

COMPOSICIÓN QUE CONTIENE TETRAHIDROCANABINOL Y ACETAZOLAMIDA EN UNA CÁPSULA DE COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA

Solicitud relacionada

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional australiana n.º 2023903778 presentada el 23 de noviembre de 2023, cuyo contenido íntegro se incorpora por referencia.

Campo

[0002] La presente divulgación se refiere, en general, a composiciones que comprenden una combinación sinérgica de Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, lo que permite de manera beneficiosa la administración simultánea de los dos principios activos farmacéuticos (API) en una única forma de dosificación. En una realización, la presente divulgación se refiere también a métodos y usos de la composición para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño (AOS).

Antecedentes

[0003] Los productos farmacéuticos de combinación de dosis fija (FDC) que comprenden múltiples ingredientes farmacéuticos activos (API) suelen ser difíciles de formular cuando los ingredientes activos son incompatibles, es decir, cuando los API reaccionan de forma perjudicial entre sí al combinarse en los niveles de concentración deseados. Las FDC también requieren una optimización significativa de la formulación y la fabricación del producto para abordar la estabilidad, la diferencia de dosis y la compatibilidad física y química.

[0004] En el contexto de las FDC que comprenden Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC), estas limitaciones pueden resultar más onerosas debido a problemas de biodisponibilidad, perfiles farmacocinéticos variables, posibles polimorfismos y un mayor riesgo de interacciones farmacológicas (DDIs) asociadas al THC. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el THC puede actuar sinérgicamente con otros API para el tratamiento de una serie de afecciones diferentes, entre ellas la apnea obstructiva del sueño (*p. ej.*, WO 2022/006636) y el

dolor (*p. ej.*, Cichewicz *et al.*, 2003, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 304(3): 1010-1015).

[0005] En la mayoría de los casos, la sinergia entre el THC y uno o más principios activos adicionales se produce cuando los dos o más principios activos se administran a un sujeto simultáneamente. Utilizando métodos estándar en la técnica, cabría esperar que la formulación y el desarrollo de cualquiera de dichas formas de dosificación única o FDC requirieran una consideración exhaustiva de las características físicas de los API, el modo de administración, las propiedades de fluidez de la composición, la compatibilidad de los excipientes, la uniformidad en la producción y el perfil de liberación para garantizar que se mantengan (o mejoren) las propiedades farmacocinéticas de los API y/o se confiera estabilidad a la composición de tal manera que pueda tener una vida útil aceptable.

[0006] Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad urgente de desarrollar composiciones farmacéuticas que permitan la administración simultánea de THC y uno o más API adicionales en una única forma de dosificación (*p. ej.*, FDC), independientemente de la compatibilidad físico-química y/o los riesgos de estabilidad.

Resumen

[0007] En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona una composición que comprende:

- a. Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b. una forma de dosificación sólida de acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

en la que el THC o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo está encapsulado por una primera cápsula y la forma de dosificación sólida de acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está encapsulada por una segunda cápsula, en la que la segunda cápsula está encapsulada, al menos parcialmente, por la primera cápsula.

Breve descripción de los dibujos

[0008] En el presente documento se describen diversos ejemplos y realizaciones de la invención, a título meramente ilustrativo y no limitativo, con referencia a las siguientes figuras.

[0009] **La figura 1** es una representación esquemática de la composición que comprende una primera cápsula y una segunda cápsula, en la que la segunda cápsula comprende una tableta de dosificación sólida de acetazolamida y está encapsulada por la primera cápsula.

[0010] **La figura 2** es una representación esquemática de la composición que comprende una primera cápsula y una segunda cápsula, en la que la segunda cápsula comprende una forma farmacéutica sólida particulada de acetazolamida (*p. ej.*, un polvo, un microgránulo, una nanopartícula).

[0011] **La figura 3** muestra que el THC y la acetazolamida son biodisponibles tras la administración oral de un producto combinado de dosis fija en cápsula de gel blando que comprende 250 mg de acetazolamida y 5 mg de THC. **(A)** Una representación gráfica de la concentración de acetazolamida (ng/mL; eje y) y el tiempo (horas; eje x) . **(B)** Representación gráfica de la concentración de THC (ng/mL; eje y) y el tiempo (horas; eje x).

Descripción detallada

[0012] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por los expertos en la materia a la que pertenece la divulgación. Cualquier material y método similar o equivalente a los descritos en el presente documento puede utilizarse para poner en práctica la presente invención.

[0013] A lo largo de esta especificación, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra «comprender», o variaciones tales como «comprende» o « que comprende», se entenderá que implica la inclusión del elemento o número entero o grupo de elementos o números enteros indicado, pero no la exclusión de ningún otro elemento o número entero o grupo de elementos o números enteros.

[0014] La frase «que consiste en» significa incluir, y limitarse a, lo que sigue a la frase «que consiste en». Por lo tanto, la frase «que consiste en» indica que los elementos enumerados son necesarios u obligatorios, y que no pueden estar presentes otros elementos. La frase «que consiste esencialmente en» significa incluir cualquier elemento enumerado después de la frase, y limitarse a otros elementos que no interfieran con la actividad o acción especificada en la

divulgación para los elementos enumerados ni contribuyan a ella. Por lo tanto, la frase «que consiste esencialmente en» indica que los elementos enumerados son necesarios u obligatorios, pero que otros elementos son opcionales y pueden estar presentes o no, dependiendo de si afectan o no a la actividad o acción de los elementos enumerados.

[0015] Tal y como se utilizan en el presente documento, las formas singulares «un», «una» y «el» incluyen aspectos plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a «una composición» incluye una sola composición, así como dos o más composiciones; la referencia a «un agente» incluye un agente, así como dos o más agentes; y así sucesivamente.

[0016] El término «aproximadamente» será comprendido por los expertos en la materia y variará en cierta medida dependiendo del contexto en el que se utilice. Si hay usos del término que no resulten claros para los expertos en la materia, dado el contexto en el que se utiliza, «aproximadamente » significará hasta más o menos un 10 % del término concreto.

[0017] La presente divulgación se basa, al menos en parte, en el sorprendente hallazgo del inventor de que una forma de dosis única de Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede formularse encapsulando el THC o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en una primera cápsula y encapsulando la acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una segunda cápsula, en la que la segunda cápsula está al menos parcialmente encapsulada por la primera cápsula, lo que permite la administración simultánea de la combinación sinérgica de THC y acetazolamida .

[0018] Así, en un aspecto aquí descrito, se proporciona una composición que comprende:

- a. THC o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b. una forma de dosificación sólida de acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

en la que el THC o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo está encapsulado por una primera cápsula y la forma de dosificación sólida de acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está encapsulada por una segunda cápsula, en la que la segunda cápsula está encapsulada, al menos parcialmente, por la primera cápsula.

Composiciones

[0019] De acuerdo con la presente divulgación, la composición permite la administración de dos principios activos farmacéuticos (API) sinérgicos que no se han combinado anteriormente en una única forma de dosificación. La composición aquí descrita evita ventajosamente cualquier problema asociado a la incompatibilidad de los API, lo que puede limitar la capacidad de formular la combinación en una única forma de dosificación o en una combinación de dosis fijas (FDC).

[0020] La expresión «combinación de dosis fija» o «FDC», tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a una combinación de dos o más API contenidas en una única forma de dosificación, como una cápsula o una tableta. En consecuencia, la composición aquí descrita también puede denominarse FDC.

[0021] La configuración de la composición aquí descrita, es decir, THC o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo encapsulado en una primera cápsula, y una forma de dosificación sólida de acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma encapsulada en una segunda cápsula, en la que la segunda cápsula está encapsulada al menos parcialmente por la primera cápsula, proporciona una barrera física entre los dos API. Como se ha descrito en otra parte del presente documento, la separación física de los dos principios activos evita cualquier problema de incompatibilidad entre el THC y la acetazolamida, lo que podría limitar la capacidad de proporcionar un FDC sinérgico.

[0022] La encapsulación puede lograrse utilizando cualquier material formador de película conocido en la técnica, cuyos ejemplos ilustrativos incluyen gelatina, almidón, carragenanos, gomas o materiales sintéticos como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), otras celulosas hidroxialquiladas y similares. El material formador de película suele tener una base acuosa y es ingerible. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término «ingerible» se refiere a un material formador de película que se disuelve en condiciones que simulan el tracto digestivo humano o en agua.

[0023] En una realización, la primera cápsula puede comprender, consistir o consistir sustancialmente en material de origen animal o no animal. Los materiales no animales adecuados para las cápsulas son conocidos por los expertos en la materia, y entre los ejemplos ilustrativos se incluyen el almidón, los carragenanos, las gomas o los materiales sintéticos, como

las celulosas hidroxialquiladas (*p. ej.*, hidroxipropilmetilcelulosa) y polímeros (*p. ej.*, polímeros sintéticos). Los materiales de origen animal adecuados para las cápsulas son conocidos por los expertos en la materia, y entre los ejemplos ilustrativos se incluyen las cápsulas de gelatina dura y las cápsulas de gelatina blanda.

[0024] En una realización, la primera cápsula es una cápsula de gelatina blanda.

[0025] Las cápsulas de gelatina blanda o «softgels» comprenden generalmente una cubierta exterior compuesta principalmente por gelatina, un plastificante y agua. Las cápsulas de gelatina blanda se utilizan ampliamente en la industria farmacéutica para la administración oral o como supositorios para uso rectal o vaginal. Otros usos son los preparados tópicos y oftálmicos y similares; *p. ej.*, la industria cosmética utiliza cápsulas de gelatina blanda como envase especializado para diversos tipos de perfumes, aceites, champús, cremas para la piel y similares. Las cápsulas de gelatina blanda están disponibles en una variedad de tamaños y formas, *p. ej.*, tubos, óvalos, oblongos, tubos y otros tipos de formas especiales, como estrellas. Las cápsulas de gelatina blanda acabadas pueden fabricarse en una variedad de colores y pueden añadirse opacificantes a las cápsulas de gelatina blanda.

[0026] Los procesos para la fabricación de cápsulas de gelatina blanda y la encapsulación de principios activos farmacéuticos (API) en cápsulas de gelatina blanda son conocidos por los expertos en la materia, y entre los ejemplos ilustrativos se incluyen los métodos descritos en las patentes estadounidenses n.º 9.433.584, 10.383.826 y WO 2012/017325.

[0027] En una realización, la cápsula de gelatina blanda comprende una gelatina seleccionada del grupo que consiste en gelatina bovina, gelatina porcina, gelatina de pescado y mezclas de las mismas.

[0028] También se contempla en la presente que la cápsula de gelatina blanda pueda comprender uno o más de los siguientes: almidón, carragenanos, gomas o materiales sintéticos tales como celulosas hidroxialquiladas.

[0029] En una realización, el THC o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se solubiliza en un disolvente líquido. Los disolventes líquidos adecuados serían conocidos por los expertos en la materia, y entre los ejemplos ilustrativos se incluyen aceites, alcohol (*p. ej.*, etanol), propilenglicol y glicerol.

[0030] En una realización, el disolvente líquido es un aceite seleccionado del grupo que consiste en aceite de semillas de cáñamo, aceite de oliva, aceite de triglicéridos caprílico/cáprico (MCT), aceite de girasol y aceite de semillas de sésamo.

[0031] En una realización preferida, el aceite es aceite de semillas de sésamo.

[0032] En una realización, el disolvente líquido comprende además uno o más agentes seleccionados del grupo de edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes. Entre los edulcorantes adecuados se incluyen la sacarosa, la lactosa, glucosa, aspartamo o sacarina. Entre los agentes aromatizantes adecuados se incluyen el aceite de menta, el aceite de gaulteria, el aroma de cereza, naranja o frambuesa. Entre los conservantes adecuados se incluyen el benzoato de sodio, la vitamina E, el alfa-tocoferol, el ácido ascórbico, el metilparabeno, el propilparabeno, el bisulfito de sodio o el butilhidroxitolueno (BHT).

[0033] Tal y como se describe en otra parte del presente documento, la composición separa de forma ventajosa un principio activo (*es decir*, THC) del segundo principio activo (*es decir*, acetazolamida) gracias a la segunda cápsula que encapsula el segundo API. En una realización, y sin estar limitado por una teoría concreta, la separación del primer API y del segundo API se logra basándose en la encapsulación del segundo API utilizando un material que no se solubiliza en el disolvente líquido en el que se ha solubilizado el THC o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, el THC o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo puede formularse en un rango de pH que impida que la segunda cápsula se solubilice.

[0034] Por consiguiente, en una realización, la segunda cápsula es una cápsula que no se solubiliza en el disolvente líquido.

[0035] La segunda cápsula puede comprender, consistir o consistir sustancialmente en material de origen animal o no animal, tal y como se describe en otras partes del presente documento.

[0036] En una realización, la segunda cápsula se selecciona del grupo que consiste en una cápsula de polímero, una cápsula de gelatina blanda y una cápsula de celulosa.

[0037] En una realización, la segunda cápsula es una cápsula de gelatina blanda.

[0038] En otra realización, la segunda cápsula es una cápsula de polímero.

[0039] Las cápsulas de polímero adecuadas serían conocidas por los expertos en la materia, y entre los ejemplos ilustrativos se incluyen cápsulas que comprenden alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, polímero de celulosa, acetato de polivinilo, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa y ftalato de acetato de polivinilo. En una realización, la cápsula de polímero comprende alcohol polivinílico (*p. ej.*, Opadry® 200).

[0040] En algunas realizaciones, la primera cápsula y la segunda cápsula son del mismo material, *p. ej.*, cápsulas de gelatina blanda. En otra realización, la primera cápsula y la segunda cápsula son de materiales diferentes, *p. ej.*, una primera cápsula de gelatina blanda y una segunda cápsula de polímero.

[0041] En otra realización, la segunda cápsula es una cápsula entérica.

[0042] El término «entérico», tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a un material de recubrimiento destinado a proporcionar una liberación lenta, modificada o controlada de la forma farmacéutica sólida de hidroxiclороquina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La cápsula entérica también puede utilizarse para impedir la disolución de la forma farmacéutica sólida de hidroxiclороquina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en el entorno gástrico.

[0043] En una realización, la segunda cápsula comprende además un recubrimiento. Los recubrimientos adecuados serían conocidos por los expertos en la materia; algunos ejemplos ilustrativos incluyen selladores, esmaltes, abrillantadores y goma laca. Los recubrimientos contemplados en la presente invención proporcionan una barrera funcional adicional contra la humedad y la grasa. En una realización, el recubrimiento es un recubrimiento transparente que comprende carboximetilcelulosa sódica, maltodextrina, dextrosa monohidratada y ácido esteárico purificado (*es decir*, Opaglos® 2) .

[0044] La expresión «forma de dosificación sólida», tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier forma sólida de acetazolamida o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como tabletas, cápsulas, gránulos, nanopartículas, pellets y similares. Por

consiguiente, en una realización, la forma de dosificación sólida se selecciona del grupo que consiste en una tableta, un polvo, un microgránulo, una nanopartícula y un pellet.

[0045] En una realización preferida, la forma de dosificación sólida es una tableta.

[0046] La expresión «al menos parcialmente encapsulada» se refiere a la encapsulación completa o parcial de la forma de dosificación sólida de la acetazolamida o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por la primera cápsula. Las configuraciones adecuadas de la primera cápsula y la segunda cápsula serían determinadas por personas expertas en la materia tomando como referencia, *por ejemplo*, el proceso de fabricación, los materiales de encapsulación y la formulación del THC y la forma de dosificación sólida de la acetazolamida.

[0047] En una realización, la segunda cápsula está completamente incorporada dentro de la primera cápsula. Por ejemplo, la segunda cápsula puede estar completamente incorporada de acuerdo con la representación esquemática de la composición mostrada en las Figuras 1 y 2.

[0048] En una realización preferida, la composición está formulada para administración oral.

[0049] Las composiciones para administración oral pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo de edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes con el fin de producir preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Entre los edulcorantes adecuados se incluyen la sacarosa, la lactosa, la glucosa, el aspartamo o la sacarina. Entre los agentes desintegrantes adecuados se incluyen el almidón de maíz, la metilcelulosa, la polivinilpirrolidona, la goma xantana, la bentonita, el ácido algínico o el agar. Entre los agentes aromatizantes adecuados se incluyen el aceite de menta, el aceite de gaulteria, el aroma de cereza, naranja o frambuesa. Entre los conservantes adecuados se incluyen el benzoato de sodio, la vitamina E, el alfa-tocoferol, el ácido ascórbico, metilparabeno, propilparabeno o bisulfito de sodio. Entre los lubricantes adecuados se incluyen el estearato de magnesio, el ácido esteárico, el oleato de sodio, el cloruro de sodio o el talco. Entre los agentes retardadores adecuados se incluyen el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo.

[0050] En una realización, la composición comprende además uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0051] Los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados serían conocidos por los expertos en la materia, y entre los ejemplos ilustrativos se incluyen diluyentes inertes (*p. ej.*, carbonato cálcico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico), agentes granulantes y desintegrantes (*p. ej.*, almidón de maíz o ácido algínico), agentes aglutinantes (*p. ej.*, almidón, gelatina o acacia), agentes lubricantes (*p. ej.*, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco) y materiales para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, de ese modo, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo (*p. ej.*, monostearato de glicerilo o distearato de glicerilo) .

[0052] Las composiciones aquí descritas pueden prepararse según métodos convencionales bien conocidos en las industrias farmacéutica y nutracéutica, tales como los descritos en el Remington's Pharmaceutical Handbook (Mack Publishing Co., Nueva York, EE. UU.).

[0053] Se ha demostrado que la administración oral de THC es una vía de administración eficaz (Goodwin *et al.*, 2006, *Therapeutic Drug Monitoring*, 28(4): 545-551). Del mismo modo, también se ha demostrado que la administración oral de inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida, es eficaz para la absorción y la biodisponibilidad (Wallace *et al.*, 1977, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66(4): 527-530).

Tetrahydrocannabinol (THC)

[0054] El «ácido Δ -9-tetrahydrocannabinólico» o «THCA» se sintetiza en las plantas de cannabis a partir del precursor ácido cannabigerólico (CBGA) mediante la THCA sintasa (Tabla 2). El THCA se descarboxila a la forma neutra « Δ -9-tetrahydrocannabinol» o «THC», que se asocia a los efectos psicoactivos del cannabis, mediados principalmente por su activación de los receptores acoplados a proteínas CB1G, lo que da lugar a una disminución de la concentración de AMP cíclico (cAMP) a través de la inhibición de la adenilato ciclasa. El THC también muestra actividad agonista parcial en los receptores cannabinoides CB1 y CB2. El CB1 se asocia principalmente al sistema nervioso central, mientras que el CB2 se expresa predominantemente en las células del sistema inmunitario. Como resultado, el THC también se asocia con el alivio del dolor, la relajación, la fatiga, la estimulación del apetito y la alteración de los sentidos visual, auditivo y olfativo. Además, estudios más recientes han indicado que el THC media una acción anticolinesterásica, lo que podría sugerir su uso para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y la miastenia (Eubanks *et al.*, 2006, *Molecular Pharmaceuticals*, 3(6): 773-7) .

[0055] El THC puede extraerse de cualquier parte adecuada de la planta, incluidas las hojas, las flores o los tallos, y puede producirse por cualquier medio adecuado conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, los extractos de THC pueden producirse mediante extracción con CO₂ supercrítico o subcrítico, o mediante la volatilización del material vegetal con un gas calentado. Entre los ejemplos ilustrativos de métodos utilizados para extraer el THC y otros cannabinoides del material vegetal se incluyen los métodos descritos en la patente estadounidense n.º 10189762 y WO 2004/016277.

[0056] En una realización, el THC aquí descrito es THC sintético (*es decir*, THC artificial) . En una realización preferida, el THC es dronabinol.

[0057] El dronabinol está disponible comercialmente en forma de cápsulas bajo el nombre comercial Marinol de Alkem y de uno o más fabricantes, distribuidores y/o reenvasado bajo un nombre genérico (*es decir*, no patentado). El dronabinol también está disponible comercialmente en forma líquida bajo el nombre comercial Syndros de Benuvia.

[0058] El THC sintético es particularmente útil para el desarrollo farmacéutico, ya que puede prepararse prácticamente libre de contaminantes. En la técnica se conocen varios métodos para la síntesis de THC, entre cuyos ejemplos ilustrativos se incluyen métodos para la síntesis de dronabinol tal y como se describen en las patentes estadounidenses n.º 7323576 y 5227537, y en la solicitud de patente estadounidense n.º 11/840,585.

[0059] La presente divulgación contempla además el uso de una sal farmacéuticamente aceptable de THC. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de THC serían conocidas por los expertos en la materia; entre los ejemplos ilustrativos se incluyen sales o ésteres preparados a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos, que serían conocidas por los expertos en la materia.

[0060] En una realización, la composición comprende al menos aproximadamente 0,25 mg de THC o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (*p. ej.*, 0,25 mg, 0,50 mg, 0,75 mg, 1 mg, 1,25 mg, 1,50 mg, 1,75 mg, 2 mg, 2,25 mg, 2,50 mg, 2,75 mg, 3 mg, 3,25 mg, 3,50 mg, 3,75 mg, 4 mg, 4,25 mg, 4,50 mg, 4,75 mg, 5 mg, 5,25 mg, 5,50 mg, 5,75 mg, 6 mg, 6,25 mg, 6,50 mg, 6,75 mg, 7 mg, 7,25 mg, 7,50 mg, 7,75 mg, 8 mg, 8,25 mg, 8,50 mg, 8,75 mg, 9 mg, 9,25 mg, 9,50 mg, 9,75 mg, 10 mg, 10,25 mg, 10,50 mg, 10, 75 mg, 11 mg, 11,25 mg,

11,50 mg, 11,75 mg, 12 mg, 12,25 mg, 12,50 mg, 12,75 mg, 13 mg, 13,25 mg, 13,50 mg, 13,75 mg, 14 mg, 14,25 mg, 14,50 mg, 14,75 mg, 15 mg, 15,25 mg, 15,50 mg, 15,75 mg, 16 mg, 16,25 mg, 16,50 mg, 16,75 mg, 17 mg, 17,25 mg, 17,50 mg, 17,75 mg, 18 mg, 18,25 mg, 18,50 mg, 18,75 mg, 19 mg, 19,25 mg, 19,50 mg, 19,75 mg o 20 mg).

[0061] En una realización, la composición comprende entre aproximadamente 0,25 mg y aproximadamente 20 mg de THC o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente aproximadamente 0,25 mg, preferiblemente aproximadamente 0,50 mg, preferiblemente aproximadamente 0,75 mg, preferiblemente aproximadamente 1 mg, preferiblemente aproximadamente 1,25 mg, preferiblemente aproximadamente 1,50 mg, preferiblemente alrededor de 1,75 mg, preferiblemente alrededor de 2 mg, preferiblemente alrededor de 2,25 mg, preferiblemente alrededor de 2,50 mg, preferiblemente alrededor de 2,75 mg, preferiblemente alrededor de 3 mg, preferiblemente alrededor de 3,25 mg, preferiblemente alrededor de 3,50 mg, preferiblemente alrededor de 3,75 mg, preferiblemente alrededor de 4 mg, preferiblemente alrededor de 4,25 mg, preferiblemente alrededor de 4,50 mg, preferiblemente alrededor de 4,75 mg, preferiblemente alrededor de 5 mg, preferiblemente alrededor de 5,25 mg, preferiblemente alrededor de 5,50 mg, preferiblemente alrededor de 5,75 mg, preferiblemente alrededor de 6 mg, preferiblemente alrededor de 6,25 mg, preferiblemente alrededor de 6,50 mg, preferiblemente alrededor de 6,75 mg, preferiblemente alrededor de 7 mg, preferiblemente alrededor de 7,25 mg, preferiblemente alrededor de 7,50 mg, preferiblemente alrededor de 7,75 mg, preferiblemente alrededor de 8 mg, preferiblemente alrededor de 8,25 mg, preferiblemente alrededor de 8,50 mg, preferiblemente alrededor de 8,75 mg, preferiblemente alrededor de 9 mg, preferiblemente alrededor de 9,25 mg, preferiblemente alrededor de 9,50 mg, preferiblemente alrededor de 9,75 mg, preferiblemente alrededor de 10 mg, preferiblemente alrededor de 10,25 mg, preferiblemente alrededor de 10,50 mg, preferiblemente alrededor de 10,75 mg, preferiblemente alrededor de 11 mg, preferiblemente alrededor de 11,25 mg, preferiblemente alrededor de 11,50 mg, preferiblemente alrededor de 11,75 mg, preferiblemente alrededor de 12 mg, preferiblemente alrededor de 12,25 mg, preferiblemente alrededor de 12,50 mg, preferiblemente alrededor de 12,75 mg, preferiblemente alrededor de 13 mg, preferiblemente alrededor de 13,25 mg, preferiblemente alrededor de 13,50 mg, preferiblemente alrededor de 13,75 mg, preferiblemente alrededor de 14 mg, preferiblemente alrededor de 14,25 mg, preferiblemente alrededor de 14,50 mg, preferiblemente alrededor de 14,75 mg, preferiblemente alrededor de 15 mg, preferiblemente alrededor de 15,25 mg, preferiblemente alrededor de 15,50 mg, preferiblemente alrededor de 15,75 mg, preferiblemente alrededor de 16 mg, preferiblemente alrededor de 16,25 mg, preferiblemente alrededor de 16,50 mg, preferiblemente

alrededor de 16,75 mg, preferiblemente alrededor de 17 mg, preferiblemente alrededor de 17,25 mg, preferiblemente alrededor de 17,50 mg, preferiblemente alrededor de 17,75 mg, preferiblemente alrededor de 18 mg, preferiblemente alrededor de 18,25 mg, preferiblemente alrededor de 18, 50 mg, preferiblemente alrededor de 18,75 mg, preferiblemente alrededor de 19 mg, preferiblemente alrededor de 19,25 mg, preferiblemente alrededor de 19,50 mg, preferiblemente alrededor de 19,75 mg, o más preferiblemente alrededor de 20 mg.

[0062] En una realización, la composición comprende alrededor de 10 mg de THC o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0063] En una realización, la composición comprende aproximadamente 5 mg de THC o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0064] En una realización, la composición comprende aproximadamente 2,5 mg de THC o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

[0065] En un aspecto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende:

- a. Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b. una forma de dosificación sólida de un inhibidor de la anhidrasa carbónica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que el THC o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo está encapsulado por una primera cápsula y la forma de dosificación sólida del inhibidor de la anhidrasa carbónica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está encapsulada por una segunda cápsula, en la que la segunda cápsula está al menos parcialmente encapsulada por la primera cápsula.

[0066] Tal y como se utiliza en el presente documento, el término «inhibidor de la anhidrasa carbónica» se refiere a una clase de agentes que inhiben la actividad de la anhidrasa carbónica, una enzima responsable de catalizar la reacción entre el dióxido de carbono y el agua para formar ácido carbónico y, posteriormente, bicarbonato. La supresión de la actividad de la anhidrasa carbónica conduce a una acidosis metabólica y, como resultado, aumenta la ventilación y la oxigenación. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica se utilizan en el

tratamiento o la prevención del mal agudo de montaña (*es decir*, el mal de altura), tal y como describe Swenson (2014, *Inhibidores de la anhidrasa carbónica y la enfermedad de gran altitud*, en: Frost y McKenna (eds.), *Anhidrasa carbónica: mecanismo, regulación, vínculos con enfermedades y aplicaciones industriales. Bioquímica subcelular*, vol. 75, Springer, Dordrecht). Los inhibidores de la anhidrasa carbónica adecuados serán conocidos por los expertos en la materia, entre los que se incluyen, a modo de ejemplo, la acetazolamida, la metazolamida, la dorolamida y la brinzolamida.

[0067] La presente divulgación contempla además el uso de una sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor de la anhidrasa carbónica. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del inhibidor de la anhidrasa carbónica serían conocidas por los expertos en la materia, y entre los ejemplos ilustrativos se incluyen sales o ésteres preparados a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos, que serían bien conocidos por los expertos en la materia.

[0068] En una realización, el inhibidor de la anhidrasa carbónica se selecciona del grupo que consiste en acetazolamida, metazolamida, dorolamida y brinzolamida. En otra realización, el inhibidor de la anhidrasa carbónica es una sulfonamida, un miembro de los tiadiazoles y una amida de ácido monocarboxílico, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0069] En una realización, el inhibidor de la anhidrasa carbónica es acetazolamida.

[0070] En una realización, la composición comprende al menos aproximadamente 1 mg de acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (*p. ej.*, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 51 mg, 52 mg, 53 mg, 54 mg, 55 mg, 56 mg, 57 mg, 58 mg, 59 mg, 60 mg, 61 mg, 62 mg, 63 mg, 64 mg, 65 mg, 66 mg, 67 mg, 68 mg, 69 mg, 70 mg, 71 mg, 72 mg, 73 mg, 74 mg, 75 mg, 76 mg, 77 mg, 78 mg, 79 mg, 80 mg, 81 mg, 82 mg, 83 mg, 84 mg, 85 mg, 86 mg, 87 mg, 88 mg, 89 mg, 90 mg, 91 mg, 92 mg, 93 mg, 94 mg, 95 mg, 96 mg, 97 mg, 98 mg, 99 mg, 100 mg, 101 mg, 102 mg, 103 mg, 104 mg, 105 mg, 106 mg, 107 mg, 108 mg, 109 mg, 110 mg, 111 mg, 112 mg, 113 mg, 114 mg, 115 mg, 116 mg, 117 mg, 118 mg, 119 mg, 120 mg, 121 mg, 122 mg, 123 mg, 124 mg, 125 mg, 126 mg, 127 mg, 128 mg, 129 mg, 130 mg, 131 mg, 132 mg, 133 mg, 134 mg, 135 mg, 136 mg, 137 mg,

[illegible]

523 mg, 524 mg, 525 mg, 526 mg, 527 mg, 528 mg, 529 mg, 530 mg, 531 mg, 532 mg, 533 mg, 534 mg, 535 mg, 536 mg, 537 mg, 538 mg, 539 mg, 540 mg, 541 mg, 542 mg, 543 mg, 544 mg, 545 mg, 546 mg, 547 mg, 548 mg, 549 mg, 550 mg, 551 mg, 552 mg, 553 mg, 554 mg, 555 mg, 556 mg, 557 mg, 558 mg, 559 mg, 560 mg, 561 mg, 562 mg, 563 mg, 564 mg, 565 mg, 566 mg, 567 mg, 568 mg, 569 mg, 570 mg, 571 mg, 572 mg, 573 mg, 574 mg, 575 mg, 576 mg, 577 mg, 578 mg, 579 mg, 580 mg, 581 mg, 582 mg, 583 mg, 584 mg, 585 mg, 586 mg, 587 mg, 588 mg, 589 mg, 590 mg, 591 mg, 592 mg, 593 mg, 594 mg, 595 mg, 596 mg, 597 mg, 598 mg, 599 mg, 600 mg, 601 mg, 602 mg, 603 mg, 604 mg, 605 mg, 606 mg, 607 mg, 608 mg, 609 mg, 610 mg, 611 mg, 612 mg, 613 mg, 614 mg, 615 mg, 616 mg, 617 mg, 618 mg, 619 mg, 620 mg, 621 mg, 622 mg, 623 mg, 624 mg, 625 mg, 626 mg, 627 mg, 628 mg, 629 mg, 630 mg, 631 mg, 632 mg, 633 mg, 634 mg, 635 mg, 636 mg, 637 mg, 638 mg, 639 mg, 640 mg, 641 mg, 642 mg, 643 mg, 644 mg, 645 mg, 646 mg, 647 mg, 648 mg, 649 mg, 650 mg, 651 mg, 652 mg, 653 mg, 654 mg, 655 mg, 656 mg, 657 mg, 658 mg, 659 mg, 660 mg, 661 mg, 662 mg, 663 mg, 664 mg, 665 mg, 666 mg, 667 mg, 668 mg, 669 mg, 670 mg, 671 mg, 672 mg, 673 mg, 674 mg, 675 mg, 676 mg, 677 mg, 678 mg, 679 mg, 680 mg, 681 mg, 682 mg, 683 mg, 684 mg, 685 mg, 686 mg, 687 mg, 688 mg, 689 mg, 690 mg, 691 mg, 692 mg, 693 mg, 694 mg, 695 mg, 696 mg, 697 mg, 698 mg, 699 mg o 700 mg).

[0071] En una realización, la composición comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 700 mg de acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente aproximadamente 1 mg, preferiblemente aproximadamente 2 mg, preferiblemente aproximadamente 3 mg, preferiblemente aproximadamente 4 mg, preferiblemente aproximadamente 5 mg, preferiblemente aproximadamente 6 mg, preferiblemente aproximadamente 7 mg, preferiblemente aproximadamente 8 mg, preferiblemente aproximadamente 9 mg, preferiblemente aproximadamente 10 mg, preferiblemente de aproximadamente 11 mg, preferiblemente de aproximadamente 12 mg, preferiblemente de aproximadamente 13 mg, preferiblemente de aproximadamente 14 mg, preferiblemente de aproximadamente 15 mg, preferiblemente de aproximadamente 16 mg, preferiblemente de aproximadamente 17 mg, preferiblemente de aproximadamente 18 mg, preferiblemente de aproximadamente 19 mg, preferiblemente de aproximadamente 20 mg, preferiblemente alrededor de 21 mg, preferiblemente alrededor de 22 mg, preferiblemente alrededor de 23 mg, preferiblemente alrededor de 24 mg, preferiblemente alrededor de 25 mg, preferiblemente alrededor de 26 mg, preferiblemente alrededor de 27 mg, preferiblemente alrededor de 28 mg, preferiblemente alrededor de 29 mg, preferiblemente alrededor de 30 mg, preferiblemente alrededor de 31 mg, preferiblemente alrededor de 32 mg, preferiblemente

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

alrededor de 645 mg, preferiblemente alrededor de 646 mg, preferiblemente alrededor de 647 mg, preferiblemente alrededor de 648 mg, preferiblemente alrededor de 649 mg, preferiblemente alrededor de 650 mg, preferiblemente alrededor de 651 mg, preferiblemente alrededor de 652 mg, preferiblemente alrededor de 653 mg, preferiblemente alrededor de 654 mg, preferiblemente alrededor de 655 mg, preferiblemente alrededor de 656 mg, preferiblemente alrededor de 657 mg, preferiblemente alrededor de 658 mg, preferiblemente alrededor de 659 mg, preferiblemente alrededor de 660 mg, preferiblemente alrededor de 661 mg, preferiblemente alrededor de 662 mg, preferiblemente alrededor de 663 mg, preferiblemente alrededor de 664 mg, preferiblemente alrededor de 665 mg, preferiblemente alrededor de 666 mg, preferiblemente alrededor de 667 mg, preferiblemente alrededor de 668 mg, preferiblemente alrededor de 669 mg, preferiblemente alrededor de 670 mg, preferiblemente alrededor de 671 mg, preferiblemente alrededor de 672 mg, preferiblemente alrededor de 673 mg, preferiblemente alrededor de 674 mg, preferiblemente alrededor de 675 mg, preferiblemente alrededor de 676 mg, preferiblemente alrededor de 677 mg, preferiblemente alrededor de 678 mg, preferiblemente alrededor de 679 mg, preferiblemente alrededor de 680 mg, preferiblemente alrededor de 681 mg, preferiblemente alrededor de 682 mg, preferiblemente alrededor de 683 mg, preferiblemente alrededor de 684 mg, preferiblemente alrededor de 685 mg, preferiblemente alrededor de 686 mg, preferiblemente alrededor de 687 mg, preferiblemente alrededor de 688 mg, preferiblemente alrededor de 689 mg, preferiblemente alrededor de 690 mg, preferiblemente alrededor de 691 mg, preferiblemente alrededor de 692 mg, preferiblemente alrededor de 693 mg, preferiblemente alrededor de 694 mg, preferiblemente alrededor de 695 mg, preferiblemente alrededor de 696 mg, preferiblemente alrededor de 697 mg, preferiblemente alrededor de 698 mg, preferiblemente alrededor de 699 mg o, más preferiblemente, alrededor de 700 mg.

[0072] En una realización, la composición comprende alrededor de 500 mg de acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0073] En una realización, la composición comprende aproximadamente 250 mg de acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0074] En una realización, la composición comprende aproximadamente 125 mg de acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0075] En una realización, la composición comprende aproximadamente 10 mg de THC o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y 500 mg de acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0076] En una realización, la composición comprende aproximadamente 5 mg de THC o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y 250 mg de acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0077] En una realización, la composición comprende aproximadamente 2,5 mg de THC o una sal o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y 125 mg de acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0078] En una realización, la composición aquí definida está destinada al tratamiento de la apnea obstructiva del sueño (AOS).

Apnea del sueño

[0079] El término «apnea del sueño», tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a trastornos del sueño caracterizados por episodios de interrupción de la respiración durante el sueño, lo que da lugar a una disminución de la saturación de oxígeno o a despertarse del sueño. Esta alteración da lugar a un sueño fragmentado y no reparador, típicamente acompañado de otros síntomas, entre los que se incluyen ronquidos fuertes y molestos, apneas observadas durante el sueño y somnolencia diurna excesiva.

[0080] El término «apnea», tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a una interrupción completa o casi completa del flujo de aire durante al menos 10 segundos.

[0081] El término «hipopnea», tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a una disminución del 30 % o más en el flujo de aire durante al menos 10 segundos, seguida de un despertar y/o una desaturación de oxígeno > 3 %.

[0082] La «apnea obstructiva del sueño» o «AOS» se caracteriza por episodios de colapso completo de las vías respiratorias o colapso parcial con una disminución asociada de la saturación de oxígeno o un despertar del sueño.

[0083] La AOS puede clasificarse utilizando el índice de apnea-hipopnea (IAH) o el índice de perturbación respiratoria (IPR), tal y como describen, *por ejemplo*, Iber *et al.* (2007, *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*, 1ª edición), que se basa en el número medio de eventos obstructivos por hora. Los métodos para la medición de eventos obstructivos serían conocidos por los expertos en la materia, y entre sus ejemplos ilustrativos se incluye la polisomnografía nocturna (PSG).

[0084] Los términos «polisomnografía nocturna», «PSG nocturna», «polisomnografía nocturna» o «PSG nocturna» pueden utilizarse indistintamente en el presente documento para referirse a una prueba utilizada en el diagnóstico de la AOS. La PSG nocturna consiste en el registro simultáneo de múltiples parámetros fisiológicos relacionados con el sueño y la vigilia. Los parámetros fisiológicos registrados durante la PSG son conocidos por los expertos en la materia, y entre los ejemplos ilustrativos se incluyen la actividad cerebral (*p. ej.*, electroencefalograma (EEG)), movimientos oculares (*p. ej.*, electrooculograma (EOG)), actividad muscular de la mandíbula y las piernas (*p. ej.*, electromiograma (EMG)), ritmo cardíaco (electrocardiograma (ECG)), flujo respiratorio (*p. ej.*, mediante una cánula nasal y un termistor), esfuerzo respiratorio (*p. ej.*, mediante bandas respiratorias abdominales y torácicas) y oximetría de pulso periférica (*p. ej.*, mediante una sonda infrarroja en el dedo). A partir de estos parámetros, se pueden medir índices relacionados con la AOS, incluyendo la latencia de conciliación del sueño, la latencia de conciliación del sueño REM, el número de despertares durante el periodo de sueño, la duración total del sueño, los porcentajes y duraciones de cada fase del sueño, el número de despertares, el IAH y la saturación de oxígeno arterial.

[0085] Según el IAH, la gravedad de la AOS puede clasificarse como nula/mínima, leve, moderada o grave (Tabla 1).

[0086] La clasificación de los niños con AOS puede realizarse utilizando umbrales de clasificación modificados, definiéndose la AOS leve como un IAH > 1 y < 5 si se ha informado de uno o más de los síntomas clínicos de la AOS; la AOS moderada como un IAH ≥ 5 y < 10 ; y la AOS grave como un IAH ≥ 10 .

[0087] En una realización, la AOS es de leve a grave según el IAH. En otra realización, la AOS es de moderada a grave según el IAH.

[0088] Los inventores han descubierto de forma sorprendente que el THC y la acetazolamida actúan sinérgicamente para reducir el IAH y el índice de desaturación de oxígeno (ODI) en sujetos con apnea del sueño.

Métodos para el tratamiento de la apnea del sueño

[0089] Los términos «tratar», «tratamiento» y similares se utilizan indistintamente en el presente documento para referirse a aliviar, reducir, mitigar, mejorar o inhibir de cualquier otra forma la gravedad de uno o más síntomas de la AOS en un sujeto. Debe entenderse que los términos «tratar», «tratamiento» «tratamiento» y similares, tal y como se utilizan en el presente documento, no implican que un sujeto sea tratado hasta que la AOS haya sido eliminada o ya no sea evidente. Dicho tratamiento también puede reducir la gravedad de uno o más síntomas de la AOS.

[0090] El término «sujeto», tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier mamífero, incluyendo el ganado y otros animales de granja (como el ganado vacuno, caprino, ovino, equino, porcino y avícola), animales de rendimiento (como los caballos de carreras), animales de compañía (como gatos y perros), animales de laboratorio y seres humanos. En una realización, el sujeto es un ser humano.

[0091] Debe entenderse que la composición comprende THC o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y acetazolamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una dosis suficiente para proporcionar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere típicamente a una cantidad de THC y una cantidad de acetazolamida que es suficiente para producir uno o más resultados terapéuticos beneficiosos o deseados (*p. ej.*, reducción de los episodios de apnea, reducción de los episodios de hipopnea, reducción del IAH, reducción de la somnolencia diurna excesiva, reducción del índice de desaturación de oxígeno (ODI), mejora del estado de ánimo y del bienestar). Dichos resultados terapéuticos beneficiosos o deseados pueden cuantificarse midiendo parámetros clínicos, entre cuyos ejemplos ilustrativos se incluyen la medición de la saturación de oxígeno arterial (SaO₂) tal y como describen Zamarron *et al.* (2003, *Chest*, 123(5): 1567-1576), el movimiento del tórax y el abdomen medido mediante pletismógrafo de inductancia, tal y como describen Kogan *et al.* (2016, *Respiratory Care*, 61 (8): 1033-1037), el flujo de aire nasal, tal y como describen de Souse Michels *et al.* (2014, *International Journal of Otolaryngology*, 2014: 717419), y el análisis espectral

de la frecuencia cardíaca, tal y como describen Roche *et al.* (2003, *European Respiratory Journal*, 22: 937-942) . Las medidas subjetivas de la mejora de la calidad del sueño también pueden realizarse utilizando instrumentos clínicos conocidos en la técnica; entre los ejemplos ilustrativos de ello se incluyen la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) (Johns, 1991, *Sleep*, 14: 540-545), el Cuestionario de Evaluación del Sueño de Leeds (LSEQ) (Shahid *et al.*, 2011, *Cuestionario de Evaluación del Sueño de Leeds (LSEQ)*, en Shahid *et al.* (eds), *STOP, THAT y otras cien escalas del sueño*, Springer, Nueva York), el Perfil de Estados de Ánimo (POMS) (McNair *et al.*, 1971, *Manual POMS para el Perfil de Estados de Ánimo*, San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service), Short Form-36 (SF-36) (Saris-Baglama *et al.*, 2010, *QualityMetric Health Outcomes Scoring Software 4.0*, Lincoln, RI) y el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI) (Buysse *et al.*, 1989, *Psychiatry Research*, 28 (2): 193-213).

[0092] Los cambios en los síntomas o la gravedad de la AOS, medidos mediante cualquiera de los métodos cuantitativos o instrumentos clínicos descritos en otras partes del presente documento, pueden expresarse utilizando cualquier medida estadística adecuada para demostrar la magnitud de la reducción de los síntomas o la gravedad de la AOS. En una realización, los métodos descritos en el presente documento reducen los síntomas o la gravedad de la AOS en al menos un 10 %, preferiblemente al menos un 20 %, preferiblemente al menos un 30 %, preferiblemente al menos un 40 %, preferiblemente al menos un 50 %, preferiblemente al menos un 60 %, preferiblemente al menos un 70 %, preferiblemente al menos un 80 %, preferiblemente al menos un 90 %, o más preferiblemente al menos un 100 % en comparación con un sujeto con AOS al que no se le ha administrado la composición descrita en el presente documento.

[0093] En una realización, los métodos descritos en el presente documento reducen el IAH en sujetos con AOS.

[0094] En una realización, la administración de la composición descrita en el presente documento reduce el IAH del sujeto en al menos un 30 % (*p. ej.*, en un 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o en un 100 %) en relación con el IAH basal del sujeto antes de la administración de la composición descrita en el presente documento.

[0095] Por consiguiente, en una realización, la administración de la composición descrita en el presente documento reduce el IAH del sujeto en al menos un 30 %, al menos un 31 %, al menos un 32 %, al menos un 33 %, al menos un 34 %, al menos un 35 %, al menos un 36 %, al menos un 37 %, al menos un 38 %, al menos un 39 %, al menos un 40 %, al menos un 41 %, al menos un 42 %, al menos un 43 %, al menos un 44 %, al menos un 45 %, al menos un 46 %, al menos un 47 %, al menos un 48 %, al menos un 49 %, al menos un 50 %, al menos un 51 %, al menos un 52 %, al menos un 53 %, al menos el 54 %, al menos el 55 %, al menos el 56 %, al menos el 57 %, al menos el 58 %, al menos el 59 %, al menos el 60 %, al menos el 61 %, al menos el 62 %, al menos el 63 %, al menos el 64 %, al menos el 65 %, al menos el 66 %, al menos el 67 %, al menos el 68 %, al menos el 69 %, al menos el 70 %, al menos el 71 %, al menos el 72 %, al menos el 73 %, al menos el 74 %, al menos el 75 %, al menos el 76 %, al menos el 77 %, al menos el 78 %, al menos el 79 %, al menos el 80 %, al menos el 81 %, al menos el 82 %, al menos un 83 %, al menos un 84 %, al menos un 85 %, al menos un 86 %, al menos un 87 %, al menos un 88 %, al menos un 89 %, al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o al menos un 100 % en relación con el IAH basal del sujeto antes de la administración de la composición descrita en el presente documento.

[0096] En una realización, los métodos descritos en el presente documento son útiles para reducir el ODI en sujetos con AOS.

[0097] En una realización, la administración de la composición descrita en el presente documento reduce el ODI del sujeto en al menos un 20 % (*p. ej.*, en un 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o un 100 %) en relación con el ODI de referencia del sujeto antes de la administración de la composición descrita en el presente documento.

[0098] Por consiguiente, en una realización, la administración de la composición descrita en el presente documento reduce el ODI del sujeto en al menos un 20 %, al menos un 21 %, al menos un 22 %, al menos un 23 %, al menos un 24 %, al menos un 25 %, al menos un 26 %, al menos

un 27 %, al menos un 28 %, al menos un 29 %, al menos un 30 %, al menos un 31 %, al menos un 32 %, al menos un 33 %, al menos un 34 %, al menos un 35 %, al menos un 36 %, al menos un 37 %, al menos el 38 %, al menos el 39 %, al menos el 40 %, al menos el 41 %, al menos el 42 %, al menos el 43 %, al menos el 44 %, al menos el 45 %, al menos el 46 %, al menos el 47 %, al menos el 48 %, al menos el 49 %, al menos el 50 %, al menos el 51 %, al menos el 52 %, al menos el 53 %, al menos el 54 %, al menos el 55 %, al menos el 56 %, al menos el 57 %, al menos el 58 %, al menos el 59 %, al menos el 60 %, al menos el 61 %, al menos el 62 %, al menos el 63 %, al menos el 64 %, al menos el 65 %, al menos el 66 %, al menos el 67 %, al menos el 68 %, al menos el 69 %, al menos el 70 %, al menos el 71 %, al menos el 72 %, al menos el 73 %, al menos el 74 %, al menos el 75 %, al menos el 76 %, al menos el 77 %, al menos el 78 %, al menos el 79 %, al menos el 80 %, al menos el 81 %, al menos el 82 %, al menos un 83 %, al menos un 84 %, al menos un 85 %, al menos un 86 %, al menos un 87 %, al menos un 88 %, al menos un 89 %, al menos un 90 %, al menos un 91 %, al menos un 92 %, al menos un 93 %, al menos un 94 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % o al menos un 100 % en relación con el ODI basal del sujeto antes de la administración de la composición descrita en el presente documento.

[0099] En algunas realizaciones, puede ser necesaria la readministración periódica de la composición para lograr un efecto terapéutico deseable. Las cantidades exactas y las frecuencias de administración de la composición dependerán de una serie de factores, cuyos ejemplos se describen en otras partes del presente documento, tales como la edad del sujeto, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y las necesidades dietéticas, así como cualquier fármaco o agente utilizado en combinación o de forma coincidente con la administración de la composición. Cuando se requieran dosis múltiples, estas pueden administrarse cada hora, diariamente, semanalmente, mensualmente o en otros intervalos de tiempo adecuados, o bien la dosis puede reducirse proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación.

[0100] En una realización, la composición se administra al menos una, al menos dos, al menos tres o al menos cuatro veces al día.

[0101] En una realización, la composición se administra dos veces al día.

[0102] En una realización, la composición se administra al sujeto entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 120 minutos antes de dormir (*p. ej.*, 10 minutos, 11 minutos, 12 minutos, 13 minutos, 14 minutos, 15 minutos, 16 minutos, 17 minutos, 18 minutos, 19 minutos,

20 minutos, 21 minutos, 22 minutos, 23 minutos, 24 minutos, 25 minutos, 26 minutos, 27 minutos, 28 minutos, 29 minutos, 30 minutos, 31 minutos, 32 minutos, 33 minutos, 34 minutos, 35 minutos, 36 minutos, 37 minutos, 38 minutos, 39 minutos, 40 minutos, 41 minutos, 42 minutos, 43 minutos, 44 minutos, 45 minutos, 46 minutos, 47 minutos, 48 minutos, 49 minutos, 50 minutos, 51 minutos, 52 minutos, 53 minutos, 54 minutos, 55 minutos, 56 minutos, 57 minutos, 58 minutos, 59 minutos, 60 minutos, 61 minutos, 62 minutos, 63 minutos, 64 minutos, 65 minutos, 66 minutos, 67 minutos, 68 minutos, 69 minutos, 70 minutos, 71 minutos, 72 minutos, 73 minutos, 74 minutos, 75 minutos, 76 minutos, 77 minutos, 78 minutos, 79 minutos, 80 minutos, 81 minutos, 82 minutos, 83 minutos, 84 minutos, 85 minutos, 86 minutos, 87 minutos, 88 minutos, 89 minutos, 90 minutos, 91 minutos, 92 minutos, 93 minutos, 94 minutos, 95 minutos, 96 minutos, 97 minutos, 98 minutos, 99 minutos, 100 minutos, 101 minutos, 102 minutos, 103 minutos, 104 minutos, 105 minutos, 106 minutos, 107 minutos, 108 minutos, 109 minutos, 110 minutos, 111 minutos, 112 minutos, 113 minutos, 114 minutos, 115 minutos, 116 minutos, 117 minutos, 118 minutos, 119 minutos o 120 minutos antes de dormir).

[0103] Así, en una realización, la composición se administra al sujeto entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 120 minutos antes de dormir, preferiblemente unos 10 minutos, preferiblemente unos 11 minutos, preferiblemente unos 12 minutos, preferiblemente unos 13 minutos, preferiblemente unos 14 minutos, preferiblemente unos 15 minutos, preferiblemente unos 16 minutos, preferiblemente unos 17 minutos, preferiblemente unos 18 minutos, preferiblemente unos 19 minutos, preferiblemente unos 20 minutos, preferiblemente unos 21 minutos, preferiblemente unos 22 minutos, preferiblemente unos 23 minutos, preferiblemente unos 24 minutos, preferiblemente unos 25 minutos, preferiblemente unos 26 minutos, preferiblemente unos 27 minutos, preferiblemente unos 28 minutos, preferiblemente unos 29 minutos, preferiblemente unos 30 minutos, preferiblemente unos 31 minutos, preferiblemente unos 32 minutos, preferiblemente unos 33 minutos, preferiblemente unos 34 minutos, preferiblemente unos 35 minutos, preferiblemente unos 36 minutos, preferiblemente unos 37 minutos, preferiblemente unos 38 minutos, preferiblemente unos 39 minutos, preferiblemente unos 40 minutos, preferiblemente unos 41 minutos, preferiblemente unos 42 minutos, preferiblemente unos 43 minutos, preferiblemente unos 44 minutos, preferiblemente unos 45 minutos, preferiblemente unos 46 minutos, preferiblemente unos 47 minutos, preferiblemente unos 48 minutos, preferiblemente unos 49 minutos, preferiblemente unos 50 minutos, preferiblemente unos 51 minutos, preferiblemente unos 52 minutos, preferiblemente unos 53 minutos, preferiblemente unos 54 minutos, preferiblemente unos 55 minutos, preferiblemente unos 56 minutos, preferiblemente unos 57 minutos, preferiblemente unos 58 minutos,

preferiblemente unos 59 minutos, preferiblemente unos 60 minutos, preferiblemente unos 61 minutos, preferiblemente unos 62 minutos, preferiblemente unos 63 minutos, preferiblemente unos 64 minutos, preferiblemente unos 65 minutos, preferiblemente unos 66 minutos, preferiblemente unos 67 minutos, preferiblemente unos 68 minutos, preferiblemente unos 69 minutos, preferiblemente unos 70 minutos, preferiblemente unos 71 minutos, preferiblemente unos 72 minutos, preferiblemente unos 73 minutos, preferiblemente unos 74 minutos, preferiblemente unos 75 minutos, preferiblemente unos 76 minutos, preferiblemente unos 77 minutos, preferiblemente unos 78 minutos, preferiblemente unos 79 minutos, preferiblemente unos 80 minutos, preferiblemente unos 81 minutos, preferiblemente unos 82 minutos, preferiblemente unos 83 minutos, preferiblemente unos 84 minutos, preferiblemente unos 85 minutos, preferiblemente unos 86 minutos, preferiblemente unos 87 minutos, preferiblemente unos 88 minutos, preferiblemente unos 89 minutos, preferiblemente unos 90 minutos, preferiblemente unos 91 minutos, preferiblemente unos 92 minutos, preferiblemente unos 93 minutos, preferiblemente unos 94 minutos, preferiblemente unos 95 minutos, preferiblemente unos 96 minutos, preferiblemente unos 97 minutos, preferiblemente unos 98 minutos, preferiblemente unos 99 minutos, preferiblemente unos 100 minutos, preferiblemente unos 101 minutos, preferiblemente unos 102 minutos, preferiblemente unos 103 minutos, preferiblemente unos 104 minutos, preferiblemente unos 105 minutos, preferiblemente unos 106 minutos, preferiblemente unos 107 minutos, preferiblemente unos 108 minutos, preferiblemente unos 109 minutos, preferiblemente unos 110 minutos, preferiblemente unos 111 minutos, preferiblemente unos 112 minutos, preferiblemente unos 113 minutos, preferiblemente unos 114 minutos, preferiblemente unos 115 minutos, preferiblemente unos 116 minutos, preferiblemente unos 117 minutos, preferiblemente unos 118 minutos, preferiblemente unos 119 minutos, o más preferiblemente unos 120 minutos antes de dormir.

[0104] En otra realización, la composición se administra al sujeto entre unos 30 minutos y unos 60 minutos antes de dormir.

[0105] Los expertos en la materia comprenderán que la invención aquí descrita es susceptible de variaciones y modificaciones distintas de las descritas específicamente. Debe entenderse que la invención incluye todas aquellas variaciones y modificaciones que se encuentran dentro del espíritu y el alcance de esta. La invención también incluye todos los pasos, características, composiciones y compuestos a los que se hace referencia o que se indican en la presente memoria, individual o colectivamente, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más de dichos pasos o características.

[0106] Salvo que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

[0107] Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

[0108] Las diversas realizaciones descritas en el presente documento se describen con más detalle mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1 – Ensayo clínico

[0109] Se aleatorizó a nueve sujetos con AOS conocida o sospechada (*es decir*, índice de apnea-hipopnea (IAH) ≥ 15) para investigar los efectos del Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (*es decir*, dronabinol) y acetazolamida en tres niveles de dosis diferentes sobre el IAH, el índice de desaturación de oxígeno (IDO), la somnolencia diurna y el bienestar de los sujetos. Se evaluó a cada sujeto al inicio del estudio para garantizar que cumplía los criterios de inclusión/exclusión, incluyendo una PSG nocturna para asegurar que el IAH fuera ≥ 15 , así como una revisión del historial médico y un examen físico para confirmar que se encontraban en buen estado físico, sin trastornos psiquiátricos, cardíacos, renales, endocrinos, gastrointestinales graves o hemorrágicos graves.

[0110] El estudio consistió en cuatro periodos de tratamiento de siete días. Durante cada periodo de tratamiento, el sujeto recibió una dosis diferente de THC y acetazolamida, ya fuera una dosis baja (2,5 mg de dronabinol, 125 mg de acetazolamida), dosis media (5 mg de dronabinol, 250 mg de acetazolamida), dosis alta (10 mg de dronabinol, 500 mg de acetazolamida) o placebo (cápsulas de aspecto similar que no contenían fármaco). Todos los sujetos recibieron placebo durante el primer periodo de tratamiento y el orden de los periodos de tratamiento con dosis baja, media y alta se aleatorizó entre los sujetos. En la séptima noche de cada periodo de tratamiento, se determinó el IAH mediante polisomnografía nocturna (PSG). La somnolencia diurna también se evaluó mediante la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) y el estado de alerta se evaluó mediante la Escala de Somnolencia de Stanford

(SSS). El IAH se comparó con el valor basal (cribado) para determinar el efecto del tratamiento farmacológico sobre la AOS. Se extrajo una muestra de sangre para evaluar el recuento de células sanguíneas, los electrolitos, la urea, las enzimas hepáticas y los niveles de THC y de los dos principales metabolitos del THC, a saber, el OH-THC y el COOH-THC.

[0111] El criterio de valoración principal del estudio es la reducción del IAH tras cada periodo de tratamiento en comparación con el valor basal. Los criterios de valoración secundarios, incluida la reducción de la puntuación en la ESS y la SSS, también se calculan en relación con el valor basal.

Índice de apnea-hipopnea (IAH)

[0112] El solicitante ha demostrado anteriormente que el THC y un inhibidor de la anhidrasa carbónica actúan sinérgicamente en el tratamiento de la AOS (WO 2022/006636). En consonancia con estos hallazgos, se demostró que el THC y la acetazolamida reducían el IAH en pacientes con AOS en comparación con el valor basal en tres dosis diferentes (Tabla 3). Esta reducción fue mayor que la observada con el placebo. A nivel de grupo, la diferencia con respecto al valor basal fue estadísticamente significativa para la dosis baja y la dosis media ($p < 0,05$; Tabla 4). Al comparar el valor basal directamente con cada sujeto individual, la reducción del IAH con respecto al valor basal fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en las tres dosis y en el placebo (Tabla 5).

Índice de desaturación de oxígeno (ODI)

[0113] Los datos del ODI se recopilaron durante la PSG nocturna de la séptima noche de los periodos de tratamiento. Como se muestra en la Tabla 6, todas las dosis de THC y acetazolamida redujeron el ODI en pacientes con AOS en comparación con el valor basal. Esta reducción fue mayor que la observada con el placebo. La diferencia respecto al valor basal fue estadísticamente significativa para la dosis baja y la dosis media en comparación con el placebo ($p < 0,05$).

Parámetros del sueño y calidad del sueño declarada

[0114] Cada mañana del ensayo clínico, los sujetos calificaban la calidad de su sueño de la noche anterior como muy mala, mala, regular, buena o muy buena. Para comparar la calidad

del sueño declarada por los pacientes, se calculó la media de la proporción de sujetos que declararon haber dormido bien o muy bien cada noche a lo largo de cada periodo de tratamiento (Tabla 7). Durante los periodos de tratamiento, los sujetos declararon con mayor frecuencia que su calidad de sueño era buena o muy buena que con el placebo.

[0115] Las métricas del sueño se midieron utilizando un Actiwatch, un dispositivo no invasivo similar a un reloj que monitoriza los ciclos de reposo/actividad, los parámetros del sueño y la actividad motora. Como se muestra en la Tabla 8, todas las dosis de THC y acetazolamida mejoraron la eficiencia del sueño (*es decir*, el porcentaje de tiempo en la cama durante el cual el sujeto está dormido), el número de despertares por noche y el total de minutos que el sujeto estuvo despierto durante la noche (WASO) en comparación con el placebo.

Ejemplo 2 – Composiciones ejemplares que comprenden THC y acetazolamida

[0116] Las composiciones ejemplares según la presente divulgación comprenden los ingredientes de la Tabla 9.

[0117] La forma farmacéutica sólida de acetazolamida según este ejemplo es una tableta sólida que comprende una serie de ingredientes inactivos (*es decir*, excipientes), incluidos los enumerados en la Tabla 10.

[0118] Tal y como se describe en otras partes del presente documento, las composiciones pueden producirse de acuerdo con los métodos descritos en las patentes estadounidenses n.º 9.433.584, 10.383.826 y WO 2012/017325. Dado que una composición ejemplar descrita en el presente documento comprende una forma de dosificación en tabletas (véase, *p. ej.*, la figura 1) de acetazolamida, dichas composiciones ejemplares pueden producirse según los métodos descritos en las patentes estadounidenses n.º 9.433.584 y 10.383.826, en la medida en que se refieren a una cápsula de gel blando «doble» (véase, *p. ej.*, la patente estadounidense n.º 9.433.584, columna 6, líneas 25-50).

Ejemplo 3 – Fabricación de un producto de combinación de dosis fijas

[0119] ProCaps (Barranquilla, Colombia) fabricó productos de combinación de dosis fijas ejemplares (*es decir*, la composición) que comprenden una tableta de acetazolamida recubierta con película contenida dentro de una cápsula de gel blando que contiene THC. El proceso de

fabricación consta de tres pasos: (i) fabricación de la forma farmacéutica sólida de acetazolamida (*p. ej.*, tableta); (ii) fabricación de la solución de aceite de THC; y (iii) combinación de la forma farmacéutica sólida de acetazolamida y la solución de aceite de THC dentro de una cápsula de gel blando.

Tableta de acetazolamida

[0120] Cada tableta de acetazolamida contiene 125 o 250 mg de principio activo farmacéutico (API) y los excipientes que se enumeran en la Tabla 10. La acetazolamida, el talco, la glicerina, el glicolato de almidón sódico, el almidón pregelatinizado, la lactosa monohidratada y gelatina tipo LB115 Bloom-RXL R2 se mezclaron primero en forma de polvos secos. A continuación, se añadió agua hasta alcanzar un 21,5 % para que actuara como agente aglutinante y se continuó mezclando. La mezcla se calentó entonces a 40 °C para secarla, tras lo cual se añadió estearato de magnesio y se realizó una etapa final de mezcla. A continuación, el polvo mezclado se comprimió en tabletas.

Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) solución de aceite de sésamo

[0121] La solución de THC en aceite de sésamo contiene un 1 % p/p de dronabinol o un 0,5 % p/p de dronabinol en las formas de dosificación de 5 mg y 2,5 mg de THC, respectivamente. El dronabinol fue suministrado por el fabricante de la sustancia farmacológica como una solución al 20 % p/p en aceite de sésamo. La sustancia farmacológica se diluyó en aceite de sésamo, NF, hasta la concentración final requerida y se mezcló.

[0122] Los excipientes del producto de combinación de dosis fija se indican en la Tabla 10. Las muestras del producto de combinación de dosis fija se almacenaron a 2 °C a 8 °C, 25 ± 2 °C a 60 ± 5 % de humedad relativa (HR), y a 40 ± 2 °C a 75 ± 5 % de HR, y se evaluó su estabilidad utilizando métodos de la monografía de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) para tabletas de acetazolamida y análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para el THC, la acetazolamida y sustancias relacionadas a los 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses. También se evaluó la disolución del THC y la acetazolamida del producto de combinación de dosis fija (Tablas 11, 12 y 15-18).

Producto de combinación de dosis fija

[0123] El producto de combinación de dosis fijas se fabrica según el método descrito por Salazar Altamaer *et al.* (Patente de EE. UU. n.º 9.433.584). En resumen, las cápsulas de gel blando que contienen un fármaco en forma de dosis sólida encapsulado por una cápsula de polímero se fabrican en la cápsula de gel blando rellena de líquido. Para el producto de combinación de dosis fijas aquí descrito, la tableta de acetazolamida se encuentra dentro de una cápsula de gel blando de THC en aceite de sésamo. Las cápsulas de gel blando resultantes son cápsulas de gel blando oblongas de tamaño 20 (*es decir*, 0,986-1,232 cc). Cada cápsula de gel blando contiene 125 mg de acetazolamida y 2,5 mg de THC o 250 mg de acetazolamida y 5 mg de THC. Las cápsulas de gel blando se fabricaron y almacenaron a temperatura ambiente antes del análisis de liberación. La liberación del componente de la tableta de acetazolamida se llevó a cabo utilizando los métodos de la monografía de la USP para tabletas de acetazolamida, y las impurezas se evaluaron mediante HPLC. Las impurezas de THC se evaluaron utilizando un método de HPLC basado en el método descrito en la monografía de la USP para el dronabinol, la forma sintética del THC.

Ejemplo 4 – Estabilidad del producto combinado de dosis fija en cápsulas de gel blando

[0124] El producto combinado de dosis fija en cápsulas de gel blando descrito en el Ejemplo 3 se envasó en blísteres y se realizó un estudio de estabilidad formal en condiciones de 5 ± 3 °C hasta 12 meses y 25 ± 2 °C / 60 ± 5 % HR con puntos temporales de hasta 6 meses. Se analizaron al menos seis unidades de dosis individuales en cada ensayo. Los datos del estudio de estabilidad se presentan a continuación en las Tablas 13, 14, 19 y 20. Los resultados de todas las pruebas cumplieron los criterios de aceptación en todas las condiciones.

Ejemplo 5 – Análisis farmacocinético tras la administración oral de un producto combinado de dosis fija en cápsulas de gel blando

[0125] Se reclutó a 125 sujetos humanos para participar en estudios clínicos destinados a evaluar, *entre otras cosas*, la biodisponibilidad y la farmacocinética de la acetazolamida y el THC tras la administración oral del producto combinado de dosis fija en cápsulas de gel blando que contiene 250 mg de acetazolamida y 5 mg de THC.

[0126] Cada sujeto recibió una dosis de el producto combinado de dosis fija en cápsulas de gel blando y se les realizó un seguimiento durante 48 horas. Se recogieron muestras de sangre antes de la administración y a las 0,08, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 y 48 horas

después de la administración. Se analizaron las muestras de sangre para determinar la concentración de acetazolamida, THC y metabolitos del THC.

[0127] Se observó que tanto el THC como la acetazolamida eran biodisponibles en los 30 minutos siguientes a la administración, con concentraciones máximas en sangre de THC y acetazolamida observadas a 1 hora y 3,5 horas después de la administración, respectivamente (Figura 3).

[0128] Sorprendentemente, la combinación de dosis fijas en cápsula de gel blando dio lugar a una liberación gradual de acetazolamida en comparación con la acetazolamida como agente único, como lo evidencian unos valores de Tmax más altos y de Cmax más bajos (Tabla 22). Anteriormente se han desarrollado formas farmacéuticas de acetazolamida de liberación modificada y lenta para ofrecer efectos terapéuticos sostenidos, reducir la frecuencia de dosificación y mejorar el cumplimiento del paciente en el contexto del tratamiento del glaucoma, epilepsia, mal de altura, hipertensión intracraneal idiopática y enfermedad de Meniere. En consecuencia, la liberación y absorción modificadas de la acetazolamida tras la administración de la combinación de dosis fijas en cápsulas de gel blando pueden contribuir a prolongar los efectos beneficiosos de la combinación de THC y acetazolamida a lo largo del periodo de tratamiento.

[0129] En muchas jurisdicciones, es posible conducir un vehículo con un nivel de THC en sangre de 1-2 ng/mL. Afortunadamente, la combinación de dosis fija en cápsula de gel blando también dio lugar a una concentración máxima de THC en sangre de 1,081 ng/mL una hora después de la administración (Tabla 23). La concentración de THC en sangre se redujo gradualmente con el tiempo, con tan solo 0,096 ng/mL de THC medidos 6 horas después de la administración, y de 0,031 ng/ml de THC a las 8 horas tras la administración. De ello se deduce, por tanto, que la administración de la combinación de dosis fijas en cápsulas de gel blando justo antes de acostarse puede lograr el resultado terapéutico de la reducción del IAH, al tiempo que permite una eliminación suficiente del THC para que los pacientes puedan conducir u operar otros vehículos a la mañana siguiente de la administración.

[0130] Los parámetros farmacocinéticos del THC y de otros metabolitos principales, el COOH-THC y OH-THC fueron, por lo demás, comparables a los del THC como agente único (es decir, dronabinol) (Tablas 24-28).

Resumen

[0131] La combinación de THC y acetazolamida actúa de forma sinérgica para tratar la AOS. La administración simultánea de estos dos principios activos se ha hecho posible mediante la encapsulación del THC en una primera cápsula y de una forma farmacéutica sólida de acetazolamida en una segunda cápsula, que se incorpora a la primera cápsula. La presente divulgación proporciona, por lo tanto, una composición que permite la administración simultánea de la combinación sinérgica de THC y acetazolamida, independientemente de la compatibilidad fisico-química y/o los problemas de estabilidad de los dos principios activos.

[0132] Además, se ha demostrado que el THC y la acetazolamida alcanzan concentraciones biodisponibles y terapéuticamente beneficiosas tras la administración oral en forma de combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando. La liberación sostenida de acetazolamida proporciona de forma beneficiosa niveles mantenidos de acetazolamida, al tiempo que evita efectos adversos. Además, las concentraciones sanguíneas de THC observadas tras la administración oral alcanzan su pico una hora después de la administración, y se eliminan hasta un nivel muy por debajo de los límites legales para la conducción de vehículos, incluidos los vehículos de motor, poco después de la administración.

Tabla 1. Clasificación de la AOS según el Índice de Apnea-Hipopnea (IAH)

Clasificación	Número de eventos/hora (IAH)
Ninguno/mínimo	< 5
Leve	≥ 5 y < 15
Moderado	≥ 15 y ≤ 30
Grave	> 30

Tabla 2. Tetrahidrocannabinol y cannabinoides relacionados

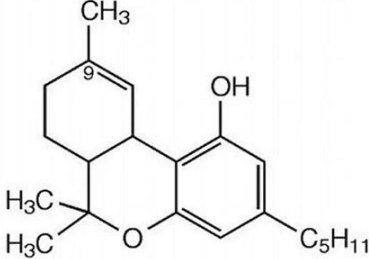
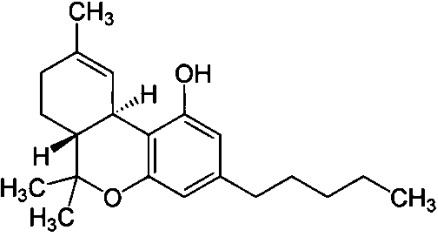
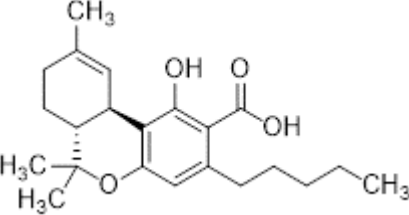
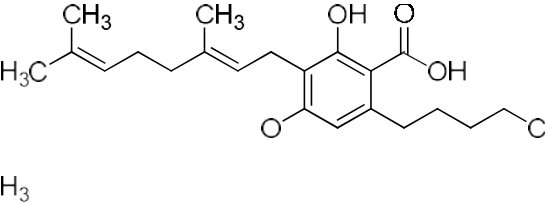
Nombre	Estructura	Propiedades químicas/ $[M+H]^+$ ESI MS
Dronabinol		Forma enantiomérica sintética del Δ^9 -THC m/z 314.46
Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC)		Psicoactivo, producto de descarboxilación del THCA m/z 314.46
Δ 9-ácido tetrahidrocannabinólico (THCA)		m/z 359.2217
ácido cannabigerólico (CBGA)		m/z 361.2373

Tabla 3. IAH promedio al inicio y en cada período de tratamiento

	Basal	Placebo	Bajo	Medio	Alto
IAH promedio	42.84	40.08	21.13	22.22	27.78
DE	20.33	18.16	15.92	15.52	17.61
Valor p comparado con el basal		0.76	0.029	0.031	0.12

Tabla 4. Reducción porcentual del IAH respecto al valor basal a nivel grupal

	Placebo	Baja	Media	Alta
Promedio	6.44	50.69	48.13	35.16

Tabla 5. Cambio promedio en el IAH respecto al valor basal por sujeto (media de mínimos cuadrados)

	Cambio en el IAH respecto al valor basal	Valor p respecto al placebo (ajuste de Bonferroni)
Placebo	1.95	
Bajo	17.51	<0.001
Medio	14.86	<0.001
Alto	16.18	<0.001

Tabla 6. Reducción del IDO respecto al valor basal

	Reducción del IDO respecto al valor basal (media de mínimos cuadrados)	Reducción del IDO respecto al valor basal (%)	Valor p comparado con placebo (ajuste de Bonferroni)
Placebo	1.8	18.3	
Bajo	11.7	59.7	0.021
Medio	12	59.0	0.012
Alto	8.32	28.5	0.162

Tabla 7. Calidad de sueño reportada por el paciente

	Proporción de sujetos que reportan calidad de sueño buena o muy buena
Placebo	26.50%
Bajo	49.49%
Medio	38.47%
Alto	50.13%

Tabla 8. Métricas de sueño medidas por actigrafía

Métrica		Placebo	Bajo	Medio	Alto
Eficiencia del sueño	Media	76.83	84.81	81.34	84.17
	Valor p comparado con placebo	NA	0.0048	0.058	0.0078
Despertares promedio por noche	Media	49.31	35.8	41.44	37.33
	Valor p comparado con placebo	NA	0.0053	0.055	0.012
WASO (min)	Media	62.59	37.55	47.22	38.55
	Valor p comparado con placebo	NA	0.00011	0.0031	0.0010

Tabla 9. Productos de combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando ejemplares que contienen THC y acetazolamida

Componente		Bajo (%)	Bajo (mg/cáps)	Medio (%)	Medio (mg/cáps)
Acetazolamida		10.935	125.000	19.625	250.000
Talco		0.087	1.000	0.110	1.400
Glicerina, USP		0.019	0.220	0.024	0.300
Glicolato de almidón sódico		0.875	10.000	1.099	14.000
Almidón pregelatinizado		0.187	2.140	0.235	3.000
Lactosa monohidrato		4.786	54.710	0.126	1.600
Gelatina tipo LB 115 Bloom – RXL R2		0.519	5.930	0.652	8.300
Estearato de magnesio		0.087	1.000	0.110	1.400
Primer sistema de recubrimiento funcional	Carboximetilcelulosa sódica	1.312	15.000	1.648	21.000
	Maltodextrina				
	Dextrosa monohidrato				
	Ácido esteárico purificado				
Segundo sistema de recubrimiento funcional	Alcohol polivinílico	1.032	11.800	1.303	16.600
	Talco				
	Dióxido de titanio				
	Monoestearato de glicerilo				
	Laurilsulfato de sodio				
Dronabinol en aceite de sésamo (~ 20 % p/p)		1.094	12.500	1.962	25.000
Aceite de sésamo, NF		42.647	487.500	37.287	475.000
Gelatina 200 Bloom/piel de cerdo		22.209	253.872	21.873	278.640
Glicerina, USP		5.288	60.446	5.208	66.343
Solución de sorbitol sorbitán, NF		5.288	60.446	5.208	66.343
Agua purificada		2.869	32.800	2.826	36.000
Dióxido de titanio, USP		0.159	1.813	0.156	1.990
FD&C Rojo No. 40		0.025	0.290	0.025	0.318
FD&C Amarillo No. 6		0.021	0.242	0.021	0.265
FD&C Azul No. 1		0.008	0.091	0.008	0.100
Triglicéridos de ácido caprílico y cáprico		0.551	6.300	0.495	6.300
Peso total		100.000	1,143.100	100.000	1,273.900

Bajo - THC 2.5 mg + ACZ 125 mg; Medio - THC 5 mg + ACZ 250 mg

Tabla 10. Lista de ingredientes inactivos en productos de combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando ejemplares

Componente		Referencia a estándar de calidad	Función
Talcoo		USP-NF	Antiadherente
Glicerina, USP		USP-NF	Disolvente
Glicolato de almidón sódico		USP-NF	Desintegrante
Almidón pregelatinizado		USP-NF	Desintegrante
Lactosa monohidrato		USP-NF	Diluyente
Gelatina tipo LB 115 Bloom – RXL R2		USP-NF	Aglutinante
Estearato de magnesio		USP-NF	Lubricante
Primer sistema de recubrimiento funcional	Carboximetilcelulosa sódica	Interno	Sistema de recubrimiento en película
	Maltodextrina		
	Dextrosa monohidrato		
	Ácido esteárico purificado		
Segundo sistema de recubrimiento funcional	Alcohol polivinílico	Interno	Sistema de recubrimiento en película
	Talco		
	Dióxido de titanio		
	Monoestearato de glicerilo		
	Laurilsulfato de sodio		
Aceite de sésamo, NF		USP-NF	Vehículo
Gelatina 200 Bloom/piel de cerdo		USP-NF	Polímero formador de cubierta
Glicerina, USP		USP-NF	Plastificante
Solución de sorbitol sorbitán, NF		USP-NF	Plastificante
Agua purificada		Ph. Eur.	Solvente
Dióxido de titanio, USP		USP-NF	Opacificante
FD&C Rojo No. 40		Interno	Agente colorante
FD&C Amarillo No. 6		Interno	Agente colorante
FD&C Azul No. 1		Interno	Agente colorante
Triglicéridos de ácido caprílico y cáprico		USP-NF	Auxiliar de procesamiento (lubricante de cinta de gelatina)

Tabla 11. Disolución del THC de productos de combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando ejemplares mediante el método UV-espectrofotométrico de la monografía USP

Nombre del producto		THC 5 mg + ACZ 250 mg					
Condiciones de estabilidad		Refrigerado (5°C ± 3°C)			Zona II (25°C ± 2°C / 60% ± 5% RH)		
Prueba	Número de cápsula	M00	M01	M03	M00	M01	M03
Cantidad de THC disuelto (Q = 80%, T = 60 minutos)	1	99%	104%	96%	99%	91%	97%
	2	93%	88%	91%	93%	101%	99%
	3	101%	104%	101%	101%	94%	99%
	4	92%	104%	101%	92%	99%	96%
	5	102%	103%	101%	102%	100%	89%
	6	99%	94%	98%	99%	100%	98%
	Promedio	98%	98%	98%	98%	98%	96%
	DE	0.042	0.069	0.040	0.042	0.040	0.038
	Número de cápsula	THC 2.5 mg + ACZ 125 mg					
	1	100%	100%	89%	100%	88%	99%
	2	96%	96%	89%	96%	92%	98%
	3	92%	92%	92%	92%	102%	95%
	4	90%	90%	91%	90%	101%	99%
	5	97%	97%	97%	97%	93%	100%
	6	103%	102%	102%	103%	88%	89%
	Media	96%	99%	93%	96%	94%	97%
	DE	0.048	0.046	0.052	0.048	0.062	0.041

Q= Porcentaje de cantidad de API disuelto; T= Tiempo requerido

Tabla 12. Disolución de la acetazolamida (ACZ) de productos de combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando ejemplares mediante el método UV-espectrofotométrico de la monografía USP

Nombre del producto		THC 5 mg + ACZ 250 mg					
Condiciones de estabilidad		Refrigerado (5°C ± 3°C)			Zona II (25°C ± 2°C / 60% ± 5% RH)		
Prueba	Número de cápsula	M00	M01	M03	M00	M01	M03
Cantidad de ACZ disuelta (Q = 75%, T = 60 minutos)	1	97%	98%	104%	97%	97%	100%
	2	100%	98%	94%	100%	97%	96%
	3	105%	98%	101%	105%	97%	99%
	4	103%	98%	102%	103%	97%	103%
	5	98%	98%	100%	98%	97%	101%
	6	104%	98%	97%	104%	97%	99%
	Promedio	101%	98%	100%	98%	97%	100%
	DE	0.033	0	0.036	0.033	0	0.023
	Número de cápsula	THC 2.5 mg + ACZ 125 mg					
	1	103%	92%	98%	103%	100%	96%
	2	101%	97%	103%	101%	100%	102%
	3	100%	98%	95%	100%	100%	98%

	4	101%	100%	99%	101%	100%	101%
	5	105%	100%	96%	105%	100%	99%
	6	104%	99%	106%	104%	100%	101%
	Media	102%	98%	100%	102%	100%	100%
	DE	0.020	0.030	0.042	0.020	0	0.023

Q= Porcentaje de cantidad de API disuelto; T= Tiempo requerido

Tabla 13. Estabilidad de la combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando ejemplares durante el almacenamiento de uno, dos y tres meses en condiciones refrigeradas (5°C ± 3°C)

Nombre del producto		THC 5 mg + ACZ 250 mg		
Prueba	Criterios de aceptación	M00	M01	M03
Descripción	Cápsula de gelatina blanda oblonga, opaca y de color marrón que contiene una solución transparente ligeramente amarilla y un comprimido blanco, esférico y recubierto, inmerso en la solución. Libre de material extraño.	Cumple	Cumple	Cumple
Tiempo de ruptura	Todas las cápsulas analizadas se rompen en no más de 15 minutos	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración de dronabinol	No menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad declarada de dronabinol	96.6%	96.7%	94.4%
Valoración de acetazolamida	No menos del 95.0% y NMT 105.0% de la cantidad declarada de acetazolamida	102.1%	100.2%	101.3%
Impurezas de dronabinol	Delta-8-tetrahidrocannabinol (NMT 2.0%)	0.2%	0.1%	0.2%
	Cannabinol (NMT 1.0%)	ND	ND	ND
	RRT 0.44 [dp-A] (NMT 0.5%)	ND	ND	0.1%
	RRT 0.48 [dp-B] (NMT 0.5%)	ND	ND	ND
	RRT 1.02 [dp-D] NMT 0.5%	ND	ND	0.2%
	Cualquier otra impureza individual RRT 0.93 (NMT 0.2%)	ND	ND	0.1%
	Impurezas totales – Excluyendo CBD y D-8-THC (NMT 2.5%)	<0.1%	<0.1%	0.40%
Impurezas de acetazolamida	Compuesto relacionado D (NMT 0.2%)	<0.1%	<0.1%	<0.1%
	Cualquier otra impureza individual - Excluyendo compuestos relacionados A, B, C, E y F (NMT 0.2%)	<0.1%	<0.1%	0.1%

	Impurezas totales - Excluyendo el compuesto relacionado D (NMT 3%)	<0.1%	<0.1%	0.1%
Nombre del producto		THC 2.5 mg + ACZ 125 mg		
Prueba	Criterios de aceptación	M00	M01	M03
Descripción	Cápsula de gelatina blanda oblonga, opaca y de color marrón que contiene una solución transparente ligeramente amarilla y un comprimido blanco, esférico y recubierto, inmerso en la solución. Libre de material extraño.	Cumple	Cumple	Cumple
Tiempo de ruptura	Todas las cápsulas analizadas se rompen en no más de 15 minutos	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración de dronabinol	NLT 90.0% y NMT 110.0% de la cantidad declarada de dronabinol	92.9%	94.5%	94.5%
Valoración de acetazolamida	NLT 95.0% y NMT 105.0% de la cantidad declarada de acetazolamida	102.6%	101.0%	102.6%
Impurezas de dronabinol	Delta-8-tetrahidrocannabinol (NMT 2.0%)	0.2%	0.2%	0.2%
	Cannabinol (NMT 1.0%)	ND	ND	<0.1%
	RRT 0.44 [dp-A] (NMT 0.5%)	ND	ND	0.1%
	RRT 0.48 [dp-B] (NMT 0.5%)	ND	ND	0.1%
	RRT 1.02 [dp-D] NMT 0.5%	ND	ND	0.1%
	Cualquier otra impureza individual RRT 0.93 (NMT 0.2%)	ND	ND	ND
	Impurezas totales – Excluyendo CBD y D-8-THC (NMT 2.5%)	<0.1%	<0.1%	0.3%
Impurezas de acetazolamida	Compuesto relacionado D (NMT 0.2%)	<0.1%	<0.1%	<0.1%
	Cualquier otra impureza individual - Excluyendo compuestos relacionados A, B, C, E y F (NMT 0.2%)	<0.1%	<0.1%	0.1%
	Impurezas totales - Excluyendo el compuesto relacionado D (NMT 3%)	<0.1%	<0.1%	0.1%

ND = No detectado; NLT = No menos de; NMT = No más de

Tabla 14. Estabilidad de la combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando ejemplares durante el almacenamiento de uno, dos y tres meses en condiciones de Zona II (25°C ± 2°C / 60% ± 5% RH)

Nombre del producto		THC 5 mg + ACZ 250 mg		
Prueba	Criterios de aceptación	M00	M01	M03
Descripción	Cápsula de gelatina blanda oblonga, opaca y de color marrón que contiene una solución transparente ligeramente amarilla y un comprimido blanco, esférico y recubierto, inmerso en la solución. Libre de material extraño.	Cumple	Cumple	Cumple
Tiempo de ruptura	Todas las cápsulas analizadas se rompen en no más de 15 minutos	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración de dronabinol	No menos del 90.0% y NMT 110.0% de la cantidad declarada de dronabinol	96.6%	95.2%	92.1%
Valoración de acetazolamida	No menos del 95.0% y no más del 105.0% de la cantidad declarada de acetazolamida	102.1%	100.2%	100.4%
Impurezas de dronabinol	Delta-8-tetrahidrocannabinol (NMT 2.0%)	0.2%	0.2%	0.2%
	Cannabinol (NMT 1.0%)	ND	ND	ND
	RRT 0.44 [dp-A] (NMT 0.5%)	ND	ND	0.1%
	RRT 0.48 [dp-B] (NMT 0.5%)	ND	ND	ND
	RRT 1.02 [dp-D] NMT 0.5%	ND	ND	0.3%
	Cualquier otra impureza individual RRT 0.93 (NMT 0.2%)	ND	ND	0.1%
	Impurezas totales - Excluyendo CBD y D-8-THC (NMT 2.5%)	<0.1%	<0.1%	0.5%
Impurezas de acetazolamida	Compuesto relacionado D (NMT 0.2%)	<0.1%	<0.1%	<0.1%
	Cualquier otra impureza individual -Excluyendo compuestos relacionados A, B, C, E & F (NMT 0.2%)	<0.1%	<0.1%	0.1%
	Impurezas totales - Excluyendo compuesto relacionado D (NMT 3%)	<0.1%	<0.1%	0.1%
Nombre del producto		THC 2.5 mg + ACZ 125 mg		
Prueba	Criterios de aceptación	M00	M01	M03

Descripción	Cápsula de gelatina blanda oblonga, opaca y de color marrón que contiene una solución transparente ligeramente amarilla y un comprimido blanco, esférico y recubierto, inmerso en la solución. Libre de material extraño.	Cumple	Cumple	Cumple
Tiempo de ruptura	Todas las cápsulas analizadas se rompen en no más de 15 minutos	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración de dronabinol	NLT 90.0% y NMT 110.0% de la cantidad declarada de dronabinol	92.9%	94.6%	92.3%
Valoración de acetazolamida	NLT 95.0% y NMT 105.0% de la cantidad declarada de acetazolamida	102.6%	99.5%	102.4%
Impurezas de dronabinol	Delta-8-tetrahidrocannabinol (NMT 2.0%)	0.2%	0.2%	0.2%
	Cannabinol (NMT 1.0%)	ND	ND	<0.1%
	RRT 0.44 [dp-A] (NMT 0.5%)	ND	ND	0.1%
	RRT 0.48 [dp-B] (NMT 0.5%)	ND	ND	ND
	RRT 1.02 [dp-D] NMT 0.5%	ND	<0.1%	0.3%
	Cualquier otra impureza individual RRT 0.93 (NMT 0.2%)	ND	ND	0.1%
	Impurezas totales – Excluyendo CBD y D-8-THC (NMT 2.5%)	<0.1%	<0.1%	0.7%
Impurezas de acetazolamida	Compuesto relacionado D (NMT 0.2%)	<0.1%	<0.1%	<0.1%
	Cualquier otra impureza individual -Excluyendo compuestos relacionados A, B, C, E & F (NMT 0.2%)	<0.1%	<0.1%	0.1%
	Impurezas totales - Excluyendo el compuesto relacionado D (NMT 3%)	<0.1%	<0.1%	0.1%

ND = No detectado; NLT = No menos de; NMT = No más de

Tabla 15. Disolución del THC de productos de combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando ejemplares mediante el método UV-espectrofotométrico de la monografía USP

Nombre del producto	THC 5 mg + ACZ 250 mg		
Condiciones de estabilidad	Refrigerado (5°C ± 3°C)		
Número de cápsula	M06	M09	M12
1	93%	94%	96%
2	99%	93%	98%
3	89%	92%	95%
4	99%	95%	95%
5	96%	94%	98%
6	99%	93%	91%

Promedio	96%	94%	95%
Nombre del producto	THC 2.5 mg + ACZ 125 mg		
Condiciones de estabilidad	Refrigerado (5°C ± 3°C)		
Número de cápsula	M06	M09	M12
1	92%	101%	86%
2	97%	92%	90%
3	102%	92%	95%
4	95%	99%	90%
5	97%	92%	88%
6	98%	97%	90%
Promedio	97%	95%	90%

Tabla 16. Dissolution of acetazolamide (ACZ) from exemplary soft gel capsule fixed dose combination products using the USP monograph UV-spectrophotometric method

Nombre del producto	THC 5 mg + ACZ 250 mg		
Condiciones de estabilidad	Refrigerado (5°C ± 3°C)		
Número de cápsula	M06	M09	M12
1	99%	100%	96%
2	98%	96%	98%
3	99%	99%	95%
4	99%	100%	95%
5	98%	97%	98%
6	97%	106%	91%
Promedio	98%	100%	96%
Nombre del producto	THC 2.5 mg + ACZ 125 mg		
Condiciones de estabilidad	Refrigerado (5°C ± 3°C)		
Número de cápsula	M06	M09	M12
1	94%	102%	99%
2	101%	99%	101%
3	92%	102%	103%
4	95%	102%	104%
5	96%	100%	97%
6	94%	108%	101%
Promedio	95%	102%	101%

Tabla 17. Disolución de acetazolamida (ACZ) de productos de combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando ejemplares mediante el método UV-espectrofotométrico de la monografía USP

Nombre del producto	THC 5 mg + ACZ 250 mg		
Condiciones de estabilidad	Zona II (25°C ± 2°C / 60% ± 5% RH)		
Número de cápsula	M06		
1	98%		
2	99%		
3	97%		
4	98%		
5	100%		
6	98%		
Promedio	98%		
Nombre del producto	THC 2.5 mg + ACZ 125 mg		
Condiciones de estabilidad	Zona II (25°C ± 2°C / 60% ± 5% RH)		
Número de cápsula	M06		
1	101%		
2	103%		
3	101%		
4	91%		
5	96%		
6	103%		
Promedio	99%		

Tabla 18. Disolución de acetazolamida (ACZ) de productos de combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando ejemplares mediante el método UV-espectrofotométrico de la monografía USP

Nombre del producto	THC 5 mg + ACZ 250 mg
Condiciones de estabilidad	Zona II (25°C ± 2°C / 60% ± 5% RH)
Número de cápsula	M06
1	97%
2	102%
3	97%
4	98%
5	97%
6	99%
Average	98%
Nombre del producto	THC 2.5 mg + ACZ 125 mg
Condiciones de estabilidad	Zona II (25°C ± 2°C / 60% ± 5% RH)
Número de cápsula	M06
1	100%
2	102%
3	97%
4	100%
5	104%
6	99%
Promedio	100%

Tabla 19. Estabilidad de la combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando ejemplares durante el almacenamiento de 6, 9 y 12 meses en condiciones refrigeradas (5°C ± 3°C)

Nombre del producto	THC 5 mg + ACZ 250 mg		
Condiciones de estabilidad	Refrigerado (5°C ± 3°C)		
	M06	M09	M12
Valoración de dronabinol	95.2%	95.7%	93.1%
Valoración de acetazolamida	99.4%	97.0%	98.4%
Tiempo de ruptura (cápsula 1)	3 minutos	2 minutos	3 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 2)	5 minutos	3 minutos	5 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 3)	4 minutos	2 minutos	3 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 4)	2 minutos	2 minutos	3 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 5)	2 minutos	3 minutos	4 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 6)	4 minutos	4 minutos	9 minutos
Impurezas de acetazolamida – compuesto relacionado D	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
Impurezas de acetazolamida - otras	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
Impurezas de acetazolamida - totales	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
Impurezas de THC – delta-8-THC	0.2%	0.2%	0.2%
Impurezas de THC – cannabinol	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
Impurezas de THC – RRT 0.44 (dp-A)	0.1%	0.1%	0.1%

Impurezas de THC – RRT 0.48 (dp-B)	0.1%	0.1%	0.1%
Impurezas de THC – RRT 1.02 (dp-D)	0.3%	0.2%	0.1%
Impurezas de THC – otras RRT 0.46	0.1%	0.1%	0.1%
Impurezas de THC – otras RRT 0.93	0.2%	0.1%	0.1%
Impurezas de THC – totales (excl. D8-THC y CBD)	0.7%	0.6%	0.5%
Nombre del producto	THC 2.5 mg + ACZ 125 mg		
Condiciones de estabilidad	Refrigerado (5°C ± 3°C)		
	M06	M09	M12
Valoración de dronabinol	97.0%	96.5%	92.5%
Valoración de acetazolamida	101.6%	98.0%	101.8%
Tiempo de ruptura (cápsula 1)	7 minutos	5 minutos	3 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 2)	8 minutos	4 minutos	5 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 3)	7 minutos	3 minutos	5 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 4)	4 minutos	7 minutos	6 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 5)	2 minutos	3 minutos	4 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 6)	5 minutos	4 minutos	9 minutos
Impurezas de acetazolamida – compuesto relacionado D	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
Impurezas de acetazolamida - otras	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
Impurezas de acetazolamida - totales	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
Impurezas de THC – delta-8-THC	0.2%	0.2%	0.2%
Impurezas de THC – cannabino	<0.1%	<0.1%	< 0.1%
Impurezas de THC – RRT 0.44 (dp-A)	0.1%	0.1%	0.1%
Impurezas de THC – RRT 0.48 (dp-B)	0.1%	0.1%	0.1%
Impurezas de THC – RRT 1.02 (dp-D)	0.3%	0.3%	0.2%
Impurezas de THC – otras RRT 0.46	0.1%	0.1%	0.1%
Impurezas de THC – otras RRT 0.93	0.2%	0.1%	0.1%
Impurezas de THC – totales (excl. D8-THC y CBD)	0.8%	0.7%	0.6%

Tabla 20. Estabilidad de la combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando ejemplares durante el almacenamiento de seis meses en condiciones de Zona II ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\%$ HR)

Nombre del producto	THC 5 mg + ACZ 250 mg
Condiciones de estabilidad	Zona II ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\%$ RH)
	M06
Valoración de dronabinol	96.3%
Valoración de acetazolamida	101.1%
Tiempo de ruptura (cápsula 1)	3 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 2)	3 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 3)	4 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 4)	6 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 5)	5 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 6)	6 minutos
Impurezas de acetazolamida – Compuesto relacionado D	< 0.1%
Impurezas de acetazolamida - otras	< 0.1%
Impurezas de acetazolamida - totales	< 0.1%
Impurezas de THC – delta-8-THC	0.1%
Impurezas de THC – cannabinoil	< 0.1%
Impurezas de THC – RRT 0.44 (dp-A)	0.2%
Impurezas de THC – RRT 0.48 (dp-B)	0.2%
Impurezas de THC – RRT 1.02 (dp-D)	0.4%
Impurezas de THC – otras RRT 0.46	0.2%
Impurezas de THC – otras RRT 0.93	0.2%
Impurezas de THC – totales (excl. D8-THC y CBD)	1.2%
Nombre del producto	THC 2.5 mg + ACZ 125 mg
Condiciones de estabilidad	Zona II ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\%$ RH)
	M06
Valoración de dronabinol	95.4%
Valoración de acetazolamida	100.2%
Tiempo de ruptura (cápsula 1)	1 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 2)	3 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 3)	6 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 4)	6 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 5)	5 minutos
Tiempo de ruptura (cápsula 6)	4 minutos
Impurezas de acetazolamida – Compuesto relacionado D	< 0.1%
Impurezas de acetazolamida - otras	< 0.1%
Impurezas de acetazolamida - totales	< 0.1%
Impurezas de THC – delta-8-THC	0.2%
Impurezas de THC – cannabinoil	< 0.1%
Impurezas de THC – RRT 0.44 (dp-A)	0.2%
Impurezas de THC – RRT 0.48 (dp-B)	0.1%
Impurezas de THC – RRT 1.02 (dp-D)	0.6%
Impurezas de THC – otras RRT 0.46	0.2%
Impurezas de THC – otras RRT 0.93	0.3%
Impurezas de THC – totales (excl. D8-THC y CBD)	1.3%

Tabla 21. Concentraciones sanguíneas de acetazolamida tras la administración oral de la combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando ejemplares o acetazolamida como agente único

Tiempo (horas)	Concentración de acetazolamida (ng/mL)	
	THC 5 mg + ACZ 250 mg combinación de dosis fija	Acetazolamida 250 mg
0	0.00	0.00
0.08	0.00	38.08
0.25	0.00	2568.34
0.5	1.11	7090.36
1	850.16	9184.38
1.5	3003.52	9680.21
2	4849.17	9950.42
2.5	5975.40	9485.88
3	6304.66	8836.69
3.5	6513.45	8090.92
4	6370.28	7431.01
6	5725.52	5407.12
8	4184.91	3956.92
12	2639.30	2392.13
16	1752.66	1524.08
24	988.57	775.31
36	466.48	325.00
48	261.15	174.61

Tabla 22. Valores farmacocinéticos (FC) de acetazolamida

	THC 5 mg + ACZ 250 mg combinación de dosis fija	Acetazolamida 250 mg
Cmax (ng/mL)	8179.02	13407.92
Tmax (h)	3.65	2.17
AUC (ng*h/mL)	83840.66	94204.78

Tabla 23. Concentraciones sanguíneas de THC tras la administración oral de la combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando ejemplares o acetazolamida como agente único

Tiempo (horas)	THC (ng/mL)	
	THC 5 mg + ACZ 250 mg combinación de dosis fija	Dronabinol 5 mg
0	0.01348361	0.01009917
0.08	0.0132314	0.008425
0.25	0.02004918	0.03314286
0.5	0.2762377	0.56
1	1.08104167	1.44229915
1.5	0.99183193	1.09180342
2	0.75515574	0.64989744
2.5	0.54894215	0.60562185
3	0.43568852	0.43007563
3.5	0.33846281	0.29953333
4	0.2703719	0.23272727
6	0.09563934	0.05883333
8	0.0317541	0.02369421
12	0.01989344	0.01374167
16	0.01838525	0.01064103
24	0.01227869	0.00666667
36	0.01372131	0.01084746
48	0.01000826	0.00548739

Tabla 24. Valores farmacocinéticos (FC) de THC

	THC 5 mg + ACZ 250 mg combinación de dosis fija	Dronabinol 5 mg
C _{max} (ng/mL)	1.74	1.92
T _{max} (h)	1.52	1.29
AUC (ng*h/mL)	3.35	3.31

Tabla 25. Concentraciones sanguíneas de COOH-THC tras la administración oral de la combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando de ejemplo o acetazolamida como agente único

Tiempo (horas)	COOH-THC (ng/mL)	
	THC 5 mg + ACZ 250 mg combinación de dosis fija	Dronabinol 5 mg
0	0.11229508	0.10578512
0.08	0.11735537	0.10916667
0.25	0.11967213	0.13394958
0.5	0.58762295	1.58816667
1	8.40875	11.69
1.5	14.0280672	16.6248718
2	14.902377	16.0973504
2.5	13.4700826	14.6137815
3	11.8451639	13.0384874
3.5	10.7107438	11.5388333
4	9.57206612	10.0894215
6	6.28631148	6.43283333
8	4.92213115	5.15933884
12	3.83696721	3.98808333
16	3.03934426	3.12495726
24	2.71598361	2.98566667
36	1.52401639	1.56889831
48	1.3838843	1.38932773

Tabla 26. Valores farmacocinéticos (FC) de COOH-THC

	THC 5 mg + ACZ 250 mg combinación de dosis fija	Dronabinol 5 mg
Cmax (ng/mL)	18.69	19.91
Tmax (h)	1.95	1.84
AUC (ng*h/mL)	163.59	175.12

Tabla 27. Concentraciones sanguíneas de OH-THC tras la administración oral de la combinación de dosis fija en cápsulas de gel blando de ejemplo o acetazolamida como agente único

Tiempo (horas)	OH-THC (ng/mL)	
	THC 5 mg + ACZ 250 mg combinación de dosis fija	Dronabinol 5 mg
0	0.00355738	0.00433884
0.08	0.00375207	0.00305833
0.25	0.00639344	0.01122689
0.5	0.18515574	0.43558333
1	1.38143333	1.76091453
1.5	1.6787395	1.94674359
2	1.44590984	1.46964103
2.5	1.1437686	1.2272521
3	0.92403279	0.97968067
3.5	0.77628926	0.77926667
4	0.64187603	0.64219835
6	0.34710656	0.33446667
8	0.22009836	0.22249587
12	0.12615574	0.11520833
16	0.0607377	0.04795726
24	0.02065574	0.0198
36	0.00735246	0.00710169
48	0.00407438	0.00268908

Tabla 28. Valores farmacocinéticos (FC) de OH-THC

	THC 5 mg + ACZ 250 mg combinación de dosis fija	Dronabinol 5 mg
C _{max} (ng/mL)	2.27	2.39
T _{max} (h)	1.67	1.52
AUC (ng*h/mL)	7.09	7.44