



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 308 855**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/35 (2006.01)

A61L 9/04 (2006.01)

A61M 11/00 (2006.01)

A01N 43/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **99965726 .5**

(96) Fecha de presentación : **20.10.1999**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1124551**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2001**

(54) Título: **Inhaladores de dosis dosificada de disolución de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y métodos de uso.**

(30) Prioridad: **27.10.1998 US 105850 P**
22.03.1999 US 273766

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

(73) Titular/es: **Virginia Commonwealth University**
1101 East Marshall Street
Richmond, Virginia 23298, US

(72) Inventor/es: **Peart, Joanne;**
Byron, Peter;
Lichtman, Aron y
Martin, Billy

(74) Agente: **Zuazo Araluze, Alexander**

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

Inhaladores de dosis dosificada de disolución de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y métodos de uso.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La invención se refiere en general a composiciones farmacéuticas que contienen Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y a su uso terapéutico. La invención proporciona también un inhalador de dosis dosificada (MDI) para la administración de aerosoles de dichas composiciones de Δ^9 -THC a pacientes que padecen náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia para el cáncer, espasticidad muscular, dolor, anorexia asociada con el síndrome consuntivo del SIDA, epilepsia, glaucoma, asma bronquial, trastornos del estado de ánimo y similares.

15 Descripción de los antecedentes

La "marihuana médica" es un tema oportuno y controvertido que en la actualidad está recibiendo una atención pública generalizada. Aunque habitualmente se piensa que la marihuana es una droga "recreativa" ilegal, tiene también una larga historia como medicamento. En 1997, el Instituto Nacional de la Salud (National Institutes of Health (NIH)) publicó una revisión de los datos científicos referentes a posibles usos terapéuticos de la marihuana. En esa revisión, el NIH encontró que la marihuana puede tener de hecho efectos medicinales beneficiosos y recomendó que los investigadores desarrollaran formas farmacéuticas alternativas para la droga, tales como un sistema de administración por inhalación "sin humo" (1). La tabla 1 resume las conclusiones de diversos estudios (referencias 2-18) que han documentado usos medicinales terapéuticamente beneficiosos del principal componente activo de la marihuana, Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC).

TABLA 1. El uso de Δ^9 -THC para el tratamiento de estados clínicos variados

Estado y número de pacientes	Vía de administración y dosis	Conclusiones	Referencia
Caquexia y anorexia asociadas al SIDA; 94 pacientes; 12 meses	Placebo oral, 2,5 mg de THC una o dos veces al día aumentando hasta 20 mg al día	El tratamiento con THC a largo plazo se toleró bien; el THC mejoró el apetito y tendió sólo a aumentar el peso en comparación con los controles	Beal et al., 1997
Caquexia y anorexia asociadas al SIDA; 139 pacientes; 42 días	Placebo oral o 2,5 mg de THC dos veces al día	Pudo evaluarse el 57% y el 69% de los pacientes con vehículo y THC para determinar la eficacia. El apetito aumentó el 38% con respecto al nivel inicial para el grupo de THC en comparación con sólo el 8% para el grupo de placebo. El THC disminuyó también las náuseas. No se encontraron cambios significativos entre los grupos para el cambio de peso.	Beal et al., 1995

TABLA 1. El uso de Δ^9 -THC para el tratamiento de estados clínicos variados

5	Náuseas y emesis debidas a la quimioterapia para el cáncer; 10 36 pacientes que habían experimentado 15 náuseas y vómitos que no respondieron a 20 proclorperazina ni a tietylperazina	THC oral, 15 mg/m ²	Reducción de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia en el 64% de los pacientes a los que se les administró THC en comparación con proclorperazina; los efectos secundarios incluían disforia; los autores recomendaron una dosis de THC inicial de 5 mg/m ²	McCabe et al., 1988
25	Náuseas y emesis debidas a la quimioterapia para el cáncer: 30 53 pacientes que no respondieron a 35 otros antieméticos	5 ó 15 mg/m ² de THC oral cuatro veces al día	El 72% de los pacientes mostraron un bloqueo parcial o completo inducido por THC de los vómitos	Lucas y Laszlo, 1980
40	Náuseas y emesis debidas a la quimioterapia para el cáncer; 45 84 pacientes	10 mg/m ² de THC oral de proclorperazina	El THC es más eficaz que la proclorperazina	Sallan et al., 1980
50	Nauseas y emesis debidas a la quimioterapia para el cáncer: 55 116 pacientes	15 mg de THC oral, 10 mg de proclorperazina o placebo	Efectos antieméticos iguales entre el THC y la proclorperazina, efectos de cada uno mayores que los del placebo; considerablemente más efectos secundarios en el SNC con el THC que con la proclorperazina	Frytak et al., 1979

TABLA 1. El uso de Δ^9 -THC para el tratamiento de estados clínicos variados

5	Náuseas y emesis debidas a la quimioterapia para el cáncer; 15 pacientes	Placebo oral o 10 mg/m ² de THC cada 3 horas durante un total de 5 dosis, se administraban cigarrillos con contenido de THC (17 mg) de placebo si se producían vómitos	El 93% de los pacientes tuvo una reducción en las náuseas y los vómitos, el 53% tuvo una respuesta excelente, el 40% tuvo una respuesta buena; Niveles de THC en plasma 7,1 ± 6,9 (media ± DE) ng/ml. Los efectos secundarios incluían sedación, taquicardia, otros pocos efectos secundarios	Chang et al., 1979
10				
15				
20				
25				
30	Dolor debido a cáncer avanzado; 10 pacientes	Placebo oral y 5, 10, 15 ó 20 mg de THC	Alivio del dolor, mejor estado de ánimo, estimulación del apetito, somnolencia, dificultad en el habla, confusión mental	Noyes et al., 1975
35				
40	Dolor debido a cáncer avanzado; 34 pacientes	Placebo, 10 y 20 mg de THC, y 60 y 120 de codeína	El THC produjo un grado similar de analgesia, con mayor potencia que la codeína. Los efectos secundarios del THC en el SNC incluían sedación, confusión mental, ataxia y desorientación	Noyes et al., 1975
45				
50	Espasticidad relacionada con esclerosis múltiple; 2 pacientes	10 ó 15 mg de THC oral; Dosis rectal de 5 ó 10 mg de THC	Mejoría en la movilidad pasiva y la capacidad para caminar	Brennesen et al., 1996
55				
60	Espasticidad relacionada con esclerosis múltiple; 13 pacientes	2,5 ó 15 mg de THC oral una o dos veces al día o placebo	Mejoría subjetiva significativa en la espasticidad a 7,5 mg de THC y superior, ninguna mejoría significativa en las mediciones objetivas	Ungerleider et al., 1987
65				

TABLA 1. El uso de Δ^9 -THC para el tratamiento de estados clínicos variados

5	Espasticidad relacionada con esclerosis múltiple;	De 5 a 15 mg de THC oral	5 de 8 pacientes tuvieron una mejoría subjetiva leve en los temblores. 2 de 8	Clifford, 1983
10	8 pacientes, ciego sencillo		pacientes tuvieron una mejoría tanto objetiva como subjetiva	
15	Espasticidad relacionada con esclerosis múltiple;	Placebo o 5 ó 10 mg de THC	Disminución en la espasticidad en comparación con el tratamiento con placebo, efectos secundarios mínimos	Petro y Ellenberger, 1981
20	9 pacientes			
25	Espasticidad y dolor debidos a lesión en la médula espinal;	Placebo oral, THC (5 mg) o codeína (50 mg)	El THC y la codeína tuvieron un efecto analgésico en comparación con el tratamiento con placebo. El THC tuvo un efecto beneficioso sobre la espasticidad mientras que la codeína no lo tuvo.	Maurer et al., 1990
30	1 paciente			
35				
40				
45	Glaucoma, 6 pacientes	Placebo oral o 5, 10, 15 y 20 mg de THC	Alivio del dolor, mejor estado de ánimo, estimulación del apetito, somnolencia, dificultad en el habla, confusión mental	Merritt et al., 1980
50				
55	Diez sujetos con presión intraocular normal	THC intravenoso (0,022 ó 0,044 mg/kg)	Presión intraocular disminuida en una media del 37%	Cooler y Gregg, 1977

TABLA 1. El uso de Δ^9 -THC para el tratamiento de estados clínicos variados

Náuseas y emesis debidas a la quimioterapia para el cáncer; no responde a otros antieméticos	10 mg/m ² de THC o placebo oral	En 20 tandas de THC, 5 no dieron como resultado vómitos, 9 dieron como resultado una reducción de los vómitos, 3 no dieron como resultado una disminución de los vómitos y 2 no pudieron evaluarse. El THC fue significativamente mejor que el placebo para disminuir los vómitos.	Sallan et al., 1975
--	--	--	---------------------

Cuando se usa la marihuana de manera ilegal como droga psicotrópica recreativa, el principio activo Δ^9 -THC se suministra habitualmente a los pulmones como un aerosol no farmacéutico impuro en forma de humo de marihuana. El Δ^9 -THC aerosolizado en el humo inhalado se absorbe en el plazo de segundos y se suministra al cerebro de manera eficaz. La tabla 2 y las referencias 19-20 describen la farmacocinética de la administración de Δ^9 -THC. Tal como puede observarse, la inhalación es la vía de administración preferida para Δ^9 -THC. En comparación con la administración oral, la inhalación proporciona una aparición más rápida de la acción farmacológica y los niveles pico en plasma. Los efectos conseguidos mediante inhalación son comparables a los conseguidos cuando se administra el fármaco por vía intravenosa, pero la inhalación es una técnica mucho menos invasiva.

TABLA 2. Farmacocinética de Δ^9 -THC administrado por vía oral, por vía intravenosa o fumando

Vía	Dosis	% de dosis en plasma	Aparición de la acción farmacológica	Niveles pico en plasma	Referencias
Oral, aceite de sésamo en cápsulas de gelatina	2,5, 5 ó 10 mg	Del 10 al 20%	De 0,5 a 1 hora	120-480 min.	(PDR, 1995)
Oral, en galletas	20 mg	Del 4 al 12%	120-180 min.	60-90 min.	(Ohlsson, et al., 1980)
Intravenosa, en bolo	5 mg	100%	10 min.	3 min.	(Ohlsson, et al., 1980)
Fumando (THC perdido en el humo colateral y en la pirólisis)	13 mg	Del 8 al 24%	10 min.	3 min.	(Ohlsson, et al., 1980)

En la actualidad, las fuentes de Δ^9 -THC para los pacientes que podrían beneficiarse de la droga son muy limitadas. Una forma oral de Δ^9 -THC (MARINOL) está comercializada como un tratamiento para náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia para el cáncer, y como un estimulador del apetito en pacientes que padecen el síndrome consuntivo del SIDA. En MARINOL, se disuelve Δ^9 -THC de calidad farmacéutica en aceite de sésamo, se encapsula en cápsulas de gelatina y se administra por vía oral. Sin embargo, cuando se toma el fármaco por vía oral, la absorción es más lenta y más variable que cuando se inhala, con una aparición de la acción entre 30 minutos y 2 horas (tabla 2). Alternativamente, algunos pacientes de cáncer logran obtener y fumar marihuana con el fin de aliviar estados tales como náuseas y vómitos debidos a la quimioterapia. Sin embargo, esto es técnicamente ilegal y por tanto es, obviamente, un protocolo de tratamiento menos que ideal. Actualmente no existe ninguna forma de aerosol farmacéuticamente aceptable disponible de Δ^9 -THC.

Sería ventajoso tener disponible una forma de Δ^9 -THC de calidad farmacéutica que se administrara como un aerosol. Esto proporcionaría un medio para la rápida captación del fármaco sin recurrir a la práctica ilegal de fumar marihuana. También se evitarían los posibles efectos secundarios adversos que se encuentran fumando marihuana. Además, una preparación de aerosol de Δ^9 -THC farmacéuticamente puro podría administrarse en dosificaciones controladas, conocidas.

En 1976, Olsen *et al.* describieron una formulación de MDI propulsada con clorofluorocarbono (CFC) de Δ^9 -THC (21). Sin embargo, se sabe que el Δ^9 -THC se deteriora durante el almacenamiento y la estabilidad del Δ^9 -THC en esta formulación es sospechosa. Además, el contenido en etanol en esta formulación era tan alto (~23%) como para crear un aerosol con gotas demasiado grandes para inhalarse de manera eficaz (22). Se sometieron a prueba las formulaciones de CFC de Δ^9 -THC para determinar su uso en el tratamiento del asma pero se demostró que eran sólo moderadamente eficaces (23, 24). Además, los propelentes de CFC se han prohibido desde entonces de modo que una formulación de este tipo no es ahora útil. Sería claramente ventajoso desarrollar una nueva formulación de aerosol en la que el Δ^9 -THC fuera estable, las gotas tuvieran un tamaño que pueda inhalarse de manera eficaz, y que utilizara un propelente distinto de CFC.

Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica dispensable en aerosol estable que comprende un propelente distinto de CFC y una concentración farmacéuticamente eficaz de Δ^9 -THC. Más particularmente, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica dispensable en aerosol estable que comprende un propelente de hidrofluoroalcano, (concretamente HFA 227 o HFA 134a) y Δ^9 -THC. Por ejemplo, el propelente está presente en el intervalo de aproximadamente el 78 al 100% en peso, y más particularmente el propelente está presente en el intervalo de aproximadamente el 85 al 100% en peso. Puede usarse un disolvente orgánico tal como etanol para ayudar en la solubilización del Δ^9 -THC en el propelente, pero no se requiere. Si se usa un disolvente, se requerirá menos del 15% en peso. La concentración farmacéuticamente eficaz de Δ^9 -THC está en el intervalo del 0,1 al 6% en peso. Puede usarse la composición farmacéutica de la presente invención para tratar una variedad de estados médicos incluyendo náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia para el cáncer, espasticidad muscular, dolor, anorexia asociada con el síndrome consuntivo del sida, anorexia asociada con la quimioterapia para el cáncer, epilepsia, glaucoma, asma bronquial, trastornos del estado de ánimo, cefaleas por migraña.

Descripción detallada de los dibujos

Figura 1. Resumen de la caracterización de MDI de Δ^9 -THC antes y después del almacenamiento a 40°C y humedad relativa (HR) del 82%.

Figura 2. Dibujo esquemático generalizado de un MDI de Δ^9 -THC.

Descripción detallada de una realización preferida de la invención

La presente invención proporciona una serie de formulaciones de Δ^9 -THC para inhalador de dosis dosificada presurizado que no destruye la capa de ozono, dichas formulaciones contienen los propelentes de hidrofluoroalcano que no destruyen la capa de ozono, farmacéuticamente aceptables, HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) y HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano), o una mezcla de los mismos.

Si el propelente es un hidrofluoroalcano, se ha descubierto que puede usarse el propelente con o sin un disolvente tal como etanol. Mayores porcentajes de disolvente permiten generalmente mayores niveles de disolución de Δ^9 -THC. Sin embargo, mayores porcentajes de disolvente también hacen que aumente el tamaño de las gotas.

El intervalo de las composiciones de propelente, tal como se muestra en la tabla 3, puede ser desde el 100% de propelente y el 0% disolvente hasta el 85% de propelente y el 15% de disolvente. Dentro de este intervalo de porcentajes pueden conseguirse concentraciones farmacéuticamente útiles de Δ^9 -THC y el tamaño de las gotas es todavía suficientemente pequeño (<5,8 μ m) como para proporcionar un suministro de aerosol excelente del fármaco. Aunque estas razones reflejan realizaciones preferidas de la invención, los expertos en la técnica reconocerán que la razón exacta de propelente con respecto a disolvente (por ejemplo, etanol) puede variar según la concentración final deseada de Δ^9 -THC y el tamaño de las gotas. En la práctica de esta invención puede usarse cualquier razón de propelente con respecto a disolvente que dé como resultado gotas del tamaño apropiado y una disolución adecuada del Δ^9 -THC.

ES 2 308 855 T3

Se espera que pueda usarse una amplia variedad de disolventes tales como etanol, propanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicol, etc. en la preparación de las formulaciones contempladas por esta invención.

Los expertos en la técnica reconocerán también que puede aumentarse la “dosis respirable” (o masa de Δ^9 -THC en las partículas con diámetros aerodinámicos lo suficientemente pequeños como para suministrarse a y absorberse por los pulmones) (figura 1) eligiendo boquillas de pulverización para MDI de diseño diferente y diámetros de orificio más pequeñas. Las dosis respirables pueden aumentarse extendiendo la pieza de la boca del MDI de manera que se cree un depósito o separador de aerosol separado o solidario unido a la pieza de la boca del MDI. Esto promueve un aumento en la evaporación de las gotas y por tanto en el porcentaje de la dosis en gotas o partículas “respirables” más pequeñas. Generalmente, el tamaño óptimo de una gota respirable es inferior a un tamaño de 10 μm .

TABLA 3. Solubilidad aparente de Δ^9-THC en combinaciones de etanol/propelente HFA				
Formulación	Masa (g) de Δ^9-THC en la muestra	Masa (g) de muestras de formulación	Media de solubilidad aparente ($\pm$SD)	Comentarios
Δ^9 -THC en 100% de HFA 134a	0,000240	0,1071	0,224% p/p ($\pm$ 0,063)	Δ^9 -THC en exceso añadido a la combinación de propelente (en MDI presurizado). Muestra de solubilidad usando absorbedor de dosis del inhalador. n=5
Δ^9 -THC en 5% de etanol / 95% de HFA 134a	0,00144	0,0914	1,585% p/p ($\pm$ 0,321)	Como anteriormente
Δ^9 -THC en 10% de etanol / 90% de HFA 134a	0,00363	0,1036	3,511% p/p ($\pm$ 0,249)	Como anteriormente
Δ^9 -THC en 15% de etanol / 85% de HFA de 134a	0,00536	0,1098	4,883% p/p ($\pm$ 0,224)	Como anteriormente

ES 2 308 855 T3

5	Δ^9 -THC en 100% de HFA 227	0,00021	0,1451	0,147% p/p ($\pm 0,008$)	Como anteriormente
10	Δ^9 -THC en 5% de etanol / 95% de HFA 227	0,00134	0,0979	1,339% p/p ($\pm 0,169$)	Como anteriormente
15	Δ^9 -THC en 10% de etanol / 90% de HFA 227	0,00454	0,1267	3,240% p/p ($\pm 0,161$)	Como anteriormente
20	Δ^9 -THC en 15% de etanol / 85% de HFA 227	0,00623	0,1062	5,940% p/p ($\pm 0,191$)	Como anteriormente
25					

Una ventaja distinta de las presente formulaciones es que, sorprendentemente, no es necesario el uso de agentes tensioactivos o "surfactantes" como solubilizadores o lubricantes de la válvula. Esto es una diferencia de la invención de Purewal y Greenleaf (patente europea 0.372.777; referencia n° 25) que proporciona mezclas de HFA 134a/etanol para producir formulaciones estables de productos farmacéuticos en presencia de agentes tensioactivos lipófilos. Los agentes tensioactivos lipófilos se incorporan en esa invención con el fin de suspender el material no disuelto y garantizar una lubricación adecuada de la válvula del MDI. Sin una lubricación adecuada de la válvula, la vida útil del MDI y su capacidad para suministrar una dosis precisa del fármaco se ven gravemente atenuadas. Sin embargo, probablemente debido a la lubricidad inherente de las formulaciones de la presente invención, es innecesario el uso de tales agentes tensioactivos. Esto simplifica la composición y por tanto es una ventaja con respecto al coste y la eliminación de las interacciones potencialmente perjudiciales entre los componentes de las formulaciones y los agentes.

Una consideración principal en la formulación de cualquier fármaco es su estabilidad. Se sabe que el Δ^9 -THC se deteriora con el almacenamiento de modo que la concentración eficaz disminuye y se menoscaba la pureza. Se sometió a prueba la estabilidad de las formulaciones de la presente invención según protocolos de pruebas en almacenamiento acelerado. Los resultados se facilitan en la figura 1 y las tablas 4A y 4B. Se mostró que las formulaciones de la presente invención eran estables con respecto a la liberación del Δ^9 -THC aerosolizado en dosis reproducibles tras pruebas en almacenamiento acelerado. Aparentemente, el confinamiento de Δ^9 -THC en disolución en las formulaciones no acuosas de la presente invención es excelente con respecto a la degradación química, haciendo posible la construcción de un inhalador de múltiples dosis con un buen pronóstico de vida en anaquel.

Además, se sabe que los materiales lipófilos tales como el Δ^9 -THC generalmente se reparten en los elastómeros de las válvulas en las formulaciones para MDI. (El Δ^9 -THC es sumamente lipófilo tal como se refleja en su coeficiente de partición de octanol:agua de 6000:1). Con el tiempo, esta partición da como resultado una disminución de la dosis emitida o suministrada de un fármaco lipófilo. Por tanto, este fenómeno también disminuye la vida en anaquel útil de tales preparaciones. Sin embargo, los datos presentados en la figura 1 y la tabla 4 muestran que éste no es el caso con las formulaciones de la presente invención. Las dosis emitidas o suministradas fueron constantes a lo largo del periodo de tiempo sometido a prueba. Esto puede deberse a la preferencia un tanto sorprendente de Δ^9 -THC para la propia formulación, en lugar de para los elastómeros de la válvula.

ES 2 308 855 T3

TABLA 4A

Características de aerosol y formulación de inhaladores de dosis dosificada presurizados de Δ^9 -THC en combinaciones de etanol/propelente hidrofluoroalcano (HFA)

Inhalador	Formulación (% p/p)			Descripción
	Δ^9 -THC	Etanol	Propelente	
1	0,13%	~5%	95% de HFA 134a	3/98 Disolución amarillo pálido
2	0,13%	~5%	95% de HFA 227	3/98 Disolución amarillo pálido
3	0,12%	~5%	95% de HFA 134a	3/98 Disolución amarillo pálido
4	0,18%	~5%	95% de HFA 134a	3/98 Disolución amarillo pálido
5	0,27%	~5%	95% de HFA 227	3/98 Disolución amarillo pálido
6	0,25%	~5%	95% de HFA 134a	3/98 Disolución amarillo pálido
7	0,57%	~5%	95% de HFA 134a	3/98 Disolución amarilla

ES 2 308 855 T3

8	0,58%	~5%	95% de HFA 227	3/98 Disolución amarilla
9	0,49%	~5%	95% de HFA 134a	3/98 Disolución amarilla
10	1,02%	~5%	95% de HFA 134a	3/98 Disolución amarilla
11	1,11 %	~5%	95% de HFA 227	3/98 Disolución amarilla
12	0,97%	~5%	95% de HFA 134a	3/98 Disolución amarilla
SS* n° 1 inicial	1,07%	4,94%	94,0% de HFA 134a	6/98 Disolución amarilla
SS* n° 1 tras 28 días a 40°C/HR del 82%**	1,07%	4,94%	94,0% de HFA 134a	7/98 Disolución amarilla
SS* n° 2 tras 21 días a 40°C/HR del 82%**	1,00%	5,01%	95% de HFA 134a	7/98 Disolución amarilla
SS* n° 3 Actuador modificado***	1,02%	5,15%	93,8% de HFA 134a	10/98 Disolución amarilla

^aMedia (desviación estándar) de cinco determinaciones.

^bMasa de partículas de aerosol de Δ^9 -THC <5,8 μm de diámetro aerodinámico

*SS: Muestra de estabilidad ** HR: humedad relativa

*** Diámetro aproximado de la boquilla de pulverización = 0,2 mm.

TABLA 4B

Características de aerosol y formulación de inhaladores de dosis dosificada presurizados de Δ^9 -THC en combinaciones de etanol/propelente hidrofluoroalcano (HFA)

Inhalador	Caracterización del aerosol		
	Dosis dosificada (mg) ^a	Dosis emitida (mg) ^a	Dosis de partículas finas (mg) ^{a,b}
11	1,72 (0,25)	1,32 (0,17)	ND
12	0,94 (0,23)	0,97 (0,10)	0,38 (0,02)
SS* n° 1 Inicial	1,10 (0,07)	0,90 (0,03)	0,22 (0,03)
SS* n° 1 tras 28 días a 40°C/HR del 82%**	1,06 (0,03)	0,92 (0,04)	0,23 (0,02)
SS* n° 2 tras 21 días a 40°C/HR del 82%**	1,02 (0,05)	0,90 (0,05)	0,21 (0,02)
SS* n° 3 Actuador modificado***	ND	ND	0,40 (n=1)

^aMedia (desviación estándar) de cinco determinaciones.

^bMasa de partículas de aerosol de Δ^9 -THC <5,8 μ m de diámetro aerodinámico

*SS: Muestra de estabilidad ** HR: humedad relativa

ND: no determinado

*** Diámetro aproximado de la boquilla de pulverización = 0,2 mm.

Puede variarse la concentración final de Δ^9 -THC en una formulación dada ajustando la razón de propelente con respecto a disolvente y por tanto la solubilidad del Δ^9 -THC. Mayores porcentajes de disolvente (por ejemplo etanol) generalmente permiten que se disuelva una mayor cantidad de Δ^9 -THC. Por ejemplo, en realizaciones preferidas de la invención, la solubilidad aparente de Δ^9 -THC oscilaba desde el 0,147% p/p hasta el 5,94% p/p según variaba la composición de propelente desde el 100% de HFA 227 hasta el 85% de HFA 227 y el 15% de etanol. Por tanto, puede seleccionarse la dosis de Δ^9 -THC en un volumen dosificado dado cambiando la formulación.

Además, tal como se indicó anteriormente, la “dosis de partículas finas” o “dosis respirable” de un fármaco dispensado con un MDI está en función del diámetro de la boquilla de pulverización. En la figura 1 y las tablas 4A y 4B, el diámetro de la boquilla de pulverización es de 0,4 mm. Se mostró que la “dosis de partículas finas” o “dosis respirable” de las formulaciones de la presente invención no se veía afectada por el almacenamiento.

El Δ^9 -THC de la presente invención es farmacéuticamente puro. Es decir, su forma es el principio activo resinoso no ionizado (6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]-piran-1-ol. Aunque su realización preferida en esta invención no es una sal o un éster, los expertos en la técnica entenderán fácilmente que pueden sintetizarse otras formas apropiadas de Δ^9 -THC (por ejemplo ésteres y sales) y usarse por tanto en la práctica de esta invención.

La concentración final deseada de Δ^9 -THC en el suero de un paciente variará de paciente a paciente dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza y la gravedad del estado que se está tratando, y del estado general del paciente, el peso, el género y la respuesta al fármaco, etc. Pero el intervalo deseado será generalmente de 10-100 ng/ml a los 15 minutos tras la inhalación. El nivel de Δ^9 -THC en el suero de un paciente puede controlarse fácilmente y de manera fiable mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG/EM).

El protocolo de tratamiento exacto que ha de usarse puede variar de paciente a paciente dependiendo de las circunstancias. Por ejemplo, en una realización preferida de la invención, a un paciente que recibe quimioterapia se le puede recetar una dosis de Δ^9 -THC mediante inhalación, para administrarse 15 minutos antes de la quimioterapia y 4-8 veces al día tras la quimioterapia. En otra realización preferida, a un paciente que padece anorexia asociada con el síndrome consuntivo del SIDA se le puede recetar Δ^9 -THC por inhalación 3-5 veces al día, 30 minutos antes de cada comida o refrigerio. En otras realizaciones preferidas, a un paciente que padece dolor debido al cáncer, o espasticidad relacionada con o bien esclerosis múltiple o bien lesión de la médula espinal se le puede recetar Δ^9 -THC por inhalación 3-6 veces al día. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente que el protocolo de tratamiento puede diseñarse para dirigirse a las necesidades particulares de cada paciente individual en cada caso.

El Δ^9 -THC puede usarse solo o en combinación con otros medicamentos. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente que, por ejemplo, en el caso del síndrome consuntivo del SIDA, el paciente estará tomando posiblemente fármacos para combatir el virus del SIDA. De manera similar, los expertos en la técnica reconocerán fácilmente que los pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer pueden recibir también otros antieméticos, y es posible que los pacientes de cáncer que tratan de aliviar el dolor reciban agentes antiinflamatorios no esteroideos así como opioides.

Los recipientes para las formulaciones de la presente invención pueden ser cualquiera que sean adecuados para el suministro eficaz de sustancias para inhalación en aerosol. Los expertos en la técnica conocen varios recipientes y su método de utilización. Por ejemplo, pueden usarse los MDI con diversas cámaras de dosificación de dosis, diversos actuadores y piezas de la boca de plástico y diversas cámaras de contención del aerosol (por ejemplo, dispositivos de depósito y de separador), de modo que dosis apropiadas de Δ^9 -THC alcancen y se depositen en el pulmón y después de esto se absorban en la circulación sanguínea. Además, puede usarse un mecanismo de bloqueo tal como el que se muestra en la patente estadounidense 5.284.133 concedida a Burns y Marshak, para evitar la sobredosis o el consumo no autorizado de Δ^9 -THC. La figura 2 proporciona un dibujo generalizado de un MDI que contiene la composición de esta invención y proporciona la ventaja de suministrar cantidades dosificadas de Δ^9 -THC en una base repetitiva. El MDI incluye un recipiente 100 para contener la composición y un mecanismo 102 de suministro de válvula para el suministro de Δ^9 -THC aerosolizado.

Bibliografía

1. Workshop on the medical utility of marijuana. National Institutes of Health, agosto de 1997.
2. Beal, J.A., Olson, R., Lefkowitz, L., Laubenstein, L., Bellman, P., Yangco, B., Morales, J.O., Murphy, R., Powderly, W., Plasse, T.F., Mosdell, K.W. y Shepard, K.W. (1997) Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *J. Pain. Symptom Manage.* 14:7-14.
3. Beal, J.A., Olson, R., Laubenstein, L., Morales, J.O., Bellman, B., Yangco, B., Lefkowitz, L., Plasse, T.F. y Shepard, K.V. (1995) Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J. Pain. Symptom Manage.* 10:89-97.
4. McCabe, M., Smith, F.P., MacDonald, J.S., Wooley, P.V., Goldberg, D. and Schein, P.S. (1988) Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard antiemetic therapy. *Invest. New Drugs* 6:243-246.
5. Lucas, V.S. y Laszlo, J. (1980) Δ^9 -THC for refractory vomiting induced by cancer chemotherapy. *JAMA* 243:1241-1243.
6. Sallan, S.E., Cronin, C., Zelen, M. y Zinberg, N.E. (1980) Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of Δ^9 THC and prochlorperazine. *N. Engl. J. Med* 302:135-138.

7. **Frytak, S., Moertel, C.G., O'Fallon, J.R., Rubin, J., Creagan, E.T., O'Connell, M.J., Schutt, A.J. y Schwartz, N.W.** (1979) Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy: a comparison with prochlorperazine and a placebo. *Ann. Inter. Med.* 91:825-830.
- 5 8. **Chang, A.E., Shilling, D.J., Stillman, R.C., Goldgerg, N.H., Seipp, C.A., Barofdky, I., Simon, R.M. y Rosenberg SA** (1979) Δ^9 THC as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. *Ann. Internal. Med.* 91:819-824.
- 10 9. **Sallan, S.E., Zinberg, N.E. y Frei, I.E.** (1975) Antiemetic effect of Δ^9 THC in patients receiving cancer chemotherapy. *New Engl. J. Med* 293:795-797.
11. **Noyes, J.R., Brunk, S.F., Baram, D.A. y Canter, A.** (1975) The analgesic properties of Δ^9 THC and codeine. *J. Clin. Pharmacol.* 15:139-143.
- 15 11. **Noyes, R., Jr., Brunk, S.F., Baram, D.A. y Canter, A.** (1975) Analgesic effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *J. Clin. Pharmacol.* 15:139-143.
12. **Brenneisen, R., Egli, A., Elosohly, M.A., Henn, V. y Spiess, Y.** (1996) The effect of orally and rectally administered Δ^9 THC on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int. J. Clin. J. Pharmacol. Ther.* 34:446-452.
- 20 13. **Ungerleider, J.T., Andyrsiak, T.F.L., Ellison, G.W. y Myers, L.W.** (1987) Δ^9 THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv. Alcohol Subst. Abuse* 7:39-50.
14. **Clifford, D.B.** (1983) Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 13:669-171.
- 25 15. **Petro, D.J. y Ellenberger, C.** (1981) Treatment of human spasticity with delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Clin. Pharmacol.* 21:413S-416S.
16. **Maurer, M., Henn, V., Dittrich, A. y Hofman, A.** (1990) Delta 9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.* 240:1-4.
- 30 17. **Merritt, J., Crawford, W., Alexander, P., Anduze, A. y Gelbart, S.** (1980) Effects of marihuana on intra ocular and blood pressure in glaucoma. *Ophth.* 87:222-228.
- 35 18. **Cooler, P. y Gregg, J.M.** (1977) Effect of delta 9- Δ^9 THC on intra ocular pressure in humans. *South. Med.* J.70:951-954.
19. **PDR** (1995) Physician's Desk Reference (49) Montvalek, New Jersey: Medical Economics Data Production Co., págs. 2787.
- 40 20. **Ohlsson, A., Lindgren, J.E., Wahlen, A., Agurall, S., Hollister, L.E. y Gillespie, H.K.** (1980) Plasma Δ^9 THC concentrations and effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin. Pharmacol. Ther.* 28:409-416.
21. **Olsen, J.L., Lodge, J.W., Shapiro, B.J. y Tashkin, D.P.** (1976) An inhalation aerosol of Δ^9 - tetrahydrocannabinol. *J. Pharmacy and Pharmacol.* 28:86.
- 45 22. **Dalby, R.N. y Byron, P.R.** (1988) Comparison of output particle size distributions from pressurized aerosols formulated as solutions or suspensions. *Pharm. Res.* 5:36-39.
23. **Tashkin, D.P., Reiss, S., Shapiro, B.J., Calvarese, B., Olsen, J.L. y Lidgek, J.W.** (1977) Bronchial effects of aerosolized Δ^9 -tetrahydrocannabinol in healthy and asthmatic subjects. *Amer. Rev. of Resp. Disease.* 115:57-65.
- 50 24. **Williams, S.J., Hartley, J.P.R. y Graham, J.D.P.** (1976) Bronchodilator effect of delta-9-THC administered by aerosol to asthmatic patients. *Thorax.* 31:720-723.
- 55 25. Patente europea 0.372.777 (Riker Laboratories). Medicinal aerosol formulations.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que consiste esencialmente en

a) 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA-227),

b) Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y

c) hasta el 15 por ciento en peso de un disolvente orgánico, disolviéndose dicho Δ^9 -tetrahidrocannabinol y dicho disolvente orgánico en dicho HFA-227 para formar una composición estable, en la que dicho Δ^9 -tetrahidrocannabinol está presente en dicha composición en concentraciones que oscilan desde el 0,1 hasta el 6% en peso.

2. Composición farmacéutica que consiste esencialmente en

a) 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a),

b) Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y

c) hasta el 15 por ciento en peso de un disolvente orgánico, disolviéndose dicho Δ^9 -tetrahidrocannabinol y dicho disolvente orgánico en dicho HFA-134a para formar una composición estable, en la que dicho Δ^9 -tetrahidrocannabinol está presente en dicha composición en concentraciones que oscilan desde el 0,1 hasta el 6% en peso.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho Δ^9 -tetrahidrocannabinol está presente en una forma farmacéuticamente pura.

4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho disolvente orgánico es etanol.

5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición farmacéutica está libre de disolvente orgánico.

6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición estable está libre de tensioactivo.

7. Uso de 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA-227), Δ^9 -tetrahidrocannabinol y hasta el 15 por ciento en peso de un disolvente orgánico para la preparación de una composición farmacéutica, mediante el cual dicho Δ^9 -tetrahidrocannabinol está presente en dicha composición en concentraciones que oscilan desde el 0,1 hasta el 6% en peso.

8. Uso de 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a), Δ^9 -tetrahidrocannabinol y hasta el 15 por ciento en peso de un disolvente orgánico para la preparación de una composición farmacéutica, mediante el cual dicho Δ^9 -tetrahidrocannabinol está presente en dicha composición en concentraciones que oscilan desde el 0,1 hasta el 6% en peso.

9. Uso según la reivindicación 7 u 8, para reducir los vómitos.

10. Uso según la reivindicación 7 u 8, para reducir el dolor.

11. Uso según la reivindicación 7 u 8, para aliviar la espasticidad muscular.

12. Uso según la reivindicación 7 u 8, para aliviar las cefaleas por migraña.

13. Uso según la reivindicación 7 u 8, para aliviar los trastornos de movimiento.

14. Uso según la reivindicación 7 u 8, para aumentar el apetito en pacientes que padecen caquexia.

15. Uso según la reivindicación 7 u 8, para reducir las náuseas.

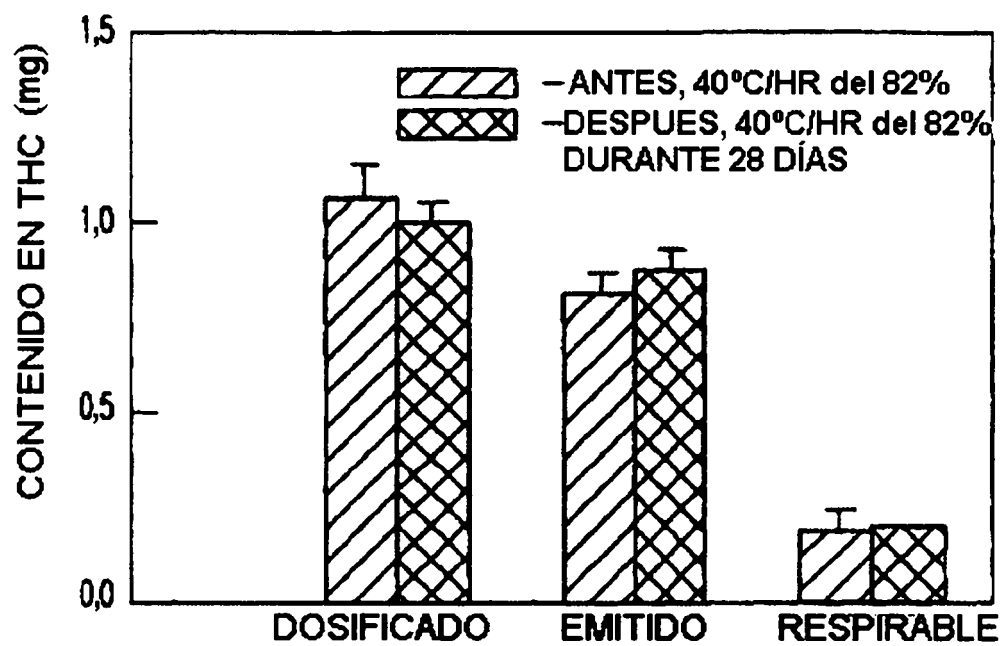
16. Uso según la reivindicación 7 u 8, para inducir concentraciones de nivel en suero de 10-100 ng/ml de Δ^9 -tetrahidrocannabinol quince minutos tras la inhalación.

17. Inhalador de dosis dosificada, que comprende,

un alojamiento,

una válvula de dosificación conectada a dicho alojamiento, y,

una composición farmacéutica administrable como aerosol que incluye una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.



DATOS CARACTERÍSTICOS

FIG.1

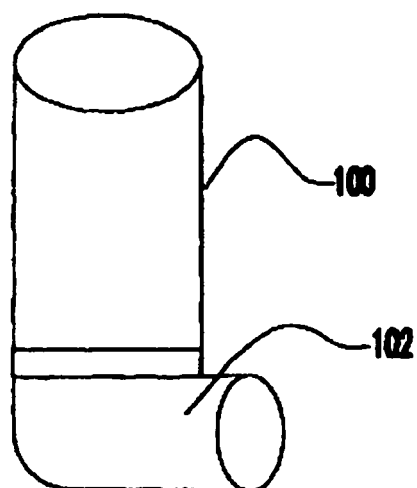


FIG.2