



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 780**

51 Int. Cl.:
C08B 37/16 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
C07D 311/80 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03702684 .6**
86 Fecha de presentación : **20.02.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1476472**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2004**

54 Título: **Nuevos complejos de ciclodextrina metilada.**

30 Prioridad: **20.02.2002 FI 20020333**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

73 Titular/es: **Pedipharm Oy**
Microkatu 1
70210 Kuopio, FI

72 Inventor/es: **Jarvinen, Tomi;**
Mannila, Janne y
Jarho, Pekka

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 301 780 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos complejos de ciclodextrina metilada.

5 **Campo técnico del invento**

El presente invento describe el uso de ciclodextrinas (CDs) metiladas para mejorar la solubilidad acuosa, la tasa de disolución y la biodisponibilidad de cannabinoides seleccionados, especialmente cannabinoides clásicos tales como Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC). Además, las CDs metiladas proporcionan un medio para preparar formulaciones líquidas y sólidas de cannabinoides que puedan ser usadas en diversas formas de dosificación, tales como para administración oral, incluyendo administración sublingual y bucal, pero también administración nasal y pulmonar, administración parenteral y tópica.

Antecedentes del invento

Los cannabinoides son un grupo de compuestos que son ligandos para los receptores de cannabinoide (CB1, CB2) encontrados en el cuerpo humano (Pertwee, 1997). Los cannabinoides fueron encontrados originalmente a partir de Cannabis Sativa L, un origen de la marihuana y el hachís. A lo largo de los últimos años, se ha documentado en la literatura científica que la marihuana o sus componentes contrarrestan los síntomas de un amplio intervalo de estados incluyendo la esclerosis múltiple y otras formas de espasmos musculares, incluyendo los calambres uterinos e intestinales; trastornos motores, dolor, incluyendo dolores de cabeza con migrañas, glaucoma, asma, inflamación, insomnio, y elevada presión sanguínea. Puede haber también utilidad para los cannabinoides como un agente oxiótico, ansiolítico, anticonvulsivo, antidepresivo y antipsicótico (Williamson y Evans, 2000), agente anticancerígeno, así como un estimulador del apetito.

Hoy en día, mas de 60 compuestos químicos relacionados, clasificados colectivamente como cannabinoides, han sido aislados a partir de Cannabis Sativa L, incluyendo tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN). Además, diversos ligandos sintéticos para los receptores de cannabinoides han sido desarrollados durante los últimos años. Los cannabinoides son normalmente divididos en los grupos de cannabinoides clásicos, cannabinoides no clásicos, derivados aminoalquilindol y eicosanoides (Pertwee, 1997). Los cannabinoides clásicos son aislados a partir de Cannabis Sativa L o pueden comprender análogos sintéticos de estos compuestos. Los cannabinoides clásicos son análogos bi-o tricíclicos de tetrahidrocannabinol (THC) (sin el anillo pirano); aminoalquilindoles a partir de un grupo que difiere estructuralmente de modo sustancial de los cannabinoides no clásicos.

Los estudios farmacológicos y toxicológicos de cannabinoides se han enfocado principalmente en THC (comercialmente disponible con el nombre de Dronabinol) que en 1985 fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la náusea y los vómitos asociados con la quimioterapia, y después para el cansancio y la anorexia asociadas con el SIDA. Dronabinol es un análogo sintético de THC que es comercializado en EEUU como Marinol. En Marinol, THC es disuelto en aceite de semilla de sésamo y es administrado oralmente como una cápsula que contiene de 5 a 10 mg de THC. El principal problema del THC en la administración oral es su baja biodisponibilidad debido a sus escasas propiedades de disolución y elevado metabolismo de primer paso. La biodisponibilidad del THC ingerido oralmente oscila desde sólo 6% hasta aproximadamente 20% dependiendo del vehículo del fármaco empleado.

Las ciclodextrinas (CDs) son oligosacáridos cíclicos que consisten en unidades α -D-glucopiranosido unidas (α -1,4), con una cavidad central lipofílica y una superficie externa hidrofílica (Frömmling y Szejtli, 1994). Las CDs son capaces de formar complejos de inclusión con varios fármacos tomando el fármaco completo, o más comúnmente, el resto lipofílico de la molécula, en la cavidad. Las CDs naturales más abundantes son las α -ciclodextrinas (α -CD), β -ciclodextrinas (β -CD) y γ -ciclodextrinas (γ -CD), que contienen seis, siete, y ocho unidades glucopiranosas, respectivamente. De estas tres CDs, β -CD parece ser el agente complejante farmacéutico más útil debido al tamaño de su cavidad, disponibilidad, bajo coste y otras propiedades. Puesto que la β -CD tiene una hidrosolubilidad limitada, numerosos derivados de β -CD han sido sintetizados, incluyendo hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD), β -ciclodextrina-sulfobutiléter (SBE- β -CD), maltosil- β -ciclodextrina (ML- β -CD) y CDs metiladas, incluyendo dimetil- β -ciclodextrina (DM- β -CD), trimetil- β -ciclodextrina (TM- β -CD) y β -ciclodextrina metilada aleatoriamente (RM- β -CD).

En las formulaciones farmacéuticas, las CDs han sido usadas principalmente para aumentar la solubilidad acuosa, la estabilidad y la biodisponibilidad de diversos fármacos, aditivos alimenticios e ingredientes cosméticos (Frömmling y Szejtli, 1994). Además, los CDs pueden también ser usados para convertir los compuestos líquidos en polvos microcristalinos, evitar interacciones fármaco-fármaco o fármaco-aditivo, reducir la irritación gastrointestinal u ocular, y reducir o eliminar el sabor y el olor desagradable.

A los estudios que tratan del uso de las CDs con cannabinoides (derivados clásicos, no clásicos y aminoalquilindoles) se hace referencia en las siguientes publicaciones. Shoyama y otros (1983) han documentado que el THC forma un complejo de inclusión con la β -CD natural con una estabilidad química creciente de THC. Shoyama y otros (1983) prepararon el complejo de inclusión sólido THC/ β -CD mezclando THC y β -CD en una disolución metanol/agua e hipotetizaron que las CDs pueden también ser usadas para mejorar la solubilidad acuosa y la permeabilidad de membrana de THC. Jarho y otros, (1998) han documentando que HP- β -CD aumenta la solubilidad acuosa de THC y la coadministración de cantidades pequeñas del polímero hidrosoluble (HPMC) potencia el acomplejamiento entre HP- β -CD y

THC. Además, Song y otros (2000) y Porcella y otros (2001) han usado recientemente HP- β -CD para solubilizar el derivado aminoalquilindol WIN-55212 en formulaciones oftálmicas tópicas.

Sumario del invento

5

El presente invento está dirigido a un nuevo complejo formado entre un grupo específico de ciclodextrinas y cannabinoides. Específicamente, el invento se refiere a un complejo de RM- β -ciclodextrinas y un cannabinoide seleccionado a partir del grupo cannabinoide clásico que consiste en cannabinoide, tetrahidrocannabinol y cannabidiol.

10

El invento está también dirigido a un método para preparar tal complejo, así como composiciones farmacéuticas que contienen tales complejos. Los complejos o las composiciones farmacéuticas que contienen al mismo están especialmente indicadas para su administración a través de una membrana mucosa, tal como para la administración sublingual o bucal en forma de una tableta, cápsula, disolución o aerosol, aunque también otras maneras de administración pueden ser referidas, tales como otras formas de administración oral, por ejemplo, en forma de tabletas y cápsulas para ser tragadas, o en la forma de por ejemplo disoluciones o polvos sólidos para administración pulmonar y nasal. También la administración parenteral y tópica es contemplada, la última forma de administración incluye el uso del complejo para la administración oftálmica.

15

20

Además, el invento está dirigido a un método para tratar un individuo, tal como un humano, de un estado sensible al tratamiento con un cannabinoide, comprendiendo el método la administración de dicho individuo una cantidad suficiente de un complejo de RM- β -ciclodextrina y un cannabinoide seleccionado a partir del grupo de cannabinoides clásicos que consiste en cannabinoide, tetrahidrocannabinol y cannabidiol.

Descripción detallada del invento

25

El presente invento describe el uso de CDs metiladas para mejorar la solubilidad acuosa, la tasa de disolución, la absorción y la biodisponibilidad de cannabinoides clásicos.

30

El presente invento está basado en el hallazgo que las β -CDs metiladas aumentan la solubilidad acuosa de los cannabinoides de un modo más significativo comparado con otras CDs. Así, elevadas concentraciones de cannabinoides en disolución acuosa pueden ser logradas mediante dichas CDs metiladas. Mediante la liofilización de una disolución que contiene dicha β -CD metilada y cannabinoide, los cannabinoides pueden ser transformados en un polvo homogéneo con buenas propiedades de disolución. En este polvo los cannabinoides están acomplejados mediante las moléculas de CD (es decir, las moléculas de cannabinoides están dentro de la cavidad de la CD, formando complejos de inclusión), aumentando la tasa de disolución de los cannabinoides debido a las excelentes propiedades de solubilidad/disolución del CD.

35

40

Este nuevo hallazgo puede ser utilizado en un nuevo tipo de formulaciones de cannabinoides. Los cannabinoides son compuestos altamente lipofílicos con bajas propiedades de disolución. En un suministro de fármacos oral el principal problema de los cannabinoides es un elevado metabolismo de primer paso y escasas propiedades de disolución. Así, las formas de dosificación sublingual y bucal son alternativas potenciales para la terapia con cannabinoide debido a que sortean el metabolismo de primer paso con esta forma de administración. El principal problema en las formas de dosificación sublingual y bucal es la baja tasa de disolución acuosa de los cannabinoides. En la presente innovación las escasas propiedades de disolución han sido superadas por medio de la formación de un complejo con β -CDs metiladas que aumentan significativamente la tasa de disolución de los cannabinoides y permite el uso de formas de dosificación sublingual y bucal de los cannabinoides.

45

50

Los complejos cannabinoides/ β -CD metiladas pueden ser también utilizados en las formulaciones orales, tales como en tabletas o cápsulas, para mejorar la tasa de disolución y biodisponibilidad de los cannabinoides. Además, las propiedades de disolución mejoradas de los cannabinoides en las formulaciones que contienen CD pueden también ser utilizadas en otras rutas de administración de fármacos cannabinoides, tales como en administración pulmonar y nasal.

55

Comparado con hallazgos anteriores, la β -CD metilada mejora la solubilidad acuosa de los cannabinoides más eficazmente, transmitiendo propiedades de disolución prometedoras para los cannabinoides. Jarho y otros, (1998) mostraron que la solubilidad acuosa del THC puede ser aumentada con HP- β -CD. Sin embargo, el acomplejamiento de los cannabinoides con β -CD metiladas es más eficaz comparado con HP- β -CD. Esto mejora la utilidad farmacéutica de las CDs de un modo significativo.

60

Como se trata anteriormente, la biodisponibilidad de THC es 6-20% tras administración oral. THC es comercialmente disponible como cápsulas que contienen de 5-10 mg de THC (Marinol). Jarho y otros, mostraron que con una disolución al 40% de HP- β -CD, una disolución de 1 mg/ml de THC puede ser obtenida. Así, puede calcularse que 2 g de HP- β -CD son necesarios para establecer una forma de dosificación que contiene 5 mg de THC acomplejado. Esta es una cantidad que es demasiado elevada para formulaciones en tabletas. Según el invento se demuestra ahora que la misma cantidad de THC puede ser acomplejada con 200 mg de RM- β -CD.

65

En formulaciones sublinguales y bucales una dosis más pequeña de cannabinoides puede ser administrada debido a que se evita el metabolismo de primer paso. Sin embargo, también en estas aplicaciones las β -CDs metiladas ofrecen

ES 2 301 780 T3

características superiores comparadas con, por ejemplo, HP- β -CD. Como se indica anteriormente, por ejemplo, 400 mg de HP- β -CD serían necesarios para acomplejar 1 mg de THC. La misma formulación puede ser preparada con 24,7 mg de RM- β -CD que aumenta la utilidad de la tecnología de CD también en formulaciones sublinguales y bucales.

Los nuevos complejos de inclusión del invento pueden ser preparados de manera convencional, conocida por una persona experta en la técnica. Tales complejos son hechos típicamente disolviendo un cannabinoide seleccionado en una CD seleccionada. El producto es normalmente una mezcla de complejo cannabinoide/CD, cannabinoide no acomplejado y una CD no acomplejada. Las cantidades de cannabinoides y CD son seleccionadas para dar la eficacia de acomplejamiento deseada, la cual también depende de la constante de acomplejamiento entre el cannabinoide y CD. Las constantes de acomplejamiento ($K_{1:1}$, $K_{1:2}$) entre los cannabinoides y CDs están normalmente en el intervalo de 1 M^{-1} a $100\,000 \text{ M}^{-1}$. Típicamente los cannabinoides y las CD son usados en una relación de peso (peso seco a peso seco) que oscila entre 1:4 y 1:1000, tal como 1:4 a 1:250. Cuando las CDs metiladas son usadas como una disolución tal disolución puede contener de 0,1 a 50% en peso de CD.

La formación del complejo de inclusión puede ser facilitada usando disolventes, tales como disolventes orgánicos, por ejemplo etanol. La temperatura puede variar en cierto grado, pero típicamente y por conveniencia es temperatura ambiente. Pequeñas cantidades de polímeros hidrosolubles, tales como hidroxipropilmetilcelulosa a elevadas temperaturas pueden también ser usadas para mejorar el acomplejamiento de los cannabinoides con las CDs.

Tras mezclar, típicamente durante 1-3 días, se permite que la disolución obtenida llegue a un equilibrio, y puede a partir de entonces, si se desea, ser liofilizada o secada mediante atomización, para formar un polvo que ha de ser incluido en una preparación farmacéutica.

Los complejos de inclusión cannabinoide CD pueden también ser preparados en condiciones heterogéneas (suspensión) y en fase sólida. Estos métodos incluyen método tales como amasado, molido y el método llamado de agitación. En disolución, los métodos tales como coprecipitación y neutralización pueden ser usados para preparar los complejos de inclusión sólidos.

La preparación farmacéutica puede ser cualquier preparación farmacéutica adecuada para la administración oral, incluyendo sublingual y bucal, o, por ejemplo, para administración nasal y/o pulmonar, pero puede también ser una preparación farmacéutica para por ejemplo uso parenteral, tópico o rectal.

La preparación farmacéutica según el invento contiene dicho complejo en cantidades farmacéuticamente aceptables junto con excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables, conocidos en la técnica. La fabricación de tales formulaciones farmacéuticas es bien conocida en la técnica.

Así, la composición farmacéutica puede ser en una forma de dosificación adecuada para el uso oral, tal como tabletas, cápsulas, formas de dosificación líquida, tales como suspensiones, emulsiones, jarabes, etc, o por ejemplo, un polvo para uso pulmonar. Todas las formulaciones tales son hechas usando técnicas de formulación y vehículos, adyuvantes y/o aditivos conocidos *per se*. Vehículos adecuados para hacer formas de administración oral tales como tabletas o cápsulas son por ejemplo almidón, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearatos, etc. El complejo según el invento puede también ser administrado parenteralmente, por ejemplo usando suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, o dispersiones que contienen el agente activo en combinación con excipientes convencionales farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones para uso rectal son por ejemplo supositorios que contiene dicho complejo en combinación con sustancias vehículo adecuadas para uso rectal.

También contemplada en el invento está la administración tópica del complejo, para el que la formas de administración en cremas, ungüentos, geles, disoluciones, suspensiones o similares son útiles, las cuales contienen una cantidad farmacológicamente activa de dicho complejo junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable conocido *per se*.

La dosis terapéutica a ser dada a un paciente con necesidad de tratamiento variará dependiendo i.a. del peso corporal y la edad del paciente, el estado particular a ser tratado así como la manera de administración y son fácilmente determinadas por una persona experta en la técnica. Generalmente una concentración de 0,01% a 5% de agente activo, cannabinoide, en un excipiente adecuado sería suficiente para uso tópico, mientras que la forma de dosificación para uso oral de 0,1 mg a 5 g, típicamente 0,1 mg a 500 mg de cannabinoide, a ser dado por ejemplo de 1 a 4 veces al día, sería adecuado para la mayoría de los propósitos.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento sin limitar el mismo de ninguna manera.

Ejemplo 1

En este ejemplo los estudios de solubilidad acuosa de THC y CBD con RM- β -CD y HP- β -CD han sido mostrados (La Fig. 1, muestra el efecto de la concentración de RM- β -CD (○) Y HP- β -CD (■) en la solubilidad acuosa del THC; la Fig 2 muestra el efecto de la concentración de RM- β -CD (○) y HP- β -CD (■) en la solubilidad acuosa de CBD). Los estudios de solubilidad muestran que RM- β -CD aumenta la solubilidad acuosa de ambos cannabinoides de modo más

ES 2 301 780 T3

significativo comparado con HP- β -CD. Todos los diagramas de fases-solubilidad (concentración de cannabinoide como función de la concentración de CD) son de tipo Ap (Higuchi y Connors 1965) y las constantes de acomplejamiento calculadas para complejos de inclusión 1:1 y 1:2 han sido mostradas en la Tabla 1.

TABLA 1

La constante de acomplejamiento calculada para complejos de inclusión 1:1 ($K_{1:1}$) y 1:2 ($K_{1:2}$) de THC y CBD con RM- β -CD y HP- β -CD, respectivamente

Cannabinoide	CD	$K_{1:1}$ (M^{-1})	$K_{1:2}$ (M^{-1})
THC	RM- β -CD	19 563	38
	HP- β -CD	4 222	58
CBD	RM- β -CD	484 145	8
	HP- β -CD	13 844	62

Ejemplo 2

En este ejemplo el efecto de RM- β -CD sobre las características de disoluciones de THC se ha demostrado con cuatro diferentes formulaciones de THC.

El polvo que contiene el complejo de inclusión THC/RM- β -CD fue preparado disolviendo THC en una disolución acuosa de RM- β -CD, que había sido liofilizada tras equilibrado (2 días). El análisis por HPLC del polvo anterior fue hecho en 2% de medio de disolución RM- β -CD (pH 6.6) para asegurar la libre disolución de THC.

La Figura 3 muestra el perfil de disolución de THC (THC disuelto en función del tiempo) a partir de la cápsula de gelatina que contenía 1,0 mg de THC puro y 99 mg de lactosa (Media \pm DE, n= 4). La Figura 4 muestra los mismos datos con cápsulas que contienen 25,7 mg del complejo RM- β -CD/THC (equivalente a 1 mg de THC) y 74,3 mg de lactosa (Media \pm DE, n= 4).

Las figuras 3 y 4 muestran que el acomplejamiento de THC con RM- β -CD aumenta significativamente la tasa de disolución de THC (obsérvese la diferente escala de tiempo en las figuras). Con la formulación de RM- β -CD/THC, el THC se disuelve completamente en 5 minutos y la disolución de THC es controlada mediante la tasa de disolución de la cápsula (Fig. 4). Sin RM- β -CD la tasa de disolución es mucho más lenta y el THC se disuelve completamente tras 1 hora.

Para estudiar el efecto de la formación del complejo de inclusión sobre la disolución de THC los estudios de disolución fueron también realizados con la cápsula de gelatina que contenía una mezcla física de THC (1,0 mg), RM- β -CD (24,7 mg) y lactosa (74,3 mg). Los resultados (Fig. 5, Media \pm DE, n= 3) muestran que la formulación de la mezcla física no tuvo ningún efecto sobre la tasa de disolución de THC. Así, la formación del complejo de inclusión entre THC y RM- β -CD es crucial para la disolución rápida del THC.

Los estudios de disolución fueron también llevados a cabo con la tableta preparada a partir del complejo RM- β -CD/THC liofilizado. Las tabletas que contenían 25,7 mg del complejo RM-b-CD/THC (equivalente a 1,0 mg de THC) y 74,3 mg de lactosa. Los resultados (Fig. 6, Media \pm DE, n= 6) muestran que THC se disuelve completamente en 15 minutos, lo que es significativamente más rápido comparado con la cápsula de gelatina que contiene THC puro (Fig. 3).

En conclusión, los presentes resultados muestran que el acomplejamiento de THC con RM- β -CD aumentan significativamente la tasa de disolución de THC.

Ejemplo 3

En este ejemplo el efecto de RM- β -CD sobre las características de disolución de CBD han sido mostradas también con cuatro formulaciones de CBD diferentes.

El polvo que contiene el complejo de inclusión CBD/RM- β -CD fue preparado disolviendo CBD en la disolución de RM- β -CD acuosa que fue liofilizada tras el equilibrado (2 días). El análisis por HPLC del polvo anterior mostró

ES 2 301 780 T3

que 13,4 mg del polvo contenían 1,0 mg de CBD. Todos los experimentos fueron realizados en medio de disolución de RM- β -CD al 2% (pH 6,6) para asegurar la libre disolución del CBD.

5 La Figura 7 muestra el perfil de disolución del CBD (CBD disuelto como función del tiempo) a partir de las cápsulas de gelatina que contenían 1,00 mg de CBD puro y 99 mg de lactosa (Media \pm DE, n= 6). La Figura 8 muestra los mismos datos con cápsulas que contienen 13,4 mg del complejo RM- β -CD/CBD (equivalente a 1 mg de CBD) y 86,6 mg de lactosa (Media \pm DE, n= 6).

10 Las Figuras 7 y 8 muestran que el acomplejamiento de CBD con RM- β -CD aumenta significativamente la tasa de disolución de CBD (obsérvese la diferente escala de tiempo en las figuras). Con la formulación RM- β -CD/CBD el CBD se disuelve completamente en 5 minutos y la disolución de CBD es controlada mediante la tasa de disolución de la cápsula (Fig. 8). Sin RM- β -CD la tasa de disolución es mucho más lenta y CBD se disuelve completamente tras 3 horas.

15 Para estudiar el efecto de la formación del complejo de inclusión en la disolución rápida de CBD los estudios de disolución fueron también realizados con la cápsula de gelatina que contenía la mezcla física de CBD (1,0 mg), RM- β -CD (12,4 mg) y lactosa (86,6 mg). Los resultados (Fig. 9; Media \pm DE, n= 6) muestran que la formulación de la mezcla física no tiene un efecto en la tasa de disolución del CBD. Así, la formación del complejo de inclusión entre CBD y RM- β -CD es crucial para la disolución rápida de CBD.

20 Los estudios de disolución fueron también llevados a cabo con la tableta preparada a partir del complejo RM- β -CD/CBD liofilizado. Las tabletas contenían 13,4 mg del complejo RM- β -CD/CBD (equivalente a 1,0 mg de CBD puro) en polvo y 86,6 mg de lactosa. Los resultados (Fig. 10 Media \pm DE, n= 6) muestran que el CBD se disuelve completamente en 15 minutos, lo cual es significativamente más rápido comparado con la cápsula de gelatina que contiene CBD puro (Fig. 7).

25 En conclusión los presentes resultados muestran que el acomplejamiento de CBD con RM- β -CD aumenta significativamente la tasa de disolución de CBD.

30 Referencias

Frömring K-H, **Szejtli** J: Cyclodextrins in pharmacy. *Kluwer Academic Publishers*, Dordrecht, 1994.

Higuchi T, **Connors** K A: Phase-solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. Instr.* 4: 117-212, 1965.

35 **Porcella** A, **Maxia** C, **Gessa** G:, **Pani** L: The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *Eur. J. Neurosci.* 13: 409-412, 2001.

Pertwee, R G: Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol. Ther.* 74:129-180, 1997.

40 **Shoyama** Y, **Morimoto** S, **Nishioka** I: Cannabis XV: preparation and stability Δ^9 -tetrahydrocannabinol- β -cyclodextrin inclusion complex *J. Nat. Prod.* 46:633-637, 1983.

45 **Song** Z-H, **Slowey** C-A: Involvement of cannabinoid receptors in the intraocular pressure lowering effects of WIN55212-2 *J. Pharm. Exp. Ther.* 292: 136-139, 2000.

Williamson E M, **Evans** F J: Cannabinoids in clinical practise. *Drugs* 60:1303-1314, 2000.

50 **Zhang** M-Q, **Rees** D C: A review of recent application of cyclodextrins for drug discovery. *Exp. Opin. Ther. Patents.* 9: 1697-1717, 1999.

55

60

65

ES 2 301 780 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Complejo de RM- β -ciclodextrina y cannabinoide seleccionado a partir del grupo cannabinoide clásico que consiste en cannabinoide, tetrahidrocannabinol y cannabidiol.

2. El complejo según la reivindicación 1, en el que el cannabinoide es tetrahidrocannabinol.

3. El complejo según la reivindicación 1, en el que el cannabinoide es Δ^9 -tetrahidrocannabinol.

10 4. El complejo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en las que la relación de peso (peso seco frente a peso seco) entre cannabinoide y ciclodextrina es 1:4-1:1000.

15 5. Una composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo, adyuvante o aditivo, farmacéuticamente aceptables, en una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de RM- β -ciclodextrina, y un cannabinoide seleccionado a partir del grupo cannabinoide clásico que consiste en cannabinoide, tetrahidrocannabinol y cannabidiol.

6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5 para uso oral, especialmente para uso sublingual o bucal.

20 7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, que es una tableta, una cápsula, una disolución, un aerosol o una tableta masticable.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 5 para uso pulmonar o nasal.

25 9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, que es una disolución, un aerosol, o un polvo.

10. El uso de un complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de una composición farmacéutica para la administración sublingual u oral.

30 11. El uso según la reivindicación 10, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un estado seleccionado de náuseas, espasmos musculares, incluyendo esclerosis múltiple, calambres uterinos y de intestino; trastornos de movimiento; dolor, incluyendo dolores de cabeza por migraña; glaucoma, asma, inflamación, insomnio, elevada presión arterial, y un estado sensible a un estimulante del apetito, un agente anticancerígeno, oxiótico, ansiolítico, anticonvulsivo, antidepresivo y antipsicótico.

35 12. Un proceso para la preparación de un complejo de RM- β -ciclodextrina y un cannabinoide seleccionado a partir del grupo cannabinoide clásico que consiste en cannabinoide, tetrahidrocannabinol y cannabidiol, el proceso comprende combinar ciclodextrinas con cannabinoide seleccionado en disolución, en un estado heterogéneo o en estado sólido, incluyendo el uso de métodos tales como liofilización, atomización, amasado, molido, método de suspensión, coprecipitación, y neutralización, y opcionalmente separación del complejo así formado.

40 13. El proceso para aumentar la solubilidad acuosa, disolución y biodisponibilidad de un cannabinoide seleccionado a partir del grupo cannabinoide clásico que consiste en cannabinoide, tetrahidrocannabinol y cannabidiol, el proceso comprende la etapa de acomplejar dicho cannabinoide con RM- β -ciclodextrina.

45 14. Un proceso según la reivindicación 13, para aumentar la biodisponibilidad de un cannabinoide seleccionado a partir del grupo cannabinoide clásico que consiste en cannabinoide, tetrahidrocannabinol y cannabidiol, a partir de la preparación farmacéutica administrada sublingualmente o bucalmente, el proceso que comprende la etapa de acomplejamiento de dicho cannabinoide con RM- β -ciclodextrina, y la formación del complejo obtenido en una forma de dosificación administrada sublingualmente o bucalmente.

55

60

65

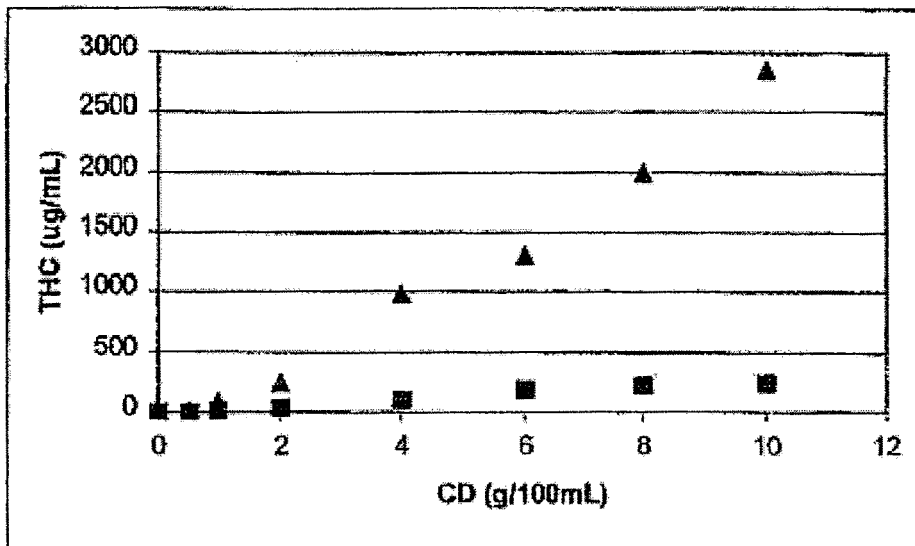


Fig 1

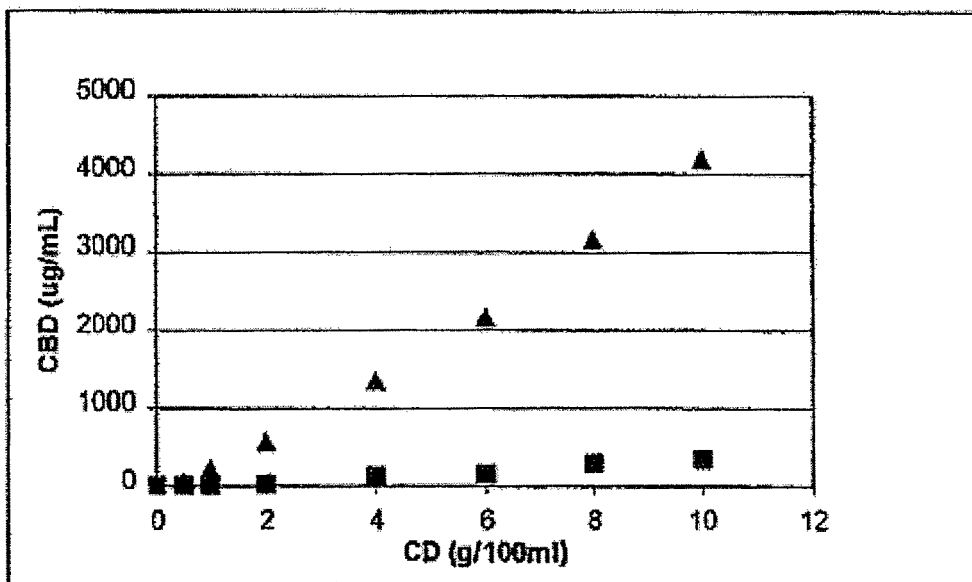


Fig 2.

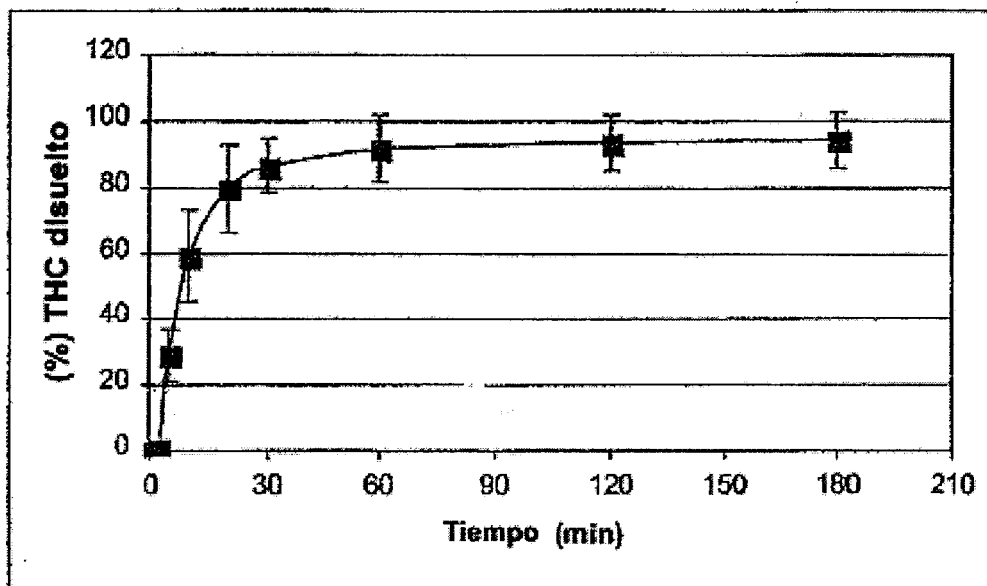


Fig. 3

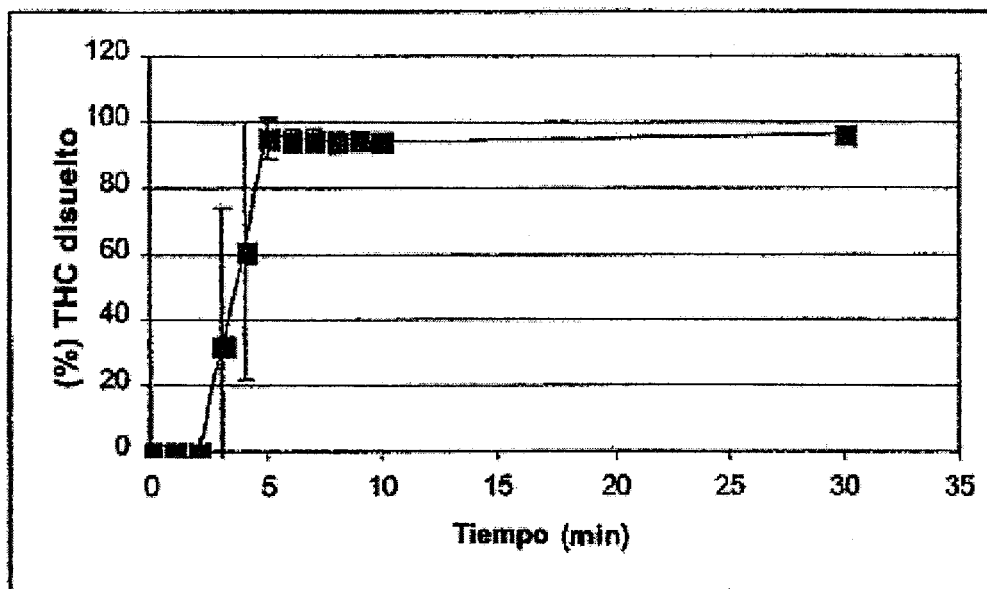


Fig. 4

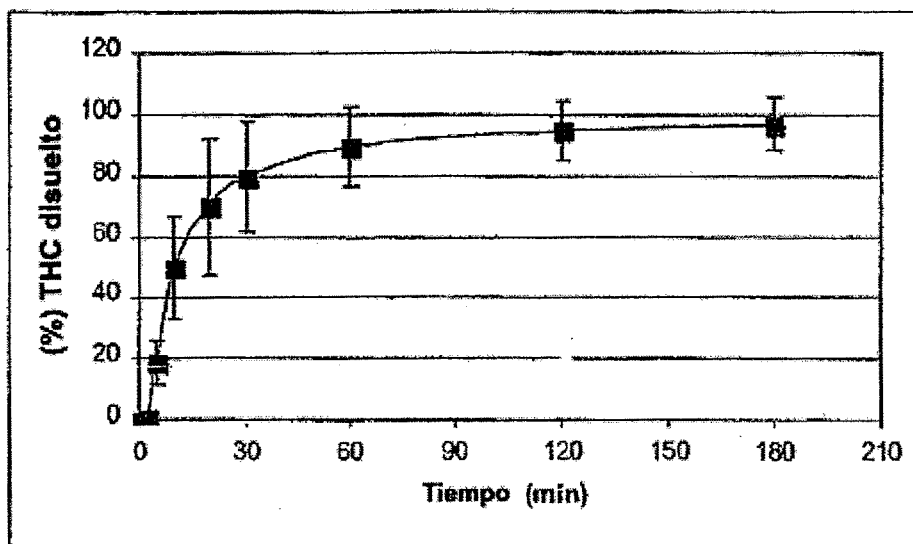


Fig. 5.

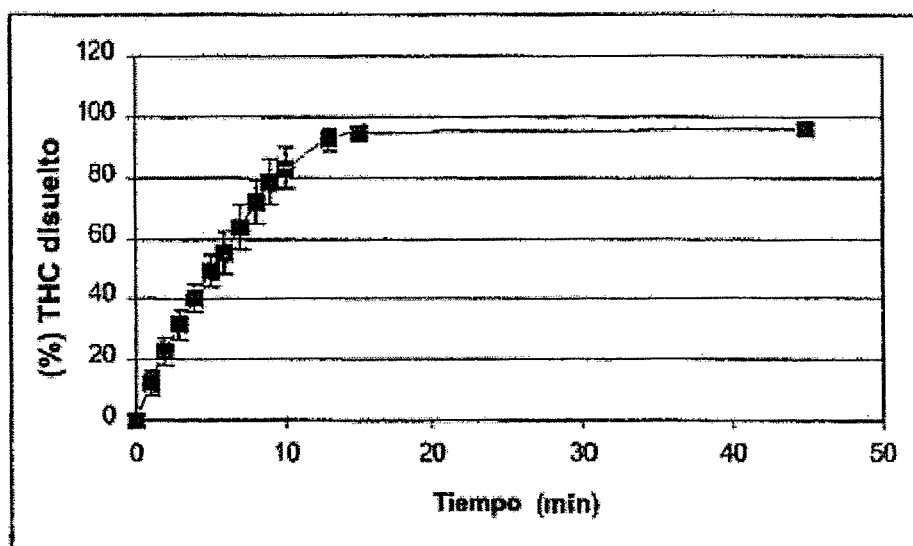


Fig.6.

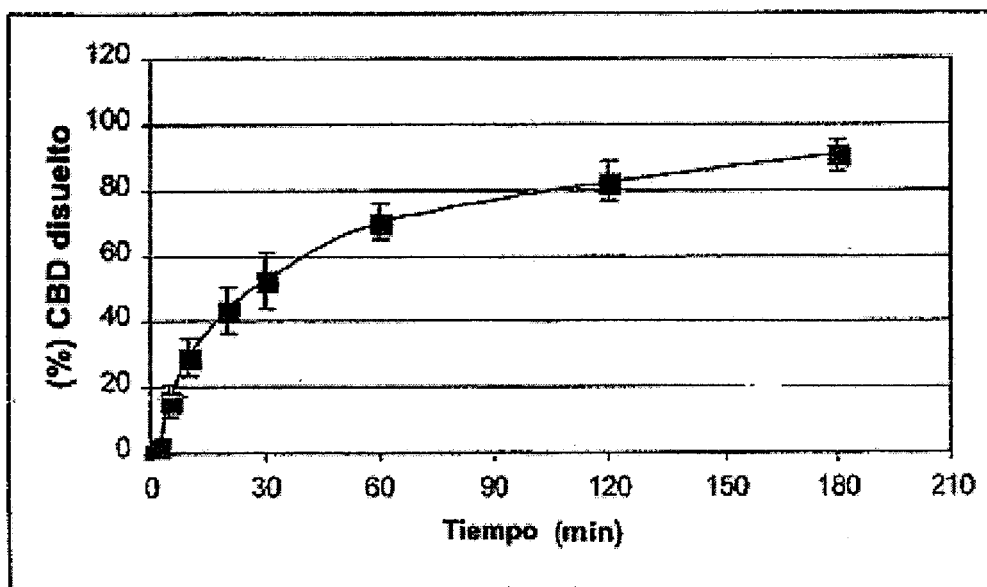


Fig. 7.

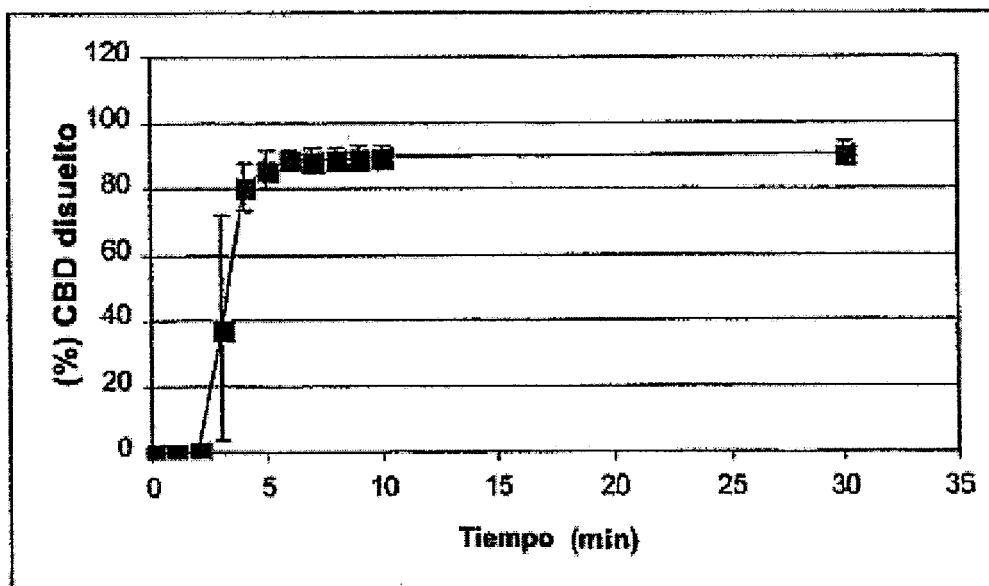


Fig.8.

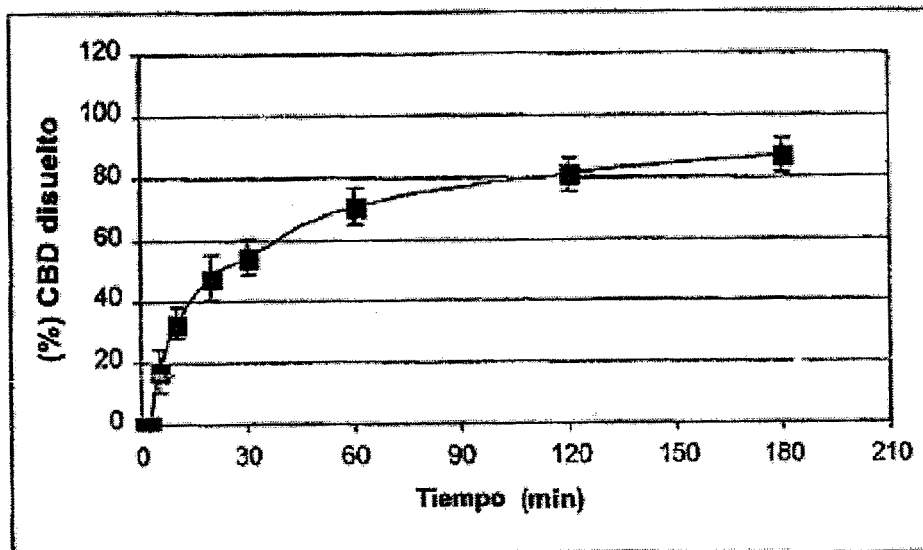


Fig 9.

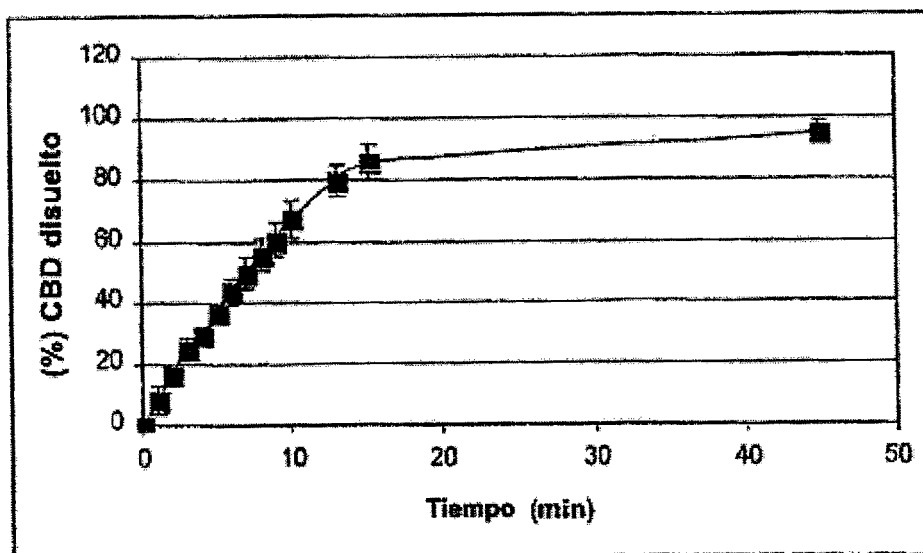


Fig. 10.