

Composición y método para el ahorro de opioides

Campo

[0001] La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden cannabidiol (CBD) y Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y su uso como parte de un protocolo de tratamiento de ahorro de opioides. La invención también se refiere a métodos para tratar la dependencia y/o adicción a los opioides.

Antecedentes

[0002] La analgesia a base de opioides se receta comúnmente tanto para el dolor posquirúrgico agudo como para el dolor crónico. En Australia, las pautas basadas en la evidencia apoyan el uso de opioides en el contexto posquirúrgico agudo pero no para el dolor crónico no relacionado con el cáncer. Existen numerosos efectos adversos de los opioides, que incluyen: sedación excesiva, lo que puede provocar accidentes y un aumento en el riesgo de caídas, depresión respiratoria, apnea del sueño, náuseas, vómitos, estreñimiento, deficiencia de andrógenos inducida por opioides y edema periférico. Otras consecuencias negativas del uso de opioides incluyen la sobredosis involuntaria, el desarrollo de dependencia de opioides y el desvío de opioides a individuos con propósitos no médicos. No obstante, muchos pacientes con dolor crónico (por ejemplo, dolor experimentado diariamente durante más de 3 meses) están en tratamiento a largo plazo con analgesia opioide a dosis altas (OMEDD > 60 mg).

[0003] La reducción de la dosis está indicada cuando existe un patrón de aumento del uso de opioides debido a un alivio del dolor inefectivo, cuando los efectos adversos limitan la calidad de vida y cuando se abusa de los opioides. Generalmente, se recomienda una reducción de la dosis bastante rápida de entre un 10-25 % por semana. Sin embargo, en los casos en los que el paciente ha estado tomando opioides durante muchos años, la reducción de la dosis puede estar entre un 10-25 % por mes. Las tasas de abandono de los regímenes de reducción de dosis son altas, algunos estudios reportan tasas de abandono entre un 75-100 %.

[0004] Existe cierta evidencia de que los cannabinoides pueden permitir a los pacientes reducir su medicación de opioides mientras mantienen una analgesia adecuada, conocida como ahorro de opioides. Si es así, los cannabinoides podrían resultar efectivos en la reducción de las tasas de abandono en el régimen de reducción de dosis de opioides, lo que ayuda a los pacientes con un dolor mal manejado.

[0005] Lynch y Clark (Journal Pain Symptom Management. 2003; 25: 496-498) reportaron los resultados de una serie de casos clínicos en los que 3 pacientes con dolor no relacionado con el cáncer reportaron el uso regular de marihuana fumada y fueron capaces de reducir su dosis de opioides en un 60-100 %.

[0006] Otros estudios han reportado resultados más mixtos. Por ejemplo, Johnson y otros (Journal Pain Symptom Management. 2010; 39: 167-179) reportaron que la eficacia de un cannabinoide en las formulaciones de aerosol oromucosal (A: 2.7 mg de THC:2.5 mg de CBD; B: 2.7 mg de THC solo y C: placebo) en el dolor relacionado con el cáncer de moderado a severo. En este ensayo de dos semanas, a doble ciegas, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos (n = 177), los pacientes pudieron auto-titular su dosis hasta un máximo de 48 aerosoles por período de 24 horas. El uso de la medicación de opioides fue un criterio de valoración secundario. No se observaron cambios en la cantidad mediana de la medicación opioide adicional en ningún grupo.

[0007] Seeling y otros (Anaesthetist. 2006; 55: 391-400) examinaron el uso de dronabinol (5 mg de THC) versus placebo en el dolor posquirúrgico agudo. La dosis mediana de piritramida, agonista de microopioides, en los dos días posteriores a la cirugía fue de 54 mg en el grupo de tratamiento versus 74 mg en el grupo control; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (n = 105).

[0008] A pesar de los resultados mixtos de estudios anteriores, el interés en los efectos del ahorro de opioides de los cannabinoides sigue siendo alto, especialmente en los Estados Unidos, donde la dependencia de los opioides recetados para las afecciones de dolor crónico que no están relacionadas con el cáncer se ha declarado una epidemia. Muy recientemente, los NIH han proporcionado \$ 3.8 millones para financiar lo que se describe como el primer estudio a largo plazo para investigar si el tratamiento con cannabinoides medicinales puede conducir a una reducción en el uso de opioides en adultos con dolor crónico (1R01DA044171-01A1). Durante 18 meses, 250 adultos VIH positivos y VIH negativos con dolor crónico que usan opioides y que han recibido la certificación de sus médicos para usar cannabinoides medicinales, completarán cuestionarios quincenales en línea que se enfocarán en los niveles de dolor y uso medicinal e ilícito de marihuana y opioides. Se recolectarán muestras de orina y sangre cada tres meses y las entrevistas en profundidad explorarán sus percepciones de cómo el uso de marihuana medicinal afecta el uso de los opioides.

[0009] Este estudio estadounidense proporcionará información importante sobre cómo

las personas que sufren de dolor crónico se automedican con cannabinoides medicinales e ilícitos. Sin embargo, este no es un ensayo clínico y no proporcionará datos de calidad para informar las pautas necesarias ahora por los médicos para ayudar a los pacientes con dolor crónico y uso y/o dependencia problemática de opioides.

[0010] Por tanto, sería ventajoso proporcionar composiciones farmacéuticas que comprendan cannabinoides para su uso en un régimen de dosificación que ahorre opioides.

Sumario

[0011] Los inventores creen que el tratamiento de pacientes que padecen dolor crónico no relacionado con el cáncer con una composición farmacéutica que comprende Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) y una fracción de terpenos sinérgica pueden ayudar en un régimen de dosificación que ahorra opioides.

[0012] En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende THC, CBD y una fracción de terpenos obtenida por extracción de una planta de *Cannabis*. La composición farmacéutica puede comprender opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0013] En otro aspecto, se proporciona un método de ahorro de opioides en un sujeto que lo necesite, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de la invención de acuerdo con el siguiente régimen de dosificación:

- (1) administrar una cantidad efectiva de un opioide junto con una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la invención, y
- (2) administrar una cantidad subclínica del opioide junto con una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la invención y opcionalmente
- (3) administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la invención sin un opioide.

[0014] Aún en otro aspecto, se proporciona un método para tratar la dependencia y/o adicción a los opioides en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de la invención de acuerdo con el siguiente régimen de dosificación:

- (1) administrar una cantidad efectiva de un opioide junto con una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la invención, y
- (2) administrar una cantidad subclínica del opioide junto con una cantidad efectiva

de la composición farmacéutica de la invención y opcionalmente

(3) administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la invención sin un opioide.

[0015] En algunas modalidades, la etapa (2) del régimen de dosificación en los métodos anteriores comprende reducir la dosis de opioide en una cantidad decreciente por semana de tratamiento.

[0016] En un aspecto adicional, se proporciona un kit de partes que comprende en partes separadas: (a) una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de la invención y (b) un opioide.

[0017] Aún en otro aspecto adicional, se proporciona el uso de uno o más de (a) un extracto de *Cannabis*; (b) THC y (c) CBD en la fabricación de un medicamento para el ahorro de opioides en un sujeto que lo necesite, en donde el medicamento comprende THC, CBD y una fracción de terpenos.

[0018] Aún en otro aspecto adicional, se proporciona el uso de uno o más de (a) un extracto de *Cannabis*; (b) THC y (c) CBD en la fabricación de un medicamento para tratar la dependencia y/o adicción a los opioides en un paciente que lo necesite, en donde el medicamento comprende THC, CBD y una fracción de terpenos.

Definiciones

[0019] El término "cannabinoides" como se usa en la presente descripción se refiere a cualquier compuesto que se haya aislado de una planta de *Cannabis* o creado sintéticamente que tiene actividad que involucra el sistema endocannabinoide. El término se usa para describir el compuesto relevante en sí mismo, independientemente de su fuente.

[0020] El término "fracción de cannabinoides" se usa para describir la combinación de compuestos cannabinoides presentes en el extracto de *Cannabis*.

[0021] El término "terpenos" o "terpenoides" como se usa en la presente descripción se refiere a una clase de moléculas de hidrocarburo, que a menudo proporcionan un olor único. Los terpenos se derivan de unidades de isopreno, que tiene la fórmula molecular C_5H_8 . La fórmula molecular básica de los terpenos son múltiplos de la unidad de isopreno, es decir, $(C_5H_8)_n$, donde n es el número de unidades de isopreno enlazadas. Los terpenoides son compuestos terpénicos que se han metabolizado aún más en la planta, típicamente a través

de un proceso oxidativo y por lo tanto contienen generalmente al menos un átomo de oxígeno.

[0022] El término “fracción de terpenos” se usa para describir la combinación de compuestos terpénicos y terpenoides presentes en el extracto de *Cannabis*.

[0023] Como se usa en la presente descripción, los términos “tratar”, “tratamiento”, “tratan” y similares significan afectar a un sujeto, tejido o célula para obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de evitar o reducir total o parcialmente la gravedad de una enfermedad o síntoma asociado, y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa de una enfermedad.

[0024] El término “administrar” se refiere a proporcionar la composición farmacéutica a un paciente que padece o está en riesgo de padecer la(s) enfermedad(es) o afección(es) a tratar o prevenir.

[0025] Por “cantidad efectiva” se entiende una cantidad suficiente que, cuando se administra al paciente, se proporciona una cantidad del fármaco para lograr un efecto. En el caso de un método terapéutico, este efecto puede ser el tratamiento de la enfermedad y/o condición especificada o uno de sus síntomas. Por lo tanto, la “cantidad efectiva” puede ser una “cantidad terapéuticamente efectiva”. Por “cantidad terapéuticamente efectiva” se entiende una cantidad suficiente que cuando se administra al paciente se proporciona una cantidad del ingrediente activo para tratar la enfermedad o un síntoma de la enfermedad.

[0026] Como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referencias en plural a menos que el contexto claramente lo indique de cualquier otra manera. Así, por ejemplo, una referencia a “un excipiente” puede incluir una pluralidad de excipientes, y una referencia a “un sujeto” puede ser una referencia a uno o más sujetos, etcétera.

[0027] El término “(s)” que sigue a un sustantivo contempla la forma singular o plural, o ambas.

[0028] El término “y/o” puede significar “y” u “o”.

[0029] A menos que el contexto lo requiera de cualquier otra manera, todos los porcentajes referidos en la presente descripción son porcentajes en peso de la composición.

[0030] Se describen y/o reivindican diversas características de la invención con referencia a un valor o intervalo de valores. Estos valores están destinados a relacionarse con los resultados de las diversas técnicas de medición apropiadas y, por lo tanto, deben interpretarse como que incluyen un margen de error inherente a cualquier técnica de medición en particular. Algunos de los valores referidos en la presente descripción se denotan con el término "aproximadamente" para explicar, al menos en parte, esta variabilidad. El término "aproximadamente", cuando se usa para describir un valor, significa preferentemente una cantidad dentro de $\pm 25\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ o $\pm 0.1\%$ de ese valor.

[0031] El término "que comprende" como se usa en esta descripción significa "que consiste al menos en parte de". Cuando se interpretan las declaraciones en esta descripción que incluyen ese término, todas las características, prefaciadas por ese término en cada declaración, necesitan estar presentes pero pueden estar presentes, además, otras características. Los términos relacionados como "comprender" y "comprendido" deben interpretarse de la misma manera.

[0032] Antes de describir la presente invención en detalle, debe entenderse que esta invención no se limita a composiciones farmacéuticas, métodos de producción o tratamiento particularmente ejemplificados, los que, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en la presente descripción es solo para propósitos de describir modalidades particulares de la invención, y no pretende ser limitante.

[0033] Las invenciones descritas y reivindicadas en la presente descripción tienen muchos atributos y modalidades que incluyen, pero no se limitan a, las establecidas o descritas o referidas en esta sección Resumen, que no está destinada a ser integral. Las invenciones descritas y reivindicadas en la presente descripción no están limitadas por las características o modalidades identificadas en esta sección Resumen, que se incluyen solo para propósitos de ilustración y no de limitación.

[0034] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en la presente descripción, tanto *supra* como *infra*, se incorporan por este medio en la presente descripción como referencia en su totalidad. Sin embargo, las publicaciones mencionadas en la presente descripción se citan con el propósito de describir y divulgar los protocolos y reactivos que se reportan en las publicaciones y que podrían usarse en relación con la invención. Nada debe interpretarse en la presente descripción como una admisión de que la invención no tiene derecho a preceder dicha descripción en virtud de una invención anterior.

[0035] En esta descripción, donde se ha hecho referencia a especificaciones de patentes, otros documentos externos u otras fuentes de información, generalmente se hace para el propósito de proporcionar un contexto para discutir las características de la invención. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera, la referencia a dichos documentos externos no debe interpretarse como una admisión de que dichos documentos, o dichas fuentes de información, en cualquier jurisdicción, son una técnica anterior o forman parte del conocimiento general común en la técnica.

[0036] A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por el experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque cualquiera de los materiales y métodos similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente descripción pueden usarse en la práctica o en la prueba de la presente invención, se describen los materiales y métodos preferidos.

Descripción de la(s) Modalidad(es)

[0037] La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende THC y CBD y una fracción de terpenos.

[0038] El CBD es el fitocannabinoides no psicoactivo presente principal en la planta de *Cannabis sativa*, que en algunos casos constituye hasta el 40 por ciento de su extracto en dependencia de la técnica de extracción. Tanto los estudios en animales como en humanos sugieren que la farmacocinética y la farmacodinámica del CBD son muy complejas. El CBD parece operar en los receptores endocannabinoides CB1 y CB2 dentro del sistema endocannabinoides (ECS), lo que estimula indirectamente la señalización de cannabinoides endógenos (anandamida) al suprimir la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH), la enzima que descompone la anandamida. De manera importante, esto permite que permanezca más anandamida en los receptores, lo que provoca efectos ansiolíticos y antidepresivos. Esta propiedad agonista indirecta en los receptores cannabinoides también puede explicar su perfil de seguridad prometedor. Además, se ha demostrado que el CBD también actúa sobre los receptores de vainilloides, adenosina y serotonina, lo que explica su amplio espectro de propiedades terapéuticas potenciales en modelos animales y humanos, que incluye acciones ansiolíticas, antidepresivas, neuroprotectoras, antiinflamatorias e inmunomoduladoras.

[0039] El THC es el componente psicoactivo principal de *Cannabis*, sus principales

efectos farmacológicos incluyen analgesia, relajación muscular, antiemesis, estimulación del apetito y psicoactividad. El THC imita la acción de los ligandos del receptor de cannabinoides endógenos. El THC es un agonista parcial de los receptores CB1, que se expresan principalmente en el sistema nervioso central, especialmente en las áreas asociadas con el cerebro. Se cree que el THC induce analgesia al unirse a los receptores CB1 presinápticos, lo que inhibe las neuronas activadas por el dolor en estas áreas.

[0040] Existe evidencia de que el THC y el CBD, usados en combinación, actúan de forma sinérgica para maximizar la respuesta analgésica. Se ha demostrado que el CBD antagoniza algunos de los efectos indeseables del THC, que incluye la intoxicación, la sedación y la taquicardia, mientras que contribuye propiedades analgésicas, antieméticas y anticancerígenas.

[0041] La composición farmacéutica puede comprender THC y CBD en una relación de THC:CBD de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10. En algunas modalidades, la relación de THC:CBD estará equilibrada, por ejemplo, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, tal como aproximadamente 0.8:1 a aproximadamente 1.2:1 o aproximadamente 1:1.

[0042] Se pretende que la referencia a un intervalo de números divulgados en la presente descripción (por ejemplo, 1 a 10) también incorpore referencia a todos los números racionales dentro de ese intervalo (por ejemplo, 1, 1.1, 2, 3, 3.9, 4, 5, 6, 6.5, 7, 8, 9 y 10) y también cualquier intervalo de números racionales dentro de ese intervalo (por ejemplo, 2 a 8, 1.5 a 5.5 y 3.1 a 4.7) y, por lo tanto, todos los subintervalos de todos los intervalos expresamente descritos en la presente descripción se describen expresamente por la presente. Estos son solo ejemplos de lo que se pretende específicamente y todas las combinaciones posibles de los valores numéricos entre el menor valor y el mayor valor enumerados, deben considerarse expresamente indicados en esta solicitud de manera similar.

[0043] La relación de THC a CBD puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, que incluyen cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y cromatografía líquida de ultra eficacia (UPLC).

[0044] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas que comprenden THC pueden comprender THC en una cantidad mínima de al menos aproximadamente 15 %

en peso, por ejemplo, al menos aproximadamente 25 % en peso, aproximadamente 35 % en peso o aproximadamente 40 % en peso. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende THC en una cantidad máxima de hasta aproximadamente 85 % en peso, aproximadamente 80 % en peso, aproximadamente 75 % en peso, aproximadamente 70 % en peso, aproximadamente 65 % en peso, aproximadamente 60 % en peso, aproximadamente 55 % en peso, aproximadamente 50 % en peso, aproximadamente 45 % en peso, aproximadamente 40 % en peso, aproximadamente 35 % en peso, aproximadamente 30 % en peso, aproximadamente 25 % en peso o aproximadamente 20 % en peso. Se apreciará que la cantidad de THC puede estar dentro del intervalo de cualquiera de estas cantidades mínimas a cualquiera de estas cantidades máximas. Se contemplan todas las combinaciones de estas cantidades mínimas y máximas. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende THC en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 85 % en peso, aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 75 % en peso, aproximadamente 15 % a aproximadamente 40 % o aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 60 % en peso.

[0045] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas que comprenden CBD pueden comprender CBD en una cantidad mínima de al menos aproximadamente 15 % en peso, por ejemplo, al menos aproximadamente 25 % en peso, aproximadamente 35 % en peso o aproximadamente 40 % en peso. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende CBD en una cantidad máxima de hasta aproximadamente 60 % en peso, aproximadamente 55 % en peso, aproximadamente 50 % en peso, aproximadamente 45 % en peso, aproximadamente 40 % en peso, aproximadamente 35 % en peso, aproximadamente 30 % en peso, aproximadamente 25 % en peso o aproximadamente 20 % en peso. Se apreciará que la cantidad de CBD puede estar dentro del intervalo de cualquiera de estas cantidades mínimas a cualquiera de estas cantidades máximas. Se contemplan todas las combinaciones de estas cantidades mínimas y máximas. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende CBD en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 60 % en peso, aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 55 % en peso, aproximadamente 15 % a aproximadamente 40 % o aproximadamente 40 % en peso a aproximadamente 55 % en peso.

[0046] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende THC en una cantidad total mínima de al menos aproximadamente 30 % en peso, por ejemplo, al menos aproximadamente 35 % en peso, aproximadamente 40 % en peso, aproximadamente 45 %

en peso, aproximadamente 50 % en peso, aproximadamente 55 % en peso, aproximadamente 60 % en peso, aproximadamente 65 % en peso, aproximadamente 70 % en peso, aproximadamente 75 % en peso, aproximadamente 80 % en peso, aproximadamente 85 % en peso, aproximadamente 90 % en peso, aproximadamente 95 % en peso o aproximadamente 99 % en peso. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende THC y CBD en una cantidad total máxima de hasta aproximadamente 99 % en peso, por ejemplo, hasta aproximadamente 95 % en peso, aproximadamente 90 % en peso, aproximadamente 85 % en peso, aproximadamente 80 % en peso, aproximadamente 70 % en peso, aproximadamente 60 % en peso, aproximadamente 50 % en peso, aproximadamente 40 % en peso, aproximadamente 30 % en peso, aproximadamente 20 % en peso o aproximadamente 15 % en peso. Se apreciará que la cantidad total de CBD y THC puede estar dentro del intervalo de cualquiera de estas cantidades mínimas a cualquiera de estas cantidades máximas. Se contemplan todas las combinaciones de estas cantidades mínimas y máximas. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende CBD y THC en una cantidad de aproximadamente 30 % en peso a aproximadamente 99 % en peso.

[0047] Las referencias al THC y CBD (y cualquier otro producto natural, que incluye cannabinoides, terpenos y terpenoides) usadas en la presente descripción e incluyen el compuesto relevante y sus sales y/o solvatos (que incluye hidratos) farmacéuticamente aceptables.

[0048] El THC y el CBD pueden combinarse a partir de formas purificadas de los compuestos, que pueden purificarse después de la extracción de una fuente natural, o producirse sintéticamente o semisintéticamente. Se contempla cualquier medio conocido en la técnica para producir CBD y/o THC. Alternativamente, la composición farmacéutica puede comprender un extracto de *Cannabis* que comprende THC, CBD y una fracción de terpenos.

[0049] Las plantas de *Cannabis* producen una amplia serie de metabolitos secundarios, incluidos cannabinoides, terpenos y terpenoides, esteroides, triglicéridos, alcanos, escualenos, tocoferoles, carotenoides y alcaloides. La mezcla de estos metabolitos secundarios varía en dependencia de varios factores, que incluye la variedad de *Cannabis*, la parte de la planta de *Cannabis* extraída, el método de extracción, el procesamiento del extracto y la estación.

[0050] Existen varias variedades de la planta de *Cannabis*, que se han descrito en dos convenciones de denominación diferentes. Una de estas convenciones identifica tres especies diferentes de la planta de *Cannabis*, específicamente *Cannabis sativa* Linnaeus, *Cannabis indica* LAM. y *Cannabis ruderalis*. Otra convención identifica todas las plantas de *Cannabis* como pertenecientes a la especie *Cannabis sativa* L., con las diversas variedades divididas entre varias subespecies, que incluye: *Cannabis sativa* ssp. *sativa* y ssp. *indica*. Como se usa en la presente descripción, el término “*Cannabis*” se refiere a todas y cada una de las variedades de esta planta.

[0051] Los extractos de *Cannabis* pueden prepararse mediante cualquier medio conocido en la técnica. Los extractos pueden formarse a partir de cualquier parte de la planta de *Cannabis* que contiene compuestos cannabinoides, terpénicos y terpenoides. Los extractos pueden formarse de una hoja, semilla, tricoma, flor, kif, migajas, brote, tallo o una de sus combinaciones. La parte de la planta de *Cannabis* puede usarse fresca o seca antes de la extracción. Se contemplan todos los medios conocidos para secar el material vegetal. En algunas modalidades, el extracto se forma mediante el contacto de cualquier parte de la planta de *Cannabis* con un solvente extractor. Puede usarse cualquier solvente extractor adecuado conocido en la técnica, que incluye, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol, propilenglicol, etc.), agua, hidrocarburos (por ejemplo, butano, hexano, etc.), aceites (por ejemplo, aceite de oliva, aceite vegetal, aceite esencial, etc.), un solvente orgánico polar (por ejemplo, acetato de etilo, polietilenglicol, etc.) o un fluido supercrítico (por ejemplo, CO₂ líquido). El solvente extractor puede eliminarse completamente o parcialmente antes de la incorporación del extracto de *Cannabis* en la composición farmacéutica, o puede incluirse en la composición farmacéutica como un portador. El solvente extractor puede eliminarse calentando el extracto opcionalmente a presión reducida (por ejemplo, al vacío). Se apreciará que algunos de los metabolitos vegetales más volátiles (como los terpenos) también pueden eliminarse con el solvente extractor. En consecuencia, en algunas modalidades, eliminar el solvente extractor puede enriquecer la fracción de cannabinoides del extracto. En algunas modalidades, el extracto se filtra para eliminar el material particulado, por ejemplo, al pasar el extracto a través de papel de filtro o un tamiz fino (por ejemplo, un tamiz con tamaños de poros de 5 µm).

[0052] En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* se forma mediante la aplicación de calor y/o presión al material vegetal. Típicamente, en estas modalidades, no se requiere un solvente extractor.

[0053] En algunas modalidades, pueden añadirse uno o más compuestos adicionales (por ejemplo, compuestos cannabinoides, terpénicos o terpenoides) al extracto de *Cannabis*. La adición de compuestos puede ser para compensar las variaciones naturales en las cantidades relativas de ciertos compuestos que se expresan en la planta de *Cannabis*. Los compuestos añadidos pueden ser versiones sintéticas de los compuestos deseados, pueden ser compuestos purificados obtenidos a partir de otros extractos de *Cannabis*, o pueden añadirse mediante la mezcla de dos o más extractos de *Cannabis*.

[0054] La fracción de cannabinoides representa típicamente la mayoría de los compuestos presentes en el extracto de *Cannabis*.

[0055] En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* puede comprender aproximadamente 35 % a aproximadamente 95 % en peso de cannabinoides, por ejemplo, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 45 % a aproximadamente 70 % o aproximadamente 45 % a aproximadamente 55 % en peso del extracto de *Cannabis*. En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* comprende aproximadamente 5 % a aproximadamente 65 % en peso de no cannabinoides, por ejemplo, aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 % o aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % en peso del extracto de no cannabinoides.

[0056] La fracción de cannabinoides de un extracto de *Cannabis* puede comprender un cannabinoide principal (o principal). Como se usa en la presente descripción, el término "cannabinoide principal" se refiere al cannabinoide presente en un extracto de *Cannabis* en la concentración más alta. Típicamente, el cannabinoide principal puede ser Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) o cannabidiol (CBD). El cannabinoide principal puede estar presente en el extracto de *Cannabis* en una cantidad de al menos aproximadamente 0.1 %, aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2.5 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 3.5 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 % o aproximadamente 55 % en peso del extracto de *Cannabis*. En consecuencia, cuando el THC es el cannabinoide principal, el extracto de *Cannabis* puede comprender al menos aproximadamente 0.1 %, aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2.5 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 3.5 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 % o aproximadamente 55 % en peso del extracto de *Cannabis*.

aproximadamente 2 %, aproximadamente 2.5 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 3.5 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 4.5 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 % o aproximadamente 55 % en peso de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), por ejemplo, aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 97 %, aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 20 %, o aproximadamente 50 a aproximadamente 90 % en peso de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC). Cuando el CBD es el cannabinoide principal, el extracto de *Cannabis* puede comprender al menos aproximadamente 0.1 %, aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2.5 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 3.5 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 % o aproximadamente 60 % en peso de CBD, por ejemplo, aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 97 %, aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10 % o aproximadamente 50 a aproximadamente 90 % en peso de CBD.

[0057] Además del cannabinoide principal, el extracto de *Cannabis* puede comprender además un cannabinoide secundario. Como se usa en la presente descripción, el término "cannabinoide secundario" se refiere al cannabinoide presente en un extracto de *Cannabis* en la segunda concentración más alta. Por lo tanto, el cannabinoide secundario está presente en el extracto de *Cannabis* en una cantidad menor que el cannabinoide principal. En algunas modalidades en las que el cannabinoide principal es THC, el cannabinoide secundario puede ser CBD. En algunas modalidades en las que el cannabinoide principal es CBD, el cannabinoide secundario puede ser THC. El cannabinoide secundario puede estar presente en el extracto de *Cannabis* en una cantidad de al menos aproximadamente 0.001 % en peso, por ejemplo, al menos aproximadamente 0.005 %, 0.01 %, 0.05 %, 0.1 %, 0.5 %, 1 %, 1.5 % o 2 % en peso del extracto. El cannabinoide secundario puede estar presente en una cantidad máxima menor que la cantidad del cannabinoide principal, tal como hasta aproximadamente el 10 %, por ejemplo, hasta aproximadamente el 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 % en peso del extracto. Se apreciará que la cantidad de cannabinoide secundario puede estar dentro del intervalo de cualquiera de estas cantidades mínimas a cualquiera de estas cantidades máximas.

[0058] En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* está enriquecido en uno y/u

otro de CBD o THC. Se ha demostrado que los endocannabinoides (es decir, cannabinoides de origen natural), que incluyen el THC y el CBD, interactúan con una clase de receptores acoplados a la proteína G (GPCR) llamados los “receptores cannabinoides”, por ejemplo, los receptores CB1 o CB2. Sin embargo, los compuestos cannabinoides relacionados estructuralmente pueden tener una actividad muy diferente. A pesar de estas diferencias de actividad, la presente invención se basa en la actividad de la combinación de THC, CBD y la fracción de terpenos.

[0059] En algunas modalidades, el *extracto* de Cannabis puede comprender al menos aproximadamente 0.001 % en peso de THC y/o CBD, por ejemplo, de aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 99.999 % en peso de THC y/o CBD, al menos aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 20 % en peso de THC y/o CBD, aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20 % en peso de THC y/o CBD, aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 15 % en peso de THC y/o CBD.

[0060] En algunas modalidades, el *extracto* de Cannabis puede comprender THC y CBD en un peso combinado de al menos aproximadamente 1 % en peso, por ejemplo, al menos aproximadamente 5 % en peso. En algunas modalidades, la cantidad combinada de CBD y THC puede ser del 1-20 %, del 1-15 %, del 6-11 % o del 50-90 % en peso de la composición farmacéutica. La relación de THC a CBD puede ser de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 0:100, aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100, aproximadamente 80:1 a aproximadamente 1:80, aproximadamente 60:1 a aproximadamente 1:60, aproximadamente 40:1, aproximadamente 1:40 o aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:20. En algunas modalidades, la relación de THC a CBD puede equilibrarse, por ejemplo, en una relación de THC:CBD de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2 o aproximadamente 1:1. La relación de THC:CBD puede expresarse como un número único mediante la división de la cantidad de THC por la cantidad de CBD presente. En consecuencia, la relación de THC:CBD en las composiciones farmacéuticas puede ser 0.001, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.45, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3 o superior. En algunas modalidades, la relación de THC:CBD en un *extracto* de Cannabis puede estar entre cualquiera de estos valores, por ejemplo, de 0.001 a 3, de 0.2 a 3 o de 0.4 a 2.6.

[0061] Pueden obtenerse modalidades de la composición farmacéutica que comprenden una cantidad equilibrada de THC y CBD, por ejemplo, al añadir CBD a un *extracto* de Cannabis que contiene THC como cannabinoide principal, al añadir THC a un

extracto de *Cannabis* que contiene CBD como cannabinoide principal, o mediante la combinación de un extracto de *Cannabis* que comprende THC como cannabinoide principal con un extracto de *Cannabis* que comprende CBD como cannabinoide principal.

[0062] Pueden obtenerse modalidades de la composición farmacéutica enriquecidas en uno u otro de THC o CBD, por ejemplo, al añadir THC o CBD purificado o sintético a un extracto de *Cannabis*, para obtener la cantidad deseada de THC o CBD o la relación deseada de THC a CBD.

[0063] Típicamente, el extracto de *Cannabis* también puede comprender otros cannabinoides además del THC y/o CBD, como cualquiera de los cannabinoides identificados previamente en plantas de *Cannabis*. Hasta la fecha, se han identificado más de 100 cannabinoides en plantas de *Cannabis*. Puede encontrarse una lista completa de estos cannabinoides en Mahmoud A. El Sohly y Waseem Gul, "Constituents of Cannabis Sativa." *En Handbook of Cannabis* Roger Pertwee (Ed.) Oxford University Press (2014) (ISBN: 9780199662685). Los cannabinoides que se han identificado en plantas de *Cannabis* incluyen: Cannabigerol (E)-CBG-C5, cannabigerol monometiléter (E)-CBGM-C5 A, ácido cannabigerólico A (Z)-CBGA-C5 A, cannabigerovarina (E)-CBGV-C3, ácido cannabigerólico A (E)-CBGA-C5 A, ácido cannabigerólico A monometiléter (E)CBGAM-C5 A y ácido cannabigerovarínico A (E)-CBGVAC3A; (±)-Cannabicromeno CBC-C5, ácido (±)-cannabicroménico A CBCA-C5 A, (±)-Cannabivaricromeno, (±)-Cannabicromevarina CBCV-C3, ácido (±)-Cannabicromevarínico A CBCVA-C3 A; (-)-Cannabidiol CBD-C5, cannabidiol monometiléter CBDMC5, Cannabidiol-C4 CBD-C4, (-)-Cannabidivarina CBDVC3, Cannabidiorcol CBD-CI, ácido cannabidiólico CBDA-C5, ácido cannabidivarínico CBDVA-C3; Cannabinodiol CBND-C5, Cannabinodivarina CBND-C3; Δ^9 -Tetrahidrocannabinol Δ^9 -THC-C5, Δ^9 -Tetrahidrocannabinol-C4 Δ^9 -THCC4, Δ^9 -Tetrahidrocannabivarina Δ^9 -THCV-C3, Δ^9 -Tetrahidrocannabiorcol Δ^9 -THCO-CI, ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabinólico A Δ^9 -THCA-C5 A, ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabinólico B Δ^9 -THCA-C5 B, Ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabinólico-C4 A y/o B Δ^9 -THCA-C4 A y/o B, Ácido Δ^9 -Tetrahidro-cannabivarínico A Δ^9 -THCVA-C3 A, ácido Δ^9 -Tetrahidrocannabiorcólico A y/o B Δ^9 -THCOA-CI A y/o B, (-)- Δ^8 -trans-(6aR,10aR)- Δ^8 -Tetrahidrocannabinol Δ^8 -THC-C5, ácido (-)- Δ^8 -trans-(6aR,10aR)-Tetrahidrocannabinólico A Δ^8 -THCA-C5 A, (-)-(6aS,10aR)- Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (-)-cis- Δ^9 -THC-C5; Cannabinol CBN-C5, Cannabinol-C4 CBN-C4, Cannabivarina CBN-C3, Cannabinol C2 CBN-C2, Cannabiorcol CBN-CI, ácido cannabinólico A CBNA-C5 A, cannabinol metiléter CBNM-C5, (-)-(9R,10R)-trans-cannabitriol (-)-trans-CBT-C5, (+)-(9S,10S)-Cannabitriol (+)-trans-CBT-C5, (±)-(9R,10S/9S,10R)—; Cannabitriol (±)-cis-CBT-C5, (-)-(9R,10R)-trans-10-O-etil-

aproximadamente 30 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 9 %, aproximadamente 8 %, aproximadamente 7 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 2 % o aproximadamente 1 % en peso del extracto. En algunas modalidades, el extracto de Cannabis puede comprender compuestos terpénicos y terpenoides en una cantidad de al menos aproximadamente 0.001 % en peso del extracto, por ejemplo, al menos aproximadamente 0.005 %, aproximadamente 0.01 %, aproximadamente 0.05 %, aproximadamente 0.1 %, aproximadamente 0.2 %, aproximadamente 0.25 %, aproximadamente 0.3 %, aproximadamente 0.35 %, aproximadamente 0.4 %, aproximadamente 0.45 %, aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 6 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 % o más del peso total del extracto. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 50 % en peso de compuestos terpénicos y terpenoides, por ejemplo, aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 50 % en peso, aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 10 % en peso, aproximadamente 0.01 % en peso a aproximadamente 6 % en peso o aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5 % en peso de la composición farmacéutica.

[0067] Típicamente, la fracción de terpenos en el material vegetal usado para formar el extracto puede tener un perfil de terpeno/terpenoide diferente al perfil de terpeno del extracto final, tanto en términos de las cantidades de compuestos específicos en la fracción de terpenos como del peso de la fracción de terpenos con relación a los otros componentes. Por ejemplo, una *flor de Cannabis* puede comprender aproximadamente 20 % en peso de cannabinoides y aproximadamente 3 % en peso de terpenos. Seguido de la extracción y concentración (es decir, la eliminación del solvente extractor), la fracción de cannabinoides puede aumentar a aproximadamente 50-90 % en peso y la fracción de terpenos puede ascender a aproximadamente 0.1-6 % en peso del extracto de *Cannabis*. Este escenario típico muestra que los cannabinoides se concentran cuando se elimina el solvente extractor, la cantidad relativa de la fracción de terpenos se reduce, probablemente debido a la volatilidad de muchos de los terpenos/terpenoides presentes en la fracción de terpenos. Por lo tanto, el perfil de la fracción de terpenos presente en el extracto de *Cannabis* es significativamente diferente del perfil de la fracción de terpenos que existe en la Naturaleza.

[0068] La eficacia de una composición farmacéutica puede mejorarse cuando la

fracción de terpenos tiene un cierto perfil, es decir, una cierta proporción de terpenos/terpenoides particulares están presentes en el extracto. Se considera que el aumento de la eficacia puede ser sinérgico (es decir, no aditivo). También se considera que la presencia de componentes específicos en la fracción de terpenos puede mejorar la tolerancia del paciente a la terapia con cannabinoides.

[0069] También se ha identificado una variedad de terpenos y terpenoides en los extractos de *Cannabis*, que incluye monoterpenos, monoterpenoides, sesquiterpenos y sesquiterpenoides. Por ejemplo, se han identificado los siguientes terpenos y terpenoides en los extractos de *Cannabis*: Aloaromadendreno, hexanoato de alilo, benzaldehído, (Z)- α -cis-bergamoteno, (Z)- α -trans-bergamoteno, β -bisabolol, epi- α -bisabolol, β -bisaboleno, borneol (canfol), cis- γ -bisaboleno, acetato de bomeol (acetato de bomilo), α -cadineno, canfeno, canfor, cis-carveol, cariofileno (β -cariofileno), α -humuleno (α -cariofileno), γ -cadineno, Δ -3-careno, óxido de cariofileno, 1,8-cineol, citral A, citral B, cinnameldehído, α -copaeno (aglaieno), γ -curcumeno, β -cimeno, β -elemeno, γ -elemeno, decadienoato de etilo, etil maltol, propionato de etilo, etilvanilina, eucaliptol, α -eudesmol, β -eudesmol, γ -eudesmol, eugenol, cis- β -fameseno ((Z)- β -farneseno), trans- α -farneseno, trans- β -fameseno, trans- γ -bisabolena, fenchona, fenchol (norbomanol, β -fenchol), geraniol, α -guaieno, guaicol, gurjeneno, antranilato de metilo, salicilato de metilo, 2-metil-4-heptanona, 3-metil-4-heptanona, acetato de hexilo, ipsdienol, acetato de isoamilo, lemenol, limoneno, d-limoneno (limoneno), linolool (alcohol linalílico, β -linolool), α -longipineno, mentol, γ -muuroleno, mirceno (β -mirceno), nerolidol, trans-nerolidol, nerol, β -ocimeno (cis-ocimeno), acetato de octilo, α -felandreno, fitol, α -pineno (2-pineno), β -pineno, pulegona, sabineno, hidrato de cis-sabineno (cistujanol), β -selineno, α -selineno, γ -terpineno, terpinoleno (isoterpino), terpineol (α -terpineol), terpineol-4-ol, α -terpineno (terpileno), α -tujeno (organeno), vanilina, viridifloreno (ledeno) y α -ilange. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende uno o más de estos terpenos y/o terpenoides.

[0070] En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* puede comprender uno o más de β -mirceno, α -terpineno, linalool, α -felandreno, canfeno, terpinoleno, p-cimeno, 1,8-cineol, β -cariofileno, d-limoneno, γ -terpineno, α -pineno, guaicol, gurjuneno, β -ocimeno, β -pineno, γ -cadineno, óxido de cariofileno, nerolidol y β -farneseno. Por ejemplo, el extracto *Cannabis* puede comprender uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de estos terpenos/terpenoides. Cada uno de estos terpenoides puede estar ausente o puede estar presente en una cantidad en el

intervalo de 0.001 % al 50 % en peso de la fracción de terpenos.

[0071] En algunas modalidades, la fracción de terpenos comprende al menos uno de β -mirceno, α -terpineno, linalool, α -felandreno, canfeno, terpinoleno, p-cimeno, 1,8-cineol, β -cariofileno, d-limoneno, γ -terpineno, α -pineno y guaiol, especialmente al menos dos, al menos tres o al menos cuatro de estos terpenos/terpenoides.

[0072] En algunas modalidades, la fracción de terpenos comprende al menos uno de β -mirceno, α -terpineno, linalool, α -felandreno, canfeno, terpinoleno, p-cimeno, 1,8-cineol y β -cariofileno, especialmente al menos dos, al menos tres o al menos cuatro de estos terpenos/terpenoides.

[0073] En algunas modalidades, la fracción de terpenos comprende al menos uno de β -mirceno, α -terpineno, linalool y α -felandreno, especialmente dos, tres o cuatro de estos terpenos. En algunas modalidades, la fracción de terpenos comprende todo de β -mirceno, α -terpineno, linalool y α -felandreno.

[0074] En algunas modalidades, la fracción de terpenos comprende al menos una de las combinaciones β -mirceno y α -terpineno; β -mirceno y linalool; β -mirceno y α -felandreno; α -terpineno y linalool; α -terpineno y α -felandreno; linalool y α -felandreno; β -mirceno, α -terpineno y linalool; β -mirceno, α -terpineno y α -felandreno; β -mirceno, linalool y α -felandreno; α -terpineno, linalool y α -felandreno; y β -mirceno, α -terpineno, linalool y α -felandreno o cualquiera de las combinaciones anteriores con uno o más terpenos/terpenoides seleccionados de canfeno, terpinoleno, p-cimeno, 1,8-cineol y β -cariofileno.

[0075] En algunas modalidades, terpenos o terpenoides específicos pueden estar ausentes o presentes en cantidades no detectables (por ejemplo, menos de aproximadamente 0.001 % en peso del analito).

[0076] La identidad y las cantidades de terpenos y/o terpenoides obtenidos por extracción de una planta de *Cannabis* puede determinarse mediante métodos conocidos en la técnica, que incluye la cromatografía de gases (GC). Típicamente, el perfil de una fracción de cannabinoides y una fracción de terpenos de un extracto de *Cannabis* se determina por separado mediante el uso de diferentes técnicas analíticas.

[0077] La composición farmacéutica comprende THC, CBD y una fracción de terpenos.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica consiste en un extracto de *Cannabis* y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como un portador. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un extracto de *Cannabis* al que se le ha añadido uno o más de THC, CBD, uno o más terpenos y/o terpenoides. La adición de compuestos puede ser para compensar variaciones naturales en las cantidades relativas de ciertos compuestos que se expresan en la planta de *Cannabis* o puede ser para mejorar la actividad de uno o más compuestos cannabinoides, terpénicos o terpenoides presentes en el extracto o para proporcionar la cantidad deseada del compuesto que se añade. Pueden añadirse terpenos y/o terpenoides para ajustar su contenido en la composición farmacéutica para compensar la pérdida durante un proceso de extracción o para proporcionar un contenido de terpeno/terpenoide no natural deseado en la composición farmacéutica. Los compuestos añadidos pueden ser versiones sintéticas de los compuestos deseados, pueden ser compuestos purificados obtenidos a partir de otros extractos de *Cannabis* o extractos de otras plantas, o pueden añadirse mediante la mezcla de dos o más extractos de *Cannabis*.

[0078] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El excipiente puede ser un portador, diluyente, adyuvante u otro excipiente, o cualquier combinación de los mismos, y son “farmacéuticamente aceptables” lo que significa que son compatibles con los otros ingredientes de la composición farmacéutica y no son perjudiciales para un paciente durante o después de la administración. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse, por ejemplo, mediante el empleo de vehículos o diluyentes convencionales sólidos o líquidos, así como también aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica (Ver, por ejemplo, Remington: La Ciencia y Práctica de la Farmacia, 21ra Ed., 2005, Lippincott Williams Wilkins). El portador farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier portador incluido en la Farmacopea/Formulario Nacional de Estados Unidos (USP/NF), la Farmacopea Británica (BP), la Farmacopea Europea (EP) o la Farmacopea Japonesa (JP). En algunas modalidades, el excipiente puede ser no natural (por ejemplo, producido sintéticamente).

[0079] Las composición farmacéutica incluye aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (que incluye oromucosal, tales como bucal y sublingual), vaginal o

parenteral (que incluye intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación.

[0080] Los ingredientes de la composición farmacéutica puede ponerse en la forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas, y en tal forma pueden emplearse como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elíxires o cápsulas o jeringas rellenas con el mismo, todo para uso oral, en la forma de supositorios para administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo).

[0081] Tales composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin ingrediente(s) activo(s) adicional(es), y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosis diaria que pretende emplearse.

[0082] Para preparar las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de formas sólidas incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispensables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas, o un material encapsulante.

[0083] Los portadores adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden usarse como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

[0084] Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de propilenglicol en agua o en aceites tales como aceites vegetales. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral pueden formularse como soluciones en una solución acuosa de polietilenglicol.

Se prefieren las preparaciones líquidas para las modalidades que implican la administración sublingual.

[0085] En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para la administración sublingual o bucal. Típicamente, una composición farmacéutica sublingual o bucal es un líquido; sin embargo, puede emplearse cualquier otra forma de dosificación adecuada conocida en la técnica, que incluye aerosoles, pastillas, grageas, películas, espumas, pastas y comprimidos solubles.

[0086] Las composiciones farmacéuticas en formas líquidas estériles incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elíxires estériles. El(los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) suspenderse en un portador farmacéuticamente aceptable, tales como agua estéril, solvente orgánico estéril o una mezcla de ambos.

[0087] Otras preparaciones en forma líquida incluyen las preparadas mediante la combinación del extracto de Cannabis con uno o más aceites (por ejemplo, un aceite esencial) o ceras obtenidos naturalmente. Un “aceite esencial” es un aceite obtenido mediante extracción (por ejemplo, extracción con vapor o mediante el contacto del material vegetal con un solvente extractor) o prensado, que contiene componentes principalmente hidrófobos y generalmente fragantes del material vegetal. Los aceites y ceras obtenidos naturalmente adecuados incluyen aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite esencial de árnica, aceite esencial de lavanda, aceite esencial de espiga de lavanda, aceite esencial de olíbano, aceite esencial de hierba limón, aceite esencial de hoja de canela, aceite esencial cineol de romero, aceite esencial de romero, aceite esencial de bergamota, aceite esencial de mirra, aceite esencial de salvia, aceite de coco, cera de abejas y aceite de cáñamo.

[0088] Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampulas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en contenedores de múltiples dosis opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante el aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante liofilización de la

solución, para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril, libre pirógenos, antes del uso.

[0089] Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen las soluciones o dispersiones inyectables estériles, y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles. Estas deberían ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento y pueden conservarse contra la oxidación y la acción contaminante de los microorganismos como bacterias u hongos.

[0090] El solvente o medio de dispersión de la solución o dispersión inyectable puede contener cualquiera de los sistemas de solventes o portadores convencionales y puede contener, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de estos, y aceites vegetales.

[0091] Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable pueden suministrarse mediante cualquier ruta apropiada que incluye la inyección intravenosa, intramuscular, intracerebral, intratecal, epidural o infusión.

[0092] Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación de los ingredientes activos en la cantidad requerida en el portador apropiado con diversos ingredientes diferentes como aquellos enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de la esterilización. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y otros ingredientes requeridos de aquellos enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío o liofilización de una suspensión anteriormente esterilizada del ingrediente activo más cualquiera de los ingredientes adicionales deseados.

[0093] Para la administración oral, el(los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elíxires, suspensiones, jarabes, obleas y similares.

[0094] La cantidad de ingrediente(s) activo(s) en una composición farmacéutica terapéuticamente útil debería ser suficiente para que se obtenga una dosificación adecuada.

En consecuencia, el ingrediente(s) activo(s) se proporciona(n) preferiblemente en una cantidad efectiva.

[0095] Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas y similares pueden contener además los componentes que se enumeran a continuación: un aglutinante como goma, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes como fosfato de dicalcio; un agente desintegrante como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y similares; un lubricante como estearato de magnesio; y puede añadirse un agente edulcorante como sacarosa, lactosa o sacarina o un agente saborizante como menta, aceite de menta verde, o saborizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, ésta puede contener, adicionalmente a los materiales del tipo anterior, un portador líquido.

[0096] Diversos materiales diferentes pueden estar presentes como recubrimientos o para de cualquier otra manera modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas, píldoras, o cápsulas pueden estar recubiertas con goma laca, azúcar o ambas. Un jarabe o elíxir puede contener el(los) ingrediente(s) activo(s), sacarosa como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y saborizante como el sabor a cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el(los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) incorporarse en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida, que incluyen las que permiten el suministro específico del péptido activo a regiones específicas del intestino.

[0097] Las soluciones acuosas adecuadas pueden prepararse mediante la disolución del ingrediente(s) activo(s) en agua y la adición de agentes colorantes, saborizantes, estabilizadores, y espesantes adecuados como se desee. Las suspensiones acuosas pueden fabricarse mediante la dispersión del ingrediente(s) activo(s) finamente dividido en agua con material viscoso, como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos.

[0098] Los portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción y similares.

[0099] También se incluyen las preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, brevemente antes del uso, en preparaciones de forma líquida para la administración oral y/o sublingual. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del ingrediente(s) activo(s), colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

[0100] Para la administración tópica a la epidermis, el(los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) formularse como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes de espesamiento y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general contendrán además uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes.

[0101] Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca (oromucosal por ejemplo, administración sublingual u oral) incluyen cualquier formulación líquida descrita en la presente descripción, preferentemente formulaciones líquidas con una viscosidad adecuada para la administración mediante un gotero o jeringa; pastillas que comprenden el(los) ingrediente(s) activo(s) en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el(los) ingrediente(s) activo(s) en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el(los) ingrediente(s) activo(s) en un portador líquido adecuado.

[0102] Para la administración en la cavidad nasal, las soluciones o suspensiones pueden aplicarse directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o aerosol. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma única o de múltiples dosis. En el último caso de un gotero o pipeta, esto puede lograrse si se administra al paciente un volumen apropiado, predeterminado de la solución o suspensión.

[0103] En el caso de un aerosol, esto puede lograrse, por ejemplo, por medio de un pulverizador de atomización dosificadora. Para tales aerosoles, el(los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) encapsularse con ciclodextrinas o formularse con otros agentes que se espera que mejoren la administración y retención en la mucosa nasal.

[0104] La administración al tracto respiratorio también puede lograrse por medio de una formulación en aerosol en la cual el(los) ingrediente(s) activo(s) se proporciona(n) en un empaque presurizado con un propulsor adecuado como un clorofluorocarbono (CFC) por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

[0105] El aerosol convenientemente también puede contener un surfactante. La dosis de fármaco puede controlarse mediante la provisión de una válvula dosificadora.

[0106] Alternativamente el(los) ingrediente(s) activo(s) pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del ingrediente(s) activo(s) en una base de polvo adecuada como lactosa, almidón, derivados de almidón como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). La composición farmacéutica en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o empaques tipo burbuja a partir de los cuales el polvo puede administrarse por medio de un inhalador.

[0107] En formulaciones destinadas para la administración al tracto respiratorio, que incluye las formulaciones intranasales, la composición farmacéutica puede tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 5 a 10 micras o menos. Tal tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo mediante micronización.

[0108] Cuando se desee, pueden emplearse las formulaciones adaptadas para proporcionar la liberación sostenida del ingrediente(s) activo(s).

[0109] Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del ingrediente(s) activo(s). La forma de dosis unitaria puede ser una preparación empaquetada, el paquete que contiene cantidades discretas de la preparación, tales como tabletas, cápsulas, y polvos empacados en viales o ampollas. También, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, tableta, sobre, o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas en la forma empaquetada.

[0110] Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral también se pueden proporcionar en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria como se usa en la presente descripción se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el paciente a tratar; cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el excipiente farmacéutico requerido. La especificación de las formas de dosificación unitarias están determinadas y directamente en dependencia de (a) las características únicas del ingrediente(s) activo(s) y el efecto terapéutico particular a alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la composición de tal ingrediente(s) activo(s) para el tratamiento de pacientes vivos que tienen una afección de una enfermedad, en la que la salud corporal está deteriorada.

[0111] En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un ingrediente activo adicional. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un ingrediente activo adicional en lugar de un cannabinoide y/o terpeno. Puede usarse cualquier ingrediente activo adicional adecuado siempre y cuando la actividad del ingrediente activo, el THC, el CBD y la fracción de terpenos no disminuya cuando se combinan. En algunas modalidades, el ingrediente activo adicional es un fármaco analgésico o antinociceptivo o un antagonista opioide. En algunas modalidades, el fármaco analgésico o antinociceptivo es un fármaco analgésico o antinociceptivo no opioide. Los fármacos analgésicos o antinociceptivos no opioides adecuados incluyen inhibidores de amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) (como paracetamol), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) (como ibuprofeno, aspirina y naproxeno), inhibidores de COX-2 (como refecoxib, celecoxib y etoricoxib), antidepresivos (como amitriptilina, duloxetina, hidroxicina, prometazina, carisoprodol, tripeleennamina, clomipramina, amitriptilina), analgésicos adyuvantes (como nefopam, orfenadrina, pregamazinina), como anticlobabenzaprina, ciclobapentina, antagonistas de NMDA no opioides (tales como piritamida y flupiritina), estimulantes (tales como metilfenidato, cafeína, efedrina, dextroanfetamina, metanfetamina, pseudoefedrina, fenilefrina y cocaína) y sus combinaciones. Los antagonistas de opioides adecuados incluyen naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalorfina, dinicotinato de nalorfina, levalorfan, samidorfano, ciprodimina, naltrindol, norbinaltorfina, J-113,397, AT-076 y sus combinaciones.

[0112] En algunas modalidades, el ingrediente activo adicional es un opioide. Estas modalidades pueden ser útiles durante las primeras fases del tratamiento o durante la fase de disminución gradual de la terapia. Los opioides adecuados incluyen opioides morfinanos y opioides no morfinanos, por ejemplo, oxicodona, hidrocodona, oximorfona, morfina, codeína, fentanilo, buprenorfina, tramadol, petidina y sus combinaciones. La composición farmacéutica puede comprender un opioide en una cantidad efectiva o en una cantidad subclínica.

[0113] La práctica de la presente invención emplea, a menos que se indique de otra forma, técnicas farmacéuticas, veterinarias y médicas convencionales dentro del conocimiento de la técnica. Tales técnicas se conocen bien por el experto en la técnica, y se explican completamente en la literatura.

Métodos de tratamiento

[0114] La presente invención proporciona un método para tratar la dependencia y/o la adicción, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de una o más composiciones farmacéuticas de la invención.

[0115] La presente invención también proporciona un método para el ahorro de opioides, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de una o más composiciones farmacéuticas de la invención.

[0116] La presente invención también proporciona un método para tratar el dolor crónico que no está asociado al cáncer, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de una o más composiciones farmacéuticas de la invención.

[0117] En estos métodos puede usarse cualquier composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

[0118] Los métodos de la invención pueden implicar el siguiente régimen de dosificación:

- (1) administrar una cantidad efectiva de un opioide junto con una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la invención,
- (2) administrar una cantidad subclínica del opioide junto con una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la invención y opcionalmente
- (3) administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la invención sin un opioide.

[0119] La etapa (1) del régimen de dosificación puede mantenerse durante un período de hasta aproximadamente 10 semanas, por ejemplo, de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 10 semanas, de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 5 semanas o durante aproximadamente 1 semana solamente.

[0120] La etapa (2) del régimen de dosificación puede mantenerse durante un período de hasta aproximadamente 20 semanas, por ejemplo, de 1 semana a aproximadamente 20 semanas, de aproximadamente 5 semana a aproximadamente 15 semanas o aproximadamente 10 semanas. En algunas modalidades, la etapa (2) implica reducir la dosis de opioide en una cantidad decreciente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 % por semana de tratamiento, por ejemplo, aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % por semana o alrededor del 10 % por semana de tratamiento.

[0121] La etapa (3) del régimen de dosificación es opcional. En consecuencia, en algunas modalidades, la administración del cannabinoide se detiene cuando se detiene la administración del opioide (por ejemplo, cuando la dosis de opioide se reduce a cero). Cuando se incluye en los métodos de la invención, la etapa (3) puede mantenerse durante el tiempo que sea necesario. En algunas modalidades, la etapa (3) se mantiene durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 semanas o más, por ejemplo, la etapa (3) se puede mantener durante aproximadamente 1 a aproximadamente 52 semanas, aproximadamente 2 a aproximadamente 20 semanas o aproximadamente 6 semanas.

[0122] El método puede comprender además, antes de la etapa (1), administrar una cantidad efectiva de un opioide sin un cannabinoide (por ejemplo, THC o CBD) al sujeto. Esta etapa (antes de la etapa (1) del régimen de dosificación) puede mantenerse hasta 1 año (es decir, 52 semanas) o más, por ejemplo, al menos aproximadamente de 4 semanas, 8 semanas, 16 semanas, 24 semanas, 26 semanas, 42 semanas, 50 semanas, 52 semanas, 1,5 años, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 10 años o más.

[0123] El método puede comprender además administrar una dosis aumentada del opioide o de la composición farmacéutica de la invención para controlar el inicio del dolor experimentado por el sujeto.

[0124] En algunas modalidades, la dosis de THC administrada al sujeto puede ser de

aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg por día, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg o aproximadamente 50 mg por día.

[0125] En algunas modalidades, la dosis de CBD administrada al sujeto puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg por día, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg o aproximadamente 50 mg por día.

[0126] La dosis de la fracción de terpenos será típicamente de aproximadamente 0.01 % en peso a aproximadamente 20 % en peso o de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 6 % en peso en base a la cantidad de THC o CBD, la que sea mayor.

[0127] La cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la invención puede mantenerse constante durante todo el régimen de dosificación o puede alterarse en dependencia de los síntomas del sujeto. En algunas modalidades, el método comprende además una etapa de titulación de la dosis de la composición farmacéutica para un sujeto individual.

[0128] En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede administrarse 1, 2, 3, 4 o más veces al día. Con el fin de facilitar el programa de dosificación deseado, la composición farmacéutica puede formularse con una concentración conveniente de ingrediente (s) activo (s).

[0129] El método puede comprender administrar más de una composición farmacéutica de la presente invención al paciente que necesite de la misma. Por ejemplo, en algunas circunstancias, se prefiere administrar al paciente una composición farmacéutica con alto contenido de THC y una composición farmacéutica con alto contenido de CBD. Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse en un orden alternativo y separadas por un período de tiempo. Por ejemplo, la administración de formulaciones con alto contenido de THC y CBD puede realizarse en días alternos, secuencias alternas de días o alternando de una formulación con alto contenido de CBD por la mañana a una formulación con alto contenido de THC por la noche.

[0130] El método también puede comprender administrar cualquiera del ingrediente(s) activo(s) adicionales descritos anteriormente. Este ingrediente activo puede administrarse simultáneamente, por separado o consecutivamente con las composiciones farmacéuticas de la invención. Por simultáneamente se entiende que cada composición farmacéutica y el

otro ingrediente activo se administran al mismo tiempo tanto en la misma composición farmacéutica como en composiciones farmacéuticas separadas. Por separado se entiende que cada composición farmacéutica y el otro ingrediente activo se administran al mismo tiempo en diferentes composiciones farmacéuticas y opcionalmente por diferentes vías de administración. Por consecutivamente se entiende que cada una de las composiciones farmacéuticas y el otro ingrediente activo se administran por separado y pueden ser en momentos diferentes. Típicamente, cuando la composición farmacéutica y el otro ingrediente activo se administran consecutivamente, estos se administran dentro de 24 horas, o dentro de 12, 8, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 hora(s) entre sí. La composición farmacéutica puede administrarse antes o después del otro ingrediente activo. Además, la vía de administración de la composición farmacéutica y el otro ingrediente activo puede ser la misma o diferente.

[0131] La composición farmacéutica puede administrarse mediante cualquier vía de administración adecuada.

[0132] La presente invención también proporciona el uso de un extracto de *Cannabis* en la fabricación de un medicamento para tratar la dependencia y/o adicción a los opioides, en donde el medicamento comprende THC, CBD y una fracción de terpenos. EL extracto de *Cannabis* comprende al menos la fracción de terpenos obtenida por extracción de una planta de *Cannabis*. En algunas modalidades, el extracto de *Cannabis* contiene además THC y CBD; sin embargo, cuando uno o ambos de estos cannabinoides están ausentes del extracto de *Cannabis* usado en la fabricación del medicamento, pueden añadirse de otra fuente, por ejemplo, de una fuente sintética o de uno o más extractos de *Cannabis*. El extracto de *Cannabis* puede obtenerse mediante cualquiera de los métodos descritos anteriormente.

[0133] También se proporciona el uso de THC en la fabricación de un medicamento para tratar la dependencia y/o adicción a los opioides, en donde el medicamento comprende THC, CBD y una fracción de terpenos. También se proporciona el uso de CBD en la fabricación de un medicamento para tratar la dependencia y/o adicción a los opioides, en donde el medicamento comprende THC, CBD y una fracción de terpenos.

[0134] También se proporciona una composición farmacéutica que comprende THC, CBD y una fracción de terpenos obtenida por extracción de una planta de *Cannabis* para tratar la dependencia y/o adicción a los opioides, para ahorrar opioides o para tratar el dolor crónico no relacionado con el cáncer.

[0135] También se proporciona un agente ahorrador de opioides que comprende THC,

CBD y una fracción de terpenos obtenida por extracción de una planta de *Cannabis*. El agente ahorrador de opioides puede comprender cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción en una cantidad efectiva para reducir la cantidad de opioide necesaria para controlar el dolor en un sujeto que lo necesite. En algunas modalidades, el agente ahorrador de opioides comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de THC, CBD y una fracción de terpenos obtenida por extracción de una planta de *Cannabis*.

[0136] La presente invención proporciona además un kit que comprende en partes separadas: (A) THC y (B) CBD, en donde al menos una de las partes (A) y/o (B) comprende además una fracción de terpenos obtenida de la extracción de una planta de *Cannabis*.

[0137] La presente invención proporciona además un kit que comprende en partes separadas: (a) una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de la invención y (b) un opioide. El opioide puede incluirse en una cantidad efectiva. En algunas modalidades, el opioide puede incluirse en una cantidad subclínica. Preferentemente, el kit puede comprender una o más partes (b) que comprenden una serie de medicamentos que comprenden dosis decrecientes del opioide de acuerdo con la etapa (2) del régimen de dosificación descrito en la presente descripción.

Ejemplo(s)

[0138] La invención se describirá adicionalmente por medio de ejemplo(s) no limitante(s). Los expertos en la técnica entenderán que pueden hacerse diferentes modificaciones de la invención sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplo 1 - Preparación de la formulación oral

[0139] Las cápsulas orales se preparan a partir de extractos de *Cannabis* obtenidos por extracción de una planta de *Cannabis* con etanol, seguido de la eliminación del solvente extractor por calentamiento *al vacío*. Esto da como resultado un gránulo sólido, que se divide en cápsulas que tienen la constitución descrita en la Tabla 1.

Tabla 1. Cápsulas biodisponibles por vía oral

Ingrediente	Cantidad por cápsula
THC ¹	50 mg
CBD ¹	50 mg
Excipiente(s)	cs 150 mg

Notas: (1) El THC y el CBD se obtienen de la extracción de una planta de *Cannabis*

mediante el uso de etanol como solvente extractor, que se elimina mediante calentamiento a presión reducida y cada cannabinoide comprende hasta aproximadamente 6 % en peso de una fracción de terpenos del proceso de extracción.

Ejemplo 2 - La efectividad del cannabis medicinal en un régimen de reducción rápida de la dosis de opioides para pacientes con dolor crónico no relacionado con el cáncer

[0140] Veinte (20) pacientes con dolor crónico no relacionado con el cáncer en un régimen estable de medicación opioide de dosis diaria equivalente de morfina de > 60 mg durante más de 12 meses, se inscriben en un estudio de fase II, a doble ciegas, aleatorizado y controlado con placebo.

[0141] A estos pacientes se les administra la cápsula del Ejemplo 1 una vez al día, además de su terapia con opioides. La dosis de opioides se reduce durante un período de 10 semanas en un 10 % en peso por semana. Este período de tratamiento va seguido de un período de seguimiento de 6 semanas donde a los pacientes no se les administra ni cannabinoides ni la terapia con opioides.

[0142] Además de explorar los efectos ahorradores de opioides de los cannabinoides medicinales y las tasas de retención, este estudio también investiga la eficacia de la terapia para mejorar los resultados de salud mental, el bienestar y la cognición del paciente.

[0143] Entre otros criterios de valoración, este estudio proporciona datos que apoyan el uso de la terapia con cannabinoides como parte de un régimen de reducción rápido de la dosis de opioides (ahorro de opioides) en pacientes que sufren de dolor crónico no relacionado con el cáncer. Esto se evalúa durante las revisiones de los pacientes anteriores al comienzo del ensayo y en las semanas 5, 10 y 16 del estudio. La revisión del paciente en la semana 5, semana 10 y semana 16 incluye:

- Seguimiento de la línea de tiempo - consumo de alcohol y tabaco en los 30 días anteriores,
- Funcionamiento psicosocial autoinformado mediante el uso de:
 - Cuestionario de autoeficacia del dolor (PSEQ),
 - Escala de catastrofización del dolor (PCS),
 - K10 (escala de angustia psicológica de Kessler),

- DASS21 (Escala de calificación de depresión, ansiedad y estrés, 21 preguntas) y/o
- ATOP Versión 7.

[0144] La recogida de datos durante estas revisiones programadas evalúan los siguientes criterios de valoración:

- a. Cambio en la analgesia opioide (OMEDD) desde el inicio a las 5 semanas, 10 semanas y 16 semanas (%).
- b. Número de semanas hasta que se detenga la reducción gradual de la dosis.
- c. Retención en el régimen de reducción gradual de la dosis a las 5 semanas y 10 semanas.
- d. Puntuaciones de dolor autoinformadas (Inventario breve de dolor) - diariamente.
- e. Características de los pacientes al inicio del estudio, a las 5, 10 y 16 semanas:
- f. Cuestionario de autoeficacia del dolor (PSEQ)
- g. Escala de catastrofización del dolor (PCS)
- h. K10 (escala de angustia psicológica de Kessler),
- i. DASS21 (Escala de calificación de depresión, ansiedad y estrés, 21 preguntas),
- j. ATOP (Perfil de resultados del tratamiento australiano, versión 7),
- k. Perfiles de orina de metabolitos cannabinoides (THC y su metabolito primario (THC-COOH) y CBD y su metabolito primario (ácido CBD-7-oico)) (tomado semanalmente).
- l. Eventos adversos durante el período de tratamiento. Esto se evaluará mediante una lista de verificación de eventos adversos autoinformada, administrada por un médico durante la evaluación.

[0145] Cada uno de los criterios de valoración a-j anteriores evalúa la eficacia de la composición farmacéutica de la invención en un protocolo de ahorro de opioides.

Ejemplo 3 - Preparación de la formulación oromucosal

[0146] El líquido de la composición que comprende 10 mg/ml de THC 10 mg/ml de CBD se preparó a partir de extractos de *Cannabis* obtenidos por extracción de una planta de *Cannabis* con etanol, seguido de la eliminación del solvente extractor por calentamiento *al vacío*. El extracto se solubilizó en aceite de oliva. Si se requiere, pueden añadirse a la composición THC y/o CBD o uno o más terpenos/terpenoides para proporcionar la dosis deseada.

[0147] La composición se empaquetó en jeringas precargadas que contienen las dosis deseadas.

Ejemplo 4 - Efectividad de la administración oromucosal de la composición de cannabinoides

[0148] Al estudio se inscriben nueve (9) pacientes con dolor crónico no relacionado con el cáncer en un régimen estable de medicación opioide de dosis diaria equivalente de morfina de > 60 mg durante más de 12 meses.

[0149] A estos pacientes se les administra la formulación líquida del Ejemplo 1, además de su terapia con opioides de acuerdo con el régimen de dosificación más abajo. Todas las dosis se dividen y se administran por la mañana y por la noche. Los pacientes deben monitorear su uso de opioides durante el período de estudio.

[0150] Régimen de dosificación

Etapas 1: Los participantes reciben una dosis única de composición que contiene 2.5 mg de THC y 2.5 mg de CBD seguida de un período de lavado de 7 días.

Etapas 2: Los participantes reciben una dosis única de composición que contiene 2.5 mg de THC y 2.5 mg de CBD seguida de una comida alta en grasas. Los participantes reciben una dosis diaria total de una composición que comprende 5 mg de THC y 5 mg de CBD para su administración durante la semana siguiente.

Etapas 3: Los participantes reciben una dosis diaria total de una composición que comprende 10 mg de THC y 10 mg de CBD para su administración durante la semana siguiente.

Etapas 4: Los participantes reciben una dosis diaria total de una composición que comprende 15 mg de THC y 15 mg de CBD para su administración durante los 7 días siguientes.

Etapas 5: Los participantes reciben una dosis única de composición que contiene 25 mg de THC y 25 mg de CBD seguida de un período de lavado de 7 días.

[0151] La duración del estudio es de 36 días.

[0152] Además de explorar los efectos de los cannabinoides medicinales y las tasas de retención, este estudio también investiga la eficacia de la terapia para mejorar los resultados de salud mental, el bienestar y la cognición del paciente y los efectos de la dieta alta en grasas.

[0153] Además de los parámetros farmacocinéticos y de seguridad monitoreados, los parámetros de efecto monitoreados incluyen:

- Inventario breve del dolor (BPI)
- Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés - 21 preguntas (DASS-21)
- Índice de Gravedad del Insomnio (ISI) modificado
- Actigrafía - Latencia del inicio del sueño (SOL), despertar después del inicio del sueño (WASO), tiempo total de sueño (TST) y eficiencia del sueño (SE)
- Diario de sueño - tiempo total de sueño (sTST), tiempo para conciliar el sueño (sSOL), número de despertares (sWASO), calidad del sueño (escala sQual de 5 puntos), sensación de frescura al despertar (escala sFRESH de 5 puntos, calificación del día energía/estado de ánimo/funcionamiento)
- Uso de medicación opioide autoinformado

[0154] Cada uno de los puntos de valoración anteriores evalúa la eficacia de la composición farmacéutica de la invención y el último punto evaluará la reducción en el uso de opioides durante el período de estudio.

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica que comprende Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y una fracción de terpenos.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un extracto de *Cannabis*.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la relación de THC:CBD es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la relación de THC:CBD es de aproximadamente 0.8:1 a aproximadamente 1:2.1.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la relación de THC:CBD es de aproximadamente 1:1.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el THC está presente en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 85 % en peso de la composición.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el THC está presente en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 40 % en peso de la composición.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el CBD está presente en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 60 % en peso de la composición.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el THC está presente en una cantidad de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente 40 % en peso de la composición.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la cantidad total de THC y CBD está en el intervalo de aproximadamente 30

% en peso a aproximadamente 99 % en peso.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende un extracto de *Cannabis* que está enriquecido en uno y/u otro de THC y CBD.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además uno o ambos de cannabicromeno (CBC) y cannabigerol (CBG).
13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la fracción de terpenos está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de la composición.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la fracción de terpenos comprende uno o más de: β -mirceno, α -terpineno, linalool, α -felandreno, canfeno, terpinoleno, p-cimeno, 1,8-cineol, β -carofileno, d-limoneno, γ -terpineno, α -pineno, guaiol, gurjeneno, β -ocimeno, β -pineno, γ -cadineno, óxido de cariofileno, nerolidol y β -farneseno.
15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 en donde la fracción de terpenos comprende uno o más de: β -mirceno, α -terpineno, linalool, α -felandreno, canfeno, terpinoleno, p-cimeno, 1,8-cineol y β -cariofileno.
16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 en donde la fracción de terpenos comprende uno o más de β -mirceno, α -terpineno, linalool y α -felandreno.
17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende además un opioide.
18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el opioide se selecciona de oxicodona, hidrocodona, oximorfona, morfina, codeína, fentanilo, buprenorfina, tramadol, petidina.
19. Un método de ahorro de opioides en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 de acuerdo con el siguiente régimen de dosificación:

- (1) administrar una cantidad efectiva de un opioide junto con una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y
- (2) administrar una cantidad subclínica del opioide junto con una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

20. Un método para tratar la dependencia y/o adicción a los opioides en un paciente que lo necesita,

el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 de acuerdo con el siguiente régimen de dosificación:

- (1) administrar una cantidad efectiva de un opioide junto con una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y
- (2) administrar una cantidad subclínica del opioide junto con una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en donde el opioide está presente en la composición farmacéutica.

22. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21 en donde la etapa (2) del régimen de dosificación comprende reducir la dosis de opioide en una cantidad decreciente por semana de tratamiento.

23. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en donde el opioide se selecciona de oxicodona, hidrocodona, oximorfona, morfina, codeína, fentanilo, buprenorfina, tramadol, petidina.

24. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en donde la etapa (1) del régimen de dosificación se mantiene durante un período de 1 a 10 semanas.

25. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, en donde la etapa (2) del régimen de dosificación se mantiene durante un período de 1 a 20 semanas.

26. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 25, que comprende además la etapa (3): administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la invención sin un opioide.
27. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la etapa (3) se mantiene durante un período de 1 a 52 semanas.
28. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 27, en donde la dosificación de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 se mantiene constante durante todo el régimen de dosificación.
29. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 27, en donde la dosificación de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 varía durante todo el régimen de dosificación.
30. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 29, en donde la composición farmacéutica se administra de 1 a 4 veces al día.
31. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 30, en donde el sujeto o paciente tiene dolor crónico no relacionado con el cáncer.
32. Un kit que comprende en partes separadas: (a) una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y (b) un opioide.
33. Uso de uno o más de (a) un extracto de *Cannabis*; (b) THC y (c) CBD en la fabricación de un medicamento para el ahorro de opioides en un sujeto que lo necesite, en donde el medicamento comprende THC, CBD y una fracción de terpenos.
34. Uso de uno o más de (a) un extracto de *Cannabis*; (b) THC y (c) CBD en la fabricación de un medicamento para tratar la dependencia y/o adicción a los opioides en un paciente que lo necesite, en donde el medicamento comprende THC, CBD y una fracción de terpenos.

Resumen

La invención se relación con una composición farmacéutica que comprende Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y una fracción de terpenos obtenida por extracción de una planta de *Cannabis* y su uso en el tratamiento de la dependencia y/o adicción a los opioides. La invención también se refiere a métodos para el ahorro de opioides.