca de 0,01% a cerca de 5% em peso da formulação.

Em certas formas de realização em que a formulação é uma solução para a administração sublingual, a mistura preferivelmente contém de 10% a cerca de 65% de etanol, cerca de 10% a cerca de 60% de solução aquosa tamponada, cerca de 0,1 a cerca de 25% de propileno glicol e cerca de 1% a cerca de 25% polietileno glicol. Em certas formas de realização preferidas, as formulações de dronabinol sublingual também contém um agente flavorizante tal como manitol em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 1%.

Em certas formas de realização em que a formulação é um gel para a administração transdérmica, a mistura preferivelmente contém de 15% a cerca de 90% de etanol, cerca de 10% a cerca de 60% de solução aquosa tamponada ou água, cerca de 0,1 a cerca de 25% de propileno glicol, cerca de 0,1 a cerca de 20% de um agente gelificante, cerca de 0,1 a cerca de 20% de uma base, cerca de 0,1 a cerca de 20% de um intensificador de absorção e cerca de 1% a cerca de 25% de polietileno glicol. Em outras certas formas de realização, as formulações contém propileno glicol cerca de 1 a cerca de 25%.

Em certas formas de realização em que a formulação é uma

solução para a administração intravenosa, a mistura preferivelmente contém de 15% a cerca de 90% de etanol, cerca de 15% a cerca de 60% de solução aquosa tamponada, cerca de 0,1 a cerca de 25% de propileno glicol e cerca de 1% a cerca de 25% de polietileno glicol.

5 As formulações de acordo com um outro aspecto da presente invenção são direcionados a uma solução para administração oftálmica que contém um ou mais dos seguintes: cerca de 25% a cerca de 99% de lanolina, cerca de 25% a cerca de 99% de petrolato, cerca de 1% a cerca de 50% de polietileno glicol, cerca de 1% a cerca de 50% de óleo mineral, e cerca de 1%
10 a cerca de 50% de água ou solução de tampão aquosa em peso.

 Em certas formas de realização preferidas, a formulação oftálmica contém em peso: (i) cerca de 99% de lanolina, (ii) cerca de 25% de lanolina e cerca de 75% de petrolato, (iii) cerca de 25% de lanolina, 50% de petrolato e 25% de óleo mineral, (iv) cerca de 20% de lanolina, cerca de 50%
15 de petrolato, cerca de 10% de óleo mineral e 20% de água ou solução de tampão aquosa, ou alternativamente (v) cerca de 25% a cerca de 99% de petrolato, cerca de 1% a cerca de 50% de polietileno glicol, cerca de 1% a cerca de 50% de óleo mineral, e cerca de 1% a cerca de 50% de água ou solução de tampão aquosa.

20 A invenção ainda é direcionada a uma forma de dosagem que ainda compreende um ou mais agentes terapeuticamente ativos adicionais. Exemplos não limitantes de tais agentes terapeuticamente ativos adicionais incluem um analgésico narcótico, um analgésico não narcótico, um anti-
emético, um esteróide e misturas de qualquer um dos precedentes.

25 Em certas formas de realização, as formulações da invenção ainda incluem excipientes aceitáveis farmacologicamente. Exemplos não limitantes de tais excipientes aceitáveis farmacologicamente incluem solubilizadores para o dito canabinóide, emulsificadores, intensificadores de absorção, tensoativos, etc.

Em certas formas de realização preferidas, a formulação de canabinóides incluem dronabinol como o ingrediente farmacêutico ativo, preferivelmente em uma quantidade de cerca de 0,05 mg a cerca de 20 mg oral administrado. Em outras formas de realização, as formulações incluem
5 cerca de 2,5 mg a cerca de 20 mg de dronabinol oral administrado.

Em outras formas de realização preferidas, por outras vias de liberação tal como pulmonar, sublingual, transdérmica e administração intravenosa, a dose de dronabinol é fornecida em uma quantidade fornecida a uma dosagem oral equivalente terapeuticamente. Em outras certas formas de
10 realização que são adequadas para a administração oftálmica, a dosagem pode fornecer uma quantidade eficaz terapêutica de um canabinóide para tratar uma condição dos olhos, por exemplo, glaucoma. Em outras formas de realização onde o canabinóide é por exemplo, nabilona, 11-OH delta-9-tetraidrocanabinol, delta-8-tetraidrocanabinol ou 11-OH delta-8-
15 tetraidrocanabinol, a dose também é ajustada por levar em conta qualquer diferença na potência fornecendo uma dosagem que é equivalente terapeuticamente à dosagem de dronabinol desejada. As atividades relativas dos canabinóides diferentes são descritos na literatura. Ver, por exemplo, Razdan, Raj, K., Structure-Activity Relationships in Cannabinoids.
20 *Pharmacological Reviews*, 38(2): 75-149, 1986, que é neste incorporado pela referência em sua totalidade.

Para o propósito da presente invenção os termos gotículas e partículas podem ser usados permutavelmente.

O termo "farmaceuticamente aceitável" é definido para o
25 propósito da invenção como significando que um ingrediente particular (por exemplo, carreador, excipiente farmacêutico) não é biologicamente ou de outra maneira não desejado em uma forma de dosagem oral, isto é, a quantidade do composto em uma composição oral administrada ou a forma de dosagem não causam qualquer efeito indesejado a uma formulação ou ao

paciente.

Para o teste de estabilidade ser conduzido, (por exemplo, por dois anos de determinação da estabilidade) colocando-se as formas de dosagens da presente invenção sob condições de armazenagem selecionadas do grupo que consiste de (i) 2 a 8°C, (ii) 25°C/umidade relativa a 60% (RH) por 6 a 24 meses; (iii) 30°C/umidade relativa a 60% (RH) por 6 meses; (iv) 40°C/umidade relativa a 60% (RH) por 1 a 8 meses e (v) qualquer combinação destes.

A frase "não degradar por uma extensão inaceitável" e o termo "estável" como este aplicado a uma formulação de canabinóides da invenção é significativa para o propósito da invenção por significar que a formulação contém pelo menos cerca de 80% p/p, e preferivelmente pelo menos cerca de 90% p/p do canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação à condição de armazenagem selecionada do grupo que consiste de (i) 2 a 8°C, (ii) 25°C/umidade relativa a 60% (RH) por 6 a 24 meses; (iii) 30°C/umidade relativa a 60% (RH) por 6 meses; (iv) 40°C/umidade relativa a 60% (RH) por 1 a 8 meses e (v) qualquer combinação destes. Em formas de realização preferidas, a frase "não degradar por uma extensão inaceitável" significa que o ingrediente farmacêuticamente aceitável canabinóide ativo (por exemplo, dronabinol) contendo dentro da forma de dosagem é mantida preferivelmente entre 90 a 110% desta quantidade inicial (incorporada) durante a forma de dosagem da vida de prateleira desejada (por exemplo, rotulada) (por exemplo, um mínimo de 2 anos após a data de fabricação da forma de dosagem).

Para o propósito da invenção, o termo "dispersado" como este é usado para descrever a presença do canabinóide no carreador farmacêuticamente aceitável, é significativa abranger uma mistura do canabinóide e o carreador farmacêuticamente aceitável em que o canabinóide é completo ou parcialmente dissolvido neste, ou o canabinóide é parcial ou

completamente em forma particulada sólida neste.

Para o propósito da invenção, o termo "degradação inaceitável" significa a degradação do canabinóide dentro da forma de dosagem por uma extensão que causará a forma de dosagem para ter o canabinóide na forma de dosagem no nível exterior das faixas aceitáveis apresentadas neste e/ou que causam a formulação para incluir os degradantes de canabinóide em níveis que excedem as quantidades especificadas neste e/ou que causam a formulação não encontrada nesta reivindicação rotulada pela vida de prateleira. Em certas formas de realização preferidas, a formulação de canabinóides da invenção são consideradas estáveis como pela orientação FDA por dois anos da data de expiração. Em outras certas formas de realização preferidas, a formulação de canabinóides da invenção são consideradas estáveis como pela orientação FDA por três anos da data de expiração.

15 BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é uma representação gráfica da quantidade (μg) de dronabinol permeável durante o tempo a partir das formulações sublinguais dos Exemplos 20 a 26 testados usando as células de Franz.

DESCRIÇÃO DETALHADA

20 Os compostos lipofílicos que são instáveis na presença da umidade, tal como canabinóides, tem demonstrado dificuldade para formular em formulações aquosas estáveis devido a degradação e insolubilidade. Este foi relatado que quando o conteúdo da água das formulações de dronabinol líquidas aumentarem e a quantidade do solvente orgânico tal como etanol
25 diminuir, o medicamento facilmente sai da solução, deste modo induzindo a instabilidade (Dedhiya et al., 2004).

É bem acreditado que as formulações canabinóides projetadas para a inalação, tal como administração pulmonar, onde o conteúdo do solvente orgânico é alto e são indesejáveis porque o solvente orgânico

rapidamente evapora na administração, depositando o canabinóide no revestimento do trato respiratório. Este pode levar a irritação do revestimento respiratório.

A instabilidade antes da técnica das formulações de dronabinol foram superadas pela virtude da presente invenção, que em certas formas de realização (i) fornece métodos e formulações que fornecem formulações tendo um componente aquoso, mas que são entretanto estáveis; (ii) significativamente reduz a possibilidade da formulação de dronabinol ser depositada sob o revestimento respiratório na inalação; (iii) fornece métodos e formulações que incluem anti-oxidantes em quantidades eficazes para prevenir substancialmente ou reduzir a degradação e instabilidade física do dronabinol ou canabinóide na formulação tal que, por exemplo, uma formulação tem uma vida de prateleira de pelo menos dois anos; (iv) fornece métodos e formulações que incluem bases orgânicas (por exemplo, aminas) em quantidades eficazes para estabilizar o dronabinol ou canabinóide na formulação a partir da degradação ou instabilidade física tal que, por exemplo, a formulação tem uma vida de prateleira de pelo menos dois anos; (v) fornece métodos e formulações que são adequadas para administração pulmonar, oral, sublingual, transdérmica, intravenosa ou oftálmica, ou qualquer combinação de (i) a (v) acima.

Canabinóides

Embora certas seções desta especificação fornece um foco específico em dronabinol, uma pessoa habilitada na técnica estimará que a presente invenção é aplicável à classe de farmacologicamente aceitável. Para o propósito da presente invenção, o termo "canabinóide" inclui derivados de ocorrência natural e não natural de canabinóides que podem ser obtidos pela derivação de canabinóides naturais e que são instáveis semelhantes aos canabinóides naturais. Em outras palavras, o canabinóide usado nas formulações da invenção podem ser naturais, semi-sintéticos, ou sintéticos. O

canabinóide que pode ser incluí em sua forma livre, ou na forma de um sal; um sal de adição ácida de um éster; uma amida; um enantiômero; um isômero; um tautômero; uma pró-droga; um derivado de um agente ativo da presente invenção; formas isoméricas diferentes (por exemplo, enantiômeros e diastereoisômeros), ambos em forma pura e em uma mistura, incluindo misturas racêmicas; formas de enol. O termo "canabinóide" também é significativo para abranger os derivados que são produzidos de outros compostos de estrutura similar pela substituição de, por exemplo, substituição de um átomo, molécula ou grupo por um outro tal como 11-hidroxi-delta-8-tetraidrocanabinol e 11-hidroxi-delta-9-tetraidrocanabinol. O termo "canabinóide", como usado na presente invenção, ainda inclui o delta-8-tetraidrocanabinol, delta-9-tetraidrocanabinol, canabidiol, olivetol, canabinol, canabigerol, nabilona, ácido delta-9-tetraidro canabinótico, o canabinóide não psicotrópico ácido 3-dimetilnepti 11 carboxílico homologina 8. (J. Med. Chem. 35, 3135, 1992). O termo canabinóide também inclui pró-drogas de canabinóides, bem como sais aceitáveis farmacologicamente e os complexos de canabinóides. Um exemplo de uma pró-droga adequado é hemissuccinato de THC.

O termo "canabinóide" ainda é significativo abranger os canabinóides naturais que foram purificados ou modificados, os canabinóides derivados sinteticamente, por exemplo, Publicação de Pedido de Patente US 2005/0266108, neste incorporado pela referência em sua totalidade, descreve um método de purificação de canabinóides obtidos do material da planta. O termo canabinóide também é significativo para incluir os compostos descritos na Patente US N° 6.713.048, incluindo levonantradol, (-)-HU-210, Win 55212-2, Anandamida, Metandamida, CP 55940, O-1057, SR141716A, etc.). A descoberta desta patente é neste incorporado pela referência em sua totalidade.

Em certas formas de realização preferida da presente invenção,

o ingrediente ativo (canabinóide) compreende ou consiste essencialmente de Delta-9-tetraidrocanabinol, também conhecido como (e referido neste como) dronabinol. O dronabinol é de ocorrência natural e foram extraídos de Cannabis saliva L. (marijuana). Este também foi produzido quimicamente
5 como descrito na Patente US N°. 3.668.224. O dronabinol é um óleo resinoso amarelo claro que é viscoso em temperatura ambiente, mas endurecem na refrigeração. Este volta a um líquido fluível quando aquecido em maiores temperaturas. O dronabinol é insolúvel em água. Este tem um pKa de 10,6 e um coeficiente de separação octanol-água: 6.000: 1 em pH 7. O dronabinol é
10 disponível em formas naturais e sintéticos (extraído de plantas). Uma outra maneira, o dronabinol sintético pode ser utilizado e pode ser sintetizado usando os materiais padrões, Olivetol e p-2,8-mentadieno-2-de (PMD).

O termo "dronabinol" ainda é significante abranger a ocorrência natural de dronabinol, metabólitos, sinteticamente derivados de dronabinol, e sinteticamente modificados pela partida de dronabinol com uma molécula obtida de uma fonte natural por exemplo, Publicação de Pedido de
15 Patente US 2005/0171361, neste incorporado pela referência em sua totalidade, descreve um método de extração do ácido delta-9-THC do material da planta pela cromatografia e então sinteticamente convertendo este por
20 dronabinol.

A preparação de canabinóide farmacologicamente aceitável útil na presente invenção pode ser realizado por intermédio de qualquer procedimento conhecido por aqueles habilitados na técnica. Geralmente, no isolamento do THC e outros canabinóide constituintes a partir do material
25 natural (por exemplo, cannabis), o éter alcoólico ou de petróleo ou benzeno ou extrato de hexano da planta é separado em frações neutras e ácidas, que são então purificadas adicionais pela cromatografia de coluna repetida e/ou distribuição contracorrente.

Vários absorventes foram usados na cromatografia de coluna,

especialmente em gel de sílica, ácido silícico, ácido silícico-nitrato de prata, florisila, alumina lavada com ácido, e alumina lavada com ácido-nitrato de prata. Patente US N° 6.365.416 e 6.730.519 descreve melhoramentos em que o material da planta Cannabis é extraída com um solvente orgânico não polar

5 fornecendo um extrato contendo THC e o extrato é submetido à destilação fracional sob pressão reduzida para fornecer uma fração da destilação (destilado) tendo um alto conteúdo de THC. O processo ainda compreende submeter o extrato do material da planta à cromatografia de coluna antes da destilação fracional. Ainda um aspecto adicional do processo que compreende

10 submeter o destilado à destilação fracional por cromatografia de coluna. Adicionalmente, o processo usa alta pressão de cromatografia líquida (HPLC) na purificação do extrato do material da planta. Um outro método de fabricação para obter os canabinóides úteis na presente invenção inclui o método descrito na Patente US N° 6.730.519 e 6.365.416 (ambos por Elsohly, et al.), ambos neste incorporado pela referência em sua totalidade. Neste, um

15 método para o isolamento de delta-9-tetraidrocannibinol (THC) a partir do material da planta Cannabis é descrito em que o ácido delta-9-THC e THC são separadamente obtidos incluindo as etapas de extração do material da planta Cannabis, ácido delta-9-THC de quelação em suporte sólido de alumina a partir dos extratos de cannabis rico na lavagem ácida de

20 componentes não ácidos do extrato com solvente orgânico e eluindo do ácido delta-9-THC com fortes solventes polares.

Em certas formas de realização preferidas da invenção, o canabinóide usado na formulação é esterificado. As formas esterificadas do

25 THC são descritas na Patente US N°. 4.933.368 e na Patente US N°. 5.389.375. Outros ésteres polares úteis são o hemi-éster de ácido malônico e o éster de alaninato da alanina. Este foi relatado, por exemplo, na Patente US N° 5.508.051 e 5.389.375, que os sais do grupo ácido carboxílico terminal do éster, por exemplo, o sal de N-metil glutamínio bem como os sais de sódio e

potássio também são úteis. As descrições das Patente USN°. 4.933.368; 5.508.037; e 5.389.375, são incorporados neste pela referência. Estes compostos de éster são hidrolisados na corrente sanguínea liberando THC para fornecer um alto grau de biodisponibilidade de THC sem considerar as condições e anomalias dos pacientes.

O THC oral é conhecido por possuir a absorção errática a partir do trato gastrintestinal, é submetido ao efeito de primeira passagem resultando em metabolismo pesado com a produção de altos níveis de 11-OH-delta-9-THC. Este é relatado que este metabólito de 11-hidróxi é mais agonista potente do que o delta-9-THC. O hemissuccinato de THC de pró-
droga (THC-HS) foi formulado em uma base de supositório como descrito na Patente US N° 5.508.037 e 5.389.375, ambos de que são neste incorporado pela referência) a fim de evitar este problema. As investigações clínicas preliminares mostra a promessa para esta formulação (Mattes, R. D.; Shaw, L. M.; Edling-Owens, J., Engleman, K.; e ElSohly, M. A.; Passagem do primeiro efeito de passagem para o uso terapêutico de canabinóides; Pharm., Biochem., Behav., 44(3):745-747, 1991; Mattes, R. D.; Engelman, K.; Shaw, L. M.; e ElSohly, M. A.; Passagem do primeiro efeito de passagem para o uso terapêutico de canabinóides, Pharmacol., Biochem., Behav., 49(1):187-195, 1994; Brenneisen, R.; Egli, A.; ElSohly, M. A.; Henn, V.; e Speiss, Y.; O efeito administrado oral e retalmente de delta-9-tetraidrocanabinol espasmodicamente: Um estudo piloto com 2 pacientes; Inter. J. Clin. Pharmacol. and Therapeutics, 34(10):446-452, 1996; todos de que são neste incorporado pela referência).

O THC obtido por qualquer meio pode ser esterificado pela reação de THC com um ácido orgânico, um haleto de ácido orgânico ou preferivelmente um anidrido de ácido orgânico na presença de 4-amino-substituída pela piridina sozinha ou em mistura com um a amina orgânica, ou em qualquer outra maneira conhecida por aqueles habilitados na técnica. A

Patente US N° 6.008.383 (Elsohly, et al.), neste incorporado pela referência, descreve um processo para a conversão do dronabinol por uma variedade de análogos de ésteres, que o processo é dito ser econômico e eficiente. Neste, o dronabinol é esterificado pela reação com um ácido carboxílico, um haleto ácido ou um anidro ácido na presença de uma 4-aminopiridina sozinha ou na mistura com uma amina orgânica tal como uma amina mono-, di-, ou tri-
5 alquila.

Em certas formas de realização preferidas, o canabinóide compreende hemissuccinato de éster de dronabinol (THC-HS).

10 ***Formulações***

Os canabinóides no geral, e o dronabinol especificamente, são insolúveis em água. As formulações da presente invenção portanto preferivelmente incluem um ou mais co-solventes aceitáveis farmacologicamente para o canabinóide. O co-solvente orgânico estará
15 presente em uma quantidade eficaz para ter o canabinóide substancialmente solubilizado no co-solvente orgânico. Portanto, a quantidade do solvente orgânico na formulação variará com base na concentração de canabinóide. A quantidade do co-solvente orgânico também variará com base no coeficiente da separação da molécula canabinóide particular.

20 ***Co-solventes***

Em certas formas de realização, os co-solventes são solventes orgânicos tal como etanol, propanol, isopropanol, propileno glicol, polietileno glicol, e combinações destes que são aceitáveis farmacologicamente com base na via pretendida de administração da formulação desejada. Para o propósito
25 desta invenção, o termo etanol é usado permutavelmente com o termo "álcool absoluto". A quantidade do etanol na formulação particular variará com base na via de liberação da formulação pretendida e na solubilidade do canabinóide. A quantidade do etanol nas formulações da presente invenção podem variar de cerca de 15 a cerca de 90%; cerca de 15 a cerca de 65% e

cerca de 15 a cerca de 50% em peso.

Em certas formas de realização preferidas, o polietileno glicol é usado como uma porção do co-solvente para o canabinóide, mais preferivelmente um polietileno glicol de peso molecular baixo é usado, mais preferivelmente polietileno glicol 400.

Em certas formas de realização, o polietileno glicol compreende cerca de 1% a cerca de 40% em peso da formulação de dronabinol aquosa; cerca de 1% a cerca de 30% em peso da formulação de dronabinol aquosa; cerca de 1% a cerca de 25% em peso da formulação de dronabinol aquosa; mais preferivelmente cerca de 5% a cerca de 30% em peso da formulação de dronabinol aquosa e mais preferivelmente cerca de 5% a cerca de 25% em peso da formulação de dronabinol aquosa em peso.

Em certas formas de realização, a formulação contém cerca de 0,1% a cerca de 30% em peso propileno glicol; cerca de 1% a cerca de 30% em peso propileno glicol; cerca de 0,1% a cerca de 30% em peso propileno glicol; cerca de 1% a cerca de 25% em peso propileno glicol; mais preferivelmente cerca de 5% a cerca de 10% da formulação.

Agentes de solubilização

Em certas formas de realização da invenção agentes adicionais de solubilização são incluídos na formulação. Os agentes de solubilização exemplares incluem Capryol 90; Cremophor RH40; Labrafil M 1944 CS; Labrafil M 2125 CS; Lauroglycol 90; PEG MW>4000; Plurol Oleique CC 497; poloxâmero 124; poloxâmero 188; Softigen 701; Softigen 767; Tagat TO; Tween 80; triacetina; trietilcitrato; tributílcitrato; trietilcitrato de acetila; citrato de acetil tributíla; oleato de etila; caprílato de etila; butirato de etila; triacetina; 2-pirrolidona; 2-piperidona; N-metilpirrolidona; N-etilpirrolidona; N-hidroxi-etil pirrolidona; N-octilpirrolidona; N-laurilpirrolidona; dimetilacetamida; Migliol, lanolina, petrolato, óleo mineral e misturas destes. As formulações da presente invenção podem compreender uma agente de

solubilização de cerca de 0,1% a cerca de 100% dos ingredientes inativos; cerca de 5 a cerca de 75%; ou cerca de 25 a cerca de 50% em peso.

Outros componentes tal como conservantes, antioxidantes, tensoativos, intensificadores de absorção, modificadores da viscosidade, polímeros que formam película, agentes volumosos, diluentes, agentes de coloração, agente flavorizantes, modificadores de pH, adoçantes ou agentes mascarantes de gosto também podem ser incorporados em qualquer das composições descritas como parte da invenção. A quantidade de cada destes componentes que podem ser usados serão otimizados para cada formulação, a fim de obter um produto estável (forma de dosagem) tendo a vida de prateleira desejada. Geralmente ao falar, nas formas de realização em que estes componentes são incluídos, as formulações adequadas pode incluir cerca de 0,001% a cerca de 20% p/p de um conservante farmacologicamente aceitável, antioxidante, tensoativo, intensificador de absorção, modificador de viscosidade, polímero que forma a película, agente volumoso, diluente, agente de coloração, agente flavorizante, modificador de pH, adoçante ou agente de mascaramento de gosto.

Estabilizadores

Em certas formas de realização preferidas, a formulação contém quantidades de um ou mais anti-oxidantes farmacologicamente aceitável em uma quantidade eficaz para estabilizar o canabinóide contido neste tal, que o canabinóide não degradar por uma extensão inaceitável e a formulação é considerada estável como pela orientação ICH por dois anos da data de expiração quando colocado sob condições de armazenagem selecionadas de (i) 25°C/umidade relativa a 60% (RH) por 12 meses; (ii) 30°C/umidade relativa a 60% (RH) por 6 meses; (iii) 40°C/umidade relativa a 60% (RH) por 6 meses e (iv) qualquer combinação destes.

Ainda em formas de realização da invenção, uma quantidade eficaz (estabilização) de um ou mais anti-oxidantes farmacologicamente

aceitável é adicionado a uma formulação. O termo "anti-oxidante" é usado neste para descrever qualquer composto que é oxidado mais facilmente do que os compostos de canabinóide que inclui na forma de dosagem da presente invenção. Qualquer dos anti-oxidantes conhecidos podem ser usados, incluindo mas não limitados a anti-oxidantes tal como butil hidroxil anisol (BHA), butil hidroxil tolueno (BHT), galato de propila, lecitina, tocoferol de vitamina E, sesamina, sesamol, sesamolina, tocoferol de alfa, ácido ascórbico, palmitato de ascorbila, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato sódico e metabissulfeto de sódio, bem como agentes de quelação tal como EDTA dissódio, também pode ser usado para estabilizar a formulação de canabinóides da presente invenção. Os experimentos descritos neste tem mostrado que os antioxidantes semelhantes a BHA, BHT e ascorbato de sódio evitam a degradação do dronabinol.

A preparação também pode conter sinergistas de anti-oxidante para evitar a degradação oxidativa. Qualquer dos sinergistas de anti-oxidantes conhecidos também pode ser usados nas quantidades eficazes, por exemplo edetato dissódio.

A quantidade do anti-oxidante que pode ser usado será otimizado para cada formulação, a fim de obter um produto estável (forma de dosagem) tendo a vida de prateleira desejada. Geralmente ao falar, nas formas de realização em que um anti-oxidante é que inclui, formulações adequadas podem incluir cerca de 0,001% a cerca de 20% p/p de um anti-oxidante farmacologicamente aceitável. Por exemplo, em certas formas de realização preferidas, a quantidade de lecitina que inclui na forma de dosagem do canabinóide é na faixa cerca de 0,1 a cerca de 10% p/p, e em certas formas de realização mais preferivelmente cerca de 0,3% a cerca de 8,25% p/p. Em outras formas de realização preferidas, a quantidade de palmitato de ácido-6 L-ascórbico é de cerca de 0,001 a cerca de 1%, p/p, e em certas formas de realização mais preferivelmente na faixa cerca de 0,01% a cerca de 0,1% p/p.

O anti-oxidante preferivelmente evita a formação de degradantes na forma de dosagem tal como aqueles mencionados acima, denominado-se delta-8 tetraidrocanabinol (D8THC), canabinol (CBN), ou canabidiol (CBD), por níveis inaceitáveis (por exemplo, as previamente especificadas neste).

5 *Bases*

Ainda em formas de realização da invenção, as quantidades eficazes de uma ou mais bases orgânicas ou inorgânicas aceitáveis farmacologicamente são adicionadas a uma formulação de canabinóide a fim de estabilizar o canabinóide a partir dos níveis indesejados de degradação. Em certas formas de realização preferidas, a formulação contém quantidades de um ou mais bases orgânicas ou bases inorgânicas aceitáveis farmacologicamente em uma quantidade eficaz para estabilizar o canabinóide contido neste tal que o canabinóide não degrada por uma extensão inaceitável e a formulação é considerada estável como pela orientação ICH por dois anos da data de expiração quando colocada sob as condições de armazenagem selecionadas de (i) 25°C/umidade relativa a 60% (RH) por 12 meses; (ii) 30°C/umidade relativa a 60% (RH) por 6 meses; (iii) 40°C/umidade relativa a 60% (RH) por 6 meses e (iv) qualquer combinação destes.

Exemplos de tais bases orgânicas adequadas que podem ser eficazmente usadas na formulação de canabinóides da presente invenção incluem mas não são limitadas a qualquer amina orgânica primária, secundária ou terciária farmacologicamente aceitável, que são ingredientes GRAS (geralmente relatados como seguro), tal como metanolamina, etanolamina, meglumina, outras alquilaminas (por exemplo aminas di-alquila e aminas tri-alquila) e qualquer combinação destes. Nas formas de realização da presente invenção onde as bases orgânicas são incluídas, as formulações adequadas podem incluir cerca de 0,001% a cerca de 20% p/p.

Em certas formas de realização preferidas, a quantidade das bases orgânicas na formulação é de cerca de 0,001% p/p a cerca de 5% p/p, e

mais preferivelmente cerca de 0,007% p/p a cerca de 2% p/p.

Em outras formas de realização preferidas, as formulações incluem quantidades de estabilização de ambos um ou mais anti-oxidantes e uma ou mais base.

5 Em outras certas formas de realização, as formulações de acordo com a presente invenção estão estabilizadas com uma base orgânica por exemplo, NaOH, ou MgOH. Geralmente, nas formas de realização em que estes componentes são que incluem, formulações adequadas podem incluir cerca de 0,001% a cerca de 20% p/p de uma base inorgânica
10 farmaceuticamente aceitável.

Tampões

Além disso as formulações podem adicionalmente incluir componentes aceitáveis fisiologicamente tal como cloreto de sódio e materiais semelhantes convencionalmente usadas para atingir a isotonicidade com os
15 fluidos corporais típicos com base na via pretendida de administração, por exemplo, no olhos ou intravenosamente. Os agentes que o tampão de pH mantém uma faixa de pH compatível fisiologicamente para a via pretendida de administração e para intensificar a solubilidade e estabilidade do agente ativo presente, e outros também podem ser incluídos em certas formas de
20 realização da presente invenção.

Os tampões adequados incluem, mas são não limitados a acetato, bicarbonato, citrato, fosfato, sais aceitáveis farmaceuticamente destes e combinações ou misturas destes. Quando um ou mais tampões são utilizados nas formulações da invenção, estes podem ser combinados, por exemplo, com
25 um veículo farmaceuticamente aceitável e pode estar presente na formulação final, por exemplo, em uma quantidade que varia de cerca de 0,1% a cerca de 20%, mais preferivelmente cerca de 0,5% a cerca de 10%. Em certas formas de realização da presente invenção, a quantidade do tampão que inclui nas formulações em gel é preferivelmente uma quantidade tal que o pH da

formulação em gel não interfere com o sistema de tamponação natural do corpo causando dor. Portanto, cerca de 5 mM a cerca de 200 mM de concentração de um tampão pode estar presente na formulação. Em certas formas de realização preferidas, cerca de 20 mM a cerca de 100 mM de
5 concentração de um tampão está presente. A concentração do tampão é tal que um pH da formulação é de cerca de 5 a cerca de 10; preferivelmente cerca de 6 a cerca de 8; mais preferivelmente cerca de 6,5 a cerca de 7,5 e mais preferivelmente cerca de 7.

Em outras certas formas de realização, as formulações podem
10 ser isotônicas. As formulações isotônicas podem ser fornecidas pela adição de um agente de tonicidade. Os agentes de tonicidade adequados incluem, mas não são limitados a qualquer açúcar farmacologicamente aceitável, sal ou qualquer combinações ou misturas destes, tal como, mas não limitados a dextrose e cloreto de sódio. Os agente de tonicidade podem estar presentes em
15 uma quantidade de cerca de 100 mOsm/kg a cerca de 500 mOsm/kg. Em certas formas de realização preferidas, o agente de tonicidade está presente em uma quantidade de cerca de 200 mOsm/kg a cerca de 400 mOsm/kg e mais preferivelmente cerca de 280 mOsm/kg a cerca de 320 mOsm/kg.

Modificadores da viscosidade

20 Ainda em formas de realização, a invenção é direcionada às formulações que ainda contém modificadores da viscosidade incluindo, por exemplo, celulose ou derivados de celulose tal como etilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, caboximetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose sódica, metilcelulose, metiletilcelulose,
25 carboximetilcelulose sódica, Aerosil, álcool cetoestearílico, Gelucires 33/01, 39/01 e 43/01, beenato de glicerila, palmitoestearato de glicerila, Softisans 100, 142, 378 e 649, carbômero de álcool estearílico, goma xantana, maltodextrina, acácia, tragacanto, povidona e álcool polivinílico.

Intensificadores de absorção

Os intensificadores de absorção para o uso de acordo com certas formas de realização da presente invenção incluem, por exemplo, Gelucire 44/14; Gelucire 50/13; Tagat TO; Tween 80; miristato de isopropila, polissorbatos, ésteres de sorbitano, copolímeros com bloqueio de poloxâmeros, óleo de mamona PEG-35, óleo de mamona PEG-40 hidrogenada, glicerídeos macrogol-8 de caprilocaproíla, glicerídeos de PEG-8 caprílico/cáprico, sulfato de lauril sódico, sulfossuccinato de dioctila, éter lauril polietileno, etoxidiglicol, mono-di-caprilato de propileno glicol, monocaprilato de glicerol, ácidos graxos de glicerila (C8 a C18) etoxilados, ácido oléico, ácido linoleico, caprilato/caprato de glicerila, monooleato de glicerila, monolaurato de glicerila, triglicerídeos de caprílico/cáprico, nonilfenóis etoxilado, estearatos PEG-(8-50), ésteres de óleo de oliva PEG-6, ésteres de trioleína PEG-6, lecitina, succinato de d-alfa tocoferil polietileno glicol 1000, policarbonato, glicocolato de sódio, taurocolato de sódio, ciclodextrinas, ácido cítrico, citrato de sódio, triacetina, combinações destes, e outros. Em certas formas de realização preferidas, o intensificador de absorção é triacetina. Em certas formas de realização preferidas em que um intensificador de absorção é que inclui na formulação, o intensificador de absorção é que inclui em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 10% em peso da formulação, preferivelmente em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 5% em peso da formulação.

Agentes volumosos

Os agentes volumosos também podem ser usados de acordo com certas formas de realização da presente invenção incluindo por exemplo, celulose microcristalina, manitol, xilitol, amidos e outros. Em certas formas de realização preferidas, a agente volumoso é manitol. Em certas formas de realização preferidas em que o agente volumoso é que inclui na formulação, o agente volumoso é que inclui em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 10% em peso da formulação, preferivelmente em uma quantidade de cerca

de 0,01% a cerca de 5% em peso da formulação.

Polímeros que formam películas

Em outras certas formas de realização da presente invenção, os polímeros que formam películas podem ser usados por exemplo, diminuição da proporção de pulverização, o ângulo de pulverização e preferivelmente a expansão pela aumento da viscosidade da composição. Como um polímero que forma a película, goma gelana, goma xantana, carboximetil celulose, celulose de hidroxipropila, hidroxietil celulose, hidroxipropil metilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, gelucira, poloxâmeros, ácido algínico, éster propilenoglicol, álcool polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), copolímero PVP/PVA, lubrajel, polímero carboxivinila, polímeros de ácido acrílico e copolímeros, ácido metacrílico, acrilato de metila, acrilato de etila, metacrilato de metila, metacrilato de etila, combinações destes e os outros podem ser usados. Em certas formas de realização, um aumento na viscosidade da solução usando polímeros que formam películas ou outros fornecendo um aumento no tamanho da gotícula quando administrada a partir do dispositivo de pulverização. A química do polímero e o peso molecular do polímero também podem influenciar o diâmetro das gotículas.

Agentes em forma de gel

As formulações da presente invenção também contém agentes em forma de gel ou suspensões adequadas que incluem carbômeros tal como Carbopol, modificados por derivados de celulose, gomas de ocorrência natural, sintético ou semi-sintético tal como goma xantana, acácia e tragacanto, modificados de amidos, co-polímeros tal como aquele formado entre os anidros maleicos e éter metil vinílico, sílica coloidal e derivados de metacrilato vendido sob o nome comercial de EudragitTM, ou uma mistura destas.

Ainda em formas de realização, os excipientes adicionais compatíveis com as formulações da invenção que podem ser incorporados na

formulação do medicamento líquido, se a necessidade, tal como tensoativos conhecidos tal como (por exemplo. Capryol 90; Cremophor RH40; Gelucire 44/14; Gelucire 50/13; Imwitor 91; Imwitor 308; Imwitor 380; Imwitor 742; Imwitor 780K; Imwitor 928; Imwitor 988; Labrafil M 1944 CS; Labrafil M 2125 CS; Lauroglycol 90; Tagat TO; Tween 80 e misturas destes); emulsificadores (por exemplo, Gelucire 44/14; Gelucire 50/13; Imwitor 91; Imwitor 308; Imwitor 380; Imwitor 742; Imwitor 780K; Imwitor 928; Imwitor 988; poloxâmero 124; poloxâmero 188; Tagat TO; Tween 80; lecitina; lisolecitina; fosfatidilcolina; fosfatidiletanolamina; fosfatidilglicerol; ácido fosfatídico; fosfatidilserina; lisofosfatidilcolina; lisofosfatidiletanolamina; lisofosfatidilglicerol; ácido lisofosfatídico; lisofosfatidilserina; PEG-fosfatidiletanolamina; PVP-fosfatidiletanolamina; sulfato de lauril sódico e misturas destes); e

Outros aditivos convencionalmente usados na composição farmacêutica pode ser que inclui, e aqueles aditivos são bem conhecidos na técnica. Tais aditivos incluem separadores aceitáveis farmacêuticamente, agentes anti-espumantes, agentes de quelação, viscomoduladores, tonificadores, flavorizantes, corantes aromáticos, opacificadores, agentes de suspensão, ligadores, enchedores, plastificantes, lubrificantes, e misturas destes. As quantidades de tais aditivos podem ser realmente determinados por uma pessoa habilitada na técnica, de acordo com as propriedades particulares desejadas, mantendo em mente a possibilidade que qualquer aditivo não tem preferivelmente impacto negativamente na estabilidade da formulação final.

Os agentes de coloração adequados incluem os óxidos de ferro vermelho, preto e amarelo e corantes FD&C tal como FD&C azul N°. 2, FD&C vermelho N°. 40, e outros. Os agentes flavorizantes adequados incluem sabores de hortelã, framboesa, alcaçuz, laranja, limão, toranja, caramelo, baunilha, cereja, combinações destes, e os outros. Os modificadores de pH adequados incluem ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido

clorídrico, ácido maleico, hidróxido de sódio, e outros. Os adoçantes adequados incluem aspartame, acesulfame K, taumático, e outros. Os agentes adequados mascarantes de gosto incluem bicarbonato de sódio, resinas trocadoras de íons, compostos de inclusão de ciclodextrina, adsorbatos, e
5 outros.

É reconhecido que os excipientes farmacêuticos podem realizar mais do que uma função, e são portanto caracterizados como tendo usos diferentes dependendo da aplicação particular. Enquanto o uso de um excipiente no contexto de uma formulação particular pode determinar a
10 função do excipiente, a inclusão de qualquer excipiente particular em qualquer uma ou mais categorias como apresentado acima não é significativa para limitar a função do excipiente.

Embora os ingredientes das formulações da presente invenção são caracterizados neste como a porcentagem com base no volume, uma
15 pessoa habilitada na técnica estimará que versões graduadas das formulações especificamente descritas neste e podem ser caracterizados em vez da base da porcentagem do peso. Onde a densidade de um componente particular é 1 g/ml a quantidade do componente com base no volume e peso será o mesmo. Onde a densidade desvia-se de 1 g/ml, a quantidades com base em peso ou
20 volume diferenciará conseqüentemente.

Medicamentos adicionais

Os Canabinóides tal como dronabinol podem ser usados sozinho ou em combinação com outras medicações. Aqueles habilitados na técnica facilmente reconhecerão que, por exemplo, no caso de síndrome de
25 enfraquecimento de AIDS, o paciente, provavelmente também tomarão os medicamentos que combatem o vírus da AIDS. Similarmente, aquele habilitado na técnica será prontamente reconhecido que os pacientes receberão quimioterapia para o câncer e também podem receber outros anti-eméticos, e os paciente com câncer investigam para aliviar a dor e são

prováveis para receber opióides bem como agentes antiinflamatórios não esteroidais. As formulações e métodos da invenção ainda podem incluir um ou mais agentes terapeuticamente ativos adicionais, tal como, por exemplo, narcóticos não analgésicos tal como acetaminofeno ou aspirina, analgésicos opióides ou opiatos, medicamentos antiinflamatórios não esteroidais (NSAIDs, por exemplo, inibidores de ciclooxigenase não seletiva e inibidores COX-2), anti-eméticos (por exemplo, ondansetron) e esteróides (por exemplo acetato de megestrol, oxandrolona, oximetolona). Em certas formas de realização da invenção, um segundo medicamento terapeuticamente ativo incluindo mas não limitados aos medicamentos mencionados acima, é incorporado na forma de dosagem oral canabinóide. Já em outras formas de realização, o segundo medicamento terapeuticamente ativo é separadamente administrado pelo paciente em conjunção com a forma de dosagem oral de canabinóide. A seqüência em que os agentes terapêuticos são administrados não é crítico limitadamente. A "terapia de combinação" adotam a administração dos agentes terapêuticos como descrito acima em combinação adicional com outros ingredientes ativos biologicamente, tal como, mas não limitados a, uma liberação da dor, tal como um medicamento antiinflamatório esteroideal ou não esteroideal, ou um agente para melhorar a motilidade estomacal, por exemplo, e com terapias de não medicamentos, tal como, mas não limitados a, cirurgia.

Os compostos terapêuticos que fazem a terapia de combinação também podem ser administrados sequencialmente, com compostos terapêuticos sendo administrado pelo regime de solicitação para duas etapas de administração. Deste modo, um regime pode solicitar a administração sequencial dos compostos terapêuticos com administração a parte espaçada do agentes ativos separados. O período de tempo entre as etapas de administração múltipla pode variar de, por exemplo, uns poucos minutos por diversas horas ao dia, dependendo das propriedades de cada composto

5 terapêutico tal como potência, solubilidade, biodisponibilidade, perfil de vida média de plasma e cinética do compostos terapêutico, bem como dependendo do efeito da ingestão de alimento e a idade e condição do paciente. A variação Circadiana da concentração de molécula também pode determinar o ótimo intervalo da dosagem.

Os compostos terapêuticos da terapia combinada se administrados simultaneamente, de maneira substancialmente simultânea, ou sequencialmente podem envolver um regime que pede a administração de um composto terapêutico pela via oral e um outro composto terapêutico por uma via oral, uma via percutânea, uma via intravenosa, uma via intramuscular, ou pela absorção direta através dos tecidos da membrana da mucosa, por exemplo. Se os compostos terapêuticos da terapia combinada são administradas oral, retalmente, topicamente, bucalmente, sublingual, ou parenteral (por exemplo, injeções subcutâneas, intramusculares, intravenosas e intradérmicos, ou técnicas de infusão), separadamente ou junto, cada um composto terapêutico será contido em uma formulação farmacêutica adequada dos excipientes aceitáveis farmaceuticamente, diluentes ou outros componentes das formulações.

Formulações de nebulizadores

20 A administração pulmonar oferece uma via de liberação que é adequada para a administração de medicamentos em que as propriedades dos medicamentos dificultam a administração oral, ou onde o estado físico do paciente específico não faz a administração oral desejada (por exemplo, vômito, trato gastrintestinal comprometido).

25 Em certas formas de realização, as formulações da presente invenção são projetadas para uma liberação pulmonar por intermédio de um nebulizador. Os nebulizadores são amplamente conhecidos por aqueles habilitados na técnica e a invenção não é limitada em qualquer tipo específico de nebulizador. Os exemplos de nebulizadores e/ou dispositivos de liberação

adequados e seu método de uso que são adequados para a administração pulmonar das formulações debatidas neste são descritos na: Patente US N°: 7.036.500; 7.029.656; 7.013.894; 6.994.083; 6.962.151; 6.929.003; 6.854.662; 6.748.945; 6.732.731; 6.729.327; 6.598.602; 5.853.002; 5 5.549.102; 5.435.282; 5.036.840; 7.077.126; 7.059.320; 6.983.747; 6.679.251; 6.606.990; 6.514.177; 513.727; 6.513.519; 6.464.388; 6.176.237; 6.085.741; 6.000.394; 5.957.389; 5.740.966; 5.596.982; 5.461.695; 5.458.136; 5.312.046; 5.309.900; 5.280.784; e Pedidos de Patente US N°.: 20060102172; 20060065267; 20060054166; 20060048772; 20060011196; 10 20050224076; 20050056274; 20050039741; 20040250816; 20030037788; 20030037785; 20020005196 and 20010054421 e outros que são adequados para a administração intrapulmonar. As descobertas de que são incorporados pela referência em sua totalidade.

Em certas formas de realização preferidas, o nebulizador usado 15 de acordo com a presente invenção é o Pali LC STAR, LC Sprint ou LC Plus. Em mais formas de realização preferidas, o nebulizador é o Pari LC Sprint Star.

Uma pessoa habilitada facilmente entenderá que as 20 formulações estáveis de canabinóides aquosas da presente invenção podem ser incorporadas em qualquer nebulizador adequado, e fornece a liberação do ingrediente ativo aos pulmões.

Em certas formas de realização, as formulações adequadas para a administração intrapulmonar são administradas no pulmão como partículas aerossolizadas tendo um diâmetro aerodinâmico mediano de massa 25 média na faixa de cerca de 0,01 a cerca de 15 microns. Preferivelmente as partículas criadas têm um diâmetro aerodinâmico mediano de massa média na faixa de cerca de 1 a cerca de 10 microns, mais preferivelmente cerca de 2 a cerca de 4 microns.

Formulações orais de xarope

Ainda em formas de realização, a presente invenção é formulada na formulação estável de canabinóide aquoso pela primeira preparação de uma formulação nebulizadora aquosa estável, e então a adição adicional de um agente adoçante, agente de mascaramento de gosto, agente
5 flavorizante, agente de coloração, agente de modificação de viscosidade ou combinações destes.

De acordo com formulações oral de xarope da invenção corrente onde o canabinóide é dronabinol, a concentração de dronabinol é de cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 100 mg/ml; preferivelmente cerca de 0,5
10 mg/ml a cerca de 10 mg/ml; e mais preferivelmente cerca de 1 mg/ml. A dose de dronabinol fornecidas pelas formulações orais de xarope são preferivelmente cerca de 2,5 mg a cerca de 50 mg de dronabinol.

Em certas formas de realização, a presente invenção ainda contém um agente modificador de viscosidade, por exemplo
15 hidroxipropilcelulose ou polivinilpirrolidona (povidona ou PVP).

Em certas formas de realização a invenção é direcionada as formulações estáveis de canabinóides aquosas para a administração oral que contém sacarose, frutose, sorbitol, xilitol, sacarina, sacarina sódica ou combinações destes como um agente adoçante.

20 Uma pessoa habilitada facilmente apreciará que as formulações líquidas orais de canabinóides aquosos estáveis da presente invenção podem ser incorporados em qualquer recipiente de dose simples ou multi-doses aceitáveis farmacologicamente feito de qualquer material farmacologicamente aceitável, (por exemplo, vidro ou plástico) para deixar
25 para a dosagem oral da formulação.

Formulações sublinguais

A cavidade oral oferece um método simples indolor de administração de canabinóide. Dentro da cavidade oral, aqui são três vias reconhecidas geralmente de administração de um agente ativo, denominado

local, bucal e sublingual.

A liberação do local é principalmente limitado por aplicações que dizem respeito aos rompimentos de ocorrência dentro da cavidade oral por si própria, tal como uma ferida de câncer.

5 A área da mucosa bucal abrange as membranas mucosais do revestimento interno da face. A mucosa bucal é entretanto, menos permeável do que a área sublingual. Uma das maiores desvantagens associadas com a liberação da mucosa bucal de um agente ativo foi a passagem relativamente baixa do agente ativo cruzado ao epitélio mucosal, por meio disso resultando
10 no agente de baixa biodisponibilidade, que traduza em uma perda substancial do agente ativo usável dentro de cada dosagem.

A liberação sublingual é atingida através das membranas mucosais que revestem a parte inferior da boca. Por causa da alta permeabilidade e o rico estoque em sangue, transporta os resultados por
15 intermédio da via sublingual em absorção rápido. A liberação sublingual também é benéfica em fornecer a via de liberação apropriada para os medicamentos altamente permeáveis com a necessidade da liberação do período curto e um regime de dosagem infrequente.

As formulações sublinguais da presente invenção são úteis na
20 administração da anorexia associada com a perda de peso em pacientes com AIDS e náusea e vômitos associados com quimioterapia contra o câncer.

A administração sublingual de dronabinol, um sal farmacêuticamente aceitável deste ou derivado deste, de acordo com a presente invenção pode ser particularmente benéfico no paciente com câncer
25 o qual é incapaz de tolerar a administração oral por causa de náusea e vômito, disfagia como um resultado da doença, ou administração parenteral por causa do acesso venoso diminuído, emagrecimento, ou defeitos de coagulação. A administração sublingual de dronabinol de acordo com a presente invenção preferivelmente tem vantagens potenciais de equilibrar a facilidade maior de

uso e começo rápido do estímulo do apetite ou ação antiemética. Além disso, por causa da drenagem venosa sublingual é sistêmica antes do portal tan, eliminação da primeira passagem hepática pode ser evitada. A presente invenção preferivelmente fornece as formulações e métodos terapêuticos por

5 soluções de dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste ser liberado pela bombas de ar de pulverização sublingual.

Em certas formas de realização preferida, à administração sublingual de dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste, é vantajoso em outras formas da administração em que este

10 não requer o uso da injeção de uma seringa e agulha, e evita a necessidade para formulações orais de unidades de dosagens formuladas. Preferivelmente à administração sublingual de dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste, de acordo com a presente invenção é adequado pela própria administração.

Em certas formas de realização, as formulações da presente invenção são vantajosos em que os propulsores tal como propulsores hidrofluorocarboneto tal como cloro-fluocarbonos voláteis (por exemplo propulsor 12), hidrofluoroalcanos voláteis (por exemplo 1,1,1,2-tetrafluoroetano e 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano) e alcanos voláteis (por

20 exemplo propano, butano) não são requeridos para liberar o dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste, sublingualmente ao paciente.

Preferivelmente as formulações da presente invenção são liberadas como gotículas líquidas tendo um diâmetro médio de pelo menos

25 cerca de 10 microns, preferivelmente pelo menos cerca de 20 microns, mais preferivelmente um diâmetro de meio de cerca de 20 a cerca de 200 microns. Mais preferivelmente as formulações são liberadas como gotículas líquidas que têm uma distribuição de tamanho de cerca de 5 microns a cerca de 500 microns, preferivelmente cerca de 10 microns a cerca de 200 microns,

preferivelmente cerca de 20 microns a cerca de 100 microns, mais preferivelmente cerca de 30 microns a cerca de 70 microns.

Preferivelmente a liberação da formulação da presente invenção á mucosa sublingual por intermédio de resultados de pulverização na absorção rápida do dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste.

Em certas formas de realização, as formulações da presente invenção são projetados para a administração sublingual.

Em certas formas de realização a presente invenção é direcionada à formulação de dronabinol sublingual que compreende as gotículas líquidas distintas que compreende uma quantidade eficaz de dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste, as ditas gotículas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns, preferivelmente pelo menos cerca de 20 microns, mais preferivelmente um diâmetro de meio de cerca de 20 a cerca de 200 microns.

Em certas formas de realização, a presente invenção é direcionada à formulação de dronabinol sublingual que compreende as gotículas líquidas distintas de dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste; em um carreador líquido farmacologicamente aceitável; as ditas gotículas tendo uma distribuição de tamanho de cerca de 5 microns a cerca de 500 microns, preferivelmente cerca de 10 microns a cerca de 200 microns, preferivelmente cerca de 20 microns a cerca de 100 microns, mais preferivelmente cerca de 30 microns a cerca de 70 microns.

Em certas formas de realização preferidas de formulações sublinguais, nenhuma das partículas têm um diâmetro que deveria permitir o dronabinol, sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste ser liberado ao pulmão na administração sublingual.

Em certas formas de realização, a presente invenção é direcionada a uma dose única da formulação de dronabinol sublingual, a dita

unidade de dose que compreende as gotículas líquidas distintas de dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste; e um carreador líquido farmacologicamente aceitável; as ditas gotículas tendo um diâmetro de meio de pelo menos cerca de 10 microns, preferivelmente pelo menos cerca de 20 microns, mais preferivelmente um diâmetro de meio de cerca de 20 a 5
cerca de 200 microns.

Em certas formas de realização, a presente invenção é direcionada a uma dose única da formulação de dronabinol sublingual, a dita unidade de dose que compreende as gotículas líquidas distintas de dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste; e um carreador líquido farmacologicamente aceitável; as ditas gotículas tendo uma distribuição de tamanho de cerca de 5 microns a cerca de 500 microns, preferivelmente cerca de 10 microns a cerca de 200 microns, preferivelmente cerca de 20 microns a cerca de 100 microns, mais preferivelmente cerca de 30 microns a 10
cerca de 70 microns.

Em certas formas de realização, a presente invenção é direcionada a um método efetivo de administração de anorexia associada com perda de peso nos pacientes com AIDS que compreende administrar sublingualmente uma formulação de pulverização líquida na forma de 20
gotículas líquidas distintas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns, preferivelmente pelo menos cerca de 20 microns, mais preferivelmente um diâmetro de meio de cerca de 20 a cerca de 200 microns, a um paciente humano com experiência de anorexia, a dita formulação de pulverização líquida que compreende uma quantidade eficaz de dronabinol, 25
um sal farmacologicamente aceitável deste; ou derivado deste, dispersado em um carreador líquido farmacologicamente aceitável.

Em certas formas de realização, a presente invenção é direcionada a um método efetivo de administração de náusea e vômitos associados com quimioterapia de câncer que compreende administrar

sublingualmente uma formulação de pulverização líquida na forma de gotículas líquidas distintas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns, preferivelmente pelo menos cerca de 20 microns, mais preferivelmente um diâmetro de meio de cerca de 20 a cerca de 200 microns, a um paciente humano com experiência de náusea e vômitos associados com quimioterapia de câncer, a dita formulação de pulverização líquida que compreende uma quantidade eficaz de dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste, dispersado em um carreador líquido farmacologicamente aceitável.

10 Em certas formas de realização, a presente invenção é direcionada a um método efetivo de administração da anorexia associada com a perda de peso nos pacientes com AIDS que compreende administrar sublingualmente uma formulação de pulverização líquida na forma de gotículas líquidas distintas tendo uma distribuição de tamanho de cerca de 5
15 microns a cerca de 500 microns, preferivelmente cerca de 10 microns a cerca de 200 microns, preferivelmente cerca de 20 microns a cerca de 100 microns, mais preferivelmente cerca de 30 microns a cerca de 70 microns a um paciente humano com experiência de anorexia; a dita formulação de pulverização líquida que compreende uma quantidade eficaz de dronabinol,
20 um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste, dispersado em um carreador líquido farmacologicamente aceitável.

Em certas formas de realização, a presente invenção é direcionada a um método efetivo de administração de náusea e vômitos associados com quimioterapia de câncer que compreende administrar
25 sublingualmente uma formulação de pulverização líquida na forma de gotículas líquidas distintas tendo uma distribuição de tamanho de cerca de 5 microns a cerca de 500 microns, preferivelmente cerca de 10 microns a cerca de 200 microns, preferivelmente cerca de 20 microns a cerca de 100 microns, mais preferivelmente cerca de 30 microns a cerca de 70 microns a um

paciente humano com experiência de náusea e vômitos associados com quimioterapia de câncer; a dita formulação de pulverização líquida que compreende uma quantidade eficaz de dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste, dispersado em um carreador líquido farmacologicamente aceitável.

Em certas formas de realização, a presente invenção é direcionada ao dispositivo que inclui um reservatório contendo uma dose única de uma formulação que compreende uma quantidade eficaz de dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste em um carreador líquido farmacologicamente aceitável; o dispositivo tendo um atuador que quando atuado libera a dose única da formulação líquida na forma de gotículas líquidas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns, preferivelmente pelo menos cerca de 20 microns, mais preferivelmente um diâmetro de meio de cerca de 20 a cerca de 200 microns. Preferivelmente, o dispositivo libera uma dose terapêuticamente eficaz da formulação líquida na forma de gotículas líquidas tendo uma distribuição de tamanho de cerca de 5 microns a cerca de 500 microns, preferivelmente cerca de 10 microns a cerca de 200 microns, preferivelmente cerca de 20 microns a cerca de 100 microns, mais preferivelmente cerca de 30 microns a cerca de 70 microns.

Em certas formas de realização, a presente invenção é direcionada a um dispositivo de dose múltipla que inclui um reservatório contendo uma formulação líquida que compreende dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste em um carreador líquido farmacologicamente aceitável; o dispositivo tendo um atuador que quando atuado libera uma dose terapêuticamente eficaz da formulação líquida na forma de gotículas líquidas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns, preferivelmente pelo menos cerca de 20 microns, mais preferivelmente um diâmetro de meio de cerca de 20 a cerca de 200 microns.

Preferivelmente, o dispositivo libera uma dose terapeuticamente eficaz da formulação líquida na forma de gotículas líquidas tendo uma distribuição de tamanho de cerca de 5 microns a cerca de 500 microns, preferivelmente cerca de 10 microns a cerca de 200 microns, preferivelmente cerca de 20 microns a
5 cerca de 100 microns, mais preferivelmente cerca de 30 microns a cerca de 70 microns.

Em certas formas de realização, a presente invenção é direcionada a um método efetivo de administração de anorexia associado com perda de peso nos pacientes com AIDS que compreende a utilização de um
10 dispositivo de pulverização que inclui um reservatório incluindo uma formulação líquida que compreende dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste em um carreador líquido farmacologicamente aceitável; e um atuador pelo qual a atuação libera uma quantidade eficaz terapeuticamente das gotículas líquidas a serem pulverizados do dispositivo
15 tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns, preferivelmente pelo menos cerca de 20 microns, mais preferivelmente um diâmetro de meio de cerca de 20 a cerca de 200 microns.

Em certas formas de realização, a presente invenção é direcionada a um método efetivo de administração da anorexia associado com
20 perda de peso nos pacientes com AIDS que compreende a utilização de um dispositivo de pulverização que inclui um reservatório incluindo uma formulação líquida que compreende dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste em um carreador líquido farmacologicamente aceitável; e um atuador pelo qual a atuação libera uma quantidade eficaz
25 terapeuticamente das gotículas líquidas a serem pulverizados do dispositivo tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns, preferivelmente pelo menos cerca de 20 microns, mais preferivelmente um diâmetro de meio de cerca de 20 a cerca de 200 microns.

Em certas formas de realização, a presente invenção é

5 direcionada a um método do tratamento de náusea e vômitos associados com quimioterapia de câncer que compreende a utilização de um dispositivo de pulverização que inclui um reservatório incluindo uma formulação líquida que compreende dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste; e um carreador líquido farmacologicamente aceitável; e um atuador pelo qual a atuação libera uma quantidade eficaz terapêuticamente das gotículas líquidas tendo uma distribuição de tamanho de cerca de 5 microns a cerca de 500 microns, preferivelmente cerca de 10 microns a cerca de 200 microns, preferivelmente cerca de 20 microns a cerca de 100 microns, mais preferivelmente cerca de 30 microns a cerca de 70 microns.

Em certas formas de realização, as formulações da presente invenção são adequadas para a administração transmucosal, incluindo, por exemplo, administração bucal.

15 Em certas formas de realização, a presente invenção ainda é direcionado a um método de administração transmucosalmente dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste, a um humano na formulação em que uma porção substancial do dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste não serão passados aos pulmões do paciente. Em certas formas de realização preferida, a área transmucosal é a área bucal de um humano.

20 Em certas formas de realização, a presente invenção ainda é direcionado ao uso da formulação como definido acima para a fabricação do medicamento pelo uso como um estímulo do apetite para a administração da anorexia associado com perda de peso nos pacientes com AIDS e um antiemético para a náusea e vômitos associados com quimioterapia de câncer.

25 Em certas formas de realização, as formulações de acordo com a invenção são preferivelmente embalagens como uma solução de volume contendo doses múltiplas em um sistema de pulverização da bomba de ar que compreende um recipiente selado ajustado com uma bomba de medição.

Em certas formas de realização alternativas as formulações de acordo com a invenção são preferivelmente embaladas como uma solução de dose única simples em um sistema de pulverização de bomba de dose única simples que compreende um recipiente selado ajustado com uma bomba.

5 Tipicamente um paciente é tratado pela administração sublingualmente de 1 a 2 atuações, a partir da bomba de pulverização. Uma outra vantagem da liberação de pulverização sublingual é a capacidade para facilmente titular os pacientes por 1 ou 2 doses como requerido pela atuação simples. Esta não é tipicamente o caso com outras formas de liberação de
10 medicamento (emplastos, losangos, tabletes, supositórios).

A pulverização de ação da bomba é caracterizada no requerimento da aplicação da pressão externa pela atuação, por exemplo, manual externo, pressão iniciada mecanicamente ou elétrica. Este é em contraste por sistemas pressurizados, por exemplo, pulverizadores aerossol
15 que conduzem o propulsor, onde a atuação é tipicamente atingida pela liberação controlada da pressão por exemplo, pela abertura controlada de uma válvula.

Em certas formas de realização os pulverizadores da bomba são preferidos como o uso do pulverizador de bomba com uma formulação da
20 presente invenção que permite para a administração de gotículas ou partículas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns, preferivelmente pelo menos cerca de 20 microns, mais preferivelmente um diâmetro de meio de cerca de 20 a cerca de 200 microns, e/ou preferivelmente tendo uma distribuição do tamanho de cerca de 5 microns a cerca de 500
25 microns, preferivelmente cerca de 10 microns a cerca de 200 microns, preferivelmente cerca de 20 microns a cerca de 100 microns, mais preferivelmente cerca de 30 microns a cerca de 70 microns. Este é em contraste por um sistema pressurizado que pode resultar em partículas menos do que 5 microns. As gotículas ou partículas líquidas tendo um diâmetro de

menos do que cerca de 5 microns têm o potencial para entrar nos pulmões de um humano na administração. Tal entrada nos pulmões deve levar a um aumento em paciente por variabilidade do paciente na absorção do dronabinol. Além disso, a absorção de dronabinol nos pulmões devem levar a uma absorção aumentada e efeitos secundários aumentados, incluindo depressão respiratória que pode ser fatal.

Em certas formas de realização preferida, o tamanho da gotícula das formulações liberadas ainda fornecem um aumento na área de superfície sendo sublingualmente pulverizadas como oposto a serem colocadas sob a língua com, por exemplo, um conta-gotas.

Em certas formas de realização preferida, um dispositivo de liberação é um dispositivo tal como aquele descrito na Patente US N° 6.866.566; 6.877.672; 6.772.915; 6.725.857; 6.705.493; 6.679.248; 6.578.741; 6.527.144; 6.484.715; 6.478.196; 6.461.322; 6.446.839; 6.427.878; 6.367.473; 6.364.166; 6.321.942; 6.234.366; 6.227.413; 6.059.151; 6.059.150; 6.055.979; 5.944.222; 5.901.883; 5.813.570; 4.565.302; 4.532.967; 6.964.381; 6.860.411; 6.824.020; 6.817.490; 6.585.172; 6.443.370; 6.427.680; 6.425.499; 6.401.987; 6.398.074; 6.264.065; 5.950.877; 5.328.099; 5.301.846; e outros que são descritos em certas formas de realização como sendo adequadas para administração nasal.

Outros dispositivos adequados para o uso de acordo com as formulações da presente invenção são descritos na Patente US N° 6.808.085; 6.736.293; 6.732.955; 6.708.846; 6.626.379; 6.626.330; 6.626.328; 6.454.185; 6.427.876; 6.427.684; 6.419.167; 6.405.903; 6.352.181; 6.308.867; 6.257.461; 6.257.454; 6.250.509; 6.227.415; 6.209.760; 6.179.164; 6.109.547; 6.062.430; 6.026.992; 5.992.704; 5.992.703; 5.988.449; 5.967.369; 5.964.417; 5.950.879; 5.938.125; 5.927.559; 5.921.444; 5.893.484; 5.875.938; 5.862.962; 5.860.567; 5.816.504; 5.813.570; 5.803.311; 5.791.518. 5.692.650; 5.655.689; 5.584.417;

5.520.337; 5.519.980; 5.482.193; 5.469.989; 5.443.185; 5.439.177;
5.437.398; 5.427.280; 5.395.032; 5.375.745; 5.368.201; 5.366.122;
5.366.122; 5.335.823; 5.326.000; 5.323.936; 5.316.198; 5.301.841;
5.295.628; 5.289.946; 5.277.334; 5.257.726; 5.228.586; 5.209.375;
5 5.203.840; 5.147.087; 5.115.980; 5.110.052; 5.011.046; 4.958.752;
4.946.069; 4.944.430; 4.934.568; 4.921.142; 4.871.092; 4.830.284;
4.826.048; 4.823.991; 4.821.923; 4.817.829; 4.776.498; 4.762.475;
4.728.008; 4.726.747; 4.694.977; 4.694.976; 4.566.611; 6.851.583;
6.824.021; 6.779.690; 6.776.312; 6.971.559; 6.948.640; 6.945.473;
10 6.938.802; 6.933.850; 6.929.156; 6.918.514; 6.913.205; 6.866.168;
6.832.072; 6.830.163; 6.817.490; 6.817.489; 6.811.060; 6.811.057;
6.805.301; 6.805.263; 6.789.750; 6.789.706; 6.786.369; 6.783.035;
6.772.913; 6.769.579; 6.758.371; 6.752.298; 6.742.677; 6.705.062;
6.698.627; 6.698.623; 6.663.019; 6.659.314; 6.659.307; 6.655.550;
15 6.655.549; 6.651.846; 6.601.735; 6.595.395; 6.592.010; 6.588.629;
6.581.852; 6.571.991; 6.554.160; 6.536.635; 6.527.149; 6.527.148;
6.488.185; 6.471.097; 6.460.781; 6.460.740; 6.460.738; 6.446.841;
6.422.429; 6.409.049; 6.398.079; 6.360.919; 6.349.856; 6.345.737;
6.343.722; 6.662.561; 6.315.169; 6.273.303; 6.273.300; 6.261.274;
20 6.257.457; 6.234.363; 6.234.168; 6.221.054; 6.209.759; 6.189.741;
6.186.371; 6.155.496; 6.119.897; 6.105.826; 6.021.930; 6.012.615;
5.988.496; 5.950.871; 5.931.386; 5.850.948; 5.803.318; 5.799.810;
5.769.325; RE35.683; 5.692.492; 5.568.884; 5.566.865; 5.511.698;
5.482.188; 5.476.198; 5.366.115; 5.337.923; 5.249.713; 5.237.797;
25 5.234.135; 5.226.563; 5.190,192; 5.176.296; 5.127.548; 4.966.313; 4.91.840;
4.245.967; 4.030,667; e outros.

Todas as Patentes citadas neste são portanto incorporadas por referência em sua totalidade. Embora um dispositivo de liberações debatidos nas Patentes descritas acima podem ser adequadas para a administração nasal

ou inalação, de acordo com certas formas de realização da presente invenção um dispositivo de liberações são especificamente adaptados a serem adequados para a administração sublingual de uma formulação.

5 Preferivelmente o dispositivo de acordo com a presente invenção é adaptado a liberação sublingual na formulação sublingual em uma maneira controlada preferivelmente tal que apenas as gotículas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns, preferivelmente pelo menos cerca de 20 microns, mais preferivelmente um diâmetro de meio de cerca de 20 a cerca de 200 microns são liberadas ao paciente. Mais
10 preferivelmente apenas as gotículas tendo uma distribuição de tamanho na faixa de cerca de 5 microns a cerca de 500 microns, preferivelmente cerca de 10 microns a cerca de 200 microns, preferivelmente cerca de 20 microns a cerca de 100 microns, mais preferivelmente cerca de 30 microns a cerca de 70 microns.

15 Preferivelmente o dispensador é construído em uma tal maneira que este pode ser realizado e simultaneamente operado, de maneira confiável, com os dedos, ou com três dedos de uma mão, e podem ser usados, por exemplo, na maneira de um pulverizador sublingual. O dispensador pode ser construído como um dispensador disponível que, seguindo o vácuo da
20 câmara média, não tem que ser reajustado e pode ser portanto construído como um componente padrão simples, que recebe a bomba, a formulação, os canais e opcionalmente, as válvulas ou fechamentos dentro de uma cobertura externa, que na visão secundária pode ser asperamente na forma de T ou na forma de Y.

25 Se o dispensador é um vácuo em um traço simples da bomba em porções sucessivas ou em um traço completo da bomba, e não será reajustado, então o dispensador pode ser substancialmente fechado firmemente com relação ao exterior na porção de partida.

Em certas formas de realização preferidas, um dispositivo de

liberação (por exemplo, tal como um dispositivo de bomba pulverizadora) inclui um bloqueio no mecanismo. Preferivelmente o bloqueio no mecanismo permite para a administração de apenas uma dose única, e preferivelmente evita o abuso do dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste, por apenas permitindo a administração de uma dose e bloqueando a administração adicional por um período certo e/ou pré-determinado de tempo. Em certas formas de realização, depois de um ou mais ciclos de atuação, o atuador pode ser automaticamente transferido na posição de bloqueio, de modo que realizando-se um seguinte ciclo de atuação aleatória ou deliberadamente, uma liberação deve acontecer. O bloqueio pode acontecer na posição de partida, posição de atuação e/ou em uma posição intermediária e ambos podem atuar contra a atuação e contra a volta ou contra um destes movimentos sozinho ou diversos nas posições de bloqueio com a mesma ou diferentes ações de bloqueio são possíveis.

Em certas formas de realização, o dispositivo pode ser pré-medido ou alternativamente, o dispositivo pode ser um dispositivo medido. Os dispositivos pré-medidos preferivelmente contém doses medidas previamente ou uma fração de dose em alguns tipos de unidades (por exemplo, quantidade de dosagem única simples de solução, bolhas simples ou múltiplas ou outras cavidades) que podem ser incluídas no dispositivo durante a fabricação ou pelo paciente antes do uso. As unidades do dispositivo medido típico têm um reservatório contendo a formulação suficiente para as doses múltiplas que são liberadas como pulverizadores medidos pelo próprio dispositivo quando ativado pelo paciente.

Os fatores importantes a considerar com a fabricação do dispositivo são a reprodutibilidade da dose, a coluna de pulverização, e a distribuição dos tamanhos das partícula/gotículas, que podem afetar a liberação do dronabinol, um sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste, sob a língua. Mantendo a reprodutibilidade destes parâmetros

direto ao período dativo de expiração e garantindo a funcionalidade do dispositivo (por exemplo, mecanismo de pulverização, características eletrônicas, sensores) através deste tempo de vida sob as condições do uso do paciente é importante como qualquer alteração nestes parâmetros devem levar a variabilidade na dosagem e absorção, que deve levar aos efeitos colaterais potenciais.

A dose administrada da formulação do medicamento de pulverização pode ser dependente do projeto, reprodutibilidade, e características de desempenho do sistema de fechamento recipiente. Um dispositivo adequado que fornece a distribuição do tamanho da gotícula/partícula desejada é um fator importante para o desempenho correto do produto dronabinol. Os parâmetros de atuação (por exemplo, força, velocidade, períodos de conservação e volta) também deve ser considerado com respeito ao dispositivo. Além disso, o dispositivo pode ser compatível com os componentes da formulação. Além disso, o dispositivo deve ser projetado para prevenir a medida parcial do dronabinol, um sal farmaceuticamente aceitável deste ou derivado deste, a formulação quando usada de acordo às instruções do paciente para o uso.

Um dispositivo típico inclui uma unidade de base, um atuador de descarga, um orifício para uma formulação a ser liberado a partir do dispositivo, e um meio do reservatório. Preferivelmente um reservatório é fornecido como uma câmara que dispensa e é enchida já na produção do dispositivo. O meio do reservatório preferivelmente define um conteúdo medido de dronabinol, um sal farmaceuticamente aceitável deste ou derivado deste, a ser descarregado na ativação simples.

De acordo com certas formas de realização da invenção, um reservatório, ou um espaço deste recebendo o meio que é preferivelmente uma forma alongada preferivelmente tendo uma espessura de parede que é constante na circunferência e comprimento do corpo do reservatório. O corpo

do reservatório pode ser formado simplesmente pela seção por uma cavidade cilíndrica de plástico, aço, tal como aço inoxidável, material transparente, tal como vidro, ou outros de modo que esta produção é muito simples.

5 Preferivelmente um corpo atuador é fornecido em uma unidade do dispositivo, que é móvel relativo ao orifício para a ativação de descarga. Este corpo, no curso do movimento de atuação, abre o fechamento da câmara, por exemplo pela perfuração. O espaço dentro desta câmara pode unir-se diretamente ao meio no reservatório, acomodando o corpo de abertura ou o reservatório pelo menos em parte e configurado como um espaço de
10 pressão que antes de ser aberto é uma pressão elevada. O corpo de abertura pode ser formado diretamente pelo reservatório.

Preferivelmente durante uma parte do movimento de atuação seguindo a posição de partida uma pressão elevada está construída. Em uma porção subsequente do movimento de atuação continuando na mesma direção,
15 o meio é remediado da pressão em um dos lados e comunicados ao meio do orifício neste lado. Tal como, devido à ação da pressão no lado, o meio é empurrado do reservatório e através do orifício.

Tipicamente como a formulação líquida deixa o orifício, as gotículas líquidas seguem uma trajetória que é influenciada pelo forma do
20 orifício do dispositivo. Em certas formas de realização, o tamanho da gotícula, geometria de pulverização, e a origem da pulverização são dependentes do projeto da bomba e/ou das propriedades da formulação. Em certas formas de realização, a orientação do atuador, projeto da bomba, e as propriedades da formulação influenciarão a cimetria de pulverização e a
25 forma.

Em certas formas de realização, o dispositivo da presente invenção ainda inclui um tampão. Preferivelmente o tampão compreende um material que impede ou substancialmente impede a absorção do dronabinol, sal farmacêuticamente aceitável deste ou derivado deste. Um tampão

adequado para o uso de acordo com o dispositivo da presente invenção é, por exemplo, um tampão comercializado por West Pharmaceutical Services, Inc. Em certas formas de realização preferidas, o tampão tem a seguinte composição e característica: 1) elastômero: bromobutila e/ou clorobutila; 2) reforço: material inerte; e 3) sistema de cura: não convencional.

Em certas formas de realização, o dispositivo ainda inclui uma gaxeta. Preferivelmente, a gaxeta compreende um material que impede ou substancialmente impede a absorção do dronabinol, sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste. Uma gaxeta adequada para o uso de acordo com o dispositivo da presente invenção é, por exemplo, um tampão comercializado por West Pharmaceutical Services, Inc. Em certas formas de realização preferidas, a gaxeta tem a seguinte composição e característica: 1) elastômero: bromobutila e/ou clorobutila; 2) reforço: material inerte; e 3) sistema de cura: não convencional.

A distribuição do tamanho da gotícula pode ser determinado usando uma metodologia de difração a laser, tal como por exemplo, Malvern Pulverizadortec® com o software RT Sizer. Um dispositivo Malvern Mastersizer S, por Malvern Instruments Limited (U.K.), também pode ser usado para determinar a distribuição do tamanho. Um Malvern Mastersize S é um analisador de tamanho de partícula modular que oferece a versatilidade da medição. Este pode medir o tamanho da gotícula de pulverização bem como amostras úmidas e secas. As partículas de sub-mícron por uns poucos milímetros podem ser medidos com o Malvern Mastersizer S. Além disso, as estações de atuação automáticas para os testes bioequivalentes in vitro comparativos para diminuir a variabilidade associada com a atuação manual também pode ser usada quando determinado o tamanho da distribuição da gotícula.

Preparações em géis transdérmicos

A administração transdérmica fornece uma via de

administração onde outras vias tal como oral e pulmonar não são adequadas. Estas formulações são preferivelmente preparadas pela adição e mistura de um ou mais agentes em géis, uma base adequada e um ou mais intensificadores de absorções às formulações nebulizadoras mencionadas
5 acima. O gel é transferido no recipiente adequado feito a partir de um material farmacêuticamente aceitável, por exemplo, plástico ou vidro para a administração conveniente. As faixas de dosagem variam com a escolha de canabinóide, entretanto em certas formas de realização onde o canabinóide é dronabinol, a dose será ajustada para fornecer uma dosagem que é
10 terapêuticamente equivalente à dosagem oral de Marinol.

Formulações intravenosas

A administração intravenosa também fornece uma via de administração onde outras vias tais como oral, pulmonar e sublingual não são desejadas ou adequadas. A via intravenosa de administração é particularmente
15 vantajosa onde a absorção irregular é um interesse. Estas formulações são preparadas de acordo com o procedimento usado para preparar as soluções nebulizadoras mencionadas acima. Em certas formas de realização, as formulações também podem conter os modificadores de pH e ou agente modificador de tonicidades para limitar a irritação à veia sanguínea na
20 administração. As formulações podem então ser transferidas em frascos de tampão simples ou multi-doses e subsequentemente a injeção com uma agulha e seringa. As faixas de dosagem variam com a escolha de canabinóide. Em certas formas de realização, a dose será ajustada para fornecer uma dosagem que é terapêuticamente equivalente à dosagem oral de Marinol. Um habilitado
25 estimará que a dose será tipicamente inferior do que a dose liberada através de outras vias de administração como uma via intravenosa que fornece essencialmente a biodisponibilidade completa de uma dose administrada.

Preparações oftálmicas

A administração oftálmica fornece uma via de administração

onde a ação pretendida envolve o sistema ocular. As formulações oftálmicas são preparadas de acordo com o procedimento descrito para a preparação das formulações nebulizadoras mencionadas acima. Em certas formas de realização, as preparações oftálmicas também conterão modificadores de pH e
5 ou agente modificador de tonicidades a fim de substancialmente evitar a irritação ao olho na administração.

Em outras certas formas de realização, a formulação oftálmicas são unguentos. Em outras certas formas de realização, as formulações contendo lanolina, petrolato, um glicol de peso molecular alto,
10 por exemplo, PEG-400, óleo mineral, ou combinações destes. Em certas formas de realização, as formulações ainda compreendem água.

A formulação oftálmica pode ser então transferida em recipientes simples ou multi-doses, feito do material farmacologicamente aceitável adequado para a administração oftálmica. As faixas de dosagem
15 variam com a escolha de canabinóide. O canabinóide estará presente em uma concentração tal que uma dosagem fornecerá uma quantidade eficaz terapeuticamente de canabinóide para tratar uma condição dos olhos, por exemplo, glaucoma.

Em certas formas de realização da invenção, a formulação oftálmica contendo dronabinol em uma concentração de cerca de 1% em peso.
20 Em outras certas formas de realização, a dosagem fornece cerca de 0,01 mg a cerca de 10 mg de dronabinol, preferivelmente cerca de 0,5 mg a cerca de 5 mg, e é mais preferivelmente cerca de 1 mg a cerca de 3 mg.

A invenção também é direcionada as formulações estáveis canabinóides aquosas para a administração intravenosa. Em certas formas de
25 realização onde uma formulação contendo dronabinol, a dosagem intravenosa é de cerca de 0,01 mg a cerca de 50 mg.

Em formas de realização preferida, a formulação de canabinóides da invenção não degradam por uma extensão não aceitável tal

que o produto final (forma de dosagem de canabinóide) tem uma vida própria de pelo menos cerca de 2 anos. Como mencionado previamente, este significa que o ingrediente ativo (por exemplo, dronabinol) dentro da forma de dosagem permanece dentro de 90 a 110% desta quantidade inicial na forma de dosagem durante o desejado (por exemplo, rotulado) vida própria da forma de dosagem (por exemplo, um mínimo de 2 anos depois da data de fabricação da forma de dosagem). Ainda em uma forma de realização preferida, onde a forma de dosagem contendo dronabinol como o ingrediente ativo, a forma de dosagem não conterà mais do que 2% de D8THC durante a vida própria reivindicada da forma de dosagem. Ainda em uma forma de realização preferida, onde a forma de dosagem contendo dronabinol, a forma de dosagem não conterà mais do que 2% de canabidiol durante a vida própria reivindicada da forma de dosagem. Ainda em uma forma de realização preferida, onde a forma de dosagem contendo dronabinol, a forma de dosagem não conterà mais do que 1% do exo-THC. Em certas formas de realização especialmente preferidas onde a forma de dosagem contendo dronabinol como o ingrediente ativo, a forma de dosagem conterà a seguinte duração nesta vida própria reivindicada: (i) não menos do que 90% do conteúdo de dronabinol inicial; (ii) não mais do que cerca de 2% de canabinol; (iii) não mais do que cerca de 2% delta-8-THC; (iv) não mais do que 2% de canabidiol; (v) não mais do que cerca de 0,5% do exo-THC; ou qualquer combinação do precedente. Embora o exo-THC não é um degradante de dronabinol, este é uma impureza formada durante a síntese de dronabinol. Estas faixas de degradantes/impurezas particulares podem ser aplicadas por outros canabinóides, também.

Este é acreditado que as formulações canabinóides aquosas de acordo com a presente invenção são significativamente mais estáveis do que as formulações na técnica que descrevem as quantidades limitadas de água ou exposição à água por períodos limitados de tempo durante a fabricação (por

exemplo Dedhiya, et al). Os estudos de estabilidade apresentados nos exemplos anexados são acreditados para confirmar que pela utilização de co-solventes orgânicos bem como meio aquoso tamponado, e opcionalmente estabilizadores, o produto do medicamento canabinóide que é obtido é estável por pelo menos cerca de dois anos em temperatura ambiente.

Via de administração

As formulações da presente invenção são preferivelmente administradas pelas seguintes vias: pulmonar, por exemplo, por intermédio de nebulizador; oralmente, por exemplo por intermédio de xarope oral, sublingualmente, por exemplo, por intermédio um pulverizador sublingual; intravenosamente; transdermicamente, por exemplo, por intermédio de um gel tópico e oftalmicamente, por exemplo, por intermédio um unguento ou gota líquida. Entretanto, um habilitado na técnica estimará que as formulações estabilizadas canabinóides aquosas da presente invenção não são limitadas a administração por estas vias, e podem ser administradas por intermédio da via nasogástrica, uma via intramuscular, ou pela absorção direta através dos tecidos da membrana mucosal (por exemplo, bucalmente ou retalmente). Embora as formulações especificamente apropriadas para a administração pulmonar, oral, sublingual, intravenosa; transdérmica, e oftálmica são presentemente preferidas, as composições da presente invenção também podem ser formuladas para a administração vaginal, retal, parenteral ou transmucosal. Deste modo, a forma de dosagem pode ser uma solução, suspensão, emulsão, supositório, pulverizador, aerossol, gel, gotas, xarope, elixir, ou outras formas de dosagem, como desejado.

Dosagem

A faixa da dosagem oral de dronabinol ou outros canabinóide pode variar amplamente de 2,5 mg a 20 mg diariamente, em doses simples ou divididas, ou quantidades equivalentes terapêuticamente de um ou mais outros canabinóides podem ser utilizados (como pode ser determinado por um

habilitado na técnica).

Por outras vias de administração, tal como pulmonar, sublingual, intravenosa e transdérmica, em que o efeito terapêutico desejado é similar ao efeito terapêutico atingido com a liberação oral, a dosagem variará para liberar uma quantidade de canabinóide que será terapeuticamente equivalente à dose oral desejada.

A quantidade de canabinóide presente na dosagem também variará de acordo com a potência canabinóide particular na administração, (por exemplo, potência mais alta na liberação que requererá menos canabinóide).

Vantagens da invenção

O produto Marinol[®] marcado (solução de Dronabinol em cápsulas macias de gelatina) é altamente instável em temperatura ambiente. Portanto o fabricante de Marinol (Unimed Pharmaceuticals Inc.) recomenda que o produto seja armazenado em condições refrigeradas (2 a 8°C) ou frias (8 a 15°C) (Rótulo de embalagem Marinol, Physicians Desk Reference[®], Ed. 2003). Também, as formulações canabinóides aquosas antes na técnica não são consideradas estáveis quando o componente aquoso do carreador excede cerca de 20% v/v. Em concentrações mais altas de água, o canabinóide facilmente sai da solução. Não semelhante a técnica anterior de formulações canabinóides, a presente invenção fornece uma formulação de canabinóide aquoso (por exemplo, dronabinol) do produto do medicamento que é preferivelmente estável em todas as condições - refrigeradas, frias e em temperatura ambiente (25°C/ 60% de RH). Os fatores que contribuem à estabilidade melhorada, particularmente em temperatura ambiente, da presente invenção inclui: o uso de um sistema aquoso tamponado. Em certas formas de realização, os fatores adicionais que contribuem para a estabilidade melhorada das formas canabinóides das dosagens da presente invenção inclui a adição de quantidades estabilizadoras eficazes de bases orgânicas (por

exemplo, etanolamina e meglumina); e/ou a adição de quantidades adicionais estabilizadoras eficazes de anti-oxidantes (por exemplo, BHA, BHT, e ascorbato de sódio).

5 Em certas formas de realização preferida, a formulação de canabinóides da presente invenção pode melhorar a liberação do canabinóide com relação à extensão, taxa, e/ou consistência da absorção a partir do local da administração.

Usos da presente invenção

10 As formulações da presente invenção são úteis no tratamento e prevenção de muitas amplas faixas de distúrbios, incluindo, por exemplo, náusea, vômito, anorexia, caquexia, dor, aflição do trato gastrintestinal (tal como azia, indigestão, dor de estômago, azia estomacal), doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, gastrite, síndrome do intestino irritado, colite ulcerativa, enxaqueca, dores de cabeça, síndrome pós-menstrual, demência de 15 Alzheimer, agitação, espasmos musculares e outros distúrbios de movimentos involuntários, mal de Parkinson e sintomas do tipo Parkinsoniana, espasticidade como resultado de esclerose múltipla, glaucoma e distúrbios de ansiedade. Os canabinóides tais como dronabinol foram também relatados como mostrados a outras atividades biológicas que fornecem a si mesmo as 20 aplicações terapêuticas possíveis, tal como no tratamento de enxaquecas, dores de cabeça, injúria do cordão espinhal, ansiedade, glaucoma e como um analgésico (por exemplo, para tratar dor neuropático). Os canabinóides tal como dronabinol podem ser usados junto com analgésicos relaxantes em uma maneira sinérgica para aliviar a dor; as vantagens da combinação podem 25 incluir a administração diminuída dos relaxantes (levando a efeitos colaterais diminuídos) e podem ser relaxante-escasso (isto é, deixando a uma dose reduzida de relaxante para atingir um efeito equivalente). O dronabinol também foi usado no tratamento de câncer de caquexia (onde a perda de apetite induz a mal nutrição em pacientes com câncer). Este também foi usado

para tratar distúrbios de movimento incluindo distonia, doença de Huntington, mal de Parkinson e síndrome de Tourette; epilepsia, e para a estimulação do apetite em mal de Alzheimer. O uso de formulações de canabinóide preparadas de acordo com a presente invenção é considerada por qualquer e todos dos usos acima, e qualquer outros usos conhecidos ou que tornam-se conhecidos por aqueles habilitados na técnica.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

Os seguintes exemplos ilustram vários aspectos da presente invenção, e são apresentados para auxiliar no entendimento da invenção. Estes exemplos não devem ser construídos especificamente limitando a invenção descrita e as reivindicações neste. As variações da invenção, incluindo a substituição de todos os equivalentes agora conhecidos ou desenvolvidos mais tarde, que seria dentro da competência daquele habilitado na técnica, e as mudanças na formulação ou menores mudanças no projeto experimental, são considerados faltar dentro do escopo da invenção e reivindicações anexadas.

O seguinte equipamento e procedimento foi usado para desenvolver e analisar as formulações de dronabiol aquosas estáveis em temperatura ambiente:

Exemplo 1

Procedimento de fabricação por formulações nebulizadoras

O compostos do teste investigável Delta-9-THC foi obtido. Todas as outras químicas usadas nas formulações foram de grau farmacêutico.

Equipamento

Agilent 1100 HPLC

Misturador (IKA) ou turbilhomador

Agitador de placa digital por calor

Béqueres de Vidro

Frascos volumétricos

Pipeta de vidro com o recipiente de vidro Rubber Bulb

Desenvolvimento da formulação - Delta-9-THC em solução de estoque de etanol

5 Delta-9-tetraidrocanabinol (dronabinol) é quimicamente sintetizado como pelos procedimentos conhecidos por aqueles habilitados na técnica, e é fornecido como um óleo resinoso amarelo claro que é viscoso em temperatura ambiente e endurecem na refrigeração. O dronabinol quimicamente sintetizado é fornecido em um frasco de fundo redondo com
10 adaptador alto à vácuo com uma junta de selo de anel O 24/40 e tampão PTDE endurecido.

Dronabinol em etanol foi preparado como os seguintes: um banho de óleo (óleo de bomba à vácuo, Fisher CAS # 72623-87-1) foi aquecido a 90 a 95°C. Um recipiente contendo o delta-9-THC foi colocado no
15 banho de óleo pré-aquecido por 10 minutos (depois removendo o adaptador à vácuo do recipiente contendo D9-THC) até a rotação em um líquido fluível. O peso do recipiente de vidro à vácuo (W_1) foi calculado. O D9-THC foi transferido ao recipiente pelo uso de uma pipeta de vidro.

O peso do recipiente com Delta-9-THC (W_2) foi calculado. A
20 quantidade exata de D9-THC transferido foi calculado de acordo com a seguinte fórmula: ($\Delta W = W_2 - W_1$). A quantidade atual de D9-THC no recipiente foi calculado de acordo com a seguinte fórmula: $D9-THC = \Delta W \times \text{Potência}$. A quantidade atual de etanol será adicionado à mistura para obter a concentração requerida de delta-9-THC seja calculada. O etanol foi então
25 adicionado e misturado bem pelo turbilhonador por cerca de 5 minutos.

As formulações aquosas foram então feitas pela adição à solução de estoque, polietileno glicol, propileno glicol, e finalmente, solução ou tampão de água. A mistura foi então misturada bem pelo turbilhonador por cerca de 5 minutos.

A mistura foi esfriada em temperatura ambiente e uma amostra foi submetida a análise.

O frasco contendo D9-THC foi removido do banho de óleo.

Um adaptador à vácuo foi colocado e a mistura foi deixada esfriar por cerca de uma hora. Depois posicione o botão ao adaptador para a posição de abrir, o frasco contendo a mistura foi exposta à vácuo por cerca de 15 minutos e então o botão foi fechado. O frasco contendo a mistura foi então armazenado em um refrigerador.

Exemplo 2

10 Tampão com formulações nebulizadores de dronabiol (pH 7,01)

As formulações aquosas de dronabiol do Exemplo 2 contendo solução de tampão (pH 7,10) foram preparadas de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1. As formulações 2-A através de 2-E cada uma contendo 5 mg/mL de dronabinol com variação das quantidades volumétricas de etanol, solução de tampão, polietileno glicol e propileno glicol como apresentado na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Formulação #	Conc. de (THC mg/mL)	Etanol % v/v	Tampão (pH 7,01) % v/v	PEG % v/v	PG % v/v
2-A	5,00	35,0	35,0	20,0	10,0
2-B	5,00	35,0,	38,3	16,7	10,0
2-C	5,00	40,0	35,0	15,0	10,0
2-D	5,00	40,0	37,0	13,0	10,0
2-E	5,00	30,0	35,0	25,0	10,0

Exemplo 3

Água desionizada com formulações nebulizadores de dronabiol

20 As formulações aquosas de dronabiol do Exemplo 3 contendo água desionizada foram preparadas de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1 usando água desionizada. As formulações 3-A através de 3-E cada uma contendo 5 mg/mL de dronabinol com variação das quantidades volumétricas de etanol, água desionizada, polietileno glicol e propileno glicol
25 como apresentado na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Etanol % v/v	DI de água % v/v	PEG % v/v	PG % v/v
3-A	5,00	35,0	35,0	20,0	10,0
3-B	5,00	35,0	38,3	16,7	10,0
3-C	5,00	40,0	35,0	15,0	10,0
3-D	5,00	40,0	37,0	13,0	10,0
3-E	5,00	30,0	35,0	25,0	10,0

Exemplo 4Formulações nebulizadores de dronabiol com solução de tampão e anti-oxidantes

5 A formulação de dronabinol aquosa 4-A foi preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2. A concentração medida de dronabinol foi de 4,95 mg/mL, e consiste de quantidades volumétricas como os seguintes: 35,0% de etanol, 38,3% de solução de tampão (pH 7,01), 16,7% de polietileno glicol e 10,0% de propileno glicol. As formulações 4-B
10 através de 4-H foram preparadas de acordo com a formulação 4-A, mas ainda contendo uma quantidade de um anti-oxidante descrito na Tabela 3 abaixo.

15 A formulação de dronabinol aquosa 4-I foi preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2. A concentração medida de dronabinol foi de 4,95 mg/mL, e consiste de quantidades volumétricas como os seguintes: 40,0% de etanol, 37,0% de solução de tampão (pH 7,01), 16,7% de polietileno glicol e 10,0% de propileno glicol. As formulações 4-J através de 4-P foram preparadas de acordo com a formulação 4-I, mas ainda contendo uma quantidade de um anti-oxidante descrito na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3

Formulação #	Conc. (mg/mL)	Etanol v/v %	Tampão (pH 7.01) v/v %	PEG v/v %	PG v/v %	Antioxidante v/v %
4-A	4,95	35,0	38,3	16,7	10,0	-
4-B	4,95	35,0	38,3	16,7	10,0	Palmitato ascórbico (0,1)
4-C	4,95	35,0	38,3	16,7	10,0	BHA (0,01)
4-D	4,95	35,0	38,3	16,7	10,0	BHT (0,01)
4-E	4,95	35,0	38,3	16,7	10,0	Galato de propila (0,15)
4-F	4,95	35,0	38,3	16,7	10,0	Ascorbato sódico (0,01)
4-G	4,95	35,0	38,3	16,7	10,0	Tocoferol (0,05)
4-H	4,95	35,0	38,3	16,7	10,0	MEA (0,5)
4-I	4,95	40,0	37,0	16,7	10,0	
4-J	4,95	40,0	37,0	16,7	10,0	Palmitato ascórbico (0,1)
4-K	4,95	40,0	37,0	13,0	10,0	BHA (0,01)
4-L	4,95	40,0	37,0	13,0	10,0	BHT (0,01)
4-M	4,95	40,0	37,0	13,0	10,0	Galato de propila (0,15)
4-N	4,95	40,0	37,0	13,0	10,0	Ascorbato sódico (0,01)
4-O	4,95	40,0	37,0	13,0	10,0	Tocoferol (0,05)
4-P	4,95	40,0	37,0	13,0	10,0	MEA (0,5)

Exemplo 5**Formulações nebulizadores de dronabiol com solução de tampão e anti-oxidantes**

5 A formulação de dronabinol aquosa 5-A foi preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2. A concentração de dronabinol foi de 5 mg/mL, e consiste de quantidades volumétricas como os seguintes: 43% de etanol, 10% de polietileno glicol - 400, 10% de propileno glicol e 37% de solução de tampão (pH 7,01). As formulações 5-B através de 10 5-E foram preparadas de acordo com a formulação 5-A, mas ainda contendo uma quantidade de um anti-oxidante descrito na Tabela 4 abaixo.

15 A formulação de dronabinol aquosa 5-F foi preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2. A concentração de dronabinol foi de 5 mg/mL, e consiste de quantidades volumétricas como os seguintes: 50% de etanol, 5% de polietileno glicol - 400, 10% de propileno glicol e 35% de solução de tampão (pH 7,01). As formulações 5-G através de 5-J foram preparadas de acordo com a formulação 5-F, mas ainda contendo

uma quantidade de um anti-oxidante descrito na Tabela 4 abaixo.

A formulação de dronabinol aquosa 5-K foi preparada de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2. A concentração de dronabinol foi de 5 mg/mL, e consiste das quantidades volumétricas como os seguintes: 50% de etanol, 5% de polietileno glicol - 400, 5% de propileno glicol e 40% de solução de tampão (pH 7,01). As formulações 5-L através de 5-O foram preparadas de acordo com a formulação 5-K, mas ainda contendo uma quantidade de um anti-oxidante descrito na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4

Formulação #	Conc, (mg/mL)	EtOH v/v %	PEG-400 v/v %	PG v/v %	Tampão pH 7,01 v/v %	Antioxidantes v/v %
5-A	5	43	10	10	37	Controle
5-B	5	43	10	10	37	BHA (0,01%)
5-C	5	43	10	10	37	BHT (0,01%)
5-D	5	43	10	10	37	BHA + BHT (0,05%)
5-E	5	40	13	10	37	Ascorbato de Na (0,01%)
5-F	5	50	5	10	35	Controle
5-G	5	50	5	10	35	BHA (0,01%)
5-H	5	50	5	10	35	BHT (0,01%)
5-I	5	50	5	10	35	BHA + BHT (0,05%)
5-J	5	50	5	10	35	Ascorbato de Na (0,01%)
5-K	5	50	5	5	40	Controle
5-L	5	50	5	5	40	BHA (0,01%)
5-M	5	50	5	5	40	BHT (0,01%)
5-N	5	50	5	5	40	BHA + BHT (0,05%)
5-O	5	50	5	5	40	Ascorbato de Na (0,01%)

10 Exemplo 6: Estudos da estabilidade

A conferência internacional em harmonização (ICH) das necessidades técnicas para o registro de medicamentos para o uso de humanos (ICH) tem adotado padrões científicos para o teste de estabilidade. Estes padrões são a base de orientações reguladoras publicadas pelo FDA (Orientação para indústria, Q1A). O propósito dos testes de estabilidade é para fornecer a evidência em que a qualidade e segurança dos produtos

15

variam com o tempo. Como pela orientação FDA, um produto finalizado é determinado por uma data de expiração de dois anos de tentativa em temperatura ambiente (25°C) se o produto é estável por 6 meses em condições de teste aceleradas, 40°C (15°C acima da temperatura de armazenagem do termo longo projetado). No Exemplo 6 as formulações aquosas de dronabiol do Exemplos 2 através de 5 foram analisados no período zero.

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] foram determinados pelo uso do método HPCL (USP) compendial.

10 A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 2-A através de 2-E no período zero são listados na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais (%)	
						%	% Aumento
2-A	4,87	98,32	0,16	0,61	0,45	3,37	0,00
2-B	4,88	98,58	0,17	0,53	0,44	3,27	0,00
2-C	4,88	98,49	0,15	0,49	0,43	3,11	0,00
2-D	4,89	98,80	0,15	0,49	0,38	2,99	0,00
2-E	4,91	99,10	0,16	0,46	0,51	3,13	0,00

15 A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 3-A através de 3-E no período zero são listados na Tabela 6 abaixo.

Tabela 6

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais (%)	
						%	% Aumento
3-A	4,93	99,48	0,17	0,46	0,50	3,19	0,00
3-B	4,98	100,57	0,15	0,48	0,46	3,04	0,00
3-C	4,97	100,29	0,15	0,50	0,41	2,99	0,00
3-D	4,96	100,06	0,18	0,46	0,49	3,20	0,00
3-E	4,84	97,80	0,13	0,50	0,43	2,99	0,00

20 A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 4-A através de 4-O no período zero são listados na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7

Formulação #	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais (%)	
					%	% Aumento
4-A	100	0,21	0,55	0,55	4,17	0
4-B	100	0,2	0,49	0,45	3,69	0
4-C	100	0,07	0,46	0,55	3,40	0
4-D	100	0,07	0,45	0,61	5,01	0
4-E	100	0,07	0,49	0,62	3,64	0
4-F	100	0,07	0,47	0,61	3,67	0
4-G	100	0,12	0,34	0,60	3,84	0
4-H	100	0,07	0,47	0,64	4,07	0
4-I	100	0,21	0,52	0,53	3,92	0
4-J	100	0,29	0,54	0,48	3,5	0
4-K	100	0,10	0,46	0,64	4,25	0
4-L	100	0,08	0,46	0,59	5,04	0
4-M	100	0,09	0,53	0,62	3,87	0
4-N	100	0,08	0,55	0,59	3,93	0
4-O	100	0,11	0,49	0,60	4,14	0
4-P	100	0,07	0,44	0,55	4,10	0

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 5-A através de 5-0 no período zero são listados na Tabela 8 abaixo.

5 **Tabela 8**

Formulação #	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais	
					%	Aumento
5-A	100,00	0,26	0,52	0,46	3,67	0,00
5-B	100,00	0,26	0,46	0,54	4,09	0,00
5-C	100,00	0,26	0,46	0,57	3,76	0,00
5-D	100,00	0,26	0,46	0,58	3,93	0,00
5-E	100,00	0,26	0,46	0,59	3,89	0,00
5-F	100,00	0,27	0,44	0,57	4,09	0,00
5-G	100,00	0,26	0,46	0,59	3,81	0,00
5-H	100,00	0,26	0,47	0,59	3,92	0,00
5-I	100,00	0,26	0,47	0,59	3,70	0,00
5-J	100,00	0,25	0,46	0,57	4,32	0,00
5-K	100,00	0,28	0,44	0,55	4,34	0,00
5-L	100,00	0,30	0,47	0,59	3,81	0,00

5-M	100,00	0,30	0,45	0,56	3,83	0,00
5-N	100,00	0,30	0,46	0,58	3,94	0,00
5-O	100,00	0,30	0,46	0,55	3,74	0,00

Exemplo 7

No Exemplo 7 as formulações aquosas de dronabinol 2-A através de 2-E, as formulações 3-A através de 3-E, as formulações 4-B através de 4-P e as formulações 5-A através de 5-O foram armazenados a 40°C por um mês e analisado de acordo com Exemplo 6.

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 2-A através de 2-E depois da armazenagem a 40°C por um mês são listados na Tabela 9 abaixo.

10 Tabela 9

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais (%)	
						%	% Aumento
2-A	4,59	94,16	0,05	0,65	0,46	4,26	0,89
2-B	4,58	96,88	0,04	0,54	0,45	5,78	1,61
2-C	4,44	91,03	0,09	0,60	0,52	4,51	1,40
2-D	4,58	94,80	0,02	0,53	0,48	5,44	1,52
2-E	4,33	88,15	0,03	0,58	0,42	4,00	0,87

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 2-A através de 2-E depois da armazenagem a 40°C por um mês são listados na Tabela 10 abaixo.

15 Tabela 10

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais (%)	
						%	% Aumento
3-A	4,31	87,38	0,07	0,60	0,43	5,40	2,21
3-B	4,47	89,76	0,07	0,61	0,53	5,70	2,66
3-C	4,38	88,16	0,08	0,58	0,43	5,39	2,40
3-D	4,41	89,05	0,09	0,58	0,39	5,71	2,51
3-E	4,36	90,06	0,09	0,64	0,46	6,93	3,94

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 4-B através de 4-H e 4-J através de 4-P depois da armazenagem a 40°C por um mês são

listados na Tabela 11 abaixo.

Tabela 11

Formulação #	Potência	CBD	CBN	D8-THC	Impurezas totais (%)	
						% Aumento
4-B	101,95	0,05	1,86	0,49	11,27	7,58
4-C	96,20	0,05	0,44	0,57	4,82	1,42
4-D	95,44	0,03	0,44	0,56	5,61	0,60
4-E	88,84	0,02	0,81	0,53	10,66	7,02
4-F	94,59	0,03	0,47	0,57	4,99	1,32
4-G	76,14	0,50	0,92	0,53	21,26	17,42
4-H	94,07	0,01	0,45	0,53	5,42	1,35
4-J	96,86	0,05	0,96	0,55	7,80	4,30
4-K	100,91	0,03	0,44	0,56	4,63	0,38
4-L	98,26	0,02	0,44	0,52	5,54	0,50
4-M	92,21	0,02	0,84	0,56	10,70	6,83
4-N	96,19	0,02	0,46	0,52	4,72	0,79
4-O	83,76	0,35	0,73	0,57	16,55	12,41
4-P	95,50	0,01	0,45	0,53	5,82	1,72

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 5-A através de 5-P depois da armazenagem a 40°C por um mês são listados na Tabela 12 abaixo.

Tabela 12

Formulação #	Potência %	CBD %	CBN %	d8-THC %	Impurezas totais	
						% aumento
5-A	97,79	0,04	0,63	0,57	6,65	2,98
5-B	96,27	0,17	0,45	0,55	4,74	0,65
5-C	96,19	0,07	0,45	0,57	5,23	1,47
5-D	98,92	0,03	0,46	0,59	4,78	0,85
5-E	99,52	0,03	0,47	0,55	5,72	1,83
5-F	95,96	0,02	0,46	0,60	5,10	1,01
5-G	98,81	0,04	0,45	0,63	5,36	1,55
5-H	97,45	0,02	0,46	0,57	4,74	0,82
5-I	96,69	0,03	0,48	0,56	4,73	1,03
5-J	99,22	0,03	0,48	0,57	5,49	1,17
5-K	98,34	0,04	0,48	0,59	5,57	1,23
5-L	96,03	0,04	0,47	0,58	5,30	1,49
5-M	97,47	0,04	0,46	0,61	5,46	1,63
5-N	99,67	0,05	0,48	0,57	5,40	1,46
5-O	99,05	0,04	0,49	0,56	5,69	1,95

Exemplo 8

No Exemplo 10 as formulações aquosas de dronabinol 2-A através de 2-E, as formulações 3-A através de 3-E, as formulações 4-B através de 4-H e H a J através de 4-P foram armazenados a 40°C por dois meses e analisados de acordo com Exemplo 6.

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 2-A através de 2-E depois da armazenagem a 40°C por dois meses são listados na Tabela 13 abaixo.

5 **Tabela 13**

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais (%)	
						%	Aumento %
2-A	4,69	96,27	0,09	0,75	0,42	7,81	4,44
2-B	4,64	94,98	0,09	0,71	0,51	5,82	2,55
2-C	4,74	97,08	0,08	0,65	0,44	5,41	2,30
2-D	4,68	95,63	0,08	0,62	0,50	5,51	2,52
2-E	4,62	94,22	0,11	0,64	0,47	5,50	2,37

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 3-A através de 3-E depois da armazenagem a 40°C por dois meses são listados na Tabela 14 abaixo.

10 **Tabela 14**

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Potência	CBD	CBN	D8-THC	Impurezas totais (%)	
						%	Aumento
3-A	4,56	92,51	0,07	0,88	0,42	7,64	4,45
3-B	4,62	92,75	0,08	0,82	0,50	7,55	4,51
3-C	4,69	94,49	0,07	0,69	0,49	7,02	4,03
3-D	4,55	91,85	0,08	0,69	0,48	7,38	4,18
3-E	4,46	82,14	0,09	0,84	0,46	8,43	5,44

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 4-B através de 4-H e 4-J através de 4-P depois da armazenagem a 40°C por dois meses são listados na Tabela 15 abaixo.

Tabela 15

Formulação #	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais (%)	
					%	% Aumento
4-B	84,78	0,17	6,02	0,49	26,89	23,20
4-C	98,34	0,09	0,5	0,59	6,37	2,97
4-D	98,82	0,07	0,48	0,59	6,97	1,96
4-E	90,66	0,43	1,45	0,46	14,09	10,45
4-F	99,14	0,07	0,48	0,61	6,42	2,75
4-G	66,64	0,56	1,68	0,55	32,33	28,49
4-H	95,24	0,02	0,46	0,58	7,53	3,46
4-J	85,83	0,14	2,59	0,48	16,34	12,84
4-K	99,75	0,05	0,48	0,58	5,63	1,38
4-L	101,24	0,04	0,47	0,56	6,66	1,62
4-M	91,86	0,43	1,43	0,56	13,9	10,03
4-N	98,88	0,03	0,47	0,61	6,24	2,31
4-O	76,21	0,48	1,1	0,6	24,18	20,04
4-P	97	0,01	0,46	0,57	8,08	3,98

Exemplo 9

No Exemplo 9 as formulações aquosas de dronabinol 2-A através 2-E, as formulações 3-A através de 3-E, as formulações 4-C através de 4-H e H a K através de 4-P foram armazenados a 40°C por três meses e analisados de acordo com Exemplo 6.

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 2-A através de 2-E depois da armazenagem a 40°C por três meses são listados na Tabela 16 abaixo.

Tabela 16

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais (%)	
						%	% Aumento
2-A	4,53	93,12	0,13	0,87	0,47	7,74	4,37
2-B	4,50	92,18	0,13	0,80	0,51	6,51	3,24
2-C	4,72	96,85	0,12	0,67	0,35	5,89	2,78
2-D	4,67	95,48	0,12	0,68	0,48	6,12	3,13
2-E	4,62	94,09	0,12	0,68	0,34	5,80	2,67

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 3-A através de 3-E depois da armazenagem a 40°C por três meses são listados na Tabela 17 abaixo.

Tabela 17

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais (%)	
						%	% Aumento
3-A	4,36	88,40	0,09	0,94	0,35	9,03	5,84
3-B	4,39	88,04	0,11	1,11	0,50	9,76	6,72
3-C	4,59	92,33	0,08	0,87	0,48	8,54	5,55
3-D	4,40	88,77	0,09	0,90	0,50	9,57	6,37
3-E	4,33	89,33	0,09	1,15	0,50	10,70	7,71

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 4-C através de 4-H e 4-K através 4-P depois da armazenagem a 40°C por três meses são listados na Tabela 18 abaixo. O teste da estabilidade das formulações 4-B e 4-J foram interrompidos devido à precipitação.

Tabela 18

Formulação #	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais (%)	
					%	% Aumento
4-C	93,55	0,24	0,53	0,6	9,49	6,09
4-D	95,72	0,2	0,52	0,57	9,53	4,52
4-E	86,05	0,65	2,08	0,56	17,98	14,34
4-F	91,36	0,14	0,57	0,57	8,85	5,18
4-G	47,75	0,61	2,44	0,51	45,83	41,99
4-H	85,66	0,04	0,51	0,53	10,64	6,57
4-K	99,66	0,06	0,48	0,6	6,81	2,56
4-L	93,6	0,08	0,5	0,6	8,48	3,44
4-M	87,1	0,6	1,93	0,52	17,1	13,23
4-N	98,75	0,05	0,49	0,61	7,56	3,63
4-O	62,44	0,54	1,58	0,54	33,7	29,56
4-P	92,25	0,03	0,47	0,55	10,34	6,24

Exemplo 10

No Exemplo 10 as formulações aquosas de dronabinol 2-A através de 2-E foram armazenados a 25°C por treze meses e analisados de acordo com Exemplo 6. O teste da estabilidade das formulações 3-A através de 3-E foi interrompido devido à degradação e mudança de cor.

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 2-A através de 2-E depois da armazenagem a 25°C por treze meses são listados na Tabela 19 abaixo.

Tabela 19

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais (%)	
						%	% Aumento
2-A	4,75	96,57	0,1	0,5	0,54	8,62	4,72
2-B	3,31	70,88	0,84	1,09	0,51	26,28	22,11
2-C	4,86	96,91	0,07	0,49	0,58	8,13	4,32
2-D	4,72	96,20	0,08	0,62	0,46	9,65	5,73
2-E	4,60	94,59	0,18	0,51	0,52	9,48	5,38

Exemplo 11

No Exemplo 13 as formulações aquosas de dronabinol 2-A e 2-C através de 2-E foram armazenados a 40°C por treze meses e analisados de acordo com Exemplo 6. O teste da estabilidade da formulação 2-B foi interrompida devido à precipitação. O teste da estabilidade para as formulações 3-A através de 3-E foi interrompida devido à degradação e mudança de cor.

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 2-A e 2-C através de 2-E depois da armazenagem a 40°C por três meses são listados na Tabela 20 abaixo.

Tabela 20

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais (%)	
						%	% Aumento
2-A	3,93	79,81	0,19	0,81	0,52	20	16,1
2-C	4,13	82,39	0,13	0,78	0,5	18,65	14,84
2-D	3,76	76,59	0,18	1,07	0,45	23,46	19,54
2-E	3,87	79,66	0,23	0,82	0,56	21,33	17,23

Exemplo 12

No Exemplo 14 as formulações aquosas de dronabinol 4-E e 4-M e as formulações 5-A através de 5-O foram armazenados a 40°C por oito meses e analisados de acordo com Exemplo 6. O teste da estabilidade das formulações 4-B através de 4-D, 4-F através 4-H, 4-J através 4-L, e 4-N através de 4-P foi interrompido devido à precipitação.

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 4-E e 4-M

depois da armazenagem a 40°C por oito meses são listados na Tabela 21 abaixo.

Tabela 21

Formulação	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais	
					%	Aumento
4-E	51,34	0,11	11,1	0,42	50,73	47,09
4-M	59,39	0,06	8,97	0,58	42,66	38,79

5 A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 5-A através de 5-O depois da armazenagem a 40°C por oito meses são listados na Tabela 22 abaixo.

Tabela 22

Formulação #	Potência %	CBD %	CBN %	d8-THC %	Impurezas totais	
					%	% aumento
5-A	89,8	0,43	0,65	0,55	14,06	10,39
5-B	84,54	0,46	0,7	0,63	15,14	11,05
5-C	83,96	0,56	0,75	0,55	19,22	15,46
5-D	81,67	0,64	0,76	0,56	19,24	15,31
5-E	91,04	0,59	0,7	0,63	15,69	11,8
5-F	91,99	0,42	0,62	0,6	13,18	9,09
5-G	88,65	0,43	0,61	0,6	12,96	9,15
5-H	86,94	0,37	0,62	0,6	14,46	10,54
5-I	81,84	0,48	0,71	0,56	16,68	12,98
5-J	90,31	0,38	0,64	0,67	13,24	8,92
5-K	87,51	0,55	0,71	0,53	15,04	10,7
5-L	85,47	0,5	0,72	0,55	14,62	10,81
5-M	77,82	0,72	0,88	0,56	22,09	18,26
5-N	72,56	1,01	1,15	0,57	27,15	23,21
5-O	84,71	0,65	0,82	0,55	17,98	14,24

10 Os estudos acima da estabilidade mostram que as formulações com tampão são mais fisicamente estáveis do que formulações com água. Etanol é extremamente útil no aumento da solubilidade de Delta-9-THC em solução aquosa. A estabilidade física das formulações podem ser aumentadas pelo aumento da concentração do álcool. As formulações contendo altas concentrações de polietileno glicol tem mostrado melhor estabilidade, 15 entretanto, a viscosidade de solução aumentou proporcionalmente com as concentrações de PEG. Estes resultados induzem os estudos continuados com uma concentração de etanol otimizada de 35% com 16,7% de PEG e 40% de EtOH com 13% de PEG como formulações de controle.

Os estudos acima da estabilidade também mostram que os anti-oxidantes BHA, BHT e ascorbato de sódio são úteis na estabilização de Delta-9-THC em formulações aquosas (Tabela 15). As formulações contendo anti-oxidantes tocoferol e galato de propila são altamente instáveis e grau

5 Delta-9-THC.

Os fatores que são considerados para obter as formulações nebulizadoras otimizadas inclui: estabilidade física, penetração máxima, biodisponibilidade, viscosidade e finas gotículas.

Exemplo 13

10 Procedimento de fabricação para formulações orais de xarope

Os compostos do teste investigável Delta-9-THC foram obtidos. Todas as outras químicas usadas nas formulações foram de grau farmacêutico.

Equipamento

15 Agilent 1100 HPLC

Misturador (IKA) ou Turbilhonador

Agitador de placa digital por calor

Béqueres de Vidro

Frascos volumétricos

20 Pipeta de vidro com o recipiente de vidro Rubber Bulb

Desenvolvimento da formulação - Delta-9-THC em Etanol

O Delta-9-tetraidrocanabinol (dronabinol) é quimicamente sintetizado como pelos procedimentos conhecidos por aqueles habilitados na técnica, e é fornecido como um óleo resinoso amarelo claro que é viscoso em

25 temperatura ambiente e endurece na refrigeração. O dronabinol quimicamente sintetizado é fornecido em um frasco de fundo redondo com adaptador alto à vácuo com uma junta de selo de anel O 24/40 e tampão PTDE endurecido.

O dronabinol em etanol foi preparado como os seguintes: um banho de óleo (óleo de bomba à vácuo, Fisher CAS # 72623-87-1) foi

aquecido a 90 a 95°C. Um recipiente contendo o delta-9-THC foi colocado no banho de óleo pré-aquecido por 10 minutos (depois removendo o adaptador à vácuo do recipiente contendo D9-THC) até a rotação em um líquido fluível. O peso do recipiente de vidro à vácuo (W_1) foi calculado. O D9-THC foi transferido ao recipiente pelo uso de uma pipeta de vidro.

O peso do recipiente com o Delta-9-THC (W_2) foi calculado. A quantidade exata de D9-THC transferido foi calculado de acordo com a seguinte fórmula: ($\Delta W = W_2 - W_1$). A quantidade atual de D9-THC no recipiente foi calculado de acordo com a seguinte fórmula: $D9-THC = \Delta W \times$ Potência. A quantidade atual de etanol será adicionada à mistura para obter a concentração requerida de delta-9-THC seja calculado. O etanol foi então adicionado e misturado bem pelo turbilhonador por cerca de 5 minutos.

As formulações aquosas foram então feitas pela adição à solução de estoque, propileno glicol e solução ou tampão de água. A mistura foi então misturada bem pelo turbilhonador por cerca de 5 minutos.

A mistura foi esfriada em temperatura ambiente e uma amostra foi submetida a análise.

O frasco contendo D9-THC foi removido do banho de óleo. Um adaptador à vácuo foi colocado e a mistura foi deixada esfriar por cerca de uma hora. Depois posicione o botão ao adaptador para a posição de abrir, o frasco contendo a mistura foi exposta à vácuo por cerca de 15 minutos e então e botão foi fechado. O frasco contendo a mistura foi então armazenado em um refrigerador.

Estudos da estabilidade

Diversas formulações aquosas do xarope de dronabinol com soluções etanólicas de Delta-9-THC foram desenvolvidas no laboratório. Visto que o Delta-9-THC não é solúvel em água, etanol e propileno glicol e são usados como co-solventes. As formulações foram avaliadas com base na sua estabilidade física com açúcares diferentes adicionados. As formulações

estáveis com ótimas condições foram avaliadas por estudos adicionais.

Exemplo 14

Formulações de controle oral do xarope de dronabiol

Para determinar os efeitos de açúcares diferentes, as formulações de controle de dronabiol aquoso do Exemplo 14 foram preparadas de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 13. Formulações 14-A contendo 5,01 mg/mL de dronabinol e 14-B contendo 9,83 mg/mL de dronabinol. Estas formulações também contendo variações das quantidades volumétricas de etanol, propileno glicol e solução de tampão (pH 7,01) como apresentado na Tabela 23 abaixo.

Tabela 23

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Etanol % p/p	PG % p/p	Tampão (pH 7,01) % p/p	tipo	Açúcar % p/p
14-A	5,01	50,48	5,22	44,30	-	0
14-B	9,83	63,38	5,10	31,51	-	0

Exemplo 15

Formulações orais de xarope de dronabinol

As formulações aquosas de dronabiol do Exemplo 15 foram preparadas de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 14. As formulações 15-A e 15-B foram as formulações de controle que não contém açúcar. As formulações 15-C através de 15-L contendo açúcares. A concentração de dronabinol e as quantidades de outros componentes nas formulações do Exemplo 15 são apresentados na Tabela 24 abaixo.

Tabela 24

Formulação #	Conc. De THC (mg/ml)	Etanol % p/p	PG % p/p	Tampão (pH 7,01) % p/p	Açúcar	
					Tipo	% p/p
15-A	4,74	46,37	5,25	43,39	Sacarose	4,99
15-B	4,91	50,88	5,09	42,01	Sacarose	2,02
15-C	5,05	49,72	5,21	43,02	Sacarose	2,04
15-D	5,01	48,38	5,29	41,32	Sacarose	5,0
15-E	5,11	49,90	5,35	42,73	Sorbitol	2,02
15-F	4,97	48,56	5,19	41,14	Sorbitol	5,11
15-G	10,05	56,94	5,31	35,54	Sorbitol	2,2
15-H	9,91	59,38	5,17	30,46	Sorbitol	5,0
15-I	9,93	56,62	5,26	35,93	Sacarose	2,20
15-J	9,93	54,82	5,25	34,88	Sacarose	5,05
15-K	10,03	56,61	5,28	35,89	Frutose	2,22
15-L	9,85	54,03	5,19	35,80	Frutose	4,98

Exemplo 16: Estudos da estabilidade

No Exemplo 16 os estudos da estabilidade para as formulações acima foram realizadas de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 6 acima. As formulações de dronabinol aquoso 14A, 14-B e 15-A através de 15-L foram analisados no período zero.

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] foram determinadas pelo uso do método HPCL (USP) compendial.

A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] das formulações 14-A, 14-B e 15-A através de 15-L no período zero são listados na Tabela 25 abaixo.

Tabela 25

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais (%)	
						%	%
14-A	5,01	100,00	0,09	0,87	0,62	4,91	0,00
15-A	4,75	100,00	0,07	1,24	0,74	5,12	0,00
15-B	4,94	100,00	0,08	1,23	0,72	5,02	0,00
15-C	5,05	100,00	0,07	1,26	0,67	4,87	0,00
15-D	4,98	100,00	0,08	1,23	0,71	4,86	0,00
15-E	5,21	100,00	0,08	0,90	0,99	5,31	0,00

15-F	5,04	100,00	0,07	0,90	0,57	4,90	0,00
14-B	9,99	100,00	0,10	1,28	0,95	5,18	0,00
15-O	10,49	100,00	0,07	1,05	1,04	5,37	0,00
15-H	10,04	100,00	0,06	1,29	0,62	4,86	0,00
15-I	9,98	100,00	0,04	0,97	1,01	5,26	0,00
15-J	10,19	100,00	0,07	0,96	1,00	5,40	0,00
15-K	10,18	100,00	0,09	0,84	0,97	5,37	0,00
15-L	10,28	100,00	0,08	0,89	0,97	5,34	0,00

Exemplo 17

No Exemplo 17 as formulações aquosas de dronabinol 14-A, 14-B e as formulações 15-A através de 15-L foram armazenadas a 40°C por um mês e analisadas de acordo com Exemplo 16. A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] destas formulações são apresentadas na Tabela 26 abaixo.

Tabela 26

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais (%)	
						%	%
14-A	4,95	98,68	0,04	1,29	0,81	7,45	2,54
15-A	4,66	98,05	0,07	1,29	0,78	6,64	1,52
15-B	4,88	98,79	0,06	1,29	0,81	6,30	1,28
15-C	5,02	99,30	0,05	1,28	0,78	6,31	1,44
15-D	4,97	99,73	0,06	1,30	0,81	6,36	1,50
15-E	4,88	93,68	0,08	1,54	0,84	10,25	4,94
15-F	4,79	95,10	0,06	1,77	0,76	10,51	5,61
14-B	9,70	97,13	0,05	1,32	0,88	6,96	1,78
15-G	10,06	95,92	0,05	1,31	0,87	7,04	1,67
15-H	9,89	98,50	0,05	1,31	0,88	6,83	1,97

15-I	9,76	97,70	0,06	1,31	0,86	7,00	1,74
15-J	9,75	95,72	0,06	1,32	0,87	7,02	1,62
15-K	9,81	96,36	0,07	1,51	0,78	8,65	3,28
15-L	9,50	92,42	0,05	1,77	0,77	9,87	4,53

Exemplo 18

No Exemplo 18 as formulações aquosas de dronabinol 14-A, 14-B e as formulações 15-A através de 15-L foram armazenadas a 40°C por dois meses e analisadas de acordo com Exemplo 16. A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] destas formulações são apresentadas na Tabela 27 abaixo.

Tabela 27

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais	
						%	(%)
14-A	4,87	97,05	0,05	1,37	0,78	7,55	2,64
15-A	4,57	96,18	0,10	1,34	0,82	7,95	2,83
15-B	4,77	96,56	0,04	1,32	0,80	7,22	2,20
15-C	4,91	97,24	0,07	1,32	0,81	7,43	2,56
15-D	4,87	97,77	0,06	1,34	0,82	7,58	2,72
15-E	4,77	91,44	0,06	2,05	0,89	13,46	8,15
15-F	4,68	92,94	0,05	2,62	0,90	13,68	8,78
14-B	9,69	96,98	0,06	1,34	0,83	7,73	2,55
15-G	9,84	93,78	0,05	1,35	0,86	8,25	2,88
15-H	9,70	96,59	0,06	1,34	0,88	8,09	3,23
15-I	9,65	96,65	0,06	1,35	0,90	8,56	3,30
15-J	9,56	93,81	0,07	1,38	0,90	8,77	3,37
15-K	9,72	95,42	0,06	1,98	0,87	11,29	5,92
15-L	9,39	91,34	0,05	2,46	0,88	12,21	6,87

Exemplo 19

No Exemplo 19 as formulações aquosas de dronabinol 14-A, 14-B e as formulações 15-A através de 15-L foram armazenadas a 40°C por três meses e analisadas de acordo com Exemplo 16. A concentração de dronabinol e as impurezas/degradantes [Canabidiol (CBD), Canabinol (CBN) e D8THC] destas formulações são apresentadas na Tabela 28 abaixo.

Tabela 28

Formulação #	Conc. de THC (mg/mL)	Potência %	CBD %	CBN %	D8-THC %	Impurezas totais (%)	
						%	%
14-A	4,88	97,35	0,05	1,38	0,80	8,86	3,95
15-A	4,57	96,20	0,08	1,41	0,82	9,37	4,25
15-B	4,93	99,72	0,06	1,38	0,81	8,72	3,70
15-C	4,92	97,31	0,04	1,37	0,85	8,85	3,98
15-D	4,87	97,65	0,05	1,39	0,80	8,79	3,93
15-E	4,73	90,77	0,05	2,58	0,88	14,98	9,67
15-F	4,64	92,08	0,03	3,17	0,79	14,63	9,73
14-B	9,74	97,52	0,05	1,36	0,83	8,99	3,81
15-G	9,90	94,42	0,04	1,40	0,84	9,61	4,24
15-H	9,73	96,92	0,09	1,39	0,82	9,76	4,90
15-I	9,66	96,77	0,06	1,40	0,81	9,73	4,47
15-J	9,62	94,37	0,07	1,44	0,79	9,81	4,41
15-K	9,58	94,06	0,04	2,56	0,93	12,59	7,22
15-L	9,33	90,81	0,03	3,07	0,77	13,43	8,09

As formulações de estabilidade acima mostram que as formulações com açúcares diferentes são tão estáveis como as formulações de controle. Como pode ser visto dos exemplos acima, as formulações aquosas de dronabinol com açúcares são estáveis. Assim como os açúcares são considerados, as formulações Delta-9-THC com sacarose são mais estáveis.

Formulações sublinguais

A liberação do medicamento sublingual é o método mais preferido da liberação de medicamento sistêmico que oferece diversas vantagens tanto em métodos injetáveis quanto em enterais. Por causa da mucosa oral é altamente vascularizada, a liberação sublingual dos resultados dos medicamentos em rápida absorção de medicamentos diretamente na circulação sistêmica, passagem do trato gastrointestinal e metabolismo na primeira passagem no fígado. Estes resultados no começo rápido da ação por meio mais confortável e conveniente por meio da liberação do que por meio

intravenoso. As formulações sublinguais serão projetadas para liberar o medicamento rapidamente na circulação sistêmica, fornecendo aos pacientes com uma facilidade não invasiva para o uso e a opção de não intimidar com o mínimo ou nenhum efeito colateral.

5 Exemplo 20

Formulação de controle de gotículas sublinguais de dronabinol

No Exemplo 20, a formulação de controle sublingual de dronabinol foi preparada tendo uma concentração de 25 mg/ml. A formulação é listada na Tabela 29 abaixo:

10 **Tabela 29**

Ingrediente	Porcentagem
Concentração de Dronabinol	porcentagem 25 mg/ml para fazer
Álcool absoluto (etanol) % (v)	50
Propileno glicol% (v)	50

Exemplo 21

Gotículas sublinguais de dronabinol

15 No Exemplo 21, a formulação sublingual de dronabinol é preparada tendo uma concentração de 6 mg/ml utilizando um tampão de fosfato. A formulação é listada na Tabela 30 abaixo:

Tabela 30

Ingrediente	Porcentagem
Concentração de Dronabinol	porcentagem 6 mg/ml para fazer
Álcool absoluto (etanol) % (v)	59
Tampão de fosfato (pH 6,50) % (v)	41

Exemplo 22

Gotículas sublinguais de dronabinol

20 No Exemplo 22, a formulação sublingual de dronabinol é preparada tendo uma concentração de 6,5 mg/ml e utilizando um tampão de citrato de etanolamina (pH 7,01). A formulação é listada na Tabela 31 abaixo:

Tabela 31

Ingrediente	Porcentagem
Concentração de Dronabinol	porcentagem 6,5 mg/ml para fazer
Álcool absoluto (etanol) % (v)	59
Tampão de citrato de etanolamina (pH 7,01)%(v)	41

Exemplo 23Gotículas sublinguais de dronabinol

5 No Exemplo 23, a formulação sublingual de dronabinol é preparada tendo uma concentração de 5 mg/ml e utilizando um tampão de fosfato. A formulação é listada na Tabela 32 abaixo:

Tabela 32

Ingrediente	Porcentagem
Concentração de Dronabinol	porcentagem 5 mg/ml para fazer
Álcool absoluto (etanol) % (v)	45
Propileno glicol	12,5
Poliétileno glicol	2,5
Tampão de fosfato (pH 6,5) % (v)	40

Exemplo 24Gotículas sublinguais de dronabinol

10 No Exemplo 24, a formulação sublingual dronabinol é preparada tendo uma concentração de 10,12 mg/ml e utilizando um tampão de fosfato. A formulação é listada na Tabela 33 abaixo:

Tabela 33

Ingrediente	Porcentagem
Concentração de Dronabinol	porcentagem 10,12 mg/ml para fazer
Álcool absoluto (etanol) % (v)	70
Manitol	1
Tampão de fosfato (pH 7,00) % (v)	30

Exemplo 2515 Gotículas sublinguais de dronabinol

No Exemplo 25 a formulação sublingual de dronabinol é preparada tendo uma concentração de 10,12 mg/ml e utilizando um tampão de fosfato. A formulação é listada na Tabela 34 abaixo:

Tabela 34

Ingrediente	Porcentagem
Concentração de Dronabinol	porcentagem 10,12 mg/ml para fazer
Álcool absoluto (etanol) % (v)	67
Sulfato de lauril sódico	0,5
Tampão de fosfato (pH 7,00) % (v)	32,5

Exemplo 26**Gotículas sublinguais de dronabinol**

No Exemplo 26 a formulação sublingual de dronabinol é preparada tendo uma concentração de 25 mg/ml. A formulação é listada na Tabela 35 abaixo:

Tabela 35

Ingrediente	Porcentagem
Concentração de Dronabinol	porcentagem 25 mg/ml para fazer
Álcool absoluto (etanol) % (v)	50
Propileno glicol % (v)	25
Migliol % (v)	25

Preparação das formulações (Exemplos 20 a 26)

As formulações dos Exemplos 20 a 26 são preparados de acordo com o procedimento usado para realizar as formulações descritas no Exemplo 1. As formulações sublinguais são então preparadas pela adição dos ingredientes ativos (por exemplo, Manitol e Migliol), e bem misturados.

As soluções finais são submetidos ao turbilhonamento por 3 minutos. Depois da mistura, as formulações são armazenadas em um refrigerador para os estudos adicionais.

As formulações são pulverizadas usando uma multi-dose de 0,10 ml de bomba pulverizadora nasal por Pfeiffer of America, Princeton, NJ e as gotículas são medidas usando um dispositivo Malvern Mastersizer S, por Malvern Instruments Ltd. Uma depressão simples da bomba sublingual pulverizadora gera uma coluna que é então analisada por partículas pulverizadoras. O tamanho da amostra, para o volume da dosagem, origem de pulverização, e distribuição do tamanho da gotícula é de 25 pulverizadores.

Volume da gotícula

Na avaliação do volume da gotícula, 25 amostras de pulverizadores são avaliados usando 5 números de batidas diferentes para cada amostra pulverizadora. No teste, os resultados similares ao seguinte seria esperado pelas medidas:

5	Meio total	=	100,4 μ l
	Valor atual simples máximo	=	103,2 μ l
	Valor atual simples mínimo	=	95,3 μ l
	Separação padrão	=	1,1
10	Faixa	=	7,9
	Coefficiente da variação	=	1,1%

Origem pulverizadora

Na avaliação da origem pulverizadora, 25 amostras de pulverizadores são avaliados usando a atuação manual em 30 mM do alvo. A formulação é tingida com metileno azul e os seguintes resultados de origem pulverizadora são medidos. No teste, os resultados similares ao seguinte seria esperado pelas medidas:

	Diâmetro menor [mM]	
	Mínimo:	35,4
20	Meio:	50,6
	Máximo:	62
	s:	7,00
	Diâmetro maior [mM]	
	Mínimo:	40
25	Meio:	56,9
	Máximo:	67
	s:	6,01
	Ângulo pulverizado	
	Mínimo :	64°

Meio	:	83,3°
Máximo	:	94°
s	:	7,03
Razão (diâmetro maior e menor)		
Mínimo	:	40
Meio	:	56,9
Máximo	:	67
s	:	6,01

5

Distribuição do tamanho da gotícula

10

Na avaliação da distribuição do tamanho da gotícula, 25 amostras pulverizadoras são avaliadas usando a atuação manual em 30 mM do alvo. A distribuição seguinte dos resultados do tamanho das gotículas são medidas. No teste, os resultados similares ao seguinte seria esperado pelas medidas:

15

Parte da porcentagem de diâmetros de gotículas em 10 μm = [%]

Mínimo	:	0,65
Meio	:	1,66
Máximo	:	2,70
S	:	0,527

20

10% dos diâmetros das gotículas são menores do que o valor indicado [μm]

Mínimo	:	15
Meio	:	18,2
Máximo	:	23
S	:	1,91

25

50% dos diâmetros das gotículas são menores do que o valor indicado [μm]

	Mínimo	:	35
	Meio	:	44,7
	Máximo	:	65
5	S	:	7,52

90% dos diâmetros das gotículas são menores do que o valor indicado [μm]

	Mínimo	:	96
	Meio	:	154,4
	Máximo	:	349
10	S	:	64,42

Exemplo 27

Teste de permeabilidade in vitro

A medição da permeabilidade in vitro oferece diversas vantagens e foram ferramentas úteis para o estudo dos mecanismos da absorção do medicamento mucosal oral. Experimentalmente, uma parte do tecido mucosal bucal fresco foi montado por uma célula de difusão vertical (células de Franz) para estudar a difusão do medicamento em um ambiente bem controlado. Os tecidos mucosais bucais (EpiOral) foram fornecidos por MatTek Corporation. O MatTek produz derivados celulares humanos normais tridimensionais, modelos de tecido in vitro organotípico que são uma alternativa por teste de animais tradicionais e é útil como uma primeira ordem de aproximação para as características da permeabilidade dos medicamentos liberados através dos tecidos mucosais orais. A permeabilidade do medicamento cruzado ao tecido bucal MatTek é medido pela concentração do medicamento no lado receptor, que, pela analogia, é equivalente ao medicamento que é disponível à circulação sistêmica.

No Exemplo 27, as formulações dos Exemplos 20 a 26 foram estudados pelas características de penetração in vitro. Os resultados dos estudos da penetração in vitro destes exemplos são listados na Tabela 36 abaixo.

Tabela 36

Tempo (minuto)	Quantidade permeada cumulativa (ug)						
	Ex. 20	Ex. 21	Ex. 22	Ex. 23	Ex. 24	Ex. 25	Ex. 26
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	3,42	26,55	16,59	12,80	46,70	15,22	2,66
10	11,60	69,22	45,54	70,29	120,96	55,66	10,53
15	20,76	120,89	85,89	156,76	189,91	102,33	88,52
30	52,35	252,08	215,78	417,76	300,46	221,61	127,01
45	87,00	435,83	356,44	542,93	451,44	349,90	242,16
60	120,32	613,37	509,21	674,44	880,77	467,78	385,91
90	176,68	905,81	792,76	925,01	1655,53	690,30	653,06
120	231,76	1197,09	1115,63	1179,11	1853,45	922,98	917,83

Muitas outras variações da presente invenção serão aparentes por aqueles habilitados na técnica e são significantes dentro do escopo das reivindicações anexadas neste.

5 Exemplo 28

Gel transdérmico (Profético)

No Exemplo 28, a formulação transdérmica de dronabinol é preparada tendo uma concentração de 50 mg/ml. A formulação é listada na Tabela 37 abaixo:

10 **Tabela 37**

DI de água% (v)	QS
Ingrediente	Porcentagem
Concentração de Dronabinol	porcentagem 50 mg/ml para fazer
Etanol% (v)	30
Propileno glicol% (v)	5
Carbopol	1,5
NaOH	1
miristato de isopropila	5

Exemplo 29

Gel transdérmico (Profético)

No Exemplo 29, a formulação transdérmica de dronabinol é preparada tendo uma concentração de 100 mg/ml. A formulação é listada na

Tabela 38 abaixo:

Tabela 38

Ingrediente	Porcentagem
Concentração de Dronabinol	porcentagem 100 mg/ml para fazer
Etanol% (v)	45
Propileno glicol% (v)	10
Carbopol	2
NaOH	2,5
Miristato de isopropila	8
DI de água% (v)	QS

Exemplo 30

Gel transdérmico (Profético)

- 5 No Exemplo 30 uma formulação transdérmica de dronabinol é preparada tendo uma concentração de 200 mg/ml. A formulação é listada na Tabela 39 abaixo:

Tabela 39

Ingrediente	Porcentagem
Concentração de Base de Dronabinol	porcentagem 200 mg/ml para fazer
Etanol% (v)	65
Propileno glicol% (v)	5
DI de água% (v)	QS
Carbopol	3
NaOH	5
Miristato de isopropila	10

Exemplo 31

- 10 Formulações transdérmicas (Profético)

No Exemplo 31, uma formulação transdérmica de dronabinol é preparada tendo uma concentração de 300 mg/ml. A formulação é listada na Tabela 40 abaixo:

Tabela 40

Ingrediente	Porcentagem
Concentração de base de Dronabinol	porcentagem 300 mg/ml para fazer
Etanol% (v)	65
Propileno glicol% (v)	5
tampão% (v)	QS
Carbopol	5
NaOH	5
Miristato de Isopropila	10

No teste da estabilidade de acordo com os exemplos acima, os resultados esperados são similares aqueles obtidos com as formulações acima, para mostrar que as formulações aquosas de dronabinol estão estáveis em temperatura ambiente por pelo menos 2 anos.

5 Exemplo 32:

Formulações intravenosa (Profético)

No Exemplo 32, as formulações de dronabiol aquosas para a administração intravenosa são preparadas de acordo com o procedimento apresentado acima de acordo com os Exemplos 1 a 5 relativo as formulações de dronabinol aquosas para a administração por nebulizador intermediário. A concentração de dronabinol é ajustada para fornecer uma dosagem que é terapeuticamente equivalente à dosagem oral equivalente. O pH e a tonicidade das formulações são adequadas para a administração intravenosa. As formulações também podem conter modificadores de pH e modificadores de tonicidade. As formulações intravenosas são então armazenadas nos frascos de injeção simples ou de multi-dosagem interrompidas. O teste da estabilidade e a análise é realizada de acordo com Exemplos 6 a 14. Os resultados da estabilidade esperados para as formulações intravenosas são similares aquelas observadas dentro do teste realizado nas formulações nebulizadoras. Os resultados são esperados para mostrar que as formulações intravenosas estão estáveis por pelo menos 2 anos em temperatura ambiente.

Exemplo 33:

Formulações oftálmicas de dronabinol

As formulações oftálmicas de dronabinol com 1% (p/p) 33-A através de 33-E foram preparadas. As formulações contendo ingredientes adicionais como apresentado na Tabela 41 abaixo.

Tabela 41

Formulação #	Conc. de THC (% p/p)	Lanolina (%p/p)	Petrolato (%p/p)	Óleo mineral (%p/p)	água (%p/p)
33-A	1	-	100	-	-
33-B	1	100	-	-	-
33-C	1	25	75	-	-
33-D	1	25	50	25	-
33-E	1	20	50	10	20

O Delta-9-tetraidrocanabinol é quimicamente sintetizado como pelos procedimentos conhecidos por aqueles habilitados na técnica, e é fornecido como um óleo resinoso amarelo claro que é viscoso em temperatura ambiente e endurece na refrigeração. O dronabinol quimicamente sintetizado é fornecido em um frasco de fundo redondo com adaptador alto à vácuo com uma junta de selo de anel O 24/40 e tampão PTDE endurecido.

As formulações oftálmicas de dronabinol com 1% (p/p) 33-A através de 33-E foram então preparadas como os seguintes: um banho de óleo (óleo de bomba à vácuo, Fisher CAS # 72623-87-1) foi aquecido de 90 a 95°C. Um recipiente contendo o delta-9-THC foi colocado no banho de óleo pré-aquecido por 10 minutos (depois removendo o adaptador à vácuo do recipiente contendo D9-THC) até a rotação em um líquido fluível. O peso do recipiente de vidro à vácuo (W_1) foi calculado. O D9-THC foi transferido ao recipiente pelo uso de uma pipeta de vidro.

O peso do recipiente com Delta-9-THC (W_2) foi calculado. A quantidade exata de D9-THC transferida foi calculada de acordo com a seguinte fórmula: ($\Delta W = W_2 - W_1$). A quantidade atual de D9-THC no recipiente foi calculado de acordo com a seguinte fórmula: D9-THC = $W \times$ Potência.

Os ingredientes adicionais de acordo com Tabela 41 para as formulações 33-A através de 33-E foram então adicionadas. As misturas foram então aquecidas até o conteúdo tornar-se um líquido fluível. As misturas foram então misturadas bem pelo turbilhonador por cerca de 3 minutos enquanto ainda estava quente. As formulações foram então deixadas voltar à

temperatura ambiente antes da armazenagem.

Conclusão

Muitas outras variações da presente invenção serão aparentes por aqueles habilitados na técnica e são significantes dentro do escopo das reivindicações anexadas neste. A especificação precedente faz referência às
 5 opiniões, hipóteses e conclusões do inventor com base neste experiência no campo, os repórteres e outros (tal como aquele identificado nas publicações identificadas neste), e os experimentos conduzidos e relatados neste, e são fornecidos pelo propósito apenas da explanação (possível) e não são
 10 significantes para limitar a invenção de qualquer maneira.

Referências

- Armstrong NA, James KC, Pugh WKL. Drug migration into soft gelatin capsule shells and its effect on in-vitro availability. *J. Pharm. Pharmacol.* 36: 361-365. 1984
- 15 Bauer KH. Die herstellung von hart- and weichgelatine kapseln. In: *Die Kapsel. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlags GmbH.* Editors: Fahrige W, Hofer UH, 58-82. 1983.
- Beckstrom-Stenberg SM and Duke JA. "The phytochemical database." ars-genome.cornell.edu/cgi-bin/WebAce/webace?db=phytochemdb. (Data
 20 version July 1994).
- Bradley Morris J. Food, industrial, nutraceutical, e pharmaceutical uses of sesame genetic resources. In: *Trends in New Crops and New Uses.* Editors: Janick J and Whipkey A, 2002.
- Cade D, Cole ET, Mayer J-Ph, Wittwer F. Liquid filled and sealed hard
 25 gelatin capsules. *Acta Pharm. Technol.* 29: 245-251, 1983.
- Ewart T. Cole. Liquid -filled and sealed hard gelatin capsule technologies. In: *Modified -Release Drug Delivery Technology.* Editors: Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS, Publishers Marcel Dekker, 2002.
- Featured Excipients: Antioxidants. *Int. J. Pharm. Compounding.* 3(1): 52-,

Jan/Feb 1999..

Horn FS, Veresh SA, Ebert WR. Soft gelatin capsules. II. Oxygen permeability study of capsule shells. *J. Pharm. Sci.* 64(5): 851-857. 1975.

5 Kato MJ, Chu A, Davin LB, Lewis NG, Biosynthesis of antioxidant lignans in sesamum indicum seeds. *Phytochemistry*. 47: 583-591, 1998.

Martin A, Bustamante P, e Chun AHC. *Physical Pharmacy*. Fourth ed., Lea & Febiger, 1993.

Mechoulam R. Chemistry of cannabis. *Handbook Exp. Pharmacol.* 55: 119-134. 1981.

10 Physicians Desk Reference ®, ed. 2003.

Razdan, Raj, K., Structure-Activity Relationships in Cannabinoids. *Pharmacological Reviews*, 38(2): 75-149. 1986.

15 Shah NH, Phuarpradit W, Ahmed H. Liquid filling in hard gelatin capsules: formulations and processing considerations. *American Pharmaceutical Review*. 6(1): 14-21. Spring 2003.

Sirato-Yasumoto S, Katsuta M, Okuyama Y, Takahashi Y, e Ide T. Effect of sesame seeds rich in sesamin and sesamol on fatty acid oxidation in rat liver. *J. Agr. Food Chem.* 49: 2647-2651, 2001.

20 US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration "Guidance for Industry: Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products. " ICH, November 2003.

Todas as referências acima (Pedidos de Patentes e não Patentes) são portanto incorporados por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação de canabinóide estabilizada, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide em uma solução semi-aquosa tamponada a um pH de cerca de 5 a cerca de 10, a
5 solução compreendendo água e uma quantidade eficaz de um co-solvente orgânico para manter a estabilidade física da formulação, a formulação contendo pelo menos cerca de 80% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação a uma condição de armazenagem selecionada do grupo que consiste de (i) 40°C/umidade relativa
10 a 60% por 1 mês; (ii) 40°C/umidade relativa a 60% por 2 meses; (iii) 40°C/umidade relativa a 60% por 3 meses; (iv) 40°C/umidade relativa a 60% por 6 meses; (v) 40°C/umidade relativa a 60% por 8 meses; (vi) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por um ano; (vii) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por dois anos e qualquer
15 combinação destes.

2. Formulação de canabinóide estabilizada, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide em uma solução semi-aquosa tamponada a um pH de cerca de 5 a cerca de 10, a dita
20 solução compreendendo cerca de 20% a cerca de 44% de água e uma quantidade eficaz de um co-solvente orgânico para manter a estabilidade física da formulação tal que a formulação não seja turva e não tenha gotículas oleosas visíveis, a formulação contendo pelo menos cerca de 80% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação a uma condição de armazenagem selecionada do grupo que
25 consiste de (i) 40°C/umidade relativa a 60% por 1 mês; (ii) 40°C/umidade relativa a 60% por 2 meses; (iii) 40°C/umidade relativa a 60% por 3 meses; (iv) 40°C/umidade relativa a 60% por 6 meses; (v) 40°C/umidade relativa a 60% por 8 meses; (vi) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por um ano; (vii) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por

dois anos e qualquer combinação destes.

3. Formulação de canabinóide estabilizada, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de um canabinóide em uma solução semi-aquosa tamponada a um pH de cerca de 5 a cerca de 10, a dita
5 solução compreendendo água em uma quantidade maior do que 30% a cerca de 44% da formulação e uma quantidade eficaz de um co-solvente orgânico para manter a estabilidade física da formulação, a formulação contendo pelo menos cerca de 80% p/p da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação a uma condição de armazenagem
10 selecionada do grupo que consiste de (i) 40°C/umidade relativa a 60% por 1 mês; (ii) 40°C/umidade relativa a 60% por 2 meses; (iii) 40°C/umidade relativa a 60% por 3 meses; (iv) 40°C/umidade relativa a 60% por 6 meses; (v) 40°C/umidade relativa a 60% por 8 meses; (vi) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por um ano; (vii) temperatura ambiente
15 (25°C)/umidade relativa a 60% por dois anos e qualquer combinação destes.

4. Formulação canabinóide estabilizada de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que a quantidade de água é cerca de 35%.

5. Formulação de acordo com as reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um segundo co-solvente
20 selecionado do grupo que consiste de etanol, propanol, propileno glicol, polietileno glicol, labrosol, labrafil, transcitol e combinações destes.

6. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que em que o canabinóide é selecionado do
25 grupo que consiste de dronabinol, 11-OH-delta-9-THC, delta-8-THC, 11-OH-delta-8-THC, nabilone, levonantradol, (-)-HU-210, Win 55212-2, Anandamide, Metandamide, CP 55940, 0-1057 e SR141716A.

7. Formulação de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o canabinóide é dronabinol.

8. Formulação de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o dronabinol está presente em uma concentração de cerca de 0,001 a cerca de 500 mg/ml.

5 9. Formulação de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o dronabinol está presente em uma concentração de cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 100 mg/ml.

10 10. Formulação de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o dronabinol está presente em uma concentração de cerca de 0,5 mg/ml a cerca de 10 mg/ml.

11. Formulação de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o dronabinol está presente em uma concentração de cerca de 1 a cerca de 10 mg/ml.

15 12. Formulação de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o dronabinol está presente em uma concentração de cerca de 2 mg/ml a cerca de 5 mg/ml.

13. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que compreende as seguintes quantidades volumétricas: cerca de 15 a cerca de 70% de etanol e cerca de 5 a cerca de 40% de um glicol.

20 14. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que o dito solvente orgânico compreende cerca de 35 a cerca de 45% de etanol, cerca de 5 a cerca de 15% de PEG-400 e cerca de 5 a cerca de 15% de propileno glicol.

25 15. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos cerca de 80% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação à condição de armazenagem de 40°C/umidade relativa a 60% por 1 mês.

16. Formulação de acordo com qualquer uma das

reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos cerca de 80% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação à condição de armazenagem de 40°C/umidade relativa a 60% por 2 meses.

5 17. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que pelo menos cerca de 80% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação à condição de armazenagem de 40°C/umidade relativa a 60% por 3 meses.

10 18. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos cerca de 80% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação à condição de armazenagem de 40°C/umidade relativa a 60% por 6 meses.

15 19. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos cerca de 80% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação à condição de armazenagem de 40°C/umidade relativa a 60% por 8 meses.

20 20. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos cerca de 80% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação à condição de armazenagem de temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por um ano.

25 21. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos cerca de 80% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação à condição de armazenagem de temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por dois anos.

22. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos cerca de 90% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação à condição de armazenagem selecionada do grupo que consiste de (i) 40°C/umidade relativa a 60% por 1 mês; (ii) 40°C/umidade relativa a 60% por 2 meses; (iii) 40°C/umidade relativa a 60% por 3 meses; (iv) 40°C/umidade relativa a 60% por 6 meses; (v) 40°C/umidade relativa a 60% por 8 meses; (vi) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por um ano; (vii) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por dois anos e qualquer combinação destes.

23. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos cerca de 90% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação à condição de armazenagem de 40°C/umidade relativa a 60% por 1 mês.

24. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos cerca de 90% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação à condição de armazenagem de 40°C/umidade relativa a 60% por 2 meses.

25. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos cerca de 90% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação à condição de armazenagem de 40°C/umidade relativa a 60% por 3 meses.

26. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos cerca de 90% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação à condição de armazenagem de 40°C/umidade

relativa a 60% por 6 meses.

27. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos cerca de 90% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a
5 exposição da formulação à condição de armazenagem de 40°C/umidade relativa a 60% por 8 meses.

28. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos cerca de 90% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a
10 exposição da formulação à condição de armazenagem de temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por um ano.

29. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos cerca de 90% p/p do canabinóide na forma não degradada após a exposição da
15 formulação à condição de armazenagem de temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por dois anos.

30. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um agente estabilizante.

20 31. Formulação de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que ainda compreende uma quantidade eficaz de um ou mais estabilizantes para promover a estabilidade do canabinóide contra a degradação inaceitável.

25 32. Formulação de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que ainda compreende uma quantidade eficaz de um ou mais estabilizantes para promover a estabilidade do canabinóide contra a degradação inaceitável, os ditos estabilizantes selecionados do grupo que consiste de bases orgânicas, bases inorgânicas e antioxidantes.

33. Formulação de acordo com a reivindicação 32,

caracterizada pelo fato de que ainda compreende uma quantidade eficaz de uma ou mais bases orgânicas para promover a estabilidade do canabinóide contra a degradação inaceitável.

5 34. Formulação de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que ainda compreende uma quantidade eficaz de uma ou mais bases inorgânicas para promover a estabilidade do canabinóide contra a degradação inaceitável.

10 35. Formulação de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que ainda compreende uma quantidade eficaz de um ou mais antioxidantes para promover a estabilidade do canabinóide contra a degradação inaceitável.

15 36. Formulação de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que o dito agente estabilizante é selecionado do grupo que consiste de ácido ascórbico, cloridreto de cisteína, bissulfato de sódio, meta bissulfato de sódio, sulfato de sódio, palmitato de ascorbila, hidroanisol butilado, hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propila, alfa-tocoferol, ácido cítrico, ácido etilenodiamino tetraacético, sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, povidona e combinações destes.

20 37. Formulação de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que o dito agente estabilizante é selecionado do grupo que consiste de hidroanisol butilado, hidroxitolueno butilado e ascorbato de sódio.

25 38. Formulação de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que o dito agente estabilizante é selecionado do grupo que consiste de metanolamina e palmitato ascórbico.

39. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que o canabinóide é dronabinol e a formulação não contém, durante sua vida de prateleira rotulada, níveis inaceitáveis de degradantes de dronabinol selecionados do

grupo que consiste de mais do que 2% de delta-8 tetraidrocanabinol (D8THC), mais do que 2% de canabinol (CBN), mais do que 2% de canabidiol (CBD) e qualquer combinação destes.

5 40. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um ou mais agentes terapeuticamente ativos adicionais.

41. Formulação de acordo com a reivindicação 40, caracterizada pelo fato de que o dito agente terapeuticamente ativo adicional é selecionado de um analgésico narcótico, um analgésico não narcótico, um
10 anti-emético, um esteróide e misturas de qualquer um dos precedentes.

42. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que o canabinóide é dronabinol em uma quantidade de cerca de 0,01 mg a cerca de 500 mg por dose.

15 43. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que o canabinóide é dronabinol em uma quantidade de cerca de 0,5 mg a cerca de 200 mg por dose.

20 44. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que o canabinóide é dronabinol em uma quantidade de cerca de 1 mg a cerca de 500 mg por dose.

25 45. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que o canabinóide é dronabinol em uma quantidade de cerca de 0,01 mg a cerca de 50 mg por dose.

46. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizado pelo fato de que o canabinóide é dronabinol em uma quantidade de cerca de 0,01 mg a cerca de 1 mg por dose.

47. Formulação de acordo com qualquer uma das

reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que o canabinóide é dronabinol em uma quantidade de cerca de 0,5 a cerca de 5 mg por dose.

48. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que o canabinóide é dronabinol em uma quantidade de cerca de 1 mg a cerca de 3 mg por dose.

49. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um emulsificante.

50. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um tensoativo.

51. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que o carreador compreende um tampão que compreende um tampão de fosfato.

52. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que o canabinóide está em uma forma selecionada do grupo que consiste de sua forma livre, um sal, um éster, uma pró-droga, um complexo e uma mistura de qualquer um dos precedentes.

53. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que a dita formulação é homogênea e termodinamicamente estável.

54. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um conservante.

55. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um agente emulsificador selecionado do grupo que consiste de 44/14; Gelucire 50/13; Imwitor 91; Imwitor 308; Imwitor 380; Imwitor 742; Imwitor 780K;

Imwitor 928; Imwitor 988; poloxâmero 124; poloxâmero 188; Tagat TO; Tween 80; lecitina; lisolecitina; fosfatidilcolina; fosfatidiletanolamina; fosfatidilglicerol; ácido fosfatídico; fosfatidilserina; lisofosfatidilcolina; lisofosfatidiletanolamina; lisofosfatidilglicerol; ácido lisofosfatídico; 5 lisofosfatidilserina; PEG-fosfatidiletanolamina; PVP-fosfatidiletanolamina; óleo de polioxietileno mamona, cremophor e combinações destes.

56. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que o dito carreador compreende componentes nas seguintes quantidades com base em peso: cerca 10 de 45 a cerca de 65% de etanol, cerca de 4 a cerca de 6% de propileno glicol e cerca de 28 a cerca de 48% de água.

57. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que o canabinóide é dronabinol derivado de uma fonte selecionada do grupo que consiste de uma 15 fonte natural, uma fonte sintética, uma fonte semi-sintética e uma mistura de qualquer um dos precedentes.

58. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações acima, caracterizada pelo fato de que o canabinóide é dronabinol em uma forma selecionada do grupo que consiste de sua forma 20 livre, um sal, um éster, uma pró-droga, um complexo e uma mistura de qualquer um dos precedentes.

59. Formulação de acordo com as reivindicações de 1 a 58, caracterizada pelo fato de que compreende as seguintes quantidades volumétricas: (i) cerca de 15 a cerca de 50% de etanol e (ii) um glicol 25 selecionado do grupo que consiste de (a) propileno glicol cerca de 0,1% a cerca de 25%, (b) polietileno glicol cerca de 1 a cerca de 30% e (c) uma combinação de (a) e (b); a dita formulação é adequada para a administração por intermédio de um nebulizador.

60. Formulação de acordo com as reivindicações de 1 a 58,

caracterizada pelo fato de que compreende as seguintes quantidades volumétricas: (i) cerca de 35 a cerca de 40% de etanol, (ii) cerca de 10% de propileno glicol, (iii) cerca de 13 a cerca de 16,7% de polietileno glicol e (iv) cerca de 0,01 a cerca de 0,5% de um antioxidante selecionado do grupo que
5 consiste de palmitato ascórbico, BHA, BHT, galato de propila, ascorbato sódico, tocoferol e monetanolamina; a dita formulação é adequada para a administração por intermédio de um nebulizador.

61. Formulação de acordo com as reivindicações 59 e 60, caracterizada pelo fato de que é administrada no pulmão como partículas
10 aerossolizadas tendo um diâmetro aerodinâmico mediano de massa média na faixa de cerca de 0,01 a cerca de 15 microns.

62. Formulação de acordo com a reivindicação 61, caracterizada pelo fato de que as partículas aerossolizadas tem um diâmetro aerodinâmico mediano de massa média na faixa de cerca de 1 a cerca de 10
15 microns.

63. Formulação de acordo com a reivindicação 61, caracterizada pelo fato de que as partículas aerossolizadas têm um diâmetro aerodinâmico mediano de massa média na faixa de cerca de 2 a cerca de 4
microns.

20 64. Método para controlar náusea e vômitos associados com um ser humano que recebe quimioterapia, caracterizado pelo fato de que compreende a administração intrapulmonar de uma formulação nebulizadora líquida a um paciente humano que experiencia náusea e vômitos, a dita formulação nebulizadora líquida que compreende uma quantidade eficaz de
25 um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5.

65. Método de estímulo do apetite em um paciente com AIDS que sofre de síndrome de enfraquecimento, caracterizado pelo fato de que

compreende a administração intrapulmonar de uma formulação nebulizadora líquida a um paciente humano que experiencia uma perda de apetite, a dita formulação nebulizadora líquida que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5.

66. Método de acordo com as reivindicações 64 e 65, caracterizado pelo fato de que o canabinóide é dronabinol.

67. Formulação de acordo com as reivindicações de 1 a 58, caracterizada pelo fato de que compreende as seguintes quantidades volumétricas: (i) cerca de 15 a cerca de 65% de etanol e (ii) um glicol selecionado do grupo que consiste de (a) propileno glicol cerca de 0,1% a cerca de 25%, (b) polietileno glicol cerca de 1 a cerca de 25%, e (c) uma combinação de (a) e (b) a dita formulação sendo adequada para administração oral.

68. Formulação de acordo com a reivindicação 67, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um agente modificador de viscosidade selecionado do grupo que consiste de Aerosil (dióxido de silício); álcool cetoestearílico; álcool cetílico; álcool estearílico; Gelucire 33/01; Gelucire 39/01; Gelucire 43/01; beenato de glicerila (Compritol 888 ATO); palmitoestearato de glicerila (Precirol AT05); Softisan 100; Softisan 142; Softisan 378; Softisan 649; hidroxipropil celulose e misturas destes.

69. Formulação de acordo com a reivindicação 68, caracterizada pelo fato de que o agente modificador de viscosidade é hidroxipropil celulose em uma quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 25%.

70. Formulação de acordo com as reivindicações 67 a 69, caracterizada pelo fato de que ainda compreende ingredientes selecionados do grupo que consiste de um adoçante farmacologicamente aceitável, agente flavorizante, agente de mascaramento de gosto e combinações destes.

71. Formulação de acordo com a reivindicação 70, caracterizada pelo fato de que o adoçante é selecionado do grupo que consiste de sacarose, frutose, sorbitol, aspartame, acesulfame potássico, sucralose, sacarina, sacarina sódica, xilitol e combinações destes.

5 72. Formulação de acordo com a reivindicação 70, caracterizada pelo fato de que o adoçante é selecionado do grupo que consiste de xilitol em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 25%, sacarina em uma quantidade de cerca de 0,01 a cerca de 5% e sacarina sódica em uma quantidade de cerca de 0,01 a cerca de 5% em peso.

10 73. Formulação de acordo com a reivindicação 70, caracterizada pelo fato de que o agente flavorizante é selecionado do grupo que consiste de hortelã, salicilato de metila, manitol e flavorizante de fruta.

15 74. Método para controlar náusea e vômitos associados com um ser humano que recebe quimioterapia, caracterizado pelo fato de que compreende administrar oralmente uma formulação de xarope líquido a um paciente humano que experiencia náusea e vômitos, a dita formulação de xarope líquido que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a uma faixa de
20 pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5.

25 75. Método de estímulo do apetite em um paciente com AIDS que sofre de síndrome de enfraquecimento, caracterizado pelo fato de que compreende administrar oralmente uma formulação de xarope líquido a um paciente humano que experiencia uma perda de apetite, a dita formulação de xarope líquido que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5.

76. Método de acordo com as reivindicações 74 e 75,

caracterizado pelo fato de que o canabinóide é dronabinol.

77. Formulação de acordo com as reivindicações de 1 a 58, caracterizada pelo fato de que está na forma de gotículas líquidas distintas que compreende as seguintes quantidades volumétricas: (i) cerca de 15 a cerca de 5 70% de etanol e (ii) um glicol selecionado do grupo que consiste de (a) propileno glicol cerca de 0,1% a cerca de 25%, (b) polietileno glicol cerca de 1 a cerca de 25%, e (c) uma combinação de (a) e (b) a dita formulação sendo adequada para a administração sublingual.

78. Formulação de acordo com as reivindicações de 1 a 58, caracterizada pelo fato de que está na forma de gotículas líquidas distintas que compreende as seguintes quantidades volumétricas: (i) cerca de 45 a cerca de 10 70% de etanol e (ii) um glicol selecionado do grupo que consiste de (a) propileno glicol de 0 a cerca de 50%, (b) polietileno glicol de 0 a cerca de 2,5%, e (c) uma combinação de (a) e (b); (iii) um agente solubilizante adicional de 0 a cerca de 25%; e (iv) um agente de mascaramento de gosto de 15 0 a cerca de 1% a dita formulação sendo adequada para a administração sublingual.

79. Formulação de acordo com as reivindicações 77 e 78, caracterizada pelo fato de que as ditas gotículas tendo um diâmetro médio de 20 pelo menos cerca de 10 microns.

80. Formulação de canabinóide sublingual de acordo com as reivindicações 77 e 78, caracterizada pelo fato de que as ditas gotículas líquidas têm um diâmetro médio de pelo menos cerca de 20 microns.

81. Formulação de canabinóide sublingual de acordo com as 25 reivindicações 77 e 78, caracterizada pelo fato de que as ditas gotículas líquidas têm uma distribuição de tamanho de cerca de 5 microns a cerca de 500 microns.

82. Formulação de canabinóide sublingual de acordo com as reivindicações 77 e 78, caracterizada pelo fato de que as ditas gotículas

líquidas têm uma distribuição de tamanho de cerca de 10 microns a cerca de 200 microns.

5 83. Formulação de canabinóide sublingual de acordo com as reivindicações 77 e 78, caracterizada pelo fato de que o canabinóide é dronabinol incluído na dita formulação em uma concentração de cerca de 0,01 mg/ml a cerca de 10 mg/ml.

84. Formulação de canabinóide sublingual de acordo com as reivindicações 77 e 83, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um intensificador de absorção.

10 85. Formulação de canabinóide sublingual de acordo com a reivindicação 84, caracterizada pelo fato de que o dito intensificador de absorção é miristato de isopropila.

15 86. Formulação de canabinóide sublingual de acordo com as reivindicações 84 e 85, caracterizada pelo fato de que o dito intensificador de absorção está em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 10% em peso da formulação.

20 87. Formulação de canabinóide sublingual de acordo com as reivindicações 77 e 86, caracterizada pelo fato de que o canabinóide não, ou substancialmente, não entra nos pulmões de um paciente humano após a administração sublingual.

25 88. Dose unitária de uma formulação de canabinóide sublingual como definida em uma das reivindicações de 1 a 58, caracterizada pelo fato de que compreende gotículas líquidas distintas de uma quantidade eficaz de canabinóide em um carreador líquido farmacologicamente aceitável adequado para a administração por pulverização sublingual; as ditas gotículas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns.

89. Dose unitária de acordo com a reivindicação 88, caracterizada pelo fato de que a dita formulação de pulverização líquida compreende partículas de gotículas tendo um diâmetro médio de pelo menos

cerca de 20 microns.

5 90. Dose unitária de acordo com a reivindicação 88, caracterizada pelo fato de que a dita formulação de pulverização líquida compreende partículas de gotículas tendo uma distribuição de tamanho de cerca de 5 microns a cerca de 500 microns.

91. Dose unitária de acordo com a reivindicação 88, caracterizada pelo fato de que a dita formulação de pulverização líquida compreende partículas de gotículas tendo uma distribuição de tamanho de cerca de 10 microns a cerca de 200 microns.

10 92. Dose unitária de acordo com as reivindicações de 88 a 91, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 0,5 mg a cerca de 200 mg do dito canabinóide, sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste.

15 93. Dose unitária de acordo com as reivindicações de 88 a 91, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 1 mg a cerca de 100 mg do dito canabinóide, sal farmacologicamente aceitável deste ou derivado deste.

94. Dose unitária de acordo com as reivindicações de 88 a 91, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 5 mg a cerca de 50 mg do dito canabinóide.

20 95. Método para controlar náusea e vômitos associados com um ser humano que recebe quimioterapia, caracterizado pelo fato de que compreende administrar sublingualmente uma formulação de pulverização líquida na forma de gotículas líquidas distintas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns a um paciente humano que experimenta náusea e vômitos, a dita formulação de pulverização líquida que compreende
25 uma quantidade eficaz de um canabinóide dispersado em um carreador líquido farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a um pH de cerca de 7.

96. Método de estímulo do apetite em um paciente com AIDS que sofre de síndrome de enfraquecimento, caracterizado pelo fato de que

compreende administrar sublingualmente uma formulação de pulverização líquida na forma de gotículas líquidas distintas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns a um paciente humano que experiencia uma perda de apetite, a dita formulação de pulverização líquida que compreende
5 uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador líquido farmacêuticamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a um pH de cerca de 7.

97. Método de acordo com as reivindicações 95 e 96, caracterizado pelo fato de que o dito canabinóide é dronabinol.

10 98. Método de acordo com as reivindicações de 95 a 97, caracterizado pelo fato de que as ditas gotículas líquidas têm um diâmetro médio de pelo menos cerca de 20 microns.

15 99. Método de acordo com as reivindicações de 95 a 97, caracterizado pelo fato de que as ditas gotículas líquidas distintas têm uma distribuição de tamanho de cerca de 5 microns a cerca de 500 microns.

100. Método de acordo com as reivindicações de 95 a 97 caracterizado pelo fato de que a dita distribuição de tamanho é de cerca de 10 microns a cerca de 200 microns.

20 101. Método de acordo com as reivindicações de 95 a 97, caracterizado pelo fato de que em que o dito canabinóide está incluído na dita formulação de pulverização líquida em uma concentração de cerca de 1 mg/ml a cerca de 50 mg/ml.

25 102. Método de acordo com as reivindicações de 95 a 97, caracterizado pelo fato de que em que o dito canabinóide está incluído na dita formulação de pulverização líquida em uma concentração de cerca de 5 mg/ml a cerca de 25 mg/ml.

103. Método de acordo com as reivindicações de 95 a 97, caracterizado pelo fato de que em que o dito canabinóide está incluído na dita formulação de pulverização líquida em uma concentração de cerca de 6

mg/ml a cerca de 10,12 mg/ml.

104. Método de acordo com as reivindicações de 95 a 97, caracterizado pelo fato de que o dito canabinóide está incluído na dita formulação de pulverização líquida em uma concentração de cerca de 6,5
5 mg/ml.

105. Dispositivo de dose unitária ou de dose dupla para a administração sublingual de uma droga, caracterizado pelo fato de que compreende:

um reservatório contendo uma dose unitária ou uma dose
10 dupla de uma formulação que compreende uma quantidade eficaz de um canabinóide selecionado do grupo que consiste de dronabinol, 11-OH-delta-9-THC, delta-8-THC e 11-OH-delta-8-THC, o dito canabinóide em um carreador líquido farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a um pH de cerca de 7 e o
15 dispositivo tendo um atuador que quando atuado libera a dose unitária da formulação líquida na forma de gotículas líquidas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns.

106. Dispositivo de dose unitária ou de dose dupla para a administração sublingual de uma droga, caracterizado pelo fato de que
20 compreende:

um reservatório contendo uma dose unitária ou uma dose
dupla de uma formulação líquida estável em temperatura ambiente que
compreende uma quantidade eficaz de dronabinol em um carreador líquido
farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de
25 água, o dito carreador tamponado a um pH de cerca de 7 e o dispositivo tendo um atuador que quando atuado libera a dose unitária da formulação líquida na forma de gotículas líquidas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns.

107. Dispositivo de dose unitária ou de dose dupla de acordo

com as reivindicações 105 a 106, caracterizado pelo fato de que a dose unitária liberada compreende cerca de 0,5 mg a cerca de 200 mg de canabinóide.

5 108. Dispositivo de dose unitária ou de dose dupla de acordo com as reivindicações 105 e 106, caracterizado pelo fato de que a dose unitária liberada compreende cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de canabinóide.

10 109. Dispositivo de dose unitária ou de dose dupla de acordo com as reivindicações 105 e 106, caracterizado pelo fato de que a dose unitária liberada compreende cerca de 5 mg a cerca de 50 mg de canabinóide.

110. Dispositivo de dose unitária ou de dose dupla de acordo com as reivindicações de 105 a 109, caracterizado pelo fato de que o dispositivo ainda compreende um batoque que compreende um material que impede ou substancialmente impede a absorção do canabinóide.

15 111. Dispositivo de dose unitária ou de dose dupla de acordo com as reivindicações de 105 a 109, caracterizado pelo fato de que o batoque é um componente de uma embalagem primária do dispositivo que afeta as características de pulverização da formulação líquida.

20 112. Dispositivo de dose unitária ou de dose dupla de acordo com as reivindicações de 105 a 109, caracterizado pelo fato de que a dito batoque tem a seguinte composição e característica: a) elastômero: bromobutila e/ou clorobutila; b) reforço: material inerte: mineral inerte; e c) sistema de cura: não convencional.

25 113. Dispositivo de dose múltipla para a administração sublingual de uma droga, caracterizado pelo fato de que compreende: um reservatório contendo uma formulação líquida que compreende um canabinóide selecionado do grupo que consiste de dronabinol, 11-OH-delta-9-THC, delta-8-THC e 11-OH-delta-8-THC, o dito canabinóide em um carreador líquido farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos

cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a um pH de cerca de 7 e o dispositivo tendo um atuador que quando atuado libera uma dose terapeuticamente eficaz da formulação líquida na forma de gotículas líquidas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns.

5 114. Dispositivo de dose múltipla para a administração sublingual de uma droga, caracterizado pelo fato de que compreende: um reservatório contendo uma formulação líquida estável em temperatura ambiente que compreende dronabinol em um carreador líquido farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de
10 água, o dito carreador tamponado a um pH de cerca de 7 e

o dispositivo tendo um atuador que quando atuado libera uma dose terapeuticamente eficaz da formulação líquida na forma de gotículas líquidas tendo um diâmetro médio de pelo menos cerca de 10 microns.

15 115. Dispositivo de dose múltipla de acordo com as reivindicações 113 e 114, caracterizado pelo fato de que a dita dose terapeuticamente eficaz compreende cerca de 0,5 mg a cerca de 200 mg de canabinóide.

20 116. Dispositivo de dose múltipla de acordo com as reivindicações 113 e 114, caracterizado pelo fato de que a dita dose terapeuticamente eficaz compreende cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de canabinóide.

25 117. Dispositivo de dose múltipla de acordo com as reivindicações 113 e 114, caracterizado pelo fato de que a dita dose terapeuticamente eficaz compreende cerca de 5 mg a cerca de 50 mg de canabinóide.

118. Dispositivo de dose múltipla de acordo com as reivindicações 113 e 114, caracterizado pelo fato de que o dispositivo ainda compreende uma gaxeta que compreende um material que impede ou substancialmente impede a absorção do canabinóide.

119. Dispositivo de acordo com as reivindicações de 113 a 118, caracterizado pelo fato de que a dita gaxeta tem a seguinte composição e característica: a) elastômero: bromobutila e/ou clorobutila; b) reforço: material inerte: mineral inerte e c) sistema de cura: não convencional.

5 120. Formulação de acordo com as reivindicações de 1 a 58, caracterizada pelo fato de que compreende as seguintes quantidades volumétricas: (i) cerca de 15% a cerca de 90% de etanol, (ii) um glicol selecionado do grupo que consiste de (a) propileno glicol cerca de 0,1% a cerca de 25%, (b) polietileno glicol cerca de 1 a cerca de 30%, e (c) uma
10 combinação de (a) e (b), (iii) cerca de 0,1 a cerca de 20% de um agente gelificante, (iv) cerca de 0,1 a cerca de 20% de uma base e (v) cerca de 0,1 a cerca de 20% de um intensificador de absorção, a dita formulação sendo adequada para a administração transdérmica.

15 121. Método para controlar náusea e vômitos associados com um ser humano que recebe quimioterapia, caracterizado pelo fato de que compreende administrar transdermicamente uma formulação de gel a um paciente humano que experiencia náusea e vômitos, a dita formulação de gel que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador de gel farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos
20 cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a um pH de cerca de 7.

25 122. Método de estímulo do apetite em um paciente com AIDS que sofre de síndrome de enfraquecimento, caracterizado pelo fato de que compreende administrar transdermicamente uma formulação de gel a um paciente humano que experiencia uma perda de apetite, a dita formulação de gel que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador de gel farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a um pH de cerca de 7.

123. Método de acordo com as reivindicações 121 e 122,

caracterizado pelo fato de que o dito canabinóide é dronabinol.

124. Formulação de acordo com as reivindicações de 1 a 58, caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes quantidades volumétricas: (i) cerca de 15% a cerca de 90% de etanol, (ii) um glicol selecionado do grupo que consiste de (a) propileno glicol cerca de 0,1% a cerca de 25%, (b) polietileno glicol cerca de 1 a cerca de 30%, e (c) uma combinação de (a) e (b), (iii) cerca de 0,1 a cerca de 20% de um agente gelificante, (iv) de 0 a cerca de 20% de um agente modificador de pH e (v) cerca de 0 a cerca de 20% de agente modificador de tonicidade, a dita formulação sendo adequada para a administração intravenosa.

125. Formulação de acordo com a reivindicação 124, caracterizada pelo fato de que o dito agente modificador de tonicidade é selecionado do grupo que consiste de um açúcar, poliálcool, manitol, sorbitol, xilitol, sacarose, lactose, cloreto de sódio e combinações destes.

126. Método para controlar náusea e vômitos associados com um ser humano que recebe quimioterapia, caracterizado pelo fato de que compreende administrar intravenosamente uma formulação intravenosa a um paciente humano que experiencia náusea e vômitos, a dita formulação intravenosa que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador líquido farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a um pH de cerca de 7.

127. Método de estímulo do apetite em um paciente com AIDS que sofre de síndrome de enfraquecimento, caracterizado pelo fato de que compreende administrar intravenosamente uma formulação intravenosa a um paciente humano que experiencia uma perda de apetite, a dita formulação intravenosa que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador líquido farmacologicamente aceitável que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a

um pH de cerca de 7.

128. Método de acordo com as reivindicações 126 e 127, caracterizado pelo fato de que o dito canabinóide é dronabinol.

129. Formulação oftálmica estabilizada, caracterizada pelo
5 fato de que compreende uma quantidade eficaz de canabinóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável, o dito carreador compreendendo lanolina, petrolato ou combinações destes, a dita formulação contendo pelo menos cerca de 80% da quantidade de canabinóide na forma não degradada após a exposição da formulação a uma condição de armazenagem selecionada
10 do grupo que consiste de (i) 40°C/umidade relativa a 60% por 1 mês; (ii) 40°C/umidade relativa a 60% por 2 meses; (iii) 40°C/umidade relativa a 60% por 3 meses; (iv) 40°C/umidade relativa a 60% por 6 meses; (v) 40°C/umidade relativa a 60% por 8 meses; (vi) temperatura ambiente (25°C)/umidade relativa a 60% por um ano; (vii) temperatura ambiente
15 (25°C)/umidade relativa a 60% por dois anos e qualquer combinação destes.

130. Formulação oftálmica de acordo com a reivindicação 129, caracterizada pelo fato de que ainda compreende óleo mineral, água ou combinações destes.

131. Formulação de acordo com a reivindicação 129, caracterizada pelo fato de que o dito carreador compreende cerca de 20 a
20 cerca de 100% em peso de lanolina.

132. Formulação de acordo com a reivindicação 129, caracterizada pelo fato de que o dito carreador compreende cerca de 50 a
cerca de 100% em peso de petrolato.

133. Formulação de acordo com a reivindicação 130, caracterizada pelo fato de que o dito carreador compreende cerca de 10 a
25 cerca de 25% em peso de óleo mineral.

134. Formulação de acordo com a reivindicação 130, caracterizada pelo fato de que o dito carreador compreende cerca de 0,1 a

cerca de 20% em peso de água.

5 135. Método para tratar um paciente humano com glaucoma, caracterizado pelo fato de que compreende a administração oftálmica de uma formulação oftálmica estável em temperatura ambiente a um paciente humano com glaucoma, a dita formulação oftálmica que compreende uma quantidade eficaz de um canabionóide dispersado em um carreador farmacologicamente aceitável selecionada do grupo que consiste de lanolina, petrolato e combinações destes.

10 136. Método de acordo com a reivindicação 135, caracterizado pelo fato de que o canabinóide é dronabinol.

15 137. Método para tratar um paciente humano que experiencia uma condição selecionada do grupo, que consiste de: anorexia associado com AIDS; náusea e vômitos associados com quimioterapia; glaucoma; esclerose múltipla e dor; o dito método caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de administrar ao dito paciente uma formulação de canabinóide estabilizada, compreendendo um canabinóide em uma concentração eficaz, um carreador que compreende pelo menos cerca de 20% de água, o dito carreador tamponado a uma faixa de pH de cerca de 6,5 a cerca de 7,5.

20 138. Método de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato de que a dita formulação é adequada para a administração pela via de liberação selecionada do grupo que consiste de: pulmonar, oral, sublingual, transdérmica, intravenosa e oftálmica.

RESUMO

“FORMULAÇÃO DE CANABINÓIDE, MÉTODO PARA CONTROLAR NÁUSEA E VÔMITOS, MÉTODO DE ESTÍMULO DO APETITE EM UM PACIENTE, DOSE UNITÁRIA DE UMA FORMULAÇÃO DE
5 CANABINÓIDE, DISPOSITIVOS DE DOSE UNITÁRIA OU DE DOSE DUPLA E DE DOSE MÚLTIPLA PARA A ADMINISTRAÇÃO SUBLINGUAL DE UMA DROGA, FORMULAÇÃO OFTÁLMICA ESTABILIZADA, MÉTODOS PARA TRATAR UM PACIENTE HUMANO”

Uma formulação aquosa de canabinóide estável em
10 temperatura ambiente é divulgada. Em formas de realização preferidas, a formulação de canabinóide compreende dronabinol em uma mistura de solução de tampão e co-solventes orgânicos, tais como etanol, propileno glicol e polietileno glicol.