

Annales

Examen de qualification en vue de
l'inscription sur la liste des personnes
qualifiées en matière de
propriété industrielle

Mention brevets d'invention

Session 2020

Secteur chimie/pharmacie

Epreuves écrites

Sujets épreuves écrites

Document en cours de finalisation

Edition du 9 novembre 2020

Sommaire

	Pages
1^{ERE} EPREUVE ECRITE	
• Instructions aux candidats.....	4
• Sujet.....	6
 2^{EME} EPREUVE ECRITE	
• Instructions aux candidats.....	36
• Sujet.....	38

AVERTISSEMENT

L'Institut national de la propriété industrielle publie pour chaque session d'examen des annales destinées à donner aux candidats une base pour leur préparation à cet examen.

Ces annales regroupent les textes des épreuves écrites de l'examen. Un exemple de réponse fourni par un candidat est présenté. Les réponses n'ont été ni améliorées, ni corrigées. Sans être nécessairement parfaites à tous points de vue, elles constituent un échantillon de copies ayant obtenu une note sensiblement supérieure à la moyenne. Elles sont complétées par le rapport des examinateurs.

Un exemple de sujet avec les éléments de réponse pour l'épreuve orale est également proposé.

Ces annales sont publiées par secteur technique.

Cet examen est mis en place conformément à l'arrêté du 23 septembre 2004 modifié portant application des dispositions des articles R. 421-1, R. 421-2 et R. 421-5 à R. 421-8 du code de la propriété intellectuelle.

Instructions aux candidats

PREMIERE EPREUVE ECRITE

Dans cette épreuve, le candidat doit supposer qu'il a reçu de son client le courrier annexé au sujet, qui comporte la description d'une invention pour laquelle son client souhaite obtenir un brevet français, ainsi que des renseignements et/ou documents relatifs à l'état de la technique le plus pertinent dont son client a connaissance.

Le candidat doit accepter les faits exposés dans le sujet de l'épreuve et fonder ses réponses sur ces faits. Il décide sous sa propre responsabilité s'il fait usage de ces faits, et dans quelle mesure.

Le candidat doit admettre que l'état de la technique, dans le domaine spécifique de l'invention que lui soumet son client, est effectivement celui qui est indiqué dans l'épreuve et/ou ses documents annexes, et que cet état de la technique, le cas échéant complété des connaissances générales nécessaires sur lesquelles il pourrait s'appuyer de façon implicite, est exhaustif.

Il est demandé au candidat de rédiger sauf instruction contraire, en les présentant dans cet ordre : (1) la partie introductive de la description de la demande de brevet souhaitée par le client, et (2) un jeu de revendications comprenant au moins une revendication indépendante et quelques revendications dépendantes.

Il est entendu par partie introductive :

- l'indication du domaine technique auquel se rapporte l'invention ;
- l'indication de l'état de la technique antérieure, connu du demandeur, pouvant être considérée comme utile pour l'intelligence de l'invention et pour l'établissement du rapport de recherche ; les documents servant à refléter l'état de la technique antérieure sont, autant que possible, cités ;
- un exposé de l'invention, telle que caractérisée dans les revendications, permettant la compréhension du problème technique ainsi que la solution qui lui est apportée ; sont indiqués, le cas échéant, les avantages de l'invention par rapport à l'état de la technique antérieure.

La ou les revendication(s) indépendante(s) sera(ont) rédigée(s) de façon à donner au client la protection la plus étendue possible, tout en respectant les critères de brevetabilité et les exigences formelles applicables.

Les revendications dépendantes, seront rédigées de façon à définir une position de repli utile pour le cas où un art antérieur affectant la généralité de chaque revendication indépendante serait découvert après le dépôt de la demande brevet.

SUJET DE LA PREMIERE EPREUVE ECRITE

Vous trouverez, ci-joint, une note technique transmise par votre client, la société KRISTINN, spécialisée dans le domaine des colles, notamment des colles industrielles pour l'emballage.

Une recherche d'antériorités a été effectuée par votre client et a permis d'identifier les documents D1 et D2 de l'état de la technique.

Après avoir pris connaissance de l'ensemble des documents, vous procéderez à la rédaction de la partie introductive et d'un jeu de revendications d'une demande de brevet français protégeant au mieux les intérêts de votre client tout en respectant les critères de brevetabilité et les exigences formelles applicables. Vous veillerez notamment à respecter les exigences de clarté et d'unité d'invention.

Dans une note à votre client, vous pourrez lui indiquer les raisons du choix de la solution retenue. Vous lui ferez également part de toutes vos suggestions et le cas échéant, répondrez succinctement aux questions posées par la note technique.

Si vous estimez que plus d'une demande de brevet est nécessaire pour protéger au mieux les intérêts de votre client, vous indiquerez brièvement, dans la lettre au client, l'objet de la principale revendication indépendante de chaque autre demande distincte, la rédaction détaillée de telles revendications indépendantes n'étant cependant pas requise.

Annexes :

- Note technique
- Annexe 1: Présentation du 28 juillet 2020
- Annexe 2 : Formulations pour tests industriels prévus à compter du 15 Octobre 2020
- Document D1 : WO2000/200000A1
- Document D2 : Fiche Technique du produit CoNatura®

NOTE TECHNIQUE

KRISTINN

60360 Crèvecœur-le-Grand

Le 2 août 2020

Madame, Monsieur,

Comme nous vous l'avons indiqué lors de notre entretien téléphonique, notre société KRISTINN est une société familiale installée en Picardie, qui est spécialisée dans les colles. Historiquement, la société s'est développée en fabriquant et commercialisant une colle très utilisée par les écoliers dans les années 70-80, de la colle blanche à l'odeur d'amande, en petits pots. Les activités de la société se sont ensuite diversifiées et actuellement, outre les colles pour petite papeterie, notre société a développé et commercialise des colles techniques destinées aux emballages industriels cartonnés ou en matière plastique ou en verre.

Parmi nos clients industriels, notamment dans l'industrie alimentaire, plusieurs sont entrés dans des démarches écologiques fortes afin de diminuer l'impact carbone de leurs activités. Pour continuer à faire partie de leurs fournisseurs, il nous faut également avoir des produits à faible impact carbone.

Dans ce cadre, depuis plusieurs mois, nos équipes R&D travaillent à moderniser l'ensemble de nos produits pour privilégier les colles à base de produits naturels, de provenance locale, sans génération de solvants toxiques, qui sont fabriquées et utilisées avec un minimum d'énergie.

Nos équipes finalisent certains tests pour pouvoir présenter à l'un de nos clients de l'industrie alimentaire une nouvelle gamme permettant de coller des étiquettes et opercules sur des contenants en verre, plastique ou papier/carton renforcé.

Cette présentation qui devait initialement avoir lieu dans leur usine en juin a été reportée à début octobre.

Cependant, pour des raisons commerciales, le 28 juillet 2020, nos équipes ont fait une brève présentation de certains produits à distance par vidéoconférence. Le support de cette présentation est joint en Annexe 1. Le lendemain, il a été mis sur notre site internet.

Vous trouverez également en Annexe 2 les formulations de colles qui seront présentées à un salon réservé uniquement à un public professionnel à partir du 15 octobre 2020 avec les résultats déjà obtenus. Ces données sont extraites de nos cahiers de laboratoire.

L'un des clients qui sera présent sur ce salon est intéressé d'une part par des colles destinées à fixer des étiquettes en papier sur des flacons en verre et en plastique recyclable et d'autre part a également un besoin spécifique pour fixer des opercules sur les contenants en papier/carton renforcé, plastique recyclable ou verre. Ces contenants sont remplis de produits alimentaires de toute consistance, par exemples liquides, pâtes, poudres... Pour le moment, il utilise des opercules en matériau tri couche (plastique/métal/plastique) qui sont fixés avec une colle acrylique par thermocollage. Cette technologie est incompatible avec ses objectifs de réduction de l'impact carbone.

Nos équipes ont donc travaillé sur plusieurs axes. Le premier a été la sélection des composants de départ pour les colles de façon à ce qu'un maximum de composés soient d'origine naturelle, recyclables, de qualité alimentaire et issus d'une production locale. Le second axe a été de trouver une formulation nécessitant le moins d'énergie possible pour sa fabrication et son application. Le troisième axe a été de trouver un moyen simple de vérifier la bonne application de la colle.

Comme vous nous l'avez demandé, nous vous joignons des éléments – autres que ceux de l'Annexe 2 – concernant les résultats des essais effectués pour nos nouvelles colles à base d'amidon.

Les étiquettes et les opercules désormais utilisés par le client sont en papier de type "Pack'in Green" 100%, en papier paraffiné ou en papier bi-ou tricouche avec une fine feuille d'aluminium papier alu ou papier-alu-papier.

5 Le papier Pack'in Green - connu en soi - est obtenu avec une pâte à papier 100 % cellulose de bois de forêt européenne. Il est rendu ingraissable par un croisement des fibres particulier, un traitement mécanique et par calandrage. Il est garanti sans bisphénol ni phtalates et est fabriqué en Europe. Il n'est ni siliconé ni enduit de paraffine pour un bilan écologique optimal. Ce papier peut être personnalisé avec des encres à base d'eau.

10 Comme vous nous l'avez indiqué par téléphone, pour protéger cette technologie, au moins une demande de brevet serait à rédiger.
Si des éléments complémentaires sont nécessaires, nous sommes à votre disposition pour vous les fournir.

15 **ESSAIS REALISES :**

Nous avons réalisé 4 types de composition qui sont données dans les tableaux 1 à 4 ci-dessous.
Toutes ces compositions sont à base d'amidon. L'amidon peut être extrait abondamment de nombreuses sources végétales : tubercules, légumineuses et/ou graines de céréales. Il s'agit donc
20 d'une matière première facile d'accès.

Pour nos essais, nous avons testé l'amidon de blé, de maïs, de pomme de terre, de riz, de pois chiche, de patate douce et de manioc.

25 Les acides testés sont l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide carbonique, l'acide maléique.

Comme colorant, nous avons testé les colorants de qualité alimentaire suivants : rouge de cochenille, bleu de méthylène, extrait de betterave rouge, extrait de carotte, extrait de cassis, encre de seiche.

30 Sur chaque composition préparée, les mesures suivantes ont été faites :

- Viscosité
- Durée de conservation en conditions accélérées

Les compositions ont été appliquées sur plastique, carton et verre et les tests suivants ont été faits :

- 35
- Mouillabilité (*en anglais « Wettability »*) qui permet de mesurer la capacité d'étalement de la colle sur une surface.
 - Arrachement (*en anglais « Pull-off »*) qui permet d'apprécier la capacité d'adhérence de l'objet collé sur le support. Comme pour le produit CoNatura® on a utilisé le test LITEX. Le test LITEX est reconnu et fait office de norme pour la profession et experts. D'autres tests existent. Ils
40 devraient vraisemblablement nous conduire à des conclusions similaires.
 - Etanchéité (*en anglais « Tightness »*).

Pour la mouillabilité, le test d'arrachement et l'étanchéité, les résultats mentionnés dans les tableaux ont été réalisés sur des étiquettes en papier Pack'in Green et sur un support en verre. Les différences
45 obtenues en réalisant les mêmes essais sur un support plastique ou papier/carton renforcé n'étaient pas significatives.

Les compositions testées ont été préparées juste avant la réalisation des tests.

Les quantités des composants de chaque composition sont exprimées en gramme. L'eau est ajoutée
50 pour obtenir des compositions de 100 g (=QSP 100 g).

Tableau 1

COMPOSITION type 1	1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10	1-11	1-12	1-13	1-14	1-15
Amidon	55,00	55, 00	55,00	55,00	40,00	45,00	45,00	65,00	75,00	65,00	75,00	65,00	75,00	65,00	70,00
Huile d'amande amère	0,05	10,00	20,00	30,00	20,00	20,00	10,00	10,00	10, 00	20,00	20, 00	30,00	30, 00	25,00	25, 00
Eau QSP 100 g															
Mouillabilité (degré : Θ)	45,4	43,2	42,4	41,6	42,2	42,3	42,9	43,0	43,3	42,4	42,3	43,1	43,1	41,9	41,8
Arrachement	-2	2	3	2	-1	3	2	2	-1	3	-2	2	-3	2	2
Etanchéité	3	6	7	6	4	7	6	6	3	7	2	6	2	7	7

Tableau 2

COMPOSITION type 2	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8	2-9	2-10	2-11	2-12	2-13	2-14	2-15
Amidon	55,00	55, 00	55,00	55,00	40,00	45,00	45,00	65,00	75,00	65,00	75,00	65,00	75,00	65,00	70,00
Huile d'amande amère	0,05	10,00	20,00	30,00	20,00	20,00	10,00	10,00	10, 00	20,00	20, 00	10,00	10, 00	25,00	25, 00
Epaississant	3,00	3,00	4,00	4, 50	5,50	4,00	4,00	5,00	2,00	4,00	2,00	3,00	2,00	3,00	3,00
Eau QSP 100 g															
Mouillabilité (degré : Θ)	46,4	44,2	43,4	42,6	43,2	43,3	43,9	44,0	44,3	43,4	43,3	44,1	43,1	41,9	41,8
Arrachement	-1	1	2	2	-1	2	2	2	-1	2	-2	1	-3	1	1
Etanchéité	3,5	6,5	8	6,5	4,5	8	6,5	6,5	3,5	8	3	6,5	2,5	8	8

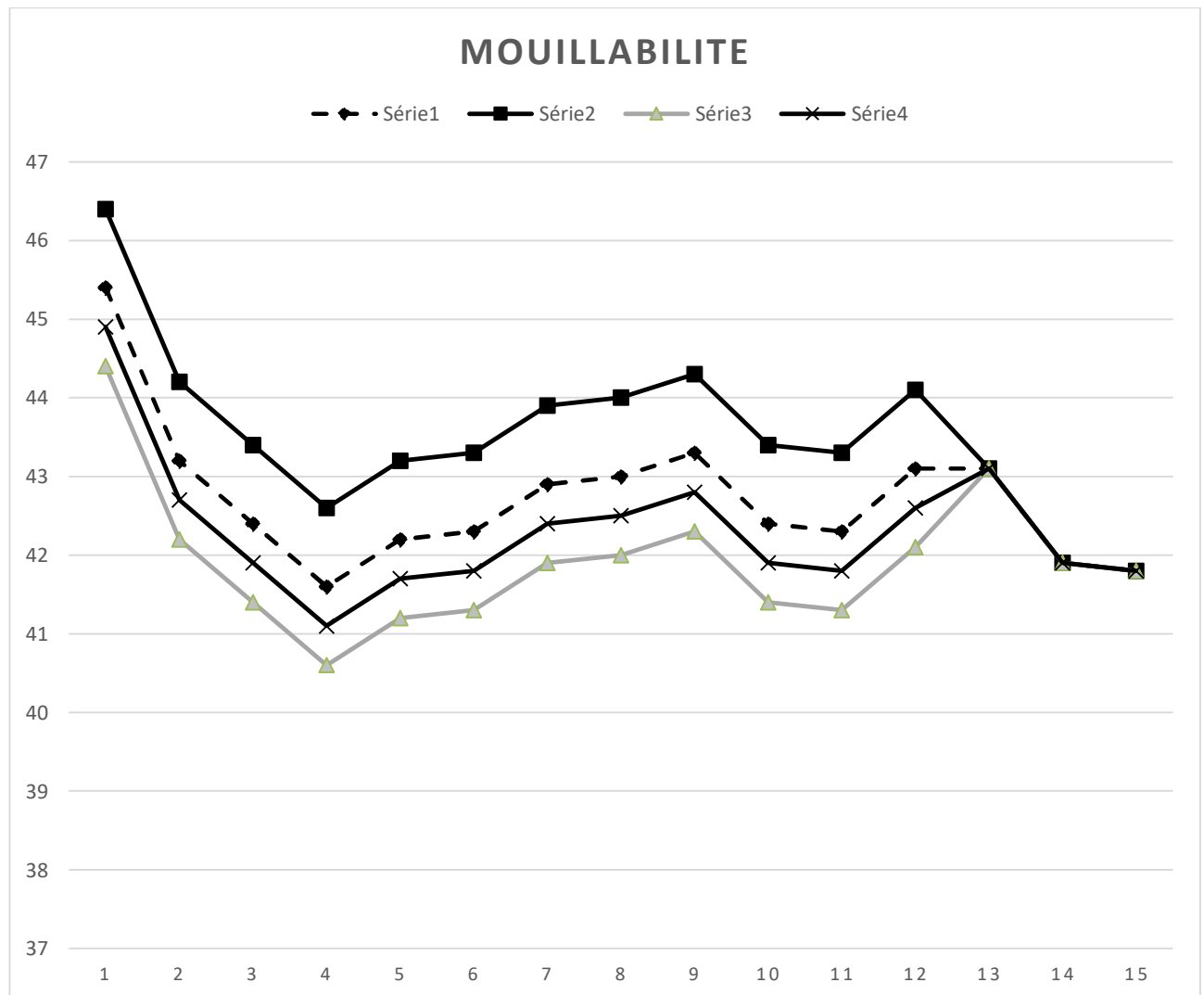
Tableau 3

COMPOSITION type 3	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9	3-10	3-11	3-12	3-13	3-14	3-15
Amidon	55,00	55, 00	55,00	55,00	40,00	45,00	45,00	65,00	75,00	65,00	75,00	65,00	75,00	65,00	70,00
Huile d'amande amère	0,05	10,00	20,00	30,00	20,00	20,00	10,00	10,00	10, 00	20,00	20, 00	10,00	10, 00	25,00	25,00
Acide	0,20	0,30	0,30	0,30	0,50	0,40	0,40	0,30	0,20	0,30	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20
Eau QSP 100 g															
Mouillabilité (degré : Θ)	44,4	42,2	41,4	40,6	41,2	41,3	41,9	42,0	42,3	41,4	41,3	42,1	43,1	41,9	41,8
Arrachement	-2	2	3	2	-1	3	2	2	-1	3	-2	2	-3	1	1
Etanchéité	3,5	6,5	7,5	6,5	4	7,5	6,5	6,5	3	7,5	2	6,5	2	7,5	7,5

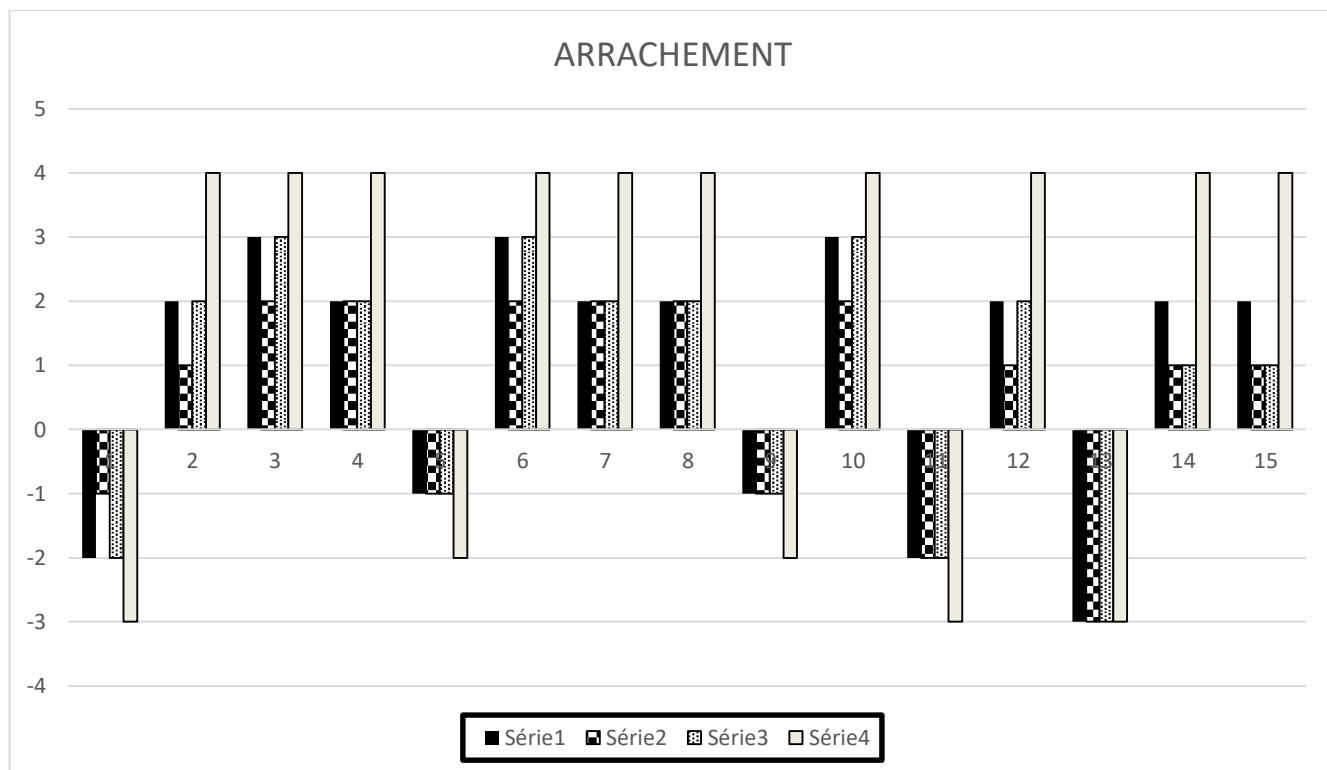
Tableau 4

COMPOSITION type 4	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	4-6	4-7	4-8	4-9	4-10	4-11	4-12	4-13	4-14	4-15
Amidon	55,00	55, 00	55,00	55,00	40,00	45,00	45, 00	65,00	75,00	65,00	75,00	65,00	75,00	65,00	70,00
Huile d'amande amère	0,05	10,00	20,00	30,00	20,00	20,00	10,00	10,00	10, 00	20,00	20, 00	10,00	10, 00	25,00	25, 00
Colorant	0,30	0,30	0,30	0,30	0,50	0,40	0,40	0,30	0,20	0,30	0,20	0,30	0,20	0,30	0,20
Eau QSP 100 g															
Mouillabilité (degré : Θ)	44,9	42,7	41,9	41,1	41,7	41,8	42,4	42,5	42,8	41,9	41,8	42,6	43,1	41,9	41,8
Arrachement	-3	4	4	4	-2	4	4	4	-2	4	-3	4	-3	4	4
Etanchéité	3	6	7	6	4	7	6	6	3	7	2	6	2	7	7

Les résultats sont présentés graphiquement ci-dessous – les « séries 1 à 4 » correspondent aux compositions « type 1 à 4 ».

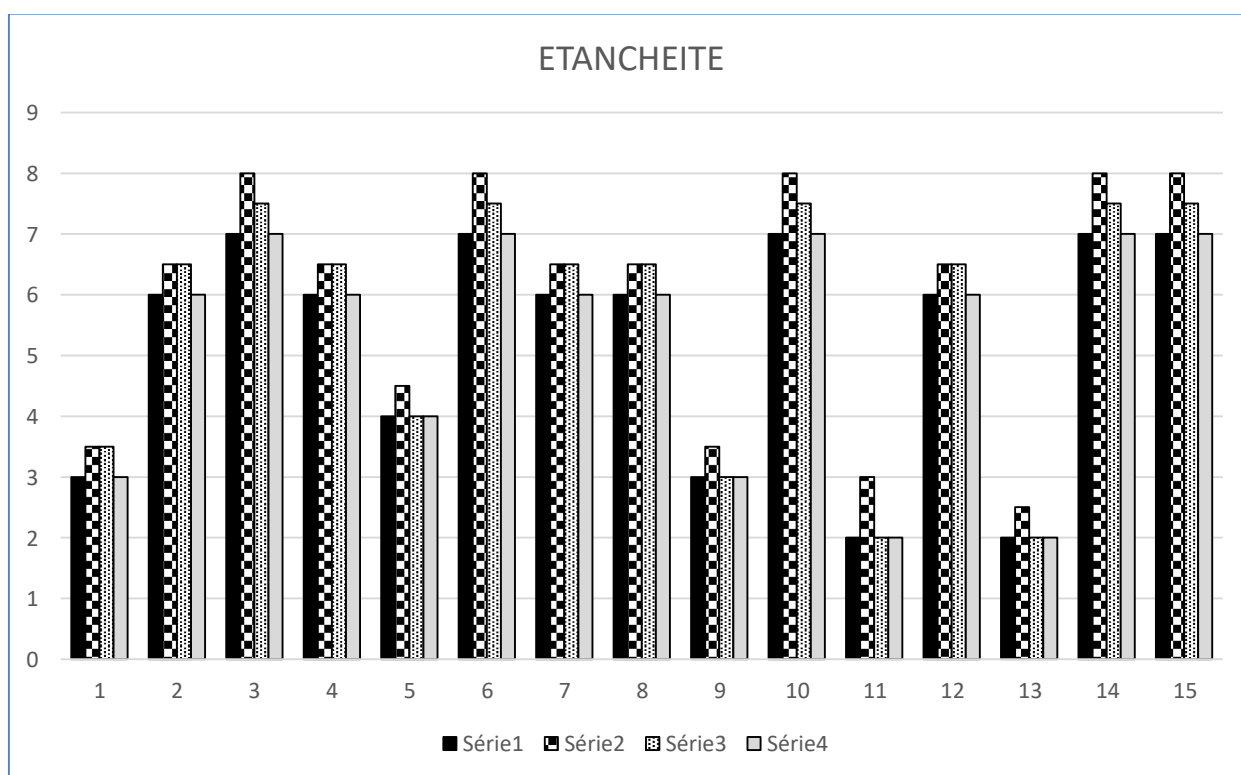


Valeurs cibles pour la mouillabilité : 40 à 45 degrés



Valeurs cibles pour l'arrachement:

- Pour plastique et verre : entre 1 exclus et 5 inclus
- Pour papier/carton renforcé : entre 0 et 3 inclus



Valeurs cibles pour l'étanchéité :

- Pour opercules : supérieure ou égale à 6
- Pour étiquettes : non pertinent

Les résultats donnés dans les tableaux ont été faits avec l'amidon de maïs.

La substitution de l'amidon de maïs par d'autres amidons a donné des résultats tout à fait comparables à la fois pour les étiquettes et les opercules. En revanche, avec l'amidon de blé les résultats sont insuffisants pour la mouillabilité et l'étanchéité des opercules.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'amidon de pomme de terre et de patate douce.

Des mélanges d'amidons de tubercules et de légumineuses ont permis d'obtenir des résultats tout à fait satisfaisants et même des performances améliorées pour les collages sur support plastique.

Les formulations avec épaississant ne donnent pas de meilleures performances pour le collage des étiquettes mais facilitent l'utilisation notamment sur les machines pour coller les opercules.

Les machines pour coller les opercules sont celles qui sont classiquement utilisées. La colle est amenée par des buses en plusieurs points de la surface à encoller et l'opercule est appliqué avec une pression sur la surface.

La présence d'épaississant permet de mieux répartir la colle sur toute la surface et de ce fait l'étanchéité est améliorée. Certaines des formulations ont donné des résultats tout à fait intéressants sans chauffage contrairement à l'application standard.

Toutes les compositions se sont conservées sans altération pendant 2 ans, à l'exception des compositions de type 4 suivantes : 4-8, 4-10, 4-12 et 4-14 dans lesquelles le colorant est le bleu de méthylène ou l'encre de seiche. Celles-ci ont eu une durée de conservation de 1 mois seulement.

Toutes les compositions présentaient des valeurs de viscosité satisfaisantes pour des applications industrielles.

Les résultats des tests d'arrachement, de mouillabilité et d'étanchéité sont donnés dans les graphes ci-dessus avec les valeurs cibles pour les applications données.

Nous venons de lancer une nouvelle série d'essais en substituant l'huile d'amande amère par de l'huile de noix, de l'huile de noisette ou de l'huile de noix de cajou. Comme avec l'huile d'amande douce, au-delà de 10% en poids, nous avons eu des difficultés à obtenir une formulation physiquement stable. Une étape de chauffage a dû être introduite avec un refroidissement lent par pallier.

L'huile de noix est beaucoup plus facile à produire que les autres huiles car elle ne nécessite pas de pressage à chaud. Son prix de revient est nettement inférieur à celui des autres huiles envisagées.

Comme vous nous l'aviez demandé, nous vous envoyons également 2 documents antérieurs (D1 et D2) que nous avons trouvés lors d'une recherche faite préalablement au lancement de nos tests.

Nous espérons vous avoir transmis tous les éléments nécessaires. Nous restons à votre disposition pour toute question.

Bien cordialement,

Mme PEIREAU
Directrice R&D de KRISTINN

PJ :

Annexe 1: Présentation du 28 juillet 2020

Annexe 2 : Compositions pour tests industriels du 15 Octobre 2020

Document D1 : WO2000/200000A1

Document D2 : Fiche Technique du produit CoNatura®

KRISTINN COLLES INDUSTRIELLES

Gamme Qualité Alimentaire

Gamme qualité alimentaire

- Notre nouvelle gamme est inspirée de la Colle scolaire « CLEOPATRE » composée d'amidon de blé à 85%, d'eau et de 0,05% d'huile d'amande amère qui lui confère ses qualités de conservation et lui donne son odeur caractéristique.



Gamme qualité alimentaire

- Nos colles industrielles conservent les 3 éléments de base : amidon de blé, eau et huile d'amande amère.
- Les performances de collage sur verre, plastique et/ou papier-carton renforcé sont améliorées par l'augmentation de la quantité d'huile d'amande amère.
- La coloration de nos colles permet de vérifier visuellement que l'application a bien été faite sur toute la surface à encoller

Gamme qualité industrielle

Compositions testées (en grammes pour 100g):

composants	01-05	04-06	07-11
Amidon de blé	35	33	85
Huile d'amande amère	5	7	5
Colorant	0,01	0,02	0,01
Eau QSP pour 100 g			

Gamme qualité alimentaire

Résultats comparés pour chacune des propriétés suivantes :

arrachement sur verre: $01-05 < 04-06 < 07-11$

arrachement sur papier /carton renforcé : $07-11 < 04-06 < 01-05$

étanchéité sur verre : $01-05 = 04-06 << 07-11$

mouillabilité plastique: $04-06 < 01-05 < 07-11$

mouillabilité verre: $04-06 < 07-11 < 01-05$

Gamme qualité alimentaire

Tous les essais ont été réalisés en utilisant un collage avec presse chauffante.

La température d'application était comprise entre 55 et 130°C.

Le colorant utilisé était le bleu de méthylène ou le rouge de cochenille. A froid la couleur est apparente mais disparaît après chauffage. La zone collée n'est donc pas colorée au final.

Ces nouvelles colles sont donc applicables pour le collage d'étiquettes en papier ou bi-couche papier alu sur des contenants en verre, plastique et/ou papier-carton renforcé.

Elles sont aussi utilisables pour la fixation d'opercules de contenants de produits alimentaires.

Annexe 2- Compositions pour tests industriels du 15 octobre 2020

Les 5 compositions suivantes destinées à être commercialisées seront présentées au salon professionnel et utilisées sur des presses d'encollage industrielles.

Les valeurs sont données en grammes

	A	B	C	D	E
Amidon	65	65	50	55	60
Gomme xanthane	5	5	4	0	0
Bleu de méthylène	0	0,2	0	0,3	0
Encre de seiche	0,2	0	0	0	0,15
Huile	10	15	20	25	30
Eau QSP 100g					

La gomme xanthane est utilisée comme épaississant.

L'huile est de l'huile d'amande amère pour A, B et C et l'huile de noix pour D et E.

A et B, à base d'amidon de patate douce, ont donné des performances très intéressantes pour le collage des opercules même sans chauffage lors de l'application.

C, à base d'un mélange 80/20 d'amidon de pomme de terre et d'amidon de pois, est particulièrement adaptée pour les supports en plastique. Le chauffage est nécessaire pour l'application.

D et E, à base d'amidon de pommes de terre et d'huile de noix ont également permis d'obtenir un collage sans chauffage.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
17 juillet 2000 (17/7/2000)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO2000/200000 A1(51) Classification internationale des brevets :
C09J 103/02 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR1998/500000

(22) Date de dépôt international :

10 janvier 1998 (10/01/1998)^o

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

97 30000 14 janvier 1997 (14/01/1997)

FR

(71) Déposant **AMIDONS & CO.** [FR/FR];

2, Route des pins 49000 Angers (FR)

(72) Inventeurs :

BOZ Luc, 98 rue de l'Ancre, 44210 Ancenis (FR); **CARDAN Maude**, 49500 Segré (FR)

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(74) Mandataires :

CANDIDAT, Paul et al., Cabinet PERFECT CPI; 2 rue du Soleil 75006 PARIS (FR)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,



(54)Titre : Utilisation d'amidon de légumineuse et d'amidon de tubercule dans une composition adhésive, et compositions adhésives comportant une telle combinaison.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'amidon de légumineuse et d'amidon de tubercule pour diminuer et/ou supprimer la teneur en composés porteurs de bore d'une composition adhésive et/ou comme adjuvant de collage dans une composition adhésive pour carton ondulé et/ou pour préparer une composition adhésive exempte de composés porteurs de bore. La présente invention concerne plus particulièrement des compositions adhésives pour carton ondulé, et leur utilisation dans l'assemblage du carton ondulé.

Utilisation d'amidon de légumineuse et d'amidon de tubercule dans une composition adhésive, et compositions adhésives comportant une telle combinaison

5 La présente invention concerne l'utilisation d'amidon de légumineuse et d'amidon de tubercule pour diminuer et/ou supprimer la teneur en composés porteurs de bore d'une composition adhésive et/ou comme adjuvant de collage dans une composition adhésive pour carton ondulé et/ou pour préparer une composition adhésive exempte de composés porteurs de bore. La présente invention concerne plus particulièrement des compositions adhésives pour carton ondulé, et leur utilisation dans l'assemblage du carton ondulé.

10 ART ANTERIEUR

L'utilisation de colles naturelles d'amidon trouve son origine dans l'Egypte ancienne, où l'amidon, extrait du blé principalement, était employé pour l'encollage des feuilles de Papyrus.

15 Ces colles naturelles sont très simples de confection : il s'agit d'un simple mélange d'amidon et d'eau, et elles sont aujourd'hui encore largement utilisées dans l'industrie, et en particulier pour l'assemblage du carton ondulé.

Le domaine du carton ondulé représente ainsi aujourd'hui la deuxième application industrielle mondiale non-alimentaire de l'amidon.

20 Ces cartons sont commercialisés sous forme de rouleaux, de plaques, mais principalement sous forme transformée, c'est-à-dire sous la forme de produits d'emballage.

25 Le carton est assemblé comme suit : la colle est appliquée sur les sommets des cannelures d'un papier cannelé, qui est ensuite recouvert par un papier de couverture et l'ensemble est chauffé. Sous l'effet de la température, l'amidon se gélatinise et permet ainsi un collage rapide, nécessaire pour une production industrielle satisfaisante du carton ondulé.

Bien sûr, ces compositions ont évolué au cours du temps, et en plus des composés classiques que sont l'amidon et l'eau, on y retrouve des additifs divers, dont le plus important est un dérivé du bore appelé borax.

30 Le borax en particulier est utilisé comme additif multifonctionnel depuis plus d'un siècle. Ainsi, le document GB 123567 (de 1929) décrit son utilisation et ses effets dans les compositions de colle pour carton ondulé.

En effet, les composés contenant du bore réagissent avec l'amidon et permettent la réticulation de l'amidon au moment de la chauffe.

Cette réactivité particulière des composés porteurs de bore confère aux compositions de colle de multiples propriétés qui sont indispensables à l'obtention de bonnes performances de collage. En effet, on utilise aujourd'hui encore de tels composés comme additifs multifonctionnels pour améliorer les performances de collage dans l'assemblage du carton ondulé. Ces solutions reposent sur l'élaboration de formulations complexes, faisant intervenir divers additifs, et le borax est systématiquement présent.

Son utilisation est très ancrée dans les pratiques, et il n'a jamais été question de supprimer le borax dans les compositions adhésives, qui est un adjuvant particulièrement efficace et dont l'utilisation industrielle est parfaitement maîtrisée par les cartonniers.

Pourtant, il existe clairement un besoin en ce sens, puisque le borax fait l'objet d'une réglementation de plus en plus stricte, qui n'est pas sans relation avec d'importants problèmes pour la santé des manipulateurs. Plusieurs composés porteurs de bore, utilisés en cartonnerie, sont ainsi classés Cancérogènes, Mutagènes et toxiques pour la Reproduction (CMR) en Europe (Règlement (CE) No. 1272/2008 du Parlement européen).

En ce sens, d'autres adjuvants ne contenant pas de bore ont été proposés en remplacement du borax, comme les produits à base d'aluminate de sodium ou de tannins.

Cependant, ces développements ne constituent que des solutions partielles aux différents problèmes soulevés par les fabricants de carton ondulé. La substitution du borax par d'autres composés présente en effet le désavantage de nécessiter des ajustements complexes de formulation des colles.

Ces solutions ne permettent pas de s'affranchir du problème du coût engendré par leur mise en œuvre. D'une manière générale, les industriels n'ont pas encore réussi à se passer du borax.

Les solutions proposées sont peu nombreuses et peu avantageuses, si bien que l'homme du métier continue de leur préférer le borax dont il a acquis la maîtrise parfaite au fil du temps. Il existe donc une première nécessité à développer des compositions adhésives qui satisfassent toutes les exigences exprimées par les fabricants de carton ondulé, en termes de sécurité des manipulateurs, d'image, de coût, qui soient faciles d'accès en termes d'approvisionnement, et qui répondent à l'exigence de performances

de collage égales, et de préférence meilleures, comparativement aux compositions actuelles, contenant du borax.

De manière tout à fait surprenante, la Demanderesse a trouvé la solution aux problèmes susmentionnés en s'intéressant aux composés de base qui composent les colles, i.e. les
 5 amidons. La Demanderesse a en effet identifié une combinaison d'amidons particulière, qui permet de diminuer et même de s'affranchir de l'utilisation du borax dans les compositions adhésives pour carton ondulé. La Demanderesse a mis au point des compositions adhésives comprenant une combinaison amidon de légumineuse / amidon
 10 de tubercule, qui permettent non seulement de se passer du borax, mais également, pour des ratios d'amidon particuliers, d'obtenir de meilleures performances de collage, comparativement aux mêmes compositions comportant du borax.

Personne n'avait pu imaginer auparavant que la solution reposait sur un choix judicieux des composés de base des colles que sont les amidons. Le concept même sur lequel repose cette solution n'est à aucun moment évoqué dans l'art antérieur, puisque
 15 l'homme du métier, de par ses connaissances générales, pensait que le retrait du borax se faisait au détriment des performances de collage.

A fortiori, aucun document de l'art antérieur ne divulgue que cette combinaison est une combinaison amidon de légumineuse / amidon de tubercule, en particulier une combinaison amidon de pois / fécule de pomme de terre.

20 Il a également été observé que la combinaison selon l'invention permet de jouer le rôle d'adjuvant de collage, en lieu et place du borax classiquement utilisé à cette fin, lorsqu'elle est utilisée dans une composition adhésive pour carton ondulé. Elle permet non seulement de se passer de ces adjuvants de collage conventionnels, mais également d'améliorer les performances de collage.

25 **BUTS DE L'INVENTION**

Ainsi la présente invention a pour objectif de résoudre le problème technique consistant à diminuer la teneur en composés porteurs de bore, idéalement à les supprimer, des compositions adhésives, en particulier celles destinées à la fabrication du carton ondulé. En particulier, la présente invention a pour objectif de résoudre le problème technique
 30 consistant à identifier une combinaison d'amidons particuliers qui conduit à l'obtention d'une composition adhésive au moins aussi performante que la même composition adhésive contenant du borax, préférentiellement à l'obtention d'une composition adhésive plus performante encore que la même composition adhésive contenant du borax. En outre, la présente invention a pour objectif de proposer un adjuvant de collage

en remplacement des adjuvants de collage conventionnels, tels que le borax, qui soit au moins aussi performant, voire plus performant, que ce dernier.

L'invention a pour objectif de répondre aux problèmes susmentionnés en fournissant des compositions adhésives faciles à préparer et à mettre en œuvre, d'un coût raisonnable, 5 faisant appel à des matériaux bio-sourcés, sûrs du point de vue de la santé des manipulateurs et des consommateurs.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

La Demanderesse a ainsi réussi à identifier la combinaison amidon de légumineuse / amidon de tubercule pour une utilisation dans des compositions adhésives pauvres en 10 bore, voire sans bore, qui permet d'obtenir des performances de collage égales et mêmes supérieures à celles de compositions adhésives contenant du bore en plus grande quantité.

En effet, comme le montre l'Exemple 2, pour des compositions ne comprenant pas une telle combinaison, le retrait du borax entraîne systématiquement et logiquement une 15 chute des performances de collage.

Le phénomène opposé se produit avec la combinaison selon l'invention.

Comme montré dans l'Exemple 2, la Demanderesse a identifié en particulier des ratios amidon de légumineuse / amidon de tubercule pour lesquels il est possible d'augmenter les performances de collage de manière significative, comparativement à la même 20 composition adhésive contenant du borax. De manière synthétique, ces résultats sont donc à l'opposé de ce à quoi l'homme du métier se serait attendu, et conduisent à une remise en cause manifeste du caractère jusqu'alors indispensable du borax ou de substituants du borax pour obtenir de bonnes performances de collage. De manière 25 surprenante, la demanderesse a aussi démontré que cette combinaison est un meilleur adjuvant de collage que les adjuvants conventionnels.

Il est ainsi constaté que la combinaison selon l'invention permet d'augmenter de plus de 30% les performances de collage, contre 6% avec le borax (Exemple 4, Tableau 2). Ces résultats surprenants conduisent à une remise en cause manifeste du caractère 30 jusqu'alors indispensable du borax ou de substituants du borax pour obtenir de bonnes performances de collage.

Ainsi, l'invention a pour premier objet l'utilisation d'une combinaison amidon de légumineuse / amidon de tubercule, pour diminuer et/ou supprimer la teneur en composés porteurs de bore d'une composition adhésive et/ou comme adjuvant de

collage dans une composition adhésive pour carton ondulé et/ou pour préparer une composition adhésive exempte de composés porteurs de bore.

L'invention a également pour objet une composition adhésive, comprenant la combinaison selon l'invention, de l'eau et présentant une teneur en composés porteurs de bore inférieure ou égale à 0,6% en poids, par rapport au poids total d'amidon de ladite composition adhésive.

L'invention a également pour objet un procédé de fabrication d'une composition adhésive, comprenant une étape de mélange de la combinaison selon l'invention avec de l'eau et éventuellement des composés porteurs de bore, en une quantité inférieure ou égale à 0,6% en poids, par rapport au poids total d'amidon de ladite composition adhésive.

L'invention a également pour objet un carton ondulé comprenant au moins une cannelure et au moins une couverture, caractérisé en ce que les joints de colle de ladite cannelure sur la couverture comprennent une combinaison selon l'invention, de préférence exempte d'atomes de bore, en particulier de composés porteurs de bore.

On entend par «composition adhésive» au sens de la présente invention, une composition comprenant de l'eau et de l'amidon.

Il s'agit en particulier de compositions aqueuses, en particulier destinées à l'assemblage du carton ondulé.

La composition adhésive peut également se trouver sous la forme d'un prêt-à-l'emploi, c'est-à-dire sous la forme d'une poudre à laquelle il suffit d'ajouter de l'eau pour être apte à être utilisée dans l'assemblage du carton ondulé. On entend par « adjuvant de collage », au sens de la présente invention, un produit visant à augmenter les performances de collage d'une composition adhésive pour carton ondulé. Un adjuvant de collage permet en particulier dans la présente invention d'obtenir les mêmes performances de collage que le borax poudre utilisé à une teneur de 1,5% en poids sec par rapport au poids sec d'amidon total de la composition adhésive. Ces performances de collage sont en particulier évaluées selon le test tel que défini dans l'Exemple 4.

On entend par « combinaison amidon de légumineuse / amidon de tubercule » au sens de la présente invention, l'association constituée par de l'amidon d'au moins une légumineuse avec de l'amidon d'au moins un tubercule.

On entend par « amidon de légumineuse » ou « amidon de tubercule » au sens de la présente invention, respectivement : les amidons extraits, c'est-à-dire isolés, de légumineuses et les amidons extraits, c'est-à-dire isolés, de tubercules, par toute

technique adaptée et bien connue de l'homme du métier. L'amidon de légumineuse peut notamment être choisi parmi l'amidon de haricot, de lentille, de fève, de luzerne, de trèfle, de lupin, de pois ou de l'un de leurs mélanges.

5 L'amidon de tubercule peut notamment être choisi parmi la fécule de pomme de terre, de manioc, de canna ou de l'un de leurs mélanges.

Avantageusement, l'amidon de légumineuse de la combinaison selon l'invention est un amidon de pois, préférentiellement de pois lisse. Avantageusement, l'amidon de tubercule de la combinaison selon l'invention est une fécule de pomme de terre.

10 Lorsque l'amidon de légumineuse est un amidon de pois, l'amidon de pois a généralement une pureté élevée, c'est-à-dire : une teneur en amidon supérieure à 90% en poids, en particulier supérieure à 95%, en particulier supérieure à 98%, une teneur inférieure à 1% de matières colloïdales et de résidus fibreux, - une teneur en protéine inférieure à 1%.

15 Il est entendu que, dans la présente description, l'expression "compris entre" doit s'entendre comme désignant une plage de valeurs incluant les bornes citées.

Les amidons de légumineuse et de tubercule sont en particulier sous forme native, mais peuvent également être sous forme modifiée.

Avantageusement, le ratio en poids amidon de légumineuse / amidon de tubercule de la combinaison selon l'invention est compris entre 5/95 et 95/5.

20 Lorsqu'une composition adhésive comprend une combinaison selon l'invention, il est même possible d'obtenir des performances de collage meilleures comparativement à la même composition comportant du borax. Comme montré dans l'Exemple 2, ceci est possible grâce au choix judicieux du ratio en poids amidon de légumineuse / amidon de tubercule, qui est alors compris entre 40/60 et 75/25.

25 Les meilleurs résultats sont obtenus pour un ratio proche de 70/30, typiquement supérieur à 65/35 et inférieur à 75/25.

30 D'excellents résultats ont également été obtenus par la Demanderesse avec un ratio d'environ 50/50, typiquement compris entre 45/55 et 55/45, si bien que dans certains cas, par exemple pour des raisons d'approvisionnement, il pourra être préférable de choisir un tel ratio.

De façon tout à fait privilégiée et avantageuse, la combinaison selon l'invention est utilisée pour préparer une composition adhésive ne comprenant pas de composés porteurs de bore.

On entend par « composés porteurs de bore », au sens de la présente invention, les composés contenant au moins un atome de bore. Cette définition comprend les borates, et/ou leurs dérivés.

Des exemples de composés porteurs de bore bien connus de l'homme du métier sont le tétraborate de sodium decahydraté (autrement appelé « borax »), et l'acide borique.

La présente invention a également pour objet une composition adhésive caractérisée en ce qu'elle comporte au moins une combinaison amidon légumineuse / amidon de tubercule selon l'invention, de l'eau, et en ce qu'elle présente une teneur en composés porteurs de bore inférieure à 0,60% en poids par rapport au poids total d'amidon de ladite composition adhésive. Très avantageusement, la composition adhésive selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est exempte de composés porteurs de bore.

De manière générale, cette composition adhésive selon l'invention peut comprendre en plus de la combinaison selon l'invention, tout amidon connu de l'homme du métier, notamment pour des applications dans l'assemblage du carton ondulé.

Il pourra s'agir par exemple d'un amidon de céréale, par exemple de maïs, de blé, de riz, d'un amidon de légumineuse autre que le pois, par exemple de lentille, de luzerne, de trèfle, d'un amidon de tubercule autre que la fécule de pomme de terre, par exemple d'une fécule de manioc ou de tapioca.

La composition adhésive selon l'invention présente avantageusement une teneur en matière sèche supérieure à 20% en poids, préférentiellement comprise entre 20 et 35% en poids.

Avantageusement, la composition adhésive selon l'invention, comporte un agent alcalin, en particulier de la soude caustique et/ou de la potasse, à une teneur préférentiellement comprise entre 0,1 et 5% en poids par rapport au poids total d'amidon de ladite composition adhésive, préférentiellement entre 0,5 et 1,5%.

En outre, la composition adhésive selon l'invention peut comprendre des additifs conventionnels, en particulier des additifs d'intérêt pour une application dans l'assemblage du carton ondulé. De tels ingrédients peuvent être :

- des agents permettant de prévenir et/ou de lutter contre la formation de tartre et/ou la corrosion au niveau des installations, tels que le gluconate de sodium ;

- des agents plastifiants comme par exemple le nitrate de sodium, l'urée, le dicyandiamide, la glycérine, le sorbitol ;
- des agents stabilisants comme par exemple des corps gras tels que les composés du type stéarate ;
- 5 - des agents fluidifiants de poudres amylacées, par exemple la silice colloïdale ;
- ou l'un de leurs mélanges.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux, la composition adhésive selon l'invention est constituée : d'au moins une combinaison amidon de légumineuse / amidon de tubercule, notamment telle que définie avant à raison de 5 à 50% en poids
 10 sec, d'eau, d'un agent alcalin, en particulier de la soude caustique et/ou de la potasse, à une teneur préférentiellement comprise entre 0,1 et 5% en poids par rapport au poids total d'amidon de ladite composition adhésive, et préférentiellement entre 0,5 et 1,5%, éventuellement d'additifs choisis parmi ceux cités ci-avant.

L'invention a également pour objet un procédé de fabrication d'une composition
 15 adhésive, notamment pour carton ondulé, caractérisé en ce qu'il comprend une étape de mélange d'au moins une combinaison amidon de légumineuse / amidon de tubercule selon l'invention, d'eau, et éventuellement de composés porteurs de bore en une quantité inférieure à 0,6% en poids par rapport au poids total de l'amidon de ladite composition adhésive, préférentiellement inférieure à 0,50%.

20 De façon particulièrement avantageuse, le procédé est caractérisé par le fait qu'il ne met pas en œuvre de composés porteurs de bore. Ledit mélange peut être réalisé par tout moyen de mélange bien connu de l'homme du métier.

Dans le procédé selon l'invention, la combinaison selon l'invention peut être apportée par introduction séparée de l'amidon de légumineuse et de l'amidon de tubercule, ou peut
 25 être apportée sous la forme d'un mélange.

Pour ce dernier cas, les amidons de légumineuse et de tubercule peuvent être mélangés par tout moyen de mélange adapté et bien connu de l'homme du métier, par exemple à l'aide de mélangeurs de poudre au fonctionnement continu ou discontinu, ou en phase lait.

30 La présente invention a également pour objet un carton ondulé comprenant au moins une cannelure et au moins une couverture, caractérisé en ce que les joints de colle de ladite cannelure sur la couverture comprennent une combinaison amidon de légumineuse / amidon de tubercule selon l'invention, de préférence exempte d'atomes de bore, c'est-à-dire de composés porteurs de bore.

Les exemples ci-après font partie intégrante de la présente invention et servent à l'illustrer sans néanmoins en constituer une limitation.

EXEMPLES

EXEMPLE 1 - EXEMPLE DE RÉALISATION D'UNE COMPOSITION SELON L'INVENTION

Une composition adhésive comprenant une combinaison amidon de pois / féculé de pomme de terre selon l'invention présentant un ratio en poids amidon de pois / féculé de pomme de terre égal à 70/30 est réalisée par mélange à froid des amidons.

Les paramètres utiles pour la réalisation de cette composition sont présentés dans le tableau suivant :

Eau à 32°C	600 g
Amidon primaire (Combinaison amidon de pois / féculé de pomme de terre (ratio 70/30))	135 g
Soude / Eau	7,5 g / 30 g
Agitation	11 minutes à 1750 tr/min – broche défloculeuse Rayneri
Eau à 17°C	1650 g
Amidon secondaire (Combinaison amidon de pois / féculé de pomme de terre (ratio 70/30))	615 g
Agitation	12 minutes à 1750 tr/min – broche défloculeuse Rayneri
Caractéristiques à T0	Viscosité Lory (L) : 24 Viscosité Brookfield (B) : 860 B/L : 36

L'amidon de pois présente une richesse en amidon supérieure à 95% en poids, une teneur en protéines de 0,30% et en substances colloïdales inférieure à 1%. La richesse en amylose dudit amidon est de 35,7%. La composition ainsi réalisée est utilisée pour l'assemblage d'un carton ondulé double-face, et les performances de collage évaluées selon la méthode telle que décrite dans l'Exemple 2.

Le collage du carton ondulé se produit extrêmement rapidement et de façon extrêmement satisfaisante.

EXEMPLE 2 - EVALUATION DES PERFORMANCES DE COLLAGE

Différentes compositions adhésives à 25% en poids de matière sèche sont réalisées par mélange à froid.

5 Ces compositions comprennent ou non une combinaison selon l'invention. Différentes teneurs en borax sont testées.

10 Une quantité de colle connue est déposée sur une éprouvette de carton simple-face. Cette éprouvette est immobilisée dans un sabot puis mise en contact avec un papier couverture. Une source de chaleur, un fer à température contrôlée, va simuler la température des tables chauffantes avant le déclenchement de la mesure de l'énergie de séparation de la simple-face et de la couverture par libération du sabot.

Pour simuler la production de cartons double-face, double-double ou triple cannelure, la mesure est effectuée à différentes températures.

Mode opératoire

- 15 ■ Mettre la colle en circulation sur l'encolleuse.
- Régler la température proche de la température finale de la préparation de la colle (35°C) à l'aide du bain marie.
- Mettre le fer en chauffe pour atteindre la température voulue (75°C - 95°C - 110°C + 0.2°C).
- 20 ■ Encoller une éprouvette simple face pour avoir une dépose de $0,23\text{g} \pm 0,01\text{g}$ (soit ~ 35 g de colle au m²).
- Régler le temps de chauffe et le temps de mûrissement.
- Fixer une éprouvette de couverture côté feutre vers le bas sur un socle dédié.
- Fixer dans le sabot l'éprouvette encollée face encollée vers le haut.
- 25 ■ Rabattre la partie droite de la couverture.
- Poser délicatement le fer de chauffe sur l'ensemble
- Retirer le fer à la fin du temps de chauffe. Le sabot est alors libéré, l'arrachement se fait. La déviation maximale du pendule indique la force d'arrachement. Le résultat est exprimé en mJ.
- 30 ■ Détermination du CTO et du CT5. Tracer la courbe : énergie nécessaire à l'arrachement en fonction du temps de chauffe.

Le CTO est le temps nécessaire pour obtenir une énergie d'arrachement de 245 mJ, valeur où apparaît une amorce de défibrage du papier. Au-dessus de cette valeur on teste à la fois le joint de colle et le papier. Le CT5 est le temps nécessaire pour obtenir 35 une énergie d'arrachement de 245 mJ après 5 secondes de mûrissement.

Les valeurs de CTO et CT5 ainsi obtenues ont une importante valeur informative, la pertinence de ce mode opératoire ayant été confirmée par de multiples essais industriels. Les résultats sont présentés dans le Tableau 1 « Evaluation des performances de collage de différentes compositions adhésives, avec ou sans borax ».

- 5 La première colonne donne la nature des amidons qui composent les compositions adhésives testées ainsi que les ratios des amidons lorsqu'ils sont en association (par exemple « Pois / Féculé (25/75) » doit s'entendre comme une composition adhésive dont les amidons de la partie primaire et secondaire sont un mélange amidon de pois / féculé de pomme de terre présentant un ratio en poids égal à 25/75). La deuxième colonne
- 10 donne leur teneur en borax en poids par rapport au poids total d'amidon de la composition adhésive. La troisième colonne présente les performances de collage, en particulier le temps nécessaire pour obtenir une énergie d'arrachement de 245 mJ après 5 secondes de mûrissement à 75°C (CT5 à 75°C). La quatrième colonne donne la
- 15 différence de valeurs de CT5 à 75°C entre une composition contenant du borax et cette même composition ne contenant pas de borax (Δ CT5 à 75°C).

Tableau 1 :

Nature des amidons (ratio en poids)	Teneur en Borax (%)	CT5 à 75°C (secondes)	Δ CT5 à 75°C (secondes)
Pois / Féculé (25/75)	1,12	17	
Pois / Féculé (25/75)	-	16,5	+0,5
Pois seul	1,12	16	
Pois seul	-	27	-11
Maïs seul	1,12	40,6	
Maïs seul	-	45	-4,4
Pois / Féculé (50/50)	1,12	21,8	
Pois / Féculé (50/50)	-	15,5	+6,3
Maïs/Féculé (50/50)	1,51	15	
Maïs/Féculé (50/50)	-	20	-5
Pois / Maïs (50/50)	1,12	20,6	
Pois / Maïs (50/50)	-	24,1	-3,5
Pois / Féculé (70/30)	1,12	23,4	
Pois / Féculé (70/30)	-	14,7	+8,7
Pois / Maïs (70/30)	1,12	16,9	
Pois / Maïs (70/30)	-	19,8	-2,9
Maïs / Féculé (75/25)	1,51	20,8	
Maïs / Féculé (75/25)	-	24	-3,2
Pois / Féculé (75/25)	1,12	19,2	
Pois / Féculé (75/25)	-	18,9	+0,3
Pois / Féculé (80/20)	1,12	21,5	
Pois / Féculé (80/20)	-	19,8	+1,7

- Lorsque l'on ôte le borax d'une composition adhésive comprenant une combinaison selon l'invention, on observe des valeurs de CT5 à 75°C inférieures ou égales,
- 20 comparativement à la même composition contenant du borax.

Lorsque l'on ôte le borax d'une composition adhésive ne comprenant pas une combinaison selon l'invention, on observe des valeurs de CT5 à 75°C supérieures, comparativement à la même composition contenant du borax.

- 5 Ainsi, pour une composition adhésive comprenant une combinaison selon l'invention, on obtient des valeurs de Δ CT5 à 75°C positives, alors que l'on obtient des valeurs de Δ CT5 à 75°C négatives pour des compositions sans combinaison selon l'invention.

- 10 Ainsi, la combinaison selon l'invention, permet de diminuer la teneur en composés porteurs de bore et même de supprimer les composés porteurs de bore d'une composition adhésive, tout en maintenant, voire en améliorant les performances de collage de cette composition.

Ainsi, la combinaison selon l'invention, pour un ratio en poids amidon de légumineuse / amidon de tubercule compris entre 50/50 et 70/30, permet de diminuer la teneur en composés porteurs de bore et même de supprimer les composés porteurs de bore d'une composition adhésive.

- 15 Les meilleurs résultats sont obtenus pour une composition adhésive comprenant une combinaison selon l'invention à un ratio de 70/30, pour lequel une diminution exceptionnelle de la valeur des valeurs de CT5 à 75°C est observée. On obtient ainsi une valeur de Δ CT5 à 75°C supérieure à +8.

Revendication

1. Utilisation d'une combinaison d'amidon de légumineuse et d'amidon de tubercule pour diminuer la teneur en composés porteurs de bore d'une composition adhésive et/ou comme adjuvant de collage dans une composition adhésive pour carton ondulé et/ou pour préparer une composition adhésive exempte de composés porteurs de bore.
- 5

CoNatura®

One component natural adhesive

Technical Product Data

Chemical base	Potato starch
Colour (CQP ¹ 001-1)	White-grey,
Additive	Salicylic acid
Density (uncured) (CQP 006-4)	1.3 kg/l approx.
Colorant	absent
Application temperature	+45°C - +140°C
Bonding Method	Low pressure, 75°C
Shelf life (storage below 25°C) (CQP 016-1)	12 months
Service temperature	-30°C to +80°C
Pull-off test (LITEX FTX25)	Glass: 4 Plastics: 4
Wettability test (LITEX FTX30)	Glass : 30 Plastics: 25
Tightness test (LITEX FTX3)	Glass: 4 (maximum) Plastics: 3

¹⁾ CQP = Corporate Quality Procedure

²⁾ 23°C (73°F) / 50% r.h.

Description

CoNatura®-221 is a one component natural adhesive. polyurethane sealant that cures on exposure to atmospheric humidity to form a durable elastomer.

For US: meets approvals ASTM . CoNatura® is manufactured in accordance with ISO 9001/14001, quality assurance system and with the responsible care program.

Product Benefits

- One component
- Elastic
- Low odour
- Resistant to ageing and weathering exposure
- Non-corrosive
- Bonds well to a wide variety of substrates
- NSF-approved for incidental food Contact.

Areas of Application CoNatura®

bonds well to a wide variety of substrates such as glass and plastics

CoNatura® is recommended to tightly operculate.

Seek manufacturer's advice before using on transparent materials that are prone to stress cracking.

This product is suitable for professional experienced users only. Tests with actual substrates and conditions have to be performed to ensure adhesion and material compatibility.

with a suitable hand operated or compressed-air gun, taking care to avoid air entrapment. Once opened, packs should be used up within a relatively short time.

Value Bases

All technical data stated in this Product Data Sheet are based on laboratory tests. Actual measured data may vary due to circumstances beyond our control.

Health and Safety Information

For information and advice regarding transportation, handling, storage and disposal of chemical products, users should refer to the actual Material Safety Data Sheets containing physical, ecological, toxicological and other safety-related data.

Chemical Resistance CoNatura® is resistant to fresh water, seawater, limewater, sewage effluent, diluted acids and caustic solutions.

Temporarily resistant to fuels, mineral oils, vegetable and animal fats and oils.

Not resistant to organic acids, alcohol, concentrated mineral acids and caustic solutions or solvents.

The above information is offered for general guidance only.

Advice on specific applications will be given on request.

Method of Application

Surface preparation

Surfaces must be clean, dry and free from all traces of grease, oil and dust.

Application

Cartridges: Pierce cartridge membrane.

Unipacs: Place unipac in the application gun and snip off the closure clip.

Cut off the tip of the nozzle to suit joint width and apply the adhesive



Instructions aux candidats

DEUXIEME EPREUVE ECRITE

Dans cette épreuve, le candidat doit supposer qu'il a reçu de son client le courrier annexé au sujet, qui comporte la description d'un problème relatif à la validité, à la contrefaçon et/ou à la procédure de délivrance d'un brevet applicable au territoire français, ainsi qu'une copie au moins partielle de ce brevet, le cas échéant, des renseignements et/ou documents reflétant l'état de la technique le plus pertinent et des agissements contestés dont le client a connaissance à l'égard du brevet en question.

Le candidat doit accepter les faits exposés dans le sujet de l'épreuve et fonder ses réponses sur ces faits. Il décide sous sa propre responsabilité s'il fait usage de ces faits, et dans quelle mesure.

Le candidat doit admettre que l'état de la technique, dans le domaine spécifique de l'invention qui fait l'objet du brevet précédemment évoqué, est effectivement celui qui est indiqué dans le sujet et/ou les documents annexes, et que cet état de la technique, le cas échéant complété des connaissances générales nécessaires sur lesquelles il pourrait s'appuyer de façon implicite, est exhaustif.

Il est demandé au candidat de rédiger, sous la forme d'une consultation, un avis sur le problème soumis par son client, en y incluant l'indication de toutes solutions et procédures qu'il pourrait recommander à ce dernier.

Le candidat devra, dans la rédaction de cet avis, identifier de façon complète et non ambiguë les bases factuelles et juridiques de ses conclusions, veiller à exposer clairement le raisonnement qui l'y conduit, et évaluer l'efficacité prévisible de chacune des voies et/ou possibilités de solution qu'il aura envisagées, en les hiérarchisant par degré de pertinence et d'efficacité, afin d'aider son client dans sa prise de décision.

Pour des raisons d'efficacité de rédaction et de lisibilité de cette consultation, il est recommandé au candidat d'éviter de recopier de longs extraits des documents annexés au sujet ou de textes législatifs ou réglementaires, les éléments de fait ou de droit nécessaires à la compréhension de l'argumentation étant de préférence identifiés par localisation des pages et paragraphes pertinents de ces documents et par référence aux numéros des articles applicables.

L'exercice de rédaction demandé se limite à une seule demande de brevet français, qui devra satisfaire aux exigences d'unité d'invention. Au cas où, dans la pratique, il demanderait la protection d'autres inventions en déposant une ou plusieurs autres demandes distinctes, le candidat devra indiquer succinctement, dans une troisième partie, l'objet de la principale revendication indépendante de chaque autre demande distincte, la rédaction détaillée de telles revendications indépendantes n'étant cependant pas requise.

Enfin le candidat peut, sauf instruction contraire du sujet, indiquer dans une note séparée les raisons du choix de sa solution, et par exemple expliquer pourquoi il a choisi telle ou telle forme de revendication, telle ou telle caractéristique pour une revendication indépendante, tel ou tel élément particulier de l'état de la technique comme point de départ, toute note de ce genre devant cependant rester brève.

SUJET DE LA DEUXIEME EPREUVE ECRITE

Votre client, la société CANNABIO, est titulaire du brevet européen EP 1 300 000.

CANNABIO n'a jamais développé de produits pharmaceutiques à base de cannabinoïdes, ni d'extrait de *Cannabis sativa*. En 2004, la société CANNABIO a réorienté sa stratégie dans la production de chemovars de cannabis et la fourniture d'extraits de ces chemovars. Ces plantes se distinguent par les cannabinoïdes qu'elles produisent et les ratios entre ces cannabinoïdes.

Le dirigeant de la société CANNABIO, M. Cool, se tient donc particulièrement informé de l'évolution du marché du cannabis thérapeutique qui serait une belle perspective de développement pour CANNABIO, en plus du marché du cannabis récréatif dans les pays où il est autorisé.

M. Cool a eu connaissance des activités de la société française SCLERO. SCLERO s'apprête à lancer le médicament MS-CANNAB® sous forme de comprimé pour le traitement des spasmes liés à la sclérose en plaques. Les comprimés MS-CANNAB® contiennent comme substance active une composition consistant en du CBD et du THC dans un ratio THC:CBD de 2:1. Le mois dernier, SCLERO a obtenu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) de la Commission Européenne et le prix auprès de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé) donnant le feu vert à sa commercialisation. SCLERO fabriquera le médicament MS-CANNAB® dans son usine française.

Il s'avère que la société SCLERO est dirigée par un ancien camarade de classe de M. Cool. M. Cool est donc particulièrement irrité de ce que SCLERO ne s'est pas tournée vers CANNABIO pour se fournir en extraits de chemovars.

D1 et D2 ont été cités pendant la procédure d'examen devant l'OEB.

D2 est une page internet répertoriée par Internet Archive.

D3 n'a pas été cité dans la procédure d'examen du brevet EP 1 300 000 mais a été cité dans la procédure d'examen de la demande de brevet US connexe, maintenant abandonnée. La priorité de D3 est supposée valable : la description du dépôt prioritaire de D3 est identique à D3.

Vous avez identifié sur le registre européen le document D4 : les résultats complémentaires fournis par CANNABIO pendant l'examen du brevet EP 1 300 000.

QUESTIONS

Votre client, CANNABIO, vous pose les questions suivantes :

1. Quel est votre avis sur la validité de la partie française du brevet européen EP 1 300 000 ? (Notation : 8 points)
2. En faisant l'hypothèse que toutes les revendications sont valables, quel est votre avis sur le caractère contrefaisant des activités de SCLERO vis-à-vis de la partie française du brevet européen EP 1 300 000 ? (Notation : 4 points)
3. En intégrant l'ensemble des éléments dont vous disposez, quels sont les risques pour la société CANNABIO d'engager une action en contrefaçon en France sur la base de la partie française du brevet européen EP 1 300 000 ? Quels conseils pouvez-vous donner à votre client ? (Notation : 5 points)
4. M. Cool vous demande de lui proposer un projet de lettre de mise en demeure que vous enverriez à la société SCLERO en tant que CPI de CANNABIO. Vous rédigez cette lettre et donnez votre avis sur cette stratégie. (Notation : 3 points)

DOCUMENTS ACCOMPAGNANT LE PRESENT SUJET

- Traduction française déposée auprès de l'INPI du Brevet EP 1 300 000
- D1 : Publication "Cannabinoids in Clinical Practice"
- D2 : page internet répertoriée par Internet Archive
- D3 : WO02/060000
- D4 : résultats complémentaires

(12) TRADUCTION DU BREVET EUROPEEN B

(21) Numéro de dépôt de la demande
de brevet européen: 0200000.2

(51) Int Cl: A61K 36/185

(22) date de dépôt de la demande
de brevet européen: 15/02/02

A61K 31/35
A61K 31/05
A61P 1/00

(54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A BASE D'EXTRAITS DE CANNABIS

(30) Priorités: 06/03/01 CH 410000000

(73) Titulaire:

(45) Délivrance publiée au Bulletin européen
des brevets:

n° 07/46 du 14/11/07

CANNABIO

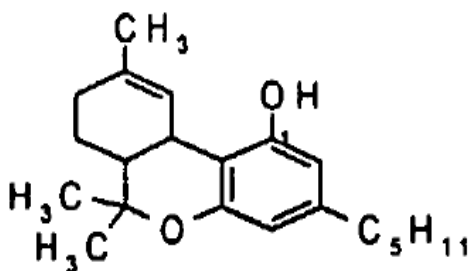
Remise de la traduction publiée au Bulletin
officiel de la propriété industrielle:

n° 31 du 01/08/08

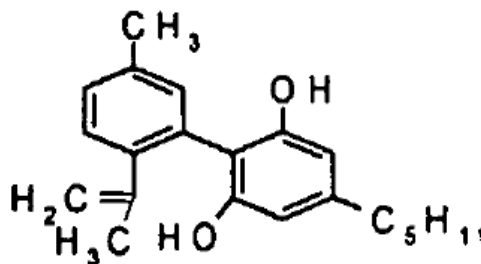
DEMANDE DE BREVET EUROPEEN N° 02000000.2**DEPOSEE LE 15 février 2002****PUBLICATION N° 13000000****DATE ET N° DU BULLETIN EUROPEEN : 14 novembre 2007 07/46**

[0001] La présente invention se rapporte à une composition pharmaceutique comprenant des composés de cannabis sélectionnés de la plante *cannabis sativa* (herba et flos sicc.). En particulier, la composition selon l'invention comprend les composants tétrahydrocannabinol (THC) et cannabidiol (CBD) en des proportions en poids sélectionnées, comme décrit dans la suite. De telles compositions montrent une efficacité pharmacologique étonnamment élevée dans la thérapie palliative contre le cancer et dans le traitement de spasmes et de contractions musculaires douloureuses chez les malades de la sclérose en plaques. En outre, de telles compositions montrent une excellente efficacité pour atténuer les douleurs.

[0002] Les composants de la plante *cannabis sativa* sont essentiellement connus et sont aussi thérapeutiquement employés. Ainsi, par exemple Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) correspond à la formule (a) et cannabidiol (CBD) à la formule (b).



(a)



(b)

[0003] Il a été découvert qu'une composition comprenant au moins 80 % en poids et de préférence au moins 90 % en poids de THC et de CBD, calculé par rapport au poids total de cannabinoïdes présents dans la composition, et où la proportion en poids de THC:CBD = 75:25 à 20:80, de préférence de 3:1 à 1:2, et en particulier 2:1 montre une efficacité pharmacologique étonnamment élevée. Les valeurs indiquées pour le poids total de cannabinoïdes présents dans la composition et les valeurs pour les proportions en poids de THC:CBD correspondent aux valeurs qui sont calculées respectivement obtenues au-delà de la surface de pic des chromatogrammes HPLC respectifs.

[0004] La présente invention est définie dans les revendications. En particulier, la présente invention se rapporte à une composition pharmacologiquement efficace, appropriée pour l'utilisation dans la thérapie palliative contre le cancer et comme produit avec un effet qui détend les muscles et/ ou qui atténue les douleurs dans le traitement de maladies neurologiques, caractérisée en ce que cette composition comprend au moins 80 % en

poids et de préférence au moins 90 % en poids de tétrahydrocannabinol (THC) et de cannabidiol (CBD), calculé par rapport au poids total de cannabinoïdes présents dans la composition et que la proportion en poids de THC: CBD = 75:25 à 20:80, de préférence 3:1 à 1:2 et en particulier 2:1.

[0005] La présente invention se rapporte en plus à une solution ou une suspension pharmacologiquement efficaces des substances actives THC et CBD dans un solvant ou un agent porteur de suspension appropriés, où cette solution ou cette suspension sont caractérisées en ce que le poids total de THC et de CBD dans la solution ou la suspension est de 1 % en poids à 25 % en poids, de préférence de 1,5 % en poids à 6 % en poids, calculé par rapport au poids total de la solution ou de la suspension, où la teneur en THC et CBD, calculé par rapport au poids total des cannabinoïdes présents dans la solution ou la suspension, est d'au moins 80 % en poids et de préférence d'au moins 90 % en poids et que la proportion en poids de THC:CBD = 75:25 à 20:80, de préférence 3:1 à 1:2 et en particulier environ 2:1.

[0006] L'invention se rapporte en outre à des formes d'administration en doses individuelles pour l'application perorale, par exemple dans une forme pressée, telle que des comprimés ou des dragées, ainsi que sous forme de gélules en gélatine dure ou de gélules en gélatine molle, de préférence sous forme de gélules en gélatine molle, qui contiennent la composition pharmacologiquement efficace selon la présente invention.

[0007] La présente invention se rapporte à la composition pharmacologiquement efficace selon l'invention sous forme d'un extrait végétal.

[0008] L'invention se rapporte de plus à un procédé pour la fabrication de la composition selon la présente invention.

[0009] L'invention se rapporte de plus à l'utilisation de la composition selon la présente invention pour la fabrication de produits pharmacologiquement efficaces pour l'utilisation dans la thérapie palliative contre le cancer et dans le traitement de spasmes dus à la sclérose en plaques.

[0010] La présente invention se rapporte également à l'administration de la composition selon la présente invention à des patients dans la thérapie palliative contre le cancer et comme produit avec un effet qui détend les muscles et/ ou qui atténue les douleurs dans le traitement de maladies neurologiques comme par exemple la sclérose en plaques.

[0011] La composition selon la présente invention comprend des composés fabriqués de manière synthétique de même que des composés obtenus à partir d'extraits végétaux. Le composé de tétrahydrocannabinol (THC) peut par exemple être fabriqué de manière synthétique. La synthèse de THC de même que le contrôle des sous-produits sont cependant difficiles et la pureté des produits obtenus n'est pas optimale. Les composés THC et CBD utilisés selon la présente invention sont de préférence extraits de la plante *cannabis sativa* (inflorescence séchée et herbe, herba et flos sicc.). On travaille à chaque fois en l'absence d'oxygène. Les composés de cannabis sont alors extraits de la plante de manière connue en soi, par exemple avec des alcools de faibles masses moléculaires, tels que méthanol, éthanol, butanol ou propanol ; des esters d'acide acétique, tels qu'ester de méthyle ou ester d'éthyle ; des cétones, par exemple acétone ; des éthers, tels qu'éther de méthyle ou éther d'éthyle ; ou avec des hydrocarbures chlorurés ou aromatiques ou aliphatiques à ébullition basse. On traite par exemple les plantes coupées, nettoyées et séchées

(inflorescences, feuilles, tiges etc.) habituellement à température de reflux avec environ trois à dix fois la quantité en poids du solvant indiqué ou d'un mélange de tels solvants, de préférence pendant au moins environ une heure, ensuite on filtre du résidu. Le liquide restant dans le résidu est soigneusement pressé et rajouté au filtrat. Le solvant est ensuite enlevé, de préférence sous vide, par exemple à une pression d'environ 80 mbar et à une température d'environ 40 - 60°C. L'extrait obtenu, qui se présente avec ce procédé en règle générale sous forme de résine mielleuse, est ensuite chauffé pendant environ 40 minutes à une température d'environ 110°C à environ 135°C, de préférence à environ 120°C, de préférence dans un autoclave. A cette température, les composés, qui sont présents dans l'extrait sous forme d'acides carboniques, sont décarboxylés, où les composés THC et CBD sont formés avec un rendement pratiquement quantitatif. Ensuite le produit refroidi est de préférence enlevé dans de l'éther de pétrole et soumis à une chromatographie sur silicagel avec un agent porteur approprié, par exemple avec un mélange d'éther de pétrole/ acétate d'éthyle. La fraction de cannabinoïde obtenue, qui peut être détectée à l'aide de la chromatographie en couche mince, est ensuite soumise à une séparation chromatographique sur un silicagel hydrophobe, par exemple un silicagel octadécyle-silice, ou l'on utilise pour la chromatographie de préférence un mélange d'agents porteurs composé de méthanol/eau et d'acide acétique ou d'éthanol/eau et d'acide acétique. Avec ce nettoyage on obtient du CBD nettoyé comme première fraction et du THC nettoyé comme deuxième fraction. La pureté des composés respectivement des substances actives obtenues est déterminée à l'aide de la HPLC, où l'on obtient en règle générale une pureté d'au moins 90 % en poids, calculé par rapport au poids total des composants présents dans cette fraction.

[0012] On peut cependant également procéder de manière alternative, en ce que les composés de cannabis sont extraits des parties de plantes nettoyées, séchées et coupées de façon connue en soi avec environ trois à dix fois la quantité en poids d'un solvant organique qui n'est pas soluble dans l'eau, c'est-à-dire qui forme un système diphasé avec l'eau. Ici aussi, on travaille toujours en l'absence d'oxygène. Des solvants appropriés sont par exemple de l'ester d'acide acétique hydro insoluble, de préférence de l'ester de méthyle ou d'éthyle d'acide acétique; des éthers hydro insolubles tels que par exemple diéthyléther ou éthylpropyléther ; ou des hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques ou chlorurés. Le solvant organique qui comprend les composés de cannabis extraits est alors filtré et ensuite au moins deux fois extrait avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 2% qui comprend de préférence environ 20 % en poids d'éthanol. Ce sont alors en particulier les composés de cannabis comprenant un groupe carboxyle qui passent dans la phase aqueuse/alcoolique. Aux phases aqueuses/éthanoliques réunies est alors ajoutée une solution d'acide sulfurique à 5%, de manière à ce qu'une valeur d'acidité (valeur pH) d'environ 2 à 4 soit obtenue, ensuite on extrait au moins deux fois avec un solvant lipophile à basse ébullition, par exemple avec un hydrocarbure aliphatique ou aromatique ou chloruré, un ester d'acide acétique, tel que par exemple l'ester de méthyle ou d'éthyle d'acide acétique ou avec un éther ou avec un mélange de tels composés. Le solvant est alors enlevé sous vide à une température basse. Puis le résidu est soumis à une séparation chromatographique sur un silicagel hydrophobe, par exemple un silicagel octadécyle-silice, où l'on utilise pour la chromatographie de préférence un mélange d'agents porteurs composé de méthanol/eau et d'acide acétique ou d'éthanol/eau et d'acide acétique. On détecte avec un détecteur d'UV à 280 nm. On obtient les fractions

comprenant la substance active avec les substances natives d'acide CBD et d'acide THC. L'identification et la détermination de la pureté sont réalisées à l'aide de la HPLC. L'agent d'extraction (solvant) contenu dans les fractions est ensuite enlevé sous vide. De préférence, les substances actives respectivement les substances de départ natives (c'est-à-dire acide de CBD et acide de THC) sont enlevées avec un solvant lipophile ou un agent porteur de suspension. Ensuite les substances actives respectivement les solutions de substance active sont chauffées pendant environ 40 minutes en l'absence d'oxygène à environ 110°C à environ 135°C, de préférence à environ 120°C, de préférence dans un autoclave. A cette température, les composés, qui sont présents dans l'extrait sous forme d'acides carboniques, sont décarboxylés, où les composés THC et CBD sont formés avec un rendement pratiquement quantitatif. L'identification des composants peut être réalisée à l'aide de procédés connus en soi, par exemple à l'aide de la chromatographie en couche mince (Thin-Layer-Chromatography, TLC). Pour la détermination de la pureté et de la teneur, on utilise avantageusement la High Pressure Liquid Chromatography (HPLC).

[0013] Des solvants lipophiles ou des agents porteurs de suspension lipophiles appropriés sont par exemple des triglycérides à chaînes moyennes et/ ou courtes, des glycérides partiels à chaînes moyennes, des alcools gras polyoxyéthylés, des acides gras polyoxyéthylés, des glycérides d'acide gras ou des glycérides partiels polyoxyéthylés, des esters d'acides gras avec des alcools de faibles masses moléculaires, des esters partiels de sorbitan avec des acides gras, des esters partiels polyoxyéthylés de sorbitan avec des acides gras, des esters partiels de sucres ou de sucres oligomères avec des acides gras, des polyéthylèneglycols, ainsi que des mélanges de ces composés. Également appropriés sont des mélanges de ces composés avec des graisses, des huiles et/ ou des cires ou des glycols ou des suspensions dans des mélanges de lécithines et/ ou d'huiles et/ ou de cires.

[0014] Par les procédés d'extraction décrits ci-dessus sont obtenus en règle générale des extraits respectivement des fractions d'extrait qui comprennent à chaque fois les composants tétrahydrocannabinol (THC) ou cannabidiol (CBD) en une quantité d'au moins 90 % en poids, calculé par rapport au poids total de cannabinoïdes présents dans l'extrait. Les parts de poids restantes se composent d'autres composés présents dans la plante de cannabis. **[0015]** Pour la fabrication du mélange selon la présente invention, on procède de préférence de telle manière que les deux solutions comprenant la substance active sont mélangées ensemble dans la proportion respective, de manière à obtenir une proportion des substances actives THC:CBD de l'ordre de 75:25 à 80:20, de préférence de 3:1 à 1:2 et en particulier d'environ 2:1.

[0016] La teneur totale en tétrahydrocannabinol (THC) et en cannabidiol (CBD) dans la solution ou la suspension pharmacologiquement efficace est comprise entre 1 % en poids et 25 % en poids, de préférence comprise entre 1 % en poids et 6 % en poids et en particulier entre 1,5 % en poids et 6 % en poids, calculé par rapport au poids total des composants de la solution respectivement de la suspension. Lors de la fabrication de comprimés ou de dragées, la proportion des substances actives THC:CBD reste comme indiquée ci-dessus, la concentration par rapport au poids total du comprimé ou de la dragée peut cependant être plus élevée.

[0017] Dans l'application thérapeutique de la composition selon l'invention, on administre dans l'indication de la thérapie palliative contre le cancer comme dose thérapeutique

journalière en moyenne 5 mg de THC, dans un spectre de dosage de 2,5 - 20 mg de THC (ceci correspond à 3,75 - 120 mg de la composition selon l'invention, calculé par rapport au poids sec du THC et du CBD). Dans l'indication de spasmes dus à la sclérose en plaques sont administrées des doses thérapeutiques journalières d'en moyenne 10 mg de THC, dans un spectre de dosage de 5 - 30 mg de THC (ce qui correspond à 7,5 - 150 mg de la composition selon l'invention).

[0018] La composition selon l'invention a deux principaux champs d'application, à savoir (i) la thérapie palliative contre le cancer (anorexie/perte de poids, nausées/vomissements, douleurs chroniques et dépression réactive) et (ii) un effet qui détend les muscles et/ ou qui atténue les douleurs dans les maladies neurologiques, en particulier la sclérose en plaques.

[0019] Aux efficacités pharmacologiques de la composition selon l'invention peuvent être attribués d'autres champs d'application comme suit :

Effet stimulant l'appétit : L'effet stimulant l'appétit de la composition selon l'invention peut également être utilisé thérapeutiquement lors d'anorexie/cachexie de patients HIV positifs (AIDS-Wasting) et lors du passage post-opératoire du patient (en particulier après une longue période de mise sous respiration artificielle) vers l'alimentation orale.

Effet antiémétique (inhibant des nausées) : L'effet antiémétique de la composition selon l'invention peut également être utilisé contre des nausées/vomissements dûs à une chimiothérapie (à intention curative) chez les malades cancéreux (en particulier en tant qu'antiémétique adjuvant dans le cadre d'un traitement avec des antagonistes 5HT3) et dans la thérapie supportive antiémétique en cas d'infection HIV/sida et d'hépatite B.

Effet analgésique (atténuant la douleur) : L'effet analgésique de la composition selon l'invention peut également être utilisé thérapeutiquement en cas de douleurs chroniques dues à une autre cause qu'une maladie cancéreuse avancée respectivement une maladie neurologique, telles que par exemple la migraine, des maladies de l'appareil locomoteur ainsi que des tissus conjonctifs et des tissus musculaires (arthrose, arthrite, myopathies), des douleurs menstruelles, des douleurs gastriques et intestinales (par exemple la maladie de Crohn) et des douleurs fantômes. A souligner est en particulier l'effet analgésique de la composition selon l'invention lors de douleurs neuropathiques, en particulier lors de la névralgie zoster.

Effet antidépressif (remontant le moral) et anxiolytique (atténuant l'anxiété) : L'effet antidépressif et anxiolytique de la composition selon l'invention peut également être utilisé pour assister le traitement d'autres maladies chroniques ou des maladies qui ne sont pas (ou plus) curables telles que le sida, la paraplégie ou la polyarthrite chronique. D'autres effets pharmacologiques de la composition selon l'invention sont un effet calmant/favorisant le sommeil (insomnie), un effet antiépileptique (épilepsies), un effet élargissant les bronches (asthme bronchial), une modulation des systèmes moteurs (troubles moteurs neurologiques tels que par exemple des dystonies, le syndrome de la Tourette), une diminution de la pression intérieure de l'œil (glaucome) et un effet anti-

inflammatoire (inhibant les inflammations) (maladie de Crohn, colite ulcéreuse, arthrite, neurodermite).

[0020] Les effets pharmacologiques cités émanent dans la plupart des cas principalement de la part de THC dans la composition selon l'invention, sont cependant modulés de manière cruciale par la part de CBD, modifiés et donc renforcés dans les effets positifs. Par son effet spécifiquement anxiolytique, anti hallucinogène et antipsychotique, le CBD résulte en une nette réduction des effets secondaires qui peuvent être observés lors de l'administration de THC isolé et résulte ainsi en une amélioration de la tolérance de la composition selon l'invention.

[0021] Puisque la composition selon l'invention figure en tant que substance non agréée dans la loi sur les narcotiques qui peut être employée exclusivement dans le cadre d'études cliniques, son application pouvait jusqu'en novembre 2000 être réalisée uniquement dans les deux champs d'application principaux (thérapie palliative contre le cancer et spasmes musculaires en cas de sclérose en plaques). Une étude multicentrique, randomisée, double- aveugle, placebo-contrôlée pour la comparaison de la composition selon l'invention avec du THC isolé dans son effet sur l'anorexie/cachexie, les nausées et la dépression réactive ainsi que sa tolérance chez des malades du cancer dans une situation palliative sera probablement terminée en automne 2001, ou l'on peut s'attendre à des résultats positifs, en particulier en ce qui concerne l'effet de la composition selon l'invention en comparaison avec l'effet du THC.

[0022] Les exemples suivants expliquent l'invention.

Exemple 1 (Fabrication des fractions THC et CBD individuelles)

[0023]

a) 360 grammes de matière de plante séchée et nettoyée de la plante *cannabis sativa* L. (flos et herba sicc., inflorescences séchées et herbe) étaient mélangés avec 3600 grammes d'éthanol (à 96%) et extraits au reflux à une pression normale pendant une heure. Après refroidissement, la matière de plante était pressée du liquide et le filtrat filtré.

b) Le solvant était enlevé de la solution obtenue selon paragraphe a) sous pression réduite à 10^3 Pa (= 100 bar) et à 40°C et le résidu résineux obtenu était chauffé dans un autoclave pendant 40 minutes à une température de 120°C. Après refroidissement, la résine était enlevée dans de l'éther de pétrole et filtrée d'éventuels résidus.

[0024] Une fraction de cannabinoïde était obtenue par chromatographie sur du silicagel (0,035-0,070 mm, chromatographie avec un mélange d'agents porteurs de 1 % en poids d'acétate d'éthyle dans de l'éther de pétrole), qui est détectée au moyen de la DC [silicagel 60 F254 (HPTLC-plaque finie), hexane/diéthyléther 8:2; détection: 125 mg sel de bleu solide B dans 30 ml de 1 N soude caustique, eau distillée ad 300 ml, analyse à la lumière du jour]. L'isolation de la fraction THC et CBD était réalisée au moyen de la HPLC préparative sur du silicagel octadécyle-silice (LiChrospher 100 RP18, 7 µm) avec 70 % en poids d'éthanol et 1 % en poids d'acide acétique glacial dans l'eau en tant qu'agent d'élution. La détection était réalisée à 280 nm. Après évaporation de l'agent d'élution étaient obtenues une fraction de THC et une fraction de CBD. La pureté des fractions était déterminée au moyen de la HPLC. Une pureté d'au moins 90 % en poids, calculé par rapport au poids de la substance sèche obtenue, était alors mesurée

pour les deux fractions (THC et CBD).

Exemple 2 (Fabrication d'une forme d'administration)

[0025] Les composants obtenus selon l'exemple 1, paragraphe b) étaient mélangés en une proportion de 2,5 mg de THC et 1,25 mg de CBD (à chaque fois calculé en tant que substance sèche). Le mélange était enlevé avec des glycérides partiels à chaînes moyennes (Imwitor 742 de Huls AG ; composition chimique: mono- et di-glycérides d'acides gras C8 - C12), de manière à obtenir une concentration de 10 mg THC / gramme solution. La solution ainsi obtenue était remplie dans des gélules en gélatine molle en utilisant un dispositif de remplissage pour des gélules en gélatine molle, où étaient obtenues des gélules en gélatine molle avec une teneur de 2.5 mg de THC et de 1.25 mg de CBD par gélule.

Revendications

1. Composition pharmacologiquement efficace, appropriée pour la fabrication de produits pharmacologiquement efficaces pour l'utilisation dans la thérapie palliative contre le cancer et comme produit avec un effet qui détend les muscles et/ ou qui atténue les douleurs dans le traitement de maladies neurologiques, en particulier des spasmes dus à la sclérose en plaques, caractérisée en ce que cette composition comprend au moins 90 % en poids de tétrahydrocannabinol (THC) et de cannabidiol (CBD), calculé par rapport au poids total de cannabinoïdes présents dans la composition et que la proportion en poids de THC:CBD = 3:1 à 1:2.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la proportion en poids de THC:CBD = 2:1.
3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'au moins l'un des composés THC ou CBD a été fabriqué de manière synthétique.
4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les composés THC et CBD ont été obtenus à partir d'extraits végétaux.
5. Composition selon l'une des revendications 1 à 2 et 4, caractérisée en ce que les composés THC et CBD ont été obtenus en tant qu'extrait végétal de la plante *cannabis sativa*.
6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les composés THC et CBD sont dissous dans un solvant ou un agent porteur de suspension lipophiles.
7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le solvant lipophile ou l'agent porteur de suspension lipophile sont un triglycéride à chaînes moyennes et/ ou courtes, un glycéride partiel à chaînes moyennes, un alcool gras polyoxyéthylé, un acide gras polyoxyéthylé, un glycéride d'acide gras ou glycéride partiel polyoxyéthylés, un ester d'acides gras avec des alcools de faibles masses moléculaires, un ester partiel de sorbitan avec des acides gras, un ester partiel polyoxyéthylé de sorbitan avec des acides gras, un ester partiel de sucres ou de sucres oligomères avec des acides gras, un polyéthylèneglycol, ainsi que des mélanges de ces composés ou des mélanges de ces composés avec des graisses, des huiles et/ ou des cires ou des glycols ou des suspensions dans des mélanges de lécithines et/ ou d'huiles et/ ou de cires.
8. Formes d'administration en doses individuelles pour l'application per orale dans une forme pressée, de préférence en comprimé ou en dragée, ou sous forme de gélules en gélatine dure ou de gélules en gélatine molle, de préférence sous forme de gélules en gélatine molle, qui contiennent une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

9. Forme d'administration selon la revendication 8, caractérisée en ce que cette forme d'administration comprend une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 en une quantité d'environ 3.75 mg à environ 35.5 mg, de préférence d'environ 7.5 mg à environ 25 mg (calculée par rapport au poids sec de la somme de THC et CBD).

10. Utilisation d'une composition comprenant du tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol (CBD) pour la fabrication de produits pharmacologiquement efficaces pour l'utilisation dans la thérapie palliative contre le cancer et comme produit avec un effet qui détend les muscles et/ ou qui atténue les douleurs dans le traitement de maladies neurologiques, en particulier des spasmes dus à la sclérose en plaques, caractérisée en ce que cette composition comprend au moins 90 % en poids de tétrahydrocannabinol (THC) et de cannabidiol (CBD), calculé par rapport au poids total de cannabinoïdes présents dans la composition et que la proportion en poids de THC:CBD = 3:1 à 1:2.

11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que la proportion en poids de THC:CBD = 2:1.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 10 à 11, pour la fabrication de produits pharmacologiquement efficaces comme produit avec un effet qui atténue les douleurs dans le traitement de maladies neurologiques, en particulier des spasmes dus à la sclérose en plaques.

Cannabinoids in Clinical Practice

Elizabeth M. Williamson and Fred J. Evans

Centre for Pharmacognosy, The School of Pharmacy, University of London, London, England

Contents

Abstract	1303
1. Overview of Cannabinoid Chemistry and Pharmacology	1304
1.1 Constituents of Cannabis	1304
1.2 Cannabis Herb or Isolated Cannabinoids?	1305
1.3 Pharmacology of Cannabinoids	1305
1.3.1 Tetrahydrocannabinol, Anandamide and the Endocannabinoids	1305
1.3.2 The Others: Cannabidiol, Cannabigerol, Cannabinol and Olivetol	1306
2. Therapeutic Applications of Cannabinoids	1306
2.1 Neurological Disorders	1307
2.1.1 Multiple Sclerosis and Muscle Spasticity	1307
2.1.2 Movement Disorders and Parkinson's Disease	1307
2.1.3 Pain Relief	1307
2.1.4 Head Injury	1308
2.1.5 Tourette's Syndrome	1308
2.1.6 Neuroses and Psychoses	1308
2.2 Cardiovascular Conditions	1309
2.3 Glaucoma	1309
2.4 Antiemetic Effects	1309
2.5 Appetite Stimulation	1310
2.6 Asthma	1310
3. Problems with Using Cannabinoids	1310
3.1 The Placebo Effect	1310
3.2 Dose and Route of Administration	1310
3.3 Metabolism	1311
3.4 Adverse Effects and Interactions	1311
4. Future Research and Applications	1311

Abstract

Cannabis has a potential for clinical use often obscured by unreliable and purely anecdotal reports. The most important natural cannabinoid is the psychoactive tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC); others include cannabidiol (CBD) and cannabigerol (CBG). Not all the observed effects can be ascribed to THC, and the other constituents may also modulate its action; for example CBD reduces anxiety induced by THC. A standardised extract of the herb may be therefore be more beneficial in practice and clinical trial protocols have been drawn up to assess this. The mechanism of action is still not fully understood, although cannabinoid receptors have been cloned and natural ligands identified.

Cannabis is frequently used by patients with multiple sclerosis (MS) for muscle spasm and pain, and in an experimental model of MS low doses of cannabinoids alleviated tremor. Most of the controlled studies have been carried out with THC

rather than cannabis herb and so do not mimic the usual clinical situation. Small clinical studies have confirmed the usefulness of THC as an analgesic; CBD and CBG also have analgesic and antiinflammatory effects, indicating that there is scope for developing drugs which do not have the psychoactive properties of THC. Patients taking the synthetic derivative nabilone for neurogenic pain actually preferred cannabis herb and reported that it relieved not only pain but the associated depression and anxiety. Cannabinoids are effective in chemotherapy-induced emesis and nabilone has been licensed for this use for several years. Currently, the synthetic cannabinoid HU211 is undergoing trials as a protective agent after brain trauma. Anecdotal reports of cannabis use include case studies in migraine and Tourette's syndrome, and as a treatment for asthma and glaucoma.

Apart from the smoking aspect, the safety profile of cannabis is fairly good. However, adverse reactions include panic or anxiety attacks, which are worse in the elderly and in women, and less likely in children. Although psychosis has been cited as a consequence of cannabis use, an examination of psychiatric hospital admissions found no evidence of this, however, it may exacerbate existing symptoms. The relatively slow elimination from the body of the cannabinoids has safety implications for cognitive tasks, especially driving and operating machinery; although driving impairment with cannabis is only moderate, there is a significant interaction with alcohol.

Natural materials are highly variable and multiple components need to be standardised to ensure reproducible effects. Pure natural and synthetic compounds do not have these disadvantages but may not have the overall therapeutic effect of the herb.

Cannabis has a long medical history which has been well reviewed, ranging from its anecdotal use in ancient times, through medical prescribing in the 19th and early 20th centuries to modern, usually illicit, self-medication.^[1-6] Cannabis and the cannabinoids have been suggested as therapeutic agents in so many conditions that there is some danger of them being viewed as panaceas. Problems inherent in their use centre on the legal position of cannabis as a proscribed drug (and the accompanying stigma), which applies in most parts of the world, and because the most common route of delivery is by smoking (which is unacceptable) together with the unreliability of crude cannabis. The legal classification in most countries is based on the premise that cannabis has no demonstrable therapeutic benefit (although the pure isolated cannabinoid dronabinol and the semi-synthetic nabilone are licensed for clinical use) which has rather limited the opportunities for proper clinical assessment. The anecdotal evidence regarding clinical efficacy is diffi-

cult to evaluate because many users are reluctant to admit to it, and good clinical trial information is actually fairly rare. In this review, the use of cannabis in practice, isolated natural and synthetically modified cannabinoids, their adverse effects and future potential will be addressed.

1. Overview of Cannabinoid Chemistry and Pharmacology

1.1 Constituents of Cannabis

The major active constituents of the plant *Cannabis sativa* are the cannabinoids, which are substituted meroterpenes^[1-3] and not alkaloids, as is often erroneously stated. About 70 naturally occurring cannabinoids are known today but of these, the most important psychoactive compound is considered to be tetrahydrocannabinol, or THC, and its most active isomer the Δ^9 form (previously referred to as Δ^1 THC). Other isomers occur, such as the Δ^8 isomer (previously Δ^6 THC), which is present in

very low concentrations and is less potent psychotropically.^[2] Various derivatives have also been made; of these, nabilone is commercially available and licensed for the alleviation of cancer chemotherapy-induced emesis (CIE). Δ^9 THC itself has been synthesised and marketed as dronabinol, also for CIE. The other most important compounds are cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabiol (CBN; an oxidation product of THC and an indication that the herb has deteriorated), cannabichromene (CBC), and olivetol, their biosynthetic precursor. In the herb these occur together with their corresponding carboxylic acid derivatives, e.g. THC acid, which represents a complication with some dosage forms since their pharmacokinetic properties are very different. Cannabis herb also contains many other compounds such as flavonoids, which may or may not contribute to the biological activity of the herb. Information on new synthetic cannabinoids with therapeutic potential is limited for commercial reasons, but one such is dexamabinol (HU-211), a nonpsychoactive cannabinoid with pronounced antiemetic activity and a protective effect on the blood brain barrier, which is now undergoing clinical assessment.^[2]

1.2 Cannabis Herb or Isolated Cannabinoids?

Pharmacological evidence in animal models suggests that not all the observed therapeutic affects of the cannabis herb can be ascribed to the THC content or indeed any single cannabinoid. Even back in 1974, a human study involving experienced users of cannabis showed that individuals could not always detect high concentrations of THC in their cigarettes and claimed in some cases that cannabis with low concentrations of THC was satisfactory, when the samples had a high CBD content.^[7] A recent small clinical trial in 12 regular users of cannabis has shown subtle subjective differences in the effect of THC alone when compared with the herb, in that euphoria was generally greater in the THC group and sedation was more marked in the group given the herb.^[8] In these studies the objective assessed was euphoria, which is obvi-

ously a different matter to a required medicinal effect, but it illustrates the fact that not all the pharmacological effects of cannabis herb reside in the THC content. The other constituents are known to have different pharmacological activities, not always psychotropic, and may also modulate the action of THC.^[9] For example, CBD, which is not psychotropic in itself, has been demonstrated to be anxiolytic in animals and humans and to reduce the anxiety reaction induced by THC.^[10] CBD also elevates THC levels, and those of other drugs, in the brain of the mouse.^[11]

Therefore, it is possible that a standardised extract of the herb, containing known amounts of THC and CBD, and possibly some of the other components, may be more beneficial in practice than a single compound. This would require more information about the other constituents but would fit well with the anecdotal evidence which almost exclusively concerns the herb. Recently, clinical trial protocols have been drawn up to assess further whether the clinical efficacy of the herb, standardised to THC content, is similar to the effect obtained by THC alone.^[12] The matter is complicated by the fact that the time course and bioavailability of the cannabinoids taken by the routes of smoking, and by oral administration are obviously very different and not well known. Clinical trials carried out on the herb are unreliable if the extract has not been assayed for active constituents and this is a major disadvantage of much of the work previously carried out. In addition, isolated cases of problems due to microbial contamination have been observed, for example a case of allergic bronchopulmonary aspergillosis due to mouldy cannabis herb has been reported^[13] and it is likely that there are more such cases which have not been publicised because of the illegal nature of the herb.

1.3 Pharmacology of Cannabinoids

1.3.1 Tetrahydrocannabinol, Anandamide and the Endocannabinoids

The full mechanism of action of the cannabinoids and the role of the endocannabinoid system is still poorly understood. Although behavioural and

neuropharmacological effects of THC were investigated throughout the 1970s and 1980s, it was only in 1990 that a receptor for THC in the CNS was cloned (now known as the CB1 receptor)^[14] and in 1992 a major natural ligand of THC was identified and named anandamide.^[15] Another cannabinoid receptor was cloned from macrophages and the spleen in 1993, and is now termed the peripheral or CB2 receptor.^[16] Anandamide is the ethanolamide of arachidonic acid,^[15] and a series of endogenous analogues have now been isolated which are all able to bind in a similar way to the CB1 receptor and are termed 'anandamides'. A series of naturally-occurring fatty acid monoglycerides have also been identified, the most important being 2-arachidonoyl-glycerol (2-Ara-Gl), which acts in the same way as anandamide. Interestingly, related glycerides such as 2-linoleoylglycerol and 2-palmitoyl glycerol do not bind to the CB1 receptor, but act as potentiators for the binding of 2-Ara-Gl. A mixture of all three is also more potent in some systems and is termed the 'entourage' effect which is a form of synergy.^[2,17] Some fatty acid amides, which do not themselves bind to CB1 receptors, nevertheless show *in vivo* cannabimimetic activity, which is thought to be due to inhibition of anandamide metabolism. This is thought to be the mechanism by which the 'sleep lipid', oleamide has its effect.^[18] The endocannabinoids are released by macrophages during haemorrhagic shock, resulting in a rapid decrease in blood pressure which has led to the suggestion that anandamide is actually the endothelin-derived hyperpolarising factor (EDHF) which may be one of the regulators of blood pressure.^[19] Recent work has indicated that 2-Ara-Gl may also play a role in the cardiovascular system.^[2]

This then is the molecular basis for most of the activity of THC, but there are also instances where anandamide and THC do not have identical effects, and for example, very low doses of anandamide actually inhibit the effects of THC.^[20] These discrepancies are not surprising given the chemical structural differences between them and the complex nature of anandamide pharmacology. The theory also does not take into account other observed

effects such as stimulation of the release of opioid peptides involved in pain control^[2] and the action of the other cannabinoids. For reviews of the endocannabinoid system, see references.^[21,22]

1.3.2 The Others: Cannabidiol, Cannabigerol, Cannabinol and Olivetol

CBD is the other important natural cannabinoid, and in fact one of the few others which has been investigated pharmacologically. It has a modulating effect on brain THC levels,^[11] but also has intrinsic activity itself. Although not psychoactive it has a potent analgesic and anti-inflammatory effect mediated by a dual cyclooxygenase and lipoxygenase inhibition. This anti-inflammatory effect is several hundred times that of aspirin (acetylsalicylic acid) when measured in standard animal tests and isolated cell assays.^[23] However, after oral administration it appears to act mainly as a lipoxygenase inhibitor.^[1,23] CBD, like THC and CBN, also stimulates the release of prostaglandin (PG)E₂ from synovial cells and, like THC, inhibits leukotriene B₄ synthesis in human polymorphonuclear cells *in vitro*.^[24] Of the other cannabinoids, CBN has a centrally acting effect like THC (but much less potent), CBG is a lipoxygenase inhibitor without cyclooxygenase activity, and olivetol inhibits cyclooxygenase with no effect on lipoxygenase.^[23] Therefore, there is potential for developing analgesic drugs based on these cannabinoids which do not have the psychoactive properties of THC.

2. Therapeutic Applications of Cannabinoids

Probably the most important applications for cannabinoids at present tend to be diseases where the existing treatments are not wholly satisfactory, for example, neurological conditions like multiple sclerosis (MS), and chronic intractable pain and drug-induced emesis. There may be a place for cannabinoids in glaucoma, asthma and cardiovascular conditions, although clinical use in these indications is some way in the future. The possibility of using cannabinoids in psychiatric illness is more complex since it is often assumed that cannabis is more likely to cause rather than alleviate psychiatric

disorders. The evidence and theories which have been advanced to support this use are discussed in section 2.1.6.

2.1 Neurological Disorders

2.1.1 Multiple Sclerosis and Muscle Spasticity

The British Medical Association has concluded that: 'cannabinoids may have a potential use for patients with spastic neurological disorders such as MS and spinal cord injury. Such patients often have distressing symptoms which are not well controlled with available drugs. Carefully controlled trials of cannabinoids in patients which have not responded to other drugs are indicated'.^[25]

MS is progressive in nature, and characterised by muscle spasticity, pain, tremor, balance problems, fatigue and incontinence. Cannabis is estimated to be taken by over 1% of patients with MS,^[2] mainly for muscle spasm and the pain associated with it. In an experimental animal model of MS, low doses of cannabinoids alleviated tremor,^[26] and patients with MS have indeed found that tremor is reduced.^[27] Patients with spasticity have also benefited from the administration of THC at a dose of around 7.5mg.^[28,29] Other MS-related symptoms have improved after taking cannabis. A trial of 112 patients who smoked cannabis found that over 90% experienced relief of chronic pain, and over 70% reported relief of trigeminal neuralgia associated with MS.^[30]

The fact that certain other symptoms were not improved suggests that it is not a placebo effect, otherwise one would expect all symptoms to be affected equally. However, in general, much of the evidence is anecdotal. A recent case study on a patient with pendular nystagmus (disabling spasms of the eye muscles) showed a dramatic improvement after smoking cannabis.^[31] This was important as the spasms could be monitored with an oscilloscope and related to the levels of cannabinoids in the blood, thus eliminating subjectivity. Other clinical trials support these reports to some extent.

Unfortunately most controlled studies have been carried out with THC rather than cannabis herb,^[1,32] with the disadvantage that the modifying

effect of CBD was absent.^[33] One study used nabilone, which is licensed for anti-emetic use, for the dystonia associated with MS, and it did help significantly.^[34] A study of 10 patients who smoked cannabis found that it negatively affected balance when assessed by electronic equipment and videotaping, but not when a standard neurological assessment was used.^[35] Other studies involved small numbers of patients and were somewhat equivocal.^[2,33,36] A more reasoned approach, focussing on mixtures of cannabinoids perhaps, could probably maximise benefit and minimise psychoactive adverse effects.

2.1.2 Movement Disorders and Parkinson's Disease

There are other dystonias, unrelated to MS, which have responded to cannabinoids. In 2 small studies, CBD was found to be moderately effective in controlling dystonic movement disorders^[37,38] and Meige's syndrome.^[39] These studies do not mimic the usual situation in real life, where patients may be smoking cannabis, but have the advantage that CBD lacks central activity and smoking is avoided. The therapeutic potential in other forms of dystonia is less clear because, in patients with Huntington's disease, nabilone actually increased choreatic movements.^[40] In patients with Parkinson's disease, cannabis in the form of a cigarette (1g of cannabis containing 2.9% THC) was shown to have little effect on tremor in the small study carried out,^[41] although there are good theoretical reasons why certain types of CB1 receptor agonists may find an application here. The whole area of brain cannabinoid systems as targets for therapy of neurological disorders has been well reviewed by Conroe.^[22]

2.1.3 Pain Relief

Cannabinoids would make useful analgesics if psychotropic adverse effects could be accommodated. Animal studies show that both THC and CBD have analgesic properties, although they act through different mechanisms.^[1,3,5,6] Several small clinical studies have confirmed the usefulness of THC, which at doses of 1.5 to 20mg was found to be comparable to codeine 60 to 120mg.^[42] A standardised

cannabis extract (capsules containing 5 or 10mg THC) taken orally was used in a patient with familial Mediterranean fever, resulting in a reduced demand for morphine compared with placebo.^[43] Nabilone has also shown efficacy in the treatment of neurogenic pain and has been tested at a dose range of 0.25 to 10mg.^[44] However, these studies do not mimic the anecdotal use, and there are problems of bioavailability with oral cannabis preparations.

Types of pain for which current treatment is unsatisfactory and for which cannabis has anecdotal support include phantom limb pain following amputation, and pain secondary to damaged nerves.^[26] The anti-inflammatory effects of some cannabinoids (e.g. CBD),^[45] would also suggest benefits for rheumatoid and other autoimmune diseases. There are a few case reports of people using cannabis for migraine,^[46] however, although there is a rationale for their use, in that cannabinoids inhibit platelet aggregation,^[47] there is a lack of clinical data. Perception of pain is subjective and there have been conflicting reports regarding analgesia^[48] and even increased sensitivity to pain.^[49,50] There is still ample evidence that cannabinoids are useful for pain of different types, apart from that caused by thermal or electrical stimuli, dental pain and some types of cancer pain.^[48]

2.1.4 Head Injury

A synthetic cannabinoid dexabinol is undergoing clinical evaluation as a treatment for brain trauma and cerebral ischaemia. Dexabinol has no psychotropic activity but blocks N-methyl D-aspartate (NMDA) receptors and this is thought to be the mechanism by which it protects against further damage. CBD and THC have antioxidant activity which is more potent even than ascorbate and α -tocopherol, and have been found to reduce glutamate toxicity in rat cortical neuron cultures and reduce oxidative damage in several *in vitro* tests.^[51] This means that both CB1 receptor agonists and non-CB1 agonists may affect the pathology of neurological diseases. Dexabinol suppresses production of tumour necrosis factor, blocks NMDA-induced tremor, convulsions and death in mice, and

reduces some effects of head injury in rats, and improves the integrity of the blood brain barrier. Phase I trials have been carried out in volunteers with up to 100mg dexabinol, which have shown no undesirable CNS or other effects, and phase II trials in several Israeli hospitals in cases of CNS trauma resulted in a lowering of intracranial pressure and a generally more favourable outcome.^[2]

2.1.5 Tourette's Syndrome

This chronic neurological condition starts in childhood and is characterised by motor and vocal tics. It is usually treated with haloperidol and a defect in the brain dopamine system is thought to be responsible, since dopamine agonists such as methylphenidate are known to exacerbate the condition. Cannabinoid receptor CB1 agonists can also activate dopamine neurons in the ventral tegmentum,^[52] and from this and other evidence it seems that endocannabinoid pathways have much in common with those involved in the pathophysiology of Tourette's syndrome,^[22] although the mechanism by which they may act is unknown.

In 1988, 3 patients reported relief of motor tics during cannabis smoking,^[53] and in 1993 a patient reported continuous relief with long term cannabis smoking.^[54] More recently, an improvement in vocal as well as motor tics has been shown, as assessed by interviews.^[55,56] THC also been assessed in an open prospective study in a 25-year old man, where a dose of 10mg resulted in an improvement in both motor and vocal tics, and also cognitive functions as measured by neurophysiological tests.^[57]

2.1.6 Neuroses and Psychoses

Depression is understandably an associated feature of many chronic illnesses, and improvement of the other symptoms of the disease may help to alleviate it. In 1 trial,^[5] patients taking nabilone for neurogenic pain relief preferred cannabis for the pain and reported that it relieved the associated depression and anxiety more effectively than nabilone. As cannabidiol is probably the agent responsible for any anxiolytic effect of cannabis, this finding is not surprising.^[1,2,10]

The evidence for cannabis as an antidepressant is conflicting. A review of the literature showed that

in 5 cases, cannabis appeared to have a direct anti-depressant effect^[58] but results from a study of psychiatric out-patients suggest that it may actually provoke anxiety attacks.^[59] The amotivational syndrome observed in chronic users of cannabis is thought to be due to depression^[60] but the fact that patients who are depressed may smoke cannabis does not prove either a causal or therapeutic effect.

Bipolar disorder is sometimes self-treated with cannabis since conventional treatments are often unsatisfactory and a number of case reports have been described where it has been used either instead of conventional drugs or as an adjunct, enabling, for example, a reduction in the dose of lithium.^[61] However, again, conflicting reports exist.^[62,63]

Acute psychosis has been cited as a consequence of cannabis use, but an examination of 10 000 psychiatric hospital admissions found no evidence that use of cannabis induced psychosis in previously asymptomatic individuals.^[63] In patients with existing psychiatric disorders the situation may be different and cannabis use may exacerbate psychotic symptoms.^[64] It has been suggested that the etiology of schizophrenia may include an imbalance in endogenous cannabinoid signalling, since cerebrospinal levels of anandamide and palmitylethanolamide were found to be elevated in patients with schizophrenia.^[65] In addition, healthy volunteers intoxicated with THC showed similar results in neuropsychological tests (3-dimensional inversion illusion) to those found in patients with schizophrenia.^[66] CBD showed a pharmacological profile similar in some respects to atypical antipsychotics in an animal model predictive of antipsychotic behaviour, for example, by reducing the occurrence of stereotyped biting induced by apomorphine but, in contrast to haloperidol, without catalepsy even at high doses.^[67] This finding has been supported by a case report.^[68]

These results emphasise the difference between the constituents of cannabis and illustrate once again the potential modifying effect of CBD towards THC. Much more work needs to be done before the therapeutic relevance of cannabinoids in psychiatric illness can be assessed.

2.2 Cardiovascular Conditions

Cannabis has cardiovascular effects,^[1,59] but apart from a possible application for treating migraine,^[46,47] they are usually considered to be adverse effects and include tachycardia and hypotension.^[1,4] A peripheral endocannabinoid system is thought to be activated in septic and haemorrhagic shock, contributing to the associated hypotension,^[69] and again cannabidiol is implicated^[1,70] suggesting that at least some of the cardiovascular actions are independent of psychoactivity. The therapeutic opportunities opened up by the these properties of the endocannabinoids and the possible role of anandamide in regulating blood pressure^[19] are still some way from clinical use, but may result in the development of antihypertensives with a novel mode of action.

2.3 Glaucoma

In 1971, it was observed that smoking cannabis reduced intra-ocular pressure (IOP) by about 45%.^[71] This finding has been confirmed by others and shown to be due to THC, with CBD being inactive.^[72] The mechanism of action is thought to involve prostaglandins, but not carbonic anhydrase.^[73] Topically applied THC caused significant hypotension and reduced IOP in the control eye of test individuals in an unconfirmed study,^[74] so at present, the situation is that using cannabinoids to treat glaucoma would cause unacceptable adverse effects unless suitable non-psychoactive derivatives are developed.^[75]

2.4 Antiemetic Effects

This is the most widely used indication, mainly for dronabinol (THC) and nabilone. Studies in patients with CIE have mainly been carried out using orally administered isolated cannabinoids rather than smoking cannabis herb, which would be unlikely to appeal to most patients in the aftermath of cancer chemotherapy. However, limited evidence suggests that those patients who do try this route find smoking to be more effective than oral ingestion.^[4,76] The evidence for the use of cannabinoids

for CIE is clear, particularly where other therapies have failed.^[77,78] They are more effective than prochlorperazine alone, and a combination of cannabinoids with prochlorperazine is estimated to be as effective as high-dose metoclopramide and dexamethasone, with patients preferring the prochlorperazine-cannabinoid combination.^[79] Δ^8 -THC was used at high doses (18 mg/m²) as an antiemetic to treat 8 children with various haematological cancers. Vomiting was completely suppressed and adverse effects were minimal. Although Δ^8 -THC is less psychotropic than Δ^9 -THC, this seems to confirm that children can tolerate the effects of cannabinoids fairly well.^[80] The effect of cannabinoids on other types of nausea and vomiting are, in general, less pronounced.^[4]

2.5 Appetite Stimulation

Smoking cannabis is known to stimulate the appetite,^[2,5] and this effect is proposed as a basis for the use of cannabis in wasting diseases and anorexia particularly for patients with AIDS. Several clinical studies support this, with the effects of dronabinol 2.5mg twice daily on bodyweight, appetite, nausea and mood being examined. In all cases it was concluded that it improved appetite and mood, decreased nausea and stabilised bodyweight, and could therefore increase the quality of life in patients infected with HIV.^[81-83] In the largest of these studies, a multicentre double-blind, placebo-controlled study, efficacy was measurable in 88 of the 139 patients.^[83] Adverse effects tended to be mild to moderate, with dizziness and euphoria being the most common.

2.6 Asthma

THC is a bronchodilator when given orally and as an aerosol,^[84,85] and the cannabinoids have a long duration of action.^[3] Anecdotal evidence suggests cannabis herb itself may be useful for the treatment of asthma but smoking is hardly acceptable in lung disease, and other constituents of cannabis smoke can paradoxically cause bronchoconstriction by irritation. Therefore, the role of the cannabinoids in asthma remains limited at present.

3. Problems with Using Cannabinoids

With a herbal extract there are real problems with measuring the contribution made by each constituent of a mixture. As well as the cannabinoids, there are other plant constituents, such as flavonoids and monoterpenes, to mention only 2 (large) groups. These could have a modifying effect, either pharmacologically or as a result of altering the pharmacokinetic parameters of the others, and mistakes have been made in using unstandardised extracts for clinical testing. As an illustration of the futility of this approach, it could be compared with using an uncharacterised mixture of synthetic drugs, where all of the components could not be verified, and even the dose was an unknown quantity.

3.1 The Placebo Effect

It is difficult to measure the placebo effect of smoking cannabis, as it is almost impossible to 'blind' patients to what they are smoking. A recent study was carried out where the information individuals were given was manipulated so that although both groups took the same preparations, the information they were given differed.^[86] The 'informed' patients, who expected to receive either THC or placebo, reported more pleasurable responses for orally-administered THC, but also more pronounced tachycardia, compared with the 'uninformed' group of patients, who did not know what to expect. The placebo response was high, and differing expectancies influenced the outcome for both subjective and physiological responses.

3.2 Dose and Route of Administration

The bioavailability of cannabis preparations has not been well investigated. Cannabis is usually smoked, simply because this is the quickest and most reproducible method of obtaining an effect. Where subjective assessment of the effect is needed, smoking enables some form of self-titration of dose. The safety of cannabis and the cannabinoids is fairly good but for therapeutic use most patients prefer to retain some alertness, requiring a fairly narrow dosage range above which drowsiness and

lack of concentration and coordination occur, which would be unacceptable. Smoking carries its own dangers, although for some these may be tolerable if relief of severe chronic pain is achieved. During smoking, the acids are decarboxylated to the active free cannabinoids, which may explain why giving cannabis orally is less effective than when smoked. This is well known by cannabis users and has now been demonstrated clinically.^[31] Pharmacokinetic differences between orally administered and inhaled THC, including its active metabolites, are not well investigated.^[87] Parameters such as absorption, time to maximum plasma concentration and duration of clinical effect will need to be clarified, and it would be advisable to eliminate the 'high' obtained during smoking, to avoid any dependency problems.

3.3 Metabolism

THC enters the bloodstream rapidly after smoking because of its lipophilicity, and is absorbed into fat tissue, where it may be detected for over 4 weeks.^[88] It is released back into the bloodstream gradually and this is a rate-limiting step in its metabolism.^[89] THC is fairly quickly converted to 11-hydroxy-THC, a metabolite which is equipotent with THC itself; to 11-nor-9-carboxy- Δ^9 THC, which is inactive; and to other cannabinoids, primarily by cytochrome P450 enzymes.^[87] The relatively slow elimination from the body of the cannabinoids has implications regarding safety for cognitive tasks, especially relating to driving and operating machinery, if therapeutic use of cannabinoids is to be introduced.

3.4 Adverse Effects and Interactions

Cannabis itself has a remarkably good safety profile, with a therapeutic index estimated at 40 000 : 1.^[4] Adverse reactions to cannabis include panic or anxiety attacks, which are worse in the elderly and in women, and less likely in children. They are mainly due to THC and are lessened by the presence of CBD.^[1,4,20] Undesirable cardiovascular effects include tachycardia and orthostatic hypotension.^[4] Psychiatric disorders may be exacer-

erated if already present but are rarely induced if not,^[62,64] and amotivational syndrome is common amongst long term cannabis users.^[63] The problem of driving while taking cannabinoids is a cause for concern, and although driving impairment has been shown to be only moderate, the interaction with alcohol which impairs driving ability significantly^[90] is more worrying. The 'hangover' effect seems to be reasonably weak fortunately.^[91] Other problems attributed to cannabis, when used recreationally rather than medicinally, include gynaecomastia, impairment of fetal growth, and a reduction in fertility and immune function.^[4] The possibility of dependency is an emotive and controversial issue, with the general consensus being that it is a psychological rather than physiological dependence.^[92] An interaction with opioids has been postulated, in that cannabinoids may increase the synthesis or release of endogenous opioids, and may up-regulate opioid gene expression in pain-regulated brain and spinal cord areas and regions which regulate motor activity and pituitary secretion.^[93]

4. Future Research and Applications

Future clinical development will focus on either the use of the whole cannabis extract or the production of individual cannabinoids. With the plant extract, an advantage is that anecdotal evidence exists to justify further investigation. Several components of the mixture are known to be active and in some cases the combination gives a superior result to that of a single compound. However, natural materials are highly variable, because of genetic factors and growing and processing conditions, and multiple components need to be standardised to ensure reproducible effects and pharmacokinetics which are more complicated with a mixture. Microbial contamination may need to be assessed and dealt with. Pure compounds do not have these particular disadvantages but as novel entities their properties may be completely different, and need to be investigated more thoroughly before entering phase I trials. Both lines of research are valid, and after many years of being dismissed, perhaps this fascinating but maligned plant will fulfil its potential.

References

- Formukong EA, Evans AT, Evans FJ. The medicinal uses of cannabis and its constituents. *Phytother Res* 1989; 3 (6): 219-31
- Mechoulam R, Ben-Shabat S. From *gan-zi-gun-nu* to anandamide and 2-arachidonoylglycerol: the ongoing story of cannabis. *Nat Prod Rep* 1999; 16: 131-43
- Evans FJ. The medicinal chemistry of cannabis: O'Shaughnessy's legacy. *Pharmaceutical Sci* 1997; 3: 533-7
- Gurley RJ, Aranow R, Katz M. Medicinal marijuana: a review. *J Psychoactive Drugs* 1998; 30 (2): 37-147
- Hirst RA, Lambert DG, Notcutt WG. Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis. *Br J Anaesth* 1998; 81: 77-84
- Pertwee RG. Cannabis and cannabinoids: pharmacology and rationale for clinical use. *Pharmaceutical Sci* 1997; 3: 539-45
- Fairbairn JW, Hindmarch I, Simic S, et al. Cannabinoid content of some English reeferers. *Nature* 1974; 249: 277-8
- De Wit H, Wachtel S. Comparison of whole plant marijuana and Δ^9 THC in human volunteers. Symposium on the Cannabinoids; 1999 Jun 18-20: Acapulco. Burlington (VT): International Cannabinoid Research Society, 1999: 74
- Petitot F, Jeantaud B, Rebaudé M, et al. Complex pharmacology of natural cannabinoids: Evidence for partial agonist activity of Δ^9 tetrahydrocannabinol and antagonist activity of cannabidiol on rat brain cannabinoid receptors. *Life Sci* 1998; 63: PL1-6
- Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, et al. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta-9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology* 1982; 76: 245-50
- Bomheim LM, Reid M. Influence of cannabinoids on brain levels of other drugs. Symposium on the Cannabinoids; 1999 Jun 18-20: Acapulco. Burlington (VT): International Cannabinoid Research Society, 1999: 84
- Working Party of the Pharmaceutical Society of Great Britain. Working Party on the therapeutic uses of cannabis: launch of the protocols for the clinical trials of cannabinoids. London: The Pharmaceutical Society of Great Britain, Jan 1999
- Llamas R, Hart R, Schneider N. Allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with smoking moldy marijuana. *Chest* 1978; 6: 871-2
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned DNA. *Nature* 1990; 346: 561-4
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-9
- Monroe S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61-5
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 83-90
- Mechoulam R, Friede E, Hanus L, et al. Anandamide may mediate sleep induction. *Nature* 1997; 389: 25-6
- Randall MD, McCulloch AI, Kendall DA. Comparative pharmacology of endobulbium-derived hyperpolarizing factor and anandamide in rat isolated mesentery. *Eur J Pharmacol* 1997; 333 (2-3): 191-7
- Friede E, Barg J, Levy D, et al. Low doses of anandamide inhibit pharmacological effects of Δ^9 tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 699-707
- Di Marzo V, Melck D, Bosogno T, et al. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 1998; 21 (12): 521-8
- Consroe P. Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 534-51
- Evans FJ. Cannabinoids: the separation of central from peripheral effects on a structural basis. *Planta Med* 1991; 57 Suppl.: 60-7
- Formukong E, Gariand LG, Evans AT, et al. Inhibition of A23187 induced release of CTB4 in mouse blood *in vivo* and human polymorphonuclear cells *in vitro* by analgesic cannabidiol. *Phytother Res* 1991; 5: 258-61
- Morgan DR, editor. Therapeutic uses of cannabis: British Medical Association. Netherlands: Harwood Academic Publishers, 1997
- Select Committee on Science and Technology. Cannabis: the scientific and medical evidence. The House of Lords Session 1997-8. 9th report (HL paper 151). London: The Stationary Office, 1998
- Clifford DB. Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983; 13: 669-71
- Brenneisen R, Egli MA, Elsohly V, et al. The effect of orally and rectally administered delta-9-THC on spasticity: a pilot study with two patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34: 446-52
- Ungerleider JT, Andysiak T, Fairbanks L, et al. Δ^9 -THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987; 7: 39-50
- Consroe P, Musty R, Rein R, et al. The perceived effects of smoked cannabis on patients with MS. *Eur Neurol* 1997; 38: 44-7
- Schon F, Hart P, Hodgson TR, et al. Suppression of pendular Nystagmus by cannabis in a patient with multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 53: 2209-10
- Willis S. The use of cannabis in multiple sclerosis. *Pharm J* 1995; 255: 237-8
- Formukong EA, Evans AT, Evans FJ. Inhibition of the cataleptic effects of Δ^9 -THC by other constituents of *Cannabis sativa*. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40: 132-43
- Martyn CN, Ellis LS, Thom J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet* 1995; 345: 579
- Greenberg HS, Werness SAS, Pugh JE, et al. Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 324-8
- Melnick H, Schonle P, Conrad B. Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis. *J Neurol* 1989; 236: 120-2
- Consroe P, Sandyk R, Snider SR. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Int J Neurosci* 1986; 30: 277-82
- Sandyk R, Snider SR, Consroe P, et al. Cannabidiol in dystonic movement disorders [letter]. *Psychiatry Res* 1986; 18 (3): 291
- Snider SR, Consroe P. Treatment of Meigs's syndrome with cannabidiol. *Neurology* 1984; 34 Suppl.: 147
- Muller-Vahl K, Schneider U, Emrich HM. Nabilone increases choreatic movements in Huntington's disease. *Mov Disord* 1999; 14 (6): 1038-40
- Frankel JP, Hughes A, Lees AJ, et al. Marijuana for Parkinsonian tremor [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 436
- Noyes R, Brunk ST, Avery DH, et al. The analgesic properties of Δ^9 -THC and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 84-9

43. Holdcroft A, Smith M, Jacklin A, et al. Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever. *Anaesthesia* 1997; 52: 483-8
44. Nocent WG, Fricc M, Chapman G. Clinical experience with nablone for chronic pain. *Pharm Sci* 1997; 3: 551-5
45. Formukong EA, Evans AT, Evans FJ. Analgesic and anti-inflammatory activity of the constituents of *Cannabis sativa*. *Inflammation* 1988; 12: 361-71
46. El-Mallakh R. Marijuana and migraine. *Headache* 1987; 27: 442-3
47. Formukong EA, Evans AT, Evans FJ. The inhibitory effects of cannabinoids, the active constituents of *Cannabis sativa* on human and rabbit platelet aggregation. *J Pharm Pharmacol* 1989; 41: 705-9
48. Martin BR, Lichtman AH. Cannabinoid transmission and pain perception. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 447-61
49. Hill SY, Schwin R, Goodwin DW, et al. Marijuana and pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 188: 415-18
50. Clark WC, Janai MN, Zeidenberg P, et al. Effects of moderate and high doses of marijuana on thermal pain: a sensory decision theory analysis. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 299S-310
51. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, et al. Cannabidiol and (-)- Δ^9 tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 8268-73
52. French ED, Dillon K, Wu X. Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *Neuroreport* 1997; 8: 649-52
53. Sandyk R, Awerbuch G. Marijuana and Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 444-5
54. Hemming M, Yellowlees PM. Effective treatment of Tourette's syndrome with marijuana. *J Psychopharmacol* 1993; 7: 389-91
55. Muller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U, et al. Cannabinoids: possible role in pathophysiology and therapy of Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Psychiatrica Scand* 1998; 98 (6): 502-6
56. Muller-Vahl KR, Kolbe H, Dengler R. Gilles de la Tourette syndrome: influence of nicotine, alcohol and marijuana on the classical symptoms. *Nervenarzt* 1997; 68 (12): 985-9
57. Muller-Vahl K, Schneider U, Kolbe H, et al. Treatment of Tourette's syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (3): 495
58. Gruber AJ, Pope HG, Brown ME. Do patients use marijuana as an antidepressant? *Depression* 1996; 4 (2): 77-80
59. Fishman SM, Rosenbaum JF, Yabasaki DI, et al. Marijuana-related anxiety: a questionnaire based pilot study of normal and psychiatric populations. *Res Comm Subst Abuse* 1988; 9 (3-4): 219-26
60. Musty RE, Kaback L. Relationship between motivation and depression in chronic marijuana users. *Life Sci* 1995; 56 (23-24): 2151-8
61. Grinspoon L, Bahalar JB. The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research. *J Psychoactive Drugs* 1998; 30 (2): 171-7
62. Gruber A, Pope H. Cannabis psychotic disorder: does it exist? *Am J Addict* 1994; 3: 72-83
63. Pope H, Gruber A, Yurgelan-Todd D. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug Alcohol Depend* 1995; 38: 25-34
64. Ries R K. The dually diagnosed patient with psychotic symptoms. *J Addict Dis* 1993; 12 (3): 103-122
65. Leweke FM, Guiffreda A, Wurster U, et al. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999; 10 (8): 1665-9
66. Emrich HM, Leweke FM, Scheiner U. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56 (4): 803-7
67. Zuardi AW, Rodrigues J, Cunha JM. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology* 1991; 104 (2): 260-4
68. Zuardi AW, Morais SL, Guimaraes FS, et al. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (10): 485-6
69. Wagner J, Varga K, Kunos G. Cardiovascular actions of the cannabinoids and their generation during shock. *J Mol Med* 1998; 76: 824-36
70. Adams MD, Earnhard JT, Martin BR, et al. A cannabinoid with cardiovascular activity but no overt behavioural effects. *Experientia* 1977; 33: 1204-5
71. Heppler RS, Frank IM. Marijuana smoking and intraocular pressure. *JAMA* 1971; 217: 1392-4
72. Green K, Wynn H, Bowman KA. A comparison of topical cannabinoids on the intraocular pressure. *Exp Eye Res* 1978; 27: 239-46
73. Maor D, Treves T, Karczyn AD. Lack of effect of cannabinoids on carbonic anhydrase. *J Neural Transm* 1980; 49: 205-6
74. Merritt JC, Perry DD, Russell DN, et al. Topical Δ^9 tetrahydrocannabinol and aqueous humor dynamics in glaucoma. *J Clin Pharmacol* 1981; 21 (8-9 Suppl): 467S-71
75. Green K. Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 (11): 1433-1437
76. Chang A, Shilling D, Stillman R, et al. Δ^9 tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high dose methotrexate. *Ann Intern Med* 1979; 91: 819-24
77. McCabe M, Smith F, Macdonald J, et al. Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard antiemetic therapy. *Invest New Drugs* 1988; 6: 243-6
78. Tortorice P, O'Connell M. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Pharmacotherapy* 1990; 10 (2): 129-45
79. Cunningham D, Bradley C, Forrest G, et al. A randomized trial of oral nabilone and prochlorperazine compared to intravenous metoclopramide and dexamethasone in the treatment of nausea and vomiting induced by chemotherapy regimens containing cisplatin or cisplatin analogs. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 685-9
80. Abrahamov A, Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sci* 1995; 56 (23-24): 2097-102
81. Cat L, Coleman D. DIAS rounds: treatment for HIV wasting syndrome. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 505-7
82. Plasse TF, Goner RW, Krasnow SH, et al. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40: 695-700
83. Beale JE, Olson R, Laubenstein L, et al. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10 (2): 89-97
84. Abboud R, Sanders H. Effect of oral administration of delta-9-tetrahydrocannabinol on airway mechanics in normal and asthmatic subjects. *Chest* 1976; 70: 480-3
85. Williams S, Hartley J, Graham J. Bronchodilator effect of delta-9-tetrahydrocannabinol administered by aerosol to asthmatic patients. *Thorax* 1976; 31: 720-3
86. Kirk JM, Doty P, De Wit H. Effects of expectancies on subjective responses to oral Δ^9 tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 59 (2): 287-93
87. Huestis MA, Cone EJ. Urinary excretion half-life of 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol in humans. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 570-6

88. Johansson E, Norén K, Sjövall J, et al. Determination of delta-1-tetrahydrocannabinol in human fat biopsies from marijuana users by gas chromatography-mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 1989; 3: 35-8
89. Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213: 35-44
90. Robbe H. Marijuana's impairing effects on driving are moderate when taken alone but severe when combined with alcohol. *Hum Psychopharmacol Clin Ther* 1998; 13: S70-8
91. Fant R, Heishman SJ, Bunker EB, et al. Acute and residual effects of marijuana in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 60 (4): 777-84
92. Anon. Cannabis complication. *Pharm J* 1999; 263: 146-92
93. Manzanares J, Cordero J, Romero J, et al. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharm Sci* 1999; 20: 287-94

Correspondence and offprints: Dr Elizabeth M. Williamson, Centre for Pharmacognosy, The School of Pharmacy, University of London, Brunswick Square, London WC1N 1AX, England.

The effects of cannabis based medicine on cognitive performance

Dr E. Walt B.Sc., LRCP, MRCS,
DipPharmMed

Smoke Pharmaceuticals Ltd
London
England

This pilot study was undertaken to make a provisional assessment of the effect of cannabis on cognitive function, in particular in how the ability to perform day to day tasks at work and at leisure is affected. It is important to investigate this both in terms of recreational users and for the sake of future patients taking medicinal cannabis, should appropriate regulatory approval be granted. The medicinal cannabis is an extract from contamination-free plants grown under controlled conditions. It is therefore comparable to some degree to the illegally available cannabis used recreationally although the medicinal form is not smoked but taken as a liquid under the tongue.

Six healthy volunteer subjects received a single dose on separate occasions of three preparations of cannabis and a matching placebo. Before and at certain times after the dose the subjects took a series of tests using a touch-screen computer, to measure change in cognitive function.

Overall the effects on cognitive function were minor.

© *Copyright 2000*

LIST OF ABBREVIATIONS

Abbreviation	Full term
CBD	Cannabidiol
CBME	Cannabis Based Medicine Extract
MOT	Motor Screening
NART	National Adult Reading Test
PAL	Paired Associates Learning
PRM	Pattern Recognition Memory
RTI	Reaction Time
RVPSSP	Rapid Visual Information Processing Spatial Span
SWM	Spatial Working Memory
THC	Delta 9 Tetrahydrocannabinol
ANOVA	Analysis of variance

SUMMARY

Three CBME were administered, distinguished by the ratio between two main cannabinoids, delta 9 tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). A placebo was included for comparison. Street cannabis is valued in recreational use for its content of THC, the psychoactive component. THC is also considered to be mainly responsible for the analgesic effect of cannabis, but CBD is thought to have a modulating effect on the action of THC.

Six healthy volunteer subjects completed the study. A single dose of the allocated CBME or matching placebo was administered in each of four periods. Among other assessments, a battery of cognitive tests was undertaken pre-dose, at ten minutes after the final dose increment, and at three hours and eight hours. Five of the six subjects reported feeling 'high' or 'very high' with both of the active CBME which contained a high ratio of THC. There were no on-going safety concerns.

The most marked deleterious effect was a decrease in performance of spatial working memory at three hours after dose in comparison to placebo. This test is concerned with a central example of executive function, that is the ability to organize the information stored in the short term memory in order to organise action. This function makes a vital contribution to the way behaviour is organised and relates to problem-solving ability. No impairment was apparent in the tests of paired associate learning or pattern recognition memory, which are two contrasting measures of memory, fundamental to other cognitive ability. However, mild trends in impairment were apparent in results for the reaction time (associated with THC) and vigilance tasks (associated with CBD).

CHAPTER 1 : THE MEDICATION

Cannabis Based Medicine Extracts (CBME) are whole plant extracts processed from specific chemovars (varieties characterised by chemical constituent).

The precise main cannabinoid content of each chemovar is known. Among the chemovars grown are ones with a high content of THC and ones containing a high content of cannabidiol (CBD). It is therefore possible, by combining these products, to produce extracts containing these two cannabinoids in specified ratios and amounts.

The best-known medical use of cannabis in the USA has been in treating pain in cancer patients and to promote appetite in AIDS sufferers with wasting syndrome. In the UK however, although cannabis is in use in a wide variety of medical conditions, its most familiar use is in multiple sclerosis (MS), to treat pain, tremor and other neurological dysfunction.

CHAPTER2 METHODS

2.1 Study design

The objectives of the phase 1 pilot study were to assess the tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of three cannabis based medicine extracts (CBME) in comparison with placebo.

Six healthy volunteer, subjects were studied in three groups each of two subjects. The subjects had previous experience of recreational cannabis but were not currently chronic users. The CBME was administered in increments as described in Section 2.3. Each period was of seven days with dose administration on Day 1. The subjects were admitted to the unit the night before dose and remained until the morning after dose. The remainder of the period was a washout interval.

A further clinical examination was undertaken at the end of the study.

2.2 Study objectives

The objectives of the study were to make a preliminary evaluation of the tolerability of CBME at single dose in comparison to placebo in order to provide guidance for dosage in future research, and to compare the effects of the medication in comparison with placebo in terms of:

- cognitive assessment
- subjective assessment of well-being
- *in vivo* pharmacokinetic characteristics over 12 hours
- the adverse event profile, and other safety data.

2.3 Study medication

The four treatments were as follows:

- CBME THC:CBD, 1:1
- CBME High THC
- CBME High CBD
- Matching placebo

All subjects received CBME THC:CBD, 1:1 in the first period. In the other three periods the allocation of treatments was in a randomised order to which both the Investigator and the subject were blind.

2.4 Adverse events

An adverse event was defined as any undesirable experience occurring to a subject during the course of the study, irrespective of the relationship to the test treatment.

Adverse events and concomitant medication were recorded throughout the study. Subjects were observed, asked non-leading questions concerning their well being.

For each adverse event the Investigator recorded the date of onset and offset, the frequency, the maximum intensity (mild, moderate, severe), whether treatment was given and the details of any treatment, and the outcome of the event, whether resolved or on-going. The Investigator also determined and recorded whether the event was serious and the degree of relationship to the test treatment.

CHAPTER 3 EFFICACY ANALYSIS

Results were considered to be statistically significant if the p-value was less than 0.05. Results which statistically significant are presented in bold text.

PAL Stages Completed

- There was no evidence of a treatment by period interaction for any of the time-points.
- There was no evidence of a period effect for any of the time-points.
- There was no evidence of a treatment effect for any of the time-points.
- There was no evidence of differences between time-points for any of the treatments.

PAL Total Trials - Adjusted

- There was no evidence of a treatment by period interaction for any of the time-points.
- There was no evidence of a period effect for any of the time-points.
- There was no evidence of a treatment effect for any of the time-points.
- There was no evidence of differences between time-points for any of the treatments.

RT/ Simple Reaction Time

- There was no evidence of a treatment by period interaction for any of the time-points.
- There was no evidence of a period effect for any of the time-points.
- There was no evidence of a treatment effect for any of the time-points.
- There was no evidence of differences between time-points for any of the treatments.

RT/ Five-Choice Reaction Time

- There was no evidence of a treatment by period interaction for any of the time-points.
- There was no evidence of a period effect for any of the time-points.
- There was no evidence of a treatment effect for any of the time-points.
- There was no evidence of differences between time-points for any of the treatments.

SWM Between-errors

- There was no evidence of a treatment by period interaction for any of the time-points.
- **There was a statistically significant ($p=0.023$) treatment effect for the 3 hours time- point with treatments THC:CBD, 1:1 and High THC both having statistically significantly larger values than placebo.**
- There was no evidence of differences between time-points for any of the treatments.

PRM Number Correct - Delayed

- There was no evidence of a treatment by period interaction for any of the time-points.
- There was no evidence of a period effect for any of the time-points.
- There was no evidence of a treatment effect for any of the time-points.
- **There was a statistically significant ($p=0.020$) difference between time-points for treatment THC:CBD, 1:1 with the 8 hour time-point being statistically significantly smaller than the other 2 time-points.**

CHAPTER 4 INTERPRETATION OF RESULTS

This probe study in six healthy volunteer subjects showed clear evidence of the presence of THC following sublingual administration of CBME. Psychoactive effects and other known effects of cannabis administration were observed, such as conjunctiva] reddening and intermittent tachycardia, which was however of brief duration.

All active treatments showed more effect than placebo and the High CBD ratio produced less adverse events, as expected, than the ratios with greater THC content.

No adverse events gave rise to on-going clinical concern.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/060000 A2(51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/00**(21) International Application Number: PCT/GB02/000000
30

(22) International Filing Date: 14 February 2002 (14.02.2002)

5 (25) Filing Language: English
 (26) Publication Language: English
 (30) Priority Data: 35
 0100000.3 14 February 2001 (14.02.2001) EP

10 (71) Applicant (for all designated States except US):
 CAPHARMA LIMITED [GB/GB]; LONDON (GB). 40

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BRIAN, BRIAN
 [GB/GB]; LONDON (GB). GUY, GUY [GB/GB];
 15 LONDON (GB). 45

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
 AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
 CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
 GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
 20 LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
 NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
 SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
 YU, ZA, ZW.

25 (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
 KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),

Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
 European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
 GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
 NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(0) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LL, LU, LI; MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, T7; TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZIF; ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, Br KG, KZ, MD, RU, Ti, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, 1E, 17; LU, MC, NL, P7; SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, MR, NE, SN, TD, TG)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

- without international search report and to be republished
- upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical formulations for use in the administration of lipophilic medicaments via mucosal surfaces. In particular the invention provides pharmaceutical formulations for use in administration of a lipophilic medicament via a mucosal surface which upon hydration form an emulsion containing the lipophilic medicament which is capable of adhering to a mucosal surface and allowing controlled release of the medicament. The invention further provides pharmaceutical formulations which contain, as active ingredients, specific combinations of cannabinoids in pre-defined ratios.

WO 02/060000 A2

PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

The invention relates to pharmaceutical formulations for use in the administration of medicaments, in particular lipophilic medicaments, via mucosal surfaces.

Medicaments taken by mouth and swallowed are absorbed first into the blood perfusing the gastrointestinal tract. The venous drainage from the GI tract is into the blood perfusing the liver. This means that medicaments absorbed from the lumen of gastrointestinal tract are immediately presented to the liver - the major detoxifying organ of the body.

In addition to protecting the organism from ingested toxins, the liver also metabolizes medicaments which are treated in the same way. Blood from the liver then returns to the left side of the heart via the hepatic portal vein and reaches the rest of the systemic circulation. This first pass through the liver may result in the removal of a substantial proportion of an ingested medicament. The first pass effect is more pronounced for some drugs than others; in the case of cannabinoids more than 90% of an ingested dose is removed during the first pass.

Certain areas of the alimentary canal have a venous drainage which does not involve a first pass through the liver. These areas (the mucous membrane of the buccal cavity, under the tongue and the nasopharynx,, and also the distal rectum) drain directly into the left side of the heart. The avoidance of the first pass effect is the rationale for the use of buccal, nasal and sublingual formations, and also suppositories.

The present invention relates to formulations which are particularly suitable for use for administration of lipophilic medicaments via a mucosal surface such as, for example, the sublingual mucosa or the buccal mucosa.

Therefore, in accordance with a first aspect of the invention there is provided a pharmaceutical formulation for use in administration of a lipophilic medicament via a mucosal surface comprising at least one lipophilic medicament and at least one self-emulsifying agent, wherein upon hydration the formulation forms an emulsion containing the lipophilic medicament which is capable of adhering to a mucosal surface and allowing controlled release of the medicament.

By direct experiment it has been shown that lipophilic medicaments can be effectively brought into intimate contact with the absorptive mucous membrane when they are formulated into a self-emulsifying formulation.

5 In the context of the present invention the following terms will be understood to have the following meanings:

A "self-emulsifying agent" is an agent which will form an emulsion when presented with an alternate phase with a minimum energy requirement. In contrast, an emulsifying agent, as opposed
10 to a self-emulsifying agent, is one requiring additional energy to form an emulsion. In the case of the spray formulations disclosed herein, self-emulsification occurs on contact with the alternative phase (saliva).

A "primary" (self) emulsifier is one whose primary function is
15 as a (self) emulsifier.

A secondary (self) emulsifier is one whose secondary function is as a (self) emulsifier. The secondary (self) emulsifier may have another function, e.g. as a solubiliser or viscosifying agent.

Generally, a self-emulsifying agent will be a soluble soap, a
20 salt or a sulphated alcohol, especially a non-ionic surfactant or a quaternary compound. These are often known as self-emulsifying grades (SE grade), e.g. SE grade glyceryl mono oleate, and SE grade glyceryl monostearate.

The "Hydrophilic Lipophilic Balance" (HLB) system, the balance
25 between the hydrophilic and lipophilic moieties of a surface-active molecule, is used as a basis for rational means of selecting and classifying emulsifying agents. In the HLB system each emulsifying agent is assigned a number between 1 and 20 (see Pharmaceutical Codex). Emulsifying agents with HLB values of between 3 and 6 are
30 lipophilic and form water-in-oil emulsions, while values of 8 to 18 indicate predominantly hydrophilic characteristics and the formation of oil-in-water emulsions. The preferred emulsifying agents for use in the present invention generally exhibit HLB values of between 8 and 18.

Surprisingly, formulations according to the invention do not
35 produce reflex salivation as salivary secretion is attracted into the dose unit, and forms in situ an emulsified mass. Further, the mass so formed adheres to and forms a layer on the mucosal surface, typically the buccal and/or sublingual mucosae, and thereby provides
40 a controlled release formulation.

In a preferred embodiment the formulation according to the invention is not a propellant-driven aerosol or liquid spray.

The preparation of liquid formulations for oropharyngeal delivery of cannabinoids poses a number of problems. First, it is necessary to deliver at least 1.0mg, more preferably at least 2.5mg and even more preferably at least 5mg of cannabinoids per 0.1mL of liquid formulation to achieve a therapeutic effect in a unit dose. In this regard a patient may require up to 120mg cannabinoid/day, on average around 40mg/day to be taken in a maximum of six doses.

In the case of a sublingual or buccal delivery,

this means delivering this quantity of the active ingredient in an amount of formulation which will not be swallowed by the patient, if the active ingredient is to be absorbed transmucosally.

Whilst such amounts can be achieved by dissolving the cannabinoid in ethanol as the solvent, high concentrations of ethanol provoke a stinging sensation and are beyond the limit of tolerability.

There is thus a need to use a co-solvent in order to reduce the amount of ethanol, whilst still enabling sufficient quantities of cannabinoid to be solubilised.

The applicant has discovered that the choice of co-solvent is limited and should be selected from either:

- i) a co-solvent which acts as a solubility enhancer, or
- ii) a co-solvent which has a solubilizing affect sufficient to allow enough cannabinoid to be solubilised in a unit dose, namely at least 1.0mg/0.1mL of formulation, and which allows the amount of solvent present to be reduced to a level which is within the limits of patient tolerability. Particularly suitable co-solvents with reference to i) above are polyoxyethylene castor oil derivatives, particularly cremophor.

Particularly suitable co-solvents with reference to ii) above are propylene glycol and glycerol.

Most preferably the formulation according to the invention is a solid dosage form such as, for example, a solid gel (e.g. a gel which is flexible but which has dimensional stability), pastille, compressed tablet, lozenge, capsule etc., or a gel-spray.

The dosage units are preferably homogeneous in composition, but also included within the scope of the invention are multi-layered dosage units formed from layers of differing composition, for example two-layered tablets and gels, as illustrated in the accompanying Examples, in which the different layers contain different active ingredients and/or exhibit different release characteristics.

Gel-spray formulations may also include one or more solvents and optionally also one or more co-solvents.

Suitable solvents for use in gel-spray formulations include ethanol. Suitable co-solvents agents include glycerol.

Gel-sprays can be distinguished from "liquid" formulations on the basis of viscosity. Gel-sprays are generally more viscous than simple ethanolic solutions. Typically, the viscosity of a gel-spray will be in the range of 10,000-20,000 centipoises.

Suitable self-emulsifying agents which may be included into the formulations of the invention include, inter alia, those substances which are indicated as primary and secondary emulsifiers in Table 2. Preferred self-emulsifying agents include glyceryl mono-oleate and glyceryl monostearate (particularly the self-emulsifying grade). With glyceryl mono-oleate and glyceryl monostearate (other than self-emulsifying grades) it is usual to add, for example, a small amount of alkali in order to produce a "self-emulsifying" agent.

For solid dosage formulations the total amount of self-emulsifying agent(s) included in the formulation is preferably at least 5% w/w, more preferably at least 10% w/w of the formulation.

For gel-spray formulations the total amount of self-emulsifying agent(s) included in the formulation is preferably at least 2% w/w, more preferably at least 5% w/w of the formulation.

The total amount of self-emulsifier generally varies in proportion to the total amount of active ingredient (lipophilic medicament) included in the formulation; the greater the amount of active ingredient, the greater the amount of self-emulsifying agents. The formulations according to the invention are intended to accommodate amounts greater than 1% of the active ingredient. Most preferably the relative proportions of self-emulsifying agent to active ingredient should be between 1% self-emulsifier per 10% active and 1% self-emulsifier per 5% active. The total amount of self-emulsifying agents may also be varied in order to produce a formulation with the desired dissolution/disintegration

characteristics in the mouth, since it is observed by experiment that increasing the amount of self-emulsifying agent has the effect of increasing dissolution/disintegration time (see Example 14).

5 The formulation may further comprise one or more viscofying agents (agents which increase viscosity).

Suitable viscofying agents include those listed in Table 2 below.

10 Surprisingly it has been found that by selective admixture of materials producing gels of opposing electrical charge it is possible to modify the solubility characteristics of the resulting mixture and to control the rate of release of medicament from this formulation, in particular by solubilisation of at least one component by the amylolytic enzyme present in saliva.

15 It is possible to modify the physical properties of the dosage form by varying the total amount of viscofying agents and also by varying the proportion of the materials forming gels of positive and negative surface charge. In general, increasing the relative amount of positively charged viscofying agent (e.g. gelatin or glycyogelatin) has the effect of slowing down dissolution/dispersion
20 in the mouth, whereas increasing the relative amount of negatively charged viscofying agent (e.g. starch or pre-gelatinised starch) has the effect of speeding up dissolution/dispersion in the mouth. The proportion of positive and negatively charged viscofying agents included in the formulation may therefore be varied to produce a
25 dosage form which exhibits the desired release characteristics.

For solid dosage forms the total amount of viscofying agent(s) (including any gelling agents) included in the formulation will preferably be greater than 60% w/w of the formulation.

30 For gel-spray dosage forms the total amount of viscofying agent(s) included in the formulation will preferably be greater than 1% w/w of the formulation, most preferably greater than 2% w/w of the formulation. Preferred viscofying agents for inclusion into gel-spray formulations include, for example, carboxymethyl cellulose.

35 Further excipients may be included in the formulations according to the invention as appropriate. For example, the formulations may include one or more antioxidants. Preferred antioxidants include α -tocopherol, ascorbyl palmitate, butylated hydroxy anisole (BHA) etc. The formulation may also include one or more colouring agents. Suitable colouring agents include, for
40 example, curcumin or chlorophylls.

The accompanying examples illustrate formulations which optimize the absorption of strongly lipophilic medicaments through the mucosae of the buccal and sublingual epithelia and result in the required pharmacokinetic profile for optimum therapeutic action.

The formulations contain at least one self-emulsifying component that in contact with saliva forms a viscous emulsion which adheres, reversibly, to the mucous membrane, without causing irritation or damage, or stimulating excessive salivation. When the dosage form is introduced into the mandibular or maxillary fossae, or placed under the tongue it hydrates and adheres to the mucosae. The hydrated, emulsified mass so formed remains in contact with a large area of the buccal and sublingual mucosae, and releases medicament over a period of time.

Table 1 lists examples of medicaments which can be included in the formulations according to the invention. Classes of compound are indicated in bold. Examples of compounds are intended to be illustrative rather than limiting to the invention. The person skilled in the art will appreciate that compounds having a unit dose less than 10mg are most conveniently given in the form of small tablets as described in Example 6. Compounds where the unit dose is greater are most conveniently included in the gel formulations which can accommodate higher unit doses of medicament.

Table 1

CLASS OF MEDICAMENT	EXAMPLE OF MEDICAMENT
Alkaloid-rich extracts of <i>Belledonne atropa</i>	Hyoscine Hyoscyamine Atropine
Alkaloid-rich extracts of <i>Gallanthus spp.</i>	
Alkaloid-rich extracts of <i>Narcissus spp.</i>	
Alkaloid-rich extracts of opium	Morphine Codeine Diamorphine
Alkaloid-rich extracts of Pilocarpine	Pilocarpine salycilate
Anti-asthmatics	Terbutaline
Antibacterials	
Antifungals	Fluconazole
Anti-inflammatory agents	Benzidamine Pyroxicam
Antivirals	Acyclovir Zidovudine

Beclomethasone	
Cannabinoid-rich fractions of <i>Cannabis sativa</i> and <i>Cannabis indica</i>, and chemovars derived from them	
Cannabinoids	Δ^9 Tetrahydrocannabinol (THC) Cannabidiol (CBD) Cannabinol (CBN) Tetrahydrocannabivarin (THCV) Cannabidivarin (CBDV)
Cardiovascular Agents	Nifedipine Diltiazem Verapamil

Table 2 lists pharmaceutically acceptable excipients and types of excipient which can be included (without limitation of the invention) to give a suitable degree of viscosity when the dose unit is placed in contact with saliva. The dosage form may be formed by fusion or compression into a mould sealable to exclude light and air.

Table 2 lists classes of compound and examples of agents which can be used to produce emulsification, mucoadhesion and an increase in viscosity. The designation as primary (1°) or secondary (2°) emulsifier is for convenience. Many of the agents can be used alone or in combination to fulfil the role of primary or secondary emulsifier.

Table 2

Compound Class/Example	Preferred Quantity % w/w	Surface Charge (where known)	Regulatory Approval	Comments
Acacia		Negative	M	Forms a viscous coacervate with positively charged gels such as gelatin
Alcohols Cetostearyl Cetyl	1 – 20		F, M	2° emulsifier 2° emulsifier
Anionic emulsifying wax	3 – 30		M	1° self emulsifier
Cellulose, hydroxypropyl	5 - 35		G, F, M, R	2° emulsifier, stabiliser, viscoliser
Diethanolamine (DEA)	1 - 10		M, F, R	1° self emulsifier
Gelatin	40 - 70	Positive	F, M	Gelling agent
Glyceryl monooleate	1 - 30		G, F, R	1° self emulsifier, solubiliser
Glyceryl monostearate	2 - 20		G, M, F, R	1° self emulsifier, solubiliser, tablet lubricant
Lecithin	2 - 15		G, M, F, R	2° emulsifier
Medium Chain Triglycerides	1 - 10		G, R	2° emulsifier, solvent
Methylcellulose	1 - 5		G, M, F, R	2° emulsifier, viscoliser
Nonionic emulsifying wax	5 - 25		M, R	1° emulsifier,
Poloxamer .	2 - 10		M, F, R	2° emulsifier,
Polydextrose		Negative		Viscoliser
Polyethoxylated Castor Oil	1 - 10		M, F, R	1° self emulsifier, solubiliser, stabiliser
Polyoxyethylene alkyl ethers	10 - 20		M, R	1° self emulsifier, solubiliser
Polyoxyethylene ethers (Macrogols)	1 - 15		M, R	1° self emulsifier, solubiliser, wetting agent
Polyoxyethylene fatty acid esters (polysorbates)	0.5 - 10		G, M, F, R	1° self emulsifier, solubiliser
Polyoxyethelene stearates	0.5 - 10		M, F, R	2° emulsifier, solubiliser
Pregelatinised starch	1 - 20	Negative	G, F, R	Coacervates with gelatin, viscolisers
Propylene glycol alginate	1 - 5		G, M, F, R	2° emulsifier, viscoliser
Sodium lauryl sulfate	0.5 - 2.5		G, M, F, R	1° self emulsifier
Sorbitan esters (sorbitan fatty acid esters)	0.1 -15		Food, M, F, R	1° self emulsifier, solubiliser
Starch	2 -15	Negative	G, M, F, R	Viscoliser, tablet diluent, disintegrant
Tri-sodium citrate	0.3 - 4		G, M, F, R	2° emulsifier, pH modifier, sequestering agent

M – Monograph in major pharmacopoeias

F Accepted in FDA Inactive Ingredients Guide

R – Included in parenteral medicines, licensed in the UK or Europe

5 G – Generally Regarded as Safe

10 In accordance with a second aspect of the invention there is provided a pharmaceutical formulation for use in administration of a lipophilic medicament via a mucosal surface, the formulation comprising at least one lipophilic medicament, at least one solvent, at least one co-solvent, which is preferably also a solubilising agent, and at least one self-emulsifying agent, wherein upon hydration the formulation forms an emulsion containing the lipophilic medicament which is capable of adhering to a mucosal surface and allowing controlled release of the medicament, characterised in that the total amount of solvent and co-solvent present in the formulation is greater than 55% w/w of the formulation.

20 In a preferred embodiment this formulation may be a liquid dosage form, for example an aerosol, liquid spray or drops. The technical principle of delivery of a lipophilic active ingredient to a mucosal surface in a self-emulsifying formulation which adheres to the mucosa for sufficient time to allow absorption of the lipophilic medicament can thus be extended to liquid dosage forms. A preferred embodiment is a liquid formulation administered via a pump-action spray.

30 A pump-action spray is found to be particularly beneficial when it comes to delivering cannabinoids. Indeed, previously people have considered pump-action sprays to be unsuitable for drug delivery and people have focused their attention on solvent systems including a propellant.

Preferred solvents for use in this formulation are lower alkyl (C1-04) alcohols, most preferably ethanol.

35 Preferred co-solvents for use in this formulation include propylene glycol, glycerol, macrogols and also co-solvents which are also solubilising agents, of which preferred examples are polyoxy hydrogenated castor oils. It is within the scope of the invention for the "solubilising agent" and "self-

emulsifying agent" included in the formulation to be the same chemical substance.

In the content of this application the term "solubilising agent" refers to a substance which preferably increases solubility of the active ingredient (i.e. the lipophilic medicament) within the formulation. In the formulation according to this second aspect of the invention a solubilising agent may be included to overcome the problem of improving solubility of the active ingredient (lipophilic medicament) in formulations containing a limited amount of ethanol. Thus, the addition of a solubilising agent generally has the effect of increasing the amount of active ingredient which can be incorporated into the formulation, whilst maintaining patient tolerability.

The advantage of including a co-solvent is particularly well illustrated with reference to formulations wherein the lipophilic medicament comprises one or more cannabinoids. Cannabinoid generally have limited solubility in many solvents and this places a limitation on the amount of cannabinoids which may be incorporated into pharmaceutical formulations. For example, aerosol sprays containing ethanol plus a propellant could only stabilise 0.7mg of THC per 0.1mL of liquid formulation. As a consequence, multiple applications of these formulations must be administered to the patient in order to achieve a pharmaceutically significant dose of the active cannabinoid. The addition of a co-solvent which is a better solubiliser than standard propellants, for example propylene glycol, glycerol, a macrogol or a polyoxy hydrogenated castor oil, as taught by the present invention, enables incorporation of a far greater amount of active cannabinoids which in turn means that it is possible to administer a pharmaceutically relevant dose of cannabinoid in a single application of the formulation.

In a preferred embodiment the formulation contains ethanol as a solvent and propylene glycol as co-solvent. In this embodiment the ratio of ethanol to propylene glycol present in the formulation is preferably in the range from 4:1 to 1:4 and is most preferably 1:1.

In a further preferred embodiment, the formulation contains ethanol as a solvent and a polyoxy hydrogenated castor oil (most preferably cremophor RH40) as a co-solvent/solubilising agent. In this embodiment the amount of polyoxy hydrogenated castor oil present in the formulation is

preferably between 5% and 55% w/w, more preferably between 20% and 40% w/w and most preferably 30% w/w of the total amount of polyoxy hydrogenated castor oil plus ethanol (% w/w) present in the formulation, and is more preferably of the total amount of polyoxy hydrogenated castor oil plus ethanol (% w/w) present in the formulation. The total amount of polyoxy hydrogenated castor oil plus ethanol may be up to 97% w/w of the formulation.

Suitable self-emulsifying agents which may be included in this formulation are those listed in Table 2, and described above in connection with the first aspect of the invention. Most preferred are glyceryl mono-oleate and glyceryl monostearate (preferably the self-emulsifying grade).

In this formulation the total amount of self-emulsifying agents is preferably greater than 1% w/w of the formulation.

As a result of direct investigation, it has been found that in some circumstances there may be limitations on the applicability of medicaments to the mucosal surface under the tongue, which limit the usefulness of sublingual applications. Certain highly lipid-soluble medicaments (including cannabinoids and extracts of cannabis) can only be brought into solution by dissolving in (principally) non-aqueous solvents. These solvents, such as propylene glycol, ethanol (with or without the addition of glycols) and solubilising agents, are pharmaceutically acceptable but when dropped or sprayed onto the sublingual mucosae (and dependent on concentration of ethanol) may produce a hot stinging sensation. The stinging sensation so produced may cause reflex swallowing. The result is that a proportion of the dose may then be swallowed by stimulation of the swallowing reflex. A variable proportion of the dose is absorbed from the GIT below the level of the oropharynx and is subject to the variability of absorption due to the first pass effect. These factors lead to variable absorption of medicaments by what is assumed to be the sublingual route.

It has been found that application of solutions or emulsifiable formulations direct to the buccal surface, either as drops or preferably as a pump action spray, solves the first pass problem and has a number of other unexpected advantages, as follows:

(1) When a conventional pressurised aerosol is directed into the oropharyngeal space, a cloud of particles can be seen escaping from the mouth indicating loss of medicament. This

can be avoided by spraying directly onto the buccal surface, away from the area under the tongue. The problem can be more completely addressed by using a pump action, manually-operated spray (PAS). The PAS operates at lower pressure, produces a
 5 spray with a larger mean aerodynamic diameter (e.g. between 15 and 45 microns) and can be directed to the buccal rather than sublingual areas of the mouth;

(2) Avoidance or minimisation of the unacceptable stinging sensation (the buccal mucosa is less sensitive than the
 10 sublingual area in this respect);

(3) Substantial immobilisation of the dose of medicament in contact with the buccal surface, allowing for absorption from a site not disturbed by normal salivation. After application, the buccal mucosa returns to its normal position
 15 in apposition to the outer gingival surface of the maxilla or mandible and is there held in a pocket in contact with absorbing surfaces;

(4) Minimisation of loss of dose by swallowing. The swallowing reflex is not stimulated by buccal application, and
 20 because the medicament is in a closed space it is possible for the patient to swallow saliva produced normally without disturbing the buccal pocket;

(5) The area under the absorption curve (AUC) is similar for sublingual and buccal formulations, for cannabinoids.
 25 After buccal administration there is a substantial reduction in the amount of the primary (11-hydroxy-) metabolite of the cannabinoids. This confirms that a greater proportion of cannabinoid/active is absorbed transmucosally than from the sublingual area. A higher degree of absorption is taking place
 30 from the buccal mucosae than from the sublingual mucosae following the use of the buccal formulations described below (see Example 12).

Nature of the lipophilic medicament

The examples illustrate the way in which sublingual and
 35 buccal formulations can be made from intractable, lipophilic drug substances such as cannabinoids or glyceride trinitrate (GTN). However, the utility of the invention is not limited to this class of active ingredient and Table 1 lists some of the active ingredients by reference to class, and individual drugs
 40 which can be formulated according to the present invention.

Where medicaments are soluble in water it is possible to disperse the medicament over the epithelium of the buccal cavity and the sublingual mucosae. Provided that the medicament molecule (if ionised) has the appropriate ionisation constant,
5 it will pass through the epithelium and be absorbed into the systemic circulation. Uncharged, lipid molecules will only pass into, and through, the oropharyngeal mucosae if they are brought into intimate contact with the mucosae.

Where medicaments are water insoluble, dispersion of oily
10 materials in the aqueous environment of the mouth is uneven. When oily medicaments are brought into intimate contact with the mucosae there is an opportunity for absorption through the epithelium. However, oily substances have an unpleasant mouth feel generally, and it is necessary to formulate them in order
15 to overcome this problem. Emulsions have a mouthfeel which is more acceptable than oil to most patients. Compliance (i.e. temporary abstinence from swallowing) is therefore improved.

Cannabinoids, the active constituents of cannabis, are soluble in highly non-polar solvents (i.e. in substances such
20 as chloroform, dichloromethane and high concentrations of alcohol); they also have limited solubility in glycols. Some of these solvents are pharmaceutically unacceptable, and the pharmaceutically acceptable solvents need to be used in high concentrations to produce solutions which can be applied to
25 the oral mucosae. Solubility in some of these solvents imposes a ceiling on the dose which can be given using conventional pharmaceutical methods of formulation.

In order to be absorbed from the sublingual/buccal mucosae it is essential that the cannabinoid is brought into intimate
30 contact with the surface of mucosal cells. To this extent the formulation must be "wetttable". Tetrahydrocannabinol (THC) is an oily liquid at room temperature; cannabidiol is an oil soluble solid. Both have very low solubility in aqueous excipients.

By direct experiment it has been discovered that
35 formulation of a cannabinoid with at least one self-emulsifying surfactant, surprisingly results in the generation of an oil in water (o/w) emulsion in a few seconds, i.e. as soon as the product is wetted by saliva. Viscosifying agents, optionally
40 with adhesive properties, may be added to the formulation to ensure that the emulsion so formed adheres to the epithelium of the buccal cavity. Carbohydrate-based viscosifiers are degraded by amylolytic enzymes in saliva and a combination of

viscosifiers can be devised such that there is progressive reduction in viscosity with dwell time in the buccal cavity. Advantage can also be taken of the effect of certain glycols and sugar alcohols which enhance formulations containing
 5 cannabinoids by, for example, allowing ethanol levels to be reduced. Sugars, which are rapidly soluble, speed dissolution. Where it is necessary to use non-cariogenic solubilisers, sugar alcohols are used preferentially.

Therefore, in accordance with a third aspect of the
 10 invention there is provided pharmaceutical formulation for use in administration of a lipophilic medicament via a mucosal surface, which formulation comprises at least one lipophilic medicament and at least one self-emulsifying agent, wherein upon hydration the formulation forms an emulsion containing
 15 the lipophilic medicament which is capable of adhering to a mucosal surface and allowing controlled release of the medicament, wherein the lipophilic medicament is at least one extract from a cannabis plant.

A "plant extract" is an extract from a plant material as
 20 defined in the Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, August 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research.

"Plant material" is defined as a plant or plant part (e.g.
 25 bark, wood, leaves, stems, roots, flowers, fruits, seeds, berries or parts thereof) as well as exudates.

The term "Cannabis plant(s)" encompasses wild type *Cannabis sativa* and also variants thereof, including cannabis chemovars which naturally contain different amounts of the
 30 individual cannabinoids, *Cannabis sativa* subspecies *indica* including the variants var. *indica* and var. *kafiristanica*, *Cannabis indica* and also plants which are the result of genetic crosses, self-crosses or hybrids thereof. The term "Cannabis plant material" is to be interpreted accordingly as
 35 encompassing plant material derived from one or more cannabis plants. For the avoidance of doubt it is hereby stated that "cannabis plant material" includes dried cannabis biomass.

In the context of this application the terms "cannabis
 40 extract" or "extract from a cannabis plant", which are used interchangeably encompass "Botanical Drug Substances" derived from cannabis plant material. A Botanical Drug Substance is defined in the Guidance for Industry Botanical Drug Products

Draft Guidance, August 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research as: "A drug substance derived from one or more plants, algae, or macroscopic fungi. It is prepared from botanical raw materials by one or more of the following processes: pulverisation, decoction, expression, aqueous extraction, ethanolic extraction, or other similar processes." A botanical drug substance does not include a highly purified or chemically modified substance derived from natural sources. Thus, in the case of cannabis, "botanical drug substances" derived from cannabis plants do not include highly purified, Pharmacopeial grade cannabinoids.

"Botanical drug substances" derived from cannabis plants include primary extracts prepared by such processes as, for example, maceration, percolation, extraction with solvents such as C1 to C5 alcohols (e.g. ethanol), Norflurane (HFA134a), HFA227 and liquid carbon dioxide under pressure. The primary extract may be further purified for example by supercritical or subcritical extraction, vaporisation and chromatography. When solvents such as those listed above are used, the resultant extract contains non-specific lipid-soluble material. This can be removed by a variety of processes including "winterisation", which involves chilling to -20°C followed by filtration to remove waxy ballast, extraction with liquid carbon dioxide and by distillation.

Preferred "cannabis extracts" include those which are obtainable by using any of the methods or processes specifically disclosed herein for preparing extracts from cannabis plant material. The extracts are preferably substantially free of waxes and other non-specific lipid soluble material but preferably contain substantially all of the cannabinoids naturally present in the plant, most preferably in substantially the same ratios in which they occur in the intact cannabis plant.

Botanical drug substances are formulated into "Botanical Drug Products" which are defined in the Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, August 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research as: "A botanical product that is intended for use as a drug; a drug product that is prepared from a botanical drug substance."

In accordance with a fourth aspect of the invention there is provided a pharmaceutical formulation for use in

administration of a lipophilic medicament via a mucosal surface, which formulation comprises at least one lipophilic medicament and at least one self-emulsifying agent, wherein upon hydration the formulation forms an emulsion containing the lipophilic medicament which is capable of adhering to a mucosal surface and allowing controlled release of the medicament, wherein the lipophilic medicament comprises a combination of two or more natural or synthetic cannabinoid.

In this embodiment the "cannabinoids" may be highly purified, Pharmacopoeial Grade substances and may be obtained by purification from a natural source or via synthetic means. The cannabinoids will include, but are not limited to, tetrahydrocannabinoids, their precursors, alkyl (particularly propyl) analogues, cannabidiols, their precursors, alkyl (particularly propyl) analogues, and cannabinol.

In a preferred embodiment the lipophilic medicament comprises any combination of two or more cannabinoid selected from tetrahydrocannabinol, tetrahydrocannabinol, A9-tetrahydrocannabinol propyl analogue, cannabidiol, cannabidiol propyl analogue, cannabinol, cannabichromene, cannabichromene propyl analogue and cannabigerol.

The principles of formulation suitable for administration of cannabis extracts and cannabinoids can also be applied to other medicaments such as alkaloids, bases and acids. The requirements are that, if the medicament is insoluble in saliva, it should be solubilised and/or brought into the appropriate unionised form by addition of buffering salts and pH adjustment.

The formulations according to the invention may be used for delivery of extracts of the cannabis plant and also individual cannabinoids, or synthetic analogues thereof, whether or not derived from cannabis plants and combinations of cannabinoids. "Cannabis plants" includes wild type Cannabis saliva and variants thereof, including cannabis chemovars which naturally contain different amounts of the individual cannabinoids. In particular, the invention provides formulations of cannabis-based medicine extracts (CBME).

Cannabis has been used medicinally for many years, and in Victorian times was a widely used component of prescription medicines. It was used as a hypnotic sedative for the treatment of "hysteria, delirium, epilepsy, nervous insomnia, migraine, pain and dysmenorrhoea". The use of cannabis continued until

the middle of the twentieth century, and its usefulness as a prescription medicine is now being re-evaluated. The discovery of specific cannabinoid receptors and new methods of administration have made it possible to extend the use of cannabis-based medicines to historic and novel indications.

The recreational use of cannabis prompted legislation which resulted in the prohibition of its use. Historically, cannabis was regarded by many physicians as unique; having the ability to counteract pain resistant to opioid analgesics, in conditions such as spinal cord injury, and other forms of neuropathic pain including pain and spasm in multiple sclerosis.

In the United States and Caribbean, cannabis grown for recreational use has been selected so that it contains a high content of tetrahydrocannabinol (THC), at the expense of other cannabinoids. In the Merck Index (1996) other cannabinoids known to occur in cannabis such as cannabidiol and cannabinol were regarded as inactive substances. Although cannabidiol was formerly regarded as an inactive constituent there is emerging evidence that it has pharmacological activity, which is different from that of THC in several respects. The therapeutic effects of cannabis cannot be satisfactorily explained just in terms of one or the other "active" constituents.

It has been shown that tetrahydrocannabinol (THC) alone produces a lower degree of pain relief than the same quantity of THC given as an extract of cannabis. The pharmacological basis underlying this phenomenon has been investigated. In some cases, THC and cannabidiol (CBD) have pharmacological properties of opposite effect in the same preclinical tests, and the same effect in others. For example, in some clinical studies and from anecdotal reports there is a perception that CBD modifies the psychoactive effects of THC. This spectrum of activity of the two cannabinoids may help to explain some of the therapeutic benefits of cannabis grown in different regions of the world. It also points to useful effects arising from combinations of THC and CBD. These have been investigated by the applicant. Table 3 below shows the difference in pharmacological properties of the two cannabinoids.

Table 3

Effect	THC	CBD	Reference
CB ₁ (Brain receptors)	++	±	Pertwee et al, 19
CB ₂ (Peripheral receptors)	+	-	
CNS Effects			
Anticonvulsant †	--	++	Carlini et al, 19
Antimetrazol	-	-	GW Data
Anti-electroshock	-	++	GW data
Muscle Relaxant	--	++	Petro, 1980
Antinociceptive	++	+	GW data
Catalepsy	++	++	GW data
Psychoactive	++	-	GW data
Antipsychotic	-	++	Zuardi et al, 199
Neuroprotective antioxidant activity*	+	++	Hampson A J et al 1998
Antiemetic	++	-	
Sedation (reduced spontaneous activity)	+	+	
Appetite stimulation	++		Zuardi et al, 199
Appetite suppression	-	++	
Anxiolytic			GW data
Cardiovascular Effects			
Bradycardia	-	+	Smiley et al, 197
Tachycardia	+	-	
Hypertension §	+	-	
Hypotension §	-	+	Adams et al, 1977
Anti-inflammatory	±	±	Brown, 1998

* Effect is CB₁ receptor independent.

† THC is pro convulsant

5 § THC has a biphasic effect on blood pressure; in naïve patients it may produce postural hypotension and it has also been reported to produce hypertension on prolonged usage.

10 From these pharmacological characteristics and from direct experiments carried out by the applicant it has been shown, surprisingly, that combinations of THC and CBD in varying proportions are particularly useful in the treatment of certain therapeutic conditions. It has further been found clinically that the toxicity of a mixture of THC and CBD is less than
15 that of THC alone.

Accordingly, in a fifth aspect the present invention provides pharmaceutical formulations comprising cannabinoids which have specific ratios of CBD to THC, which have been found to be clinically useful in the treatment or management of specific diseases or medical conditions.

In a preferred embodiment the formulations provided in accordance with the fifth and subsequent aspects of the invention, e.g. formulations containing specific ratios of cannabinoids may also have all the essential features of the "self-emulsifying" formulations described above.

The invention also provides methods of making the aforementioned pharmaceutical formulations as well as methods of using them to treat or manage specific diseases or conditions. Embodiments of formulations, methods and uses of the present invention are set out in the accompanying claims.

It has particularly been observed by the present applicants that the combinations of the specific cannabinoids are more beneficial than any one of the individual cannabinoids alone. Preferred embodiments are those formulations in which the amount of CBD is in a greater amount by weight than the amount of THC. Such formulations are designated as "reverse-ratio" formulations and are novel and unusual since, in the various varieties of medicinal and recreational Cannabis plant available world-wide, CBD is the minor cannabinoid component compared to THC. In other embodiments THC and CBD are present in approximately equal amounts or THC is the major component and may be up to 95.5% of the total cannabinoids present.

Particularly preferred embodiments and the target medical conditions for which they are suitable are shown in Table 4 below.

Table 4: Target Therapeutic Groups for Different Ratios of Cannabinoid

Product group	Ratio THC:CBD	Target Therapeutic Area
High THC	>95:5	Cancer pain, migraine, appetite stimulation
Even ratio	50:50	Multiple sclerosis, spinal cord injury, peripheral neuropathy, other neurogenic pain.

Reverse/Broad ratio CBD	<25:75	Rheumatoid arthritis, Inflammatory bowel diseases.
High CBD	<5:95	Psychotic disorders (schizophrenia), Epilepsy & movement disorders Stroke, head injury, Disease modification in RA and other inflammatory conditions Appetite suppression

The pharmaceutical formulations of the invention may be formulated from pure cannabinoids in combination with pharmaceutical carriers and excipients which are well-known to those skilled in the art. For example, CBD and THC can be
 5 purchased from Sigma-Aldrich Company Ltd, Fancy Road, Poole Dorset, BH12 4QH.

In preferred embodiments of the invention the formulations comprise extracts of one or more varieties of whole Cannabis plants, particularly Cannabis sativa, Cannabis indica or
 10 plants which are the result of genetic crosses, self-crosses or hybrids thereof. The precise cannabinoid content of any particular cannabis variety may be qualitatively and quantitatively determined using methods well known to those skilled in the art, such as TLC or HPLC. Thus, one may choose
 15 a Cannabis variety from which to prepare an extract which will produce the desired ratio of CBD to THC. Alternatively, extracts from two or more different varieties may be mixed or blended to produce a material with the preferred cannabinoid ratio for formulating into a pharmaceutical formulation.

The preparation of convenient ratios of THC- and CBD-containing medicines is made possible by the cultivation of specific chemovars of cannabis. These chemovars (plants distinguished by the cannabinoids produced, rather than the morphological characteristics of the plant) can be bred
 20 by a variety of plant breeding techniques which will be familiar to a person skilled in the art. Propagation of the plants by cuttings for production material ensures that the genotype is fixed and that each crop of plants contains the cannabinoids in substantially the same ratio.

Horticulturally, it is convenient to grow chemovars producing THC and CBD as the predominant cannabinoid from cuttings. This ensures that the genotype in each crop is identical and the qualitative formulation (the proportion of each cannabinoid in the biomass) is the same. From these
 30 chemovars, extracts can be prepared by the similar method of

extraction. Convenient methods of preparing primary extracts include maceration, percolation, extraction with solvents such as C1 to C5 alcohols (ethanol), Norflurane (HFA134a), HFA227 and liquid carbon dioxide under pressure. The primary extract
5 may be further purified for example by supercritical or subcritical extraction, vaporisation and chromatography. When solvents such as those listed above are used, the resultant extract contains non-specific lipid-soluble material. This can be removed by a variety of processes including chilling to -
10 20°C followed by filtration to remove waxy ballast, extraction with liquid carbon dioxide and by distillation. Preferred plant cultivation and extract preparation methods are shown in the Examples. The resulting extract is suitable for incorporation into pharmaceutical preparations. Methods of administration
15 may be based on sublingual drops, sublingual tablets, gels and sprays, aerosol inhalations, vaporisers, other conventional pharmaceutical oral dosage forms, enemas and rectal suppositories. Other possible formulations are recited in the accompanying claims. Most preferably, the extracts may be
20 formulated into self-emulsifying formulations according to the first and second aspects of the present invention.

There are advantages and disadvantages attached to each of these routes of administration. In general, preparations administered via the respiratory tract, oral/nasal tract and
25 the distal rectum avoid the hepatic first pass effect. Medicaments swallowed are subject to substantial metabolism during their first pass through the liver, and the pattern of metabolites produced may vary according to the route of administration.

30 There are a number of therapeutic conditions which may be treated effectively by cannabis. The proportion of different cannabinoids in such preparations determines the specific therapeutic conditions which are best treated, and the present invention addresses the formulations which are most suitable
35 for this purpose. As aforesaid the teaching of the invention is illustrated by the use of preparations containing specific ratios of cannabinoid (Table 4), and is further illustrated by the examples.

By direct experiment, it has been shown that
40 administration of CBD before the administration of THC modifies the cognitive effects experienced. The psychoactive effects of THC are diminished, and subsequent sedation is postponed and mitigated. This reduction is not observed if the THC is given before CBD. Accordingly, one preferred embodiment of the
45 invention is a tablet for buccal or sublingual administration

that has a rapidly soluble layer of CBD, and a second layer or core of less rapidly soluble THC. The formulation thus provides a means of making medicaments available for absorption in a timed sequence. Indeed, a variety of formulations having modified release profiles which comprise at least two phases can be formulated.

The invention will be further understood with reference to the following examples.

Example 1: formulation of a tablet

10	Glyceryl monostearate (self emulsifying grade)	5 parts
	Polysorbate 80	0.5 parts
	Lactose (direct compression grade)	79.3 parts
	Soluble starch	10 parts
15	Tetrahydrocannabinol	5 parts
	Ascorbyl Palmitate	0.1 part
	α -Tocopherol	0.1 part
	Ethanol (dehydrated) BP	10 parts

The GMS, polysorbate, ascorbylpalmitate, α -Tocopherol and THC are dispersed and dissolved in the alcohol. The alcoholic solution is sprayed onto the dry powder ingredients which have been thoroughly mixed. Ethanol is allowed to evaporate and the granules are dusted with 1% of talc and compressed to a target tablet weight of 101 mg in a conventional tablet press. Biconvex punches with a diameter of 7mm or 9mm produce tablets with a high surface/weight ratio. These absorb water when placed in contact with the sublingual or buccal mucosae. The rate of dissolution can be adjusted by altering the degree of compression. Tablets compressed to a pressure of 1-3 Newtons give tablets which disperse in a period of 0.5 - 5 minutes. The disintegration for these tablets was less than four minutes.

Example 2: liquid formulations

The generation of an emulsion from a self-emulsifying formulation is not limited to solid dosage forms. In the following example three liquid formulations suitable for sublingual application are exemplified. A solution is produced

by melting together (at a temperature not exceeding 50°C) the following ingredients (amounts given in parts by weight):-

	A	B	C
Glyceryl mono-oleate (self-emulsifying)	2	2	2
Medium chain triglycerides	5	-	-
Cremophor RH40	30	26.5	-
CBME	10	10	-
CBME-G1 to give THC			5
CBME-G5 to give CBD			5
α -Tocopherol	0.1	-	-
Ascorbyl palmitate	0.1	-	-
Propylene glycol	-	-	44
Ethanol BP	52.8	61.5	44
TOTAL	100	100	100

5 The products formed by mixing these ingredients are
dispensed in 10ml quantities into a glass vial and closed with
a pump action spray break-up button. Each 1ml of product
contains 100mg of THC and each actuation of the pump delivers
a fine spray which can be directed to the area of mucosae under
10 the tongue.

Solutions of CBME in ethanol alone are not generally
suitable to be used as a spray. The aggressive nature of pure
ethanol as a solvent further limits the amount which can be
applied to the mucosae without producing discomfort to the
15 patient. Surprisingly, the addition of a self-emulsifying
primary surfactant and solubiliser allows a greater quantity
of cannabinoid to be contained in a unit dose. Spraying small
quantities onto the sublingual or buccal mucosae results in
evaporation of a significant amount of ethanol, and the
20 emulsion so produced is non-irritant and does not stimulate
the swallowing reflex. This provides greater dwell time for
the in situ-formed emulsion to be in contact with the
sublingual or buccal mucosae. A particular feature of this
formulation is the accessory solvent activity of the medium
25 chain triglycerides which also act as a secondary emulsifier.

Formulation "B" as listed above has a viscosity within the
range of 100-350 centipoises.

Example 3: capsule

The solid dosage form may be a soft gelatin capsule, which can be crushed to release the medicament to give an emulsion. The capsule can then be swallowed to provide the residue of the dose for absorption in the remainder of the gastrointestinal tract. The soft gelatin capsule provides an emulsified form of medicament which can be absorbed from any part of the GI tract. A capsule mass may be made from the following ingredients:-

10	Glyceryl monostearate (self emulsifying)	5 parts
	Polysorbate 80	1 part
	Beeswax	5 parts
	CBME G1 to give THC	10 parts
	CBME G5 to give CBD	10 parts
15	a-tocopherol	0.1 part
	Ascorbyl palmitate	0.1 part
	Hemp oil to produce	100 parts
		by weight

Example 4: chemovar

20 A specific chemovar (designated G9) produces two principal cannabinoids, THCV:THC in the ratio 85:15. This chemovar produces relatively little CBD and this exemplifies the extreme of the high THC:CBD ratios.

25 THCV (tetrahydrocannabivarin) produces a more rapid analgesic effect than THC, with reduced potential for hangover. A pharmaceutical preparation prepared from this extract is therefore desirable for the treatment of opioid-resistant pain where a rapid onset of action is required. A sublingual spray formulation has the following formula.

30	CBME-G9 extract providing THCV 85 parts THC 15 parts	
	Cremophor RH40	300 parts
	a-tocopherol	1 part
	Ethanol BP to produce	1,000 parts

The ingredients are dissolved in the ethanol and dispensed in 10ml quantities into a glass vial, closed with a pump action spray break-up button. Each 1ml of product contains 100mg of cannabinoid, and each actuation of the pump delivers 100 pl in
5 a fine spray which is directed to the area of mucosae under the tongue.

This preparation is used as part of the treatment for patients suffering from migraine, cancer pain and multiple sclerosis.

CLAIMS:

1. A pharmaceutical formulation for use in administration of a lipophilic medicament via a mucosal surface, which formulation comprises at least one lipophilic medicament and at least one self-emulsifying agent, wherein upon hydration the formulation forms an emulsion containing the lipophilic medicament which is capable of adhering to a mucosal surface and allowing controlled release of the medicament.

2. A formulation according to claim 1 which further comprises one or more viscofying agents.

3. A formulation according to any one of the preceding claims which is a solid dosage form, preferably a gel, compressed tablet or capsule.

4. A formulation according to claim 3 which is in the form of a gel for administration of a lipophilic medicament via the sublingual and/or buccal mucosae, wherein on contact with saliva the gel or gel-spray forms an emulsion containing the lipophilic medicament that adheres to the sublingual and/or buccal mucosae.

5. A formulation according to any one of claims 1 to 4 wherein the lipophilic medicament is at least one cannabis extract.

6. A formulation according to any one of claims 1 to 5 wherein the lipophilic medicament comprises one or more natural or synthetic cannabinoids.

7. A pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 6 which comprises both the cannabinoids cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC) in approximately equal amounts by weight.

8. A formulation according to claim 6 wherein the ratio by weight of CBD to THC is between 99:1 and 2.5:1, preferably between about 20:1 and about 2.5:1.

9. A formulation according to claim 7 wherein the ratio by weight of CBD to THC is in the range from about 5:1 to about 3:1.

10. A formulation according to any one of claims 1 to 9 which is substantially free of cannabinoids other than CBD and THC.

5 11. A method of preparing a Cannabis-based pharmaceutical formulation which comprises CBD and THC in a pre-defined ratio by weight which method comprises the steps of:

10 a) providing at least one dried Cannabis plant for which the amount of CBD and THC by weight is known;

b) preparing an extract of said at least one Cannabis plant

c) formulating a material from said extract or extracts prepared in step (c) which exhibits said pre-defined ratio of CBD to THC; and

15 d) further formulating the product of step (c) into a pharmaceutical formulation with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

20 12. A pharmaceutical formulation obtainable by the method of claim 11 which comprises approximately equal amounts of CBD and THC for the treatment of multiple sclerosis, spinal cord injury, peripheral neuropathy or other neurogenic pain.

25 13. A pharmaceutical formulation which comprises a ratio by weight of THC to CBD from about 39:1 to about 99:1 for use in the treatment of cancer pain or migraine or for stimulation of appetite.

Tests comparatifs

D4

Demande de brevet européen n ° EP1300000

"Composition pharmaceutique"

CANNABIO

Méthode

Un essai contrôlé par placebo, uniformément réparti a été réalisé chez 677 patients atteints de sclérose en plaques, pour tester la spasticité musculaire et la présence de spasmes.

Le traitement a été effectué de telle sorte que

- (i) une combinaison de $\Delta 9$ tétrahydrocannabinol ($\Delta 9$ THC) avec cannabidiol (CBD) ratio 1:1
- (ii) une combinaison de $\Delta 9$ tétrahydrocannabinol ($\Delta 9$ THC) avec cannabidiol (CBD) ratio 2:1
- (iii) $\Delta 9$ tétrahydrocannabinol ($\Delta 9$ THC) pur
- (iv) cannabidiol (CBD) pur et
- (v) un placebo

ont été administrés par voie orale

La durée du test était de 15 semaines. Les résultats ont été mesurés sur l'échelle d'Ashworth. Tous les patients inclus avaient au début des expériences une spasticité musculaire de 2 (deux) ou plus, mesurée selon l'échelle d'Ashworth et dans au moins deux groupes musculaires de la partie inférieure du corps.

La dose de médicament administrée pour la présente étude était basée sur le poids corporel de chaque patient. L'étude a commencé par une période d'essai de 5 semaines pour les doses. Pendant cette période, la dose administrée était d'une gélule, deux fois par jour.

Les semaines 6 à 13 suivantes représentaient une phase de stabilisation au cours de laquelle la dose administrée a été maintenue stable. Tandis que semaine 14, la dose administrée a été réduite quotidiennement progressivement jusqu'à la fin de la semaine. À la fin de la semaine 15, on a évalué les résultats.

La spasticité associée à la sclérose en plaques a été mesurée sur l'échelle de spasticité d'Ashworth selon ce qui suit

Échelle à 5 points:

Zéro = normal;

1 = légère inhibition lorsque le membre est déplacé;

2 = plus qu'une légère inhibition, mais pas de limitation du mouvement

3 = augmentation significative de l'inhibition et de la limitation de la flexion passive du membre;

4 = raideur du membre en flexion et en extension.

(i) Administration de la combinaison de Δ 9-THC avec CBD

La combinaison de Δ 9-THC et de CBD a été administrée en gélules, contenant soit 2,5 mg de Δ 9-THC, 2,5 mg de CBD et moins de 5% d'autres cannabinoïdes par gélule, soit 2,5 mg de Δ 9-THC, 1,25 mg de CBD et moins de 5% d'autres cannabinoïdes par gélule.

Les gélules ont été administrées deux fois par jour, après les repas.

(ii) L'administration de Δ 9-THC

Δ 9-THC était en gélules contenant 2,5 mg de Δ 9-THC et moins de 5% des autres cannabinoïdes.

(iii) L'administration du placebo

Le placebo ne contenait pas de cannabinoïdes.

Résultats

Les résultats sont présentés dans le Tableau 1 ci-dessous

Composition	Spasticité	Spasmes	Sommeil
Δ 9-THC + CBD ratio 1 : 1	52%	50%	55%
Δ 9-THC + CBD ratio 2 : 1	52%	67%	65%
Δ 9-THC	51%	49%	47%
Placebo	37%	39%	36%

% * = Nombre de patients (en%) qui ont montré une amélioration.

La spasticité a été mesurée par un médecin, selon l'échelle Ashworth.

Les spasmes ont été enregistrés par unité de temps déterminée.

L'état de sommeil («sommeil») était déterminé par des discussions avec les patients évalués.

Discussion

Il est connu que le THC a un effet relaxant sur les muscles et qu'il réduit le nombre de spasmes. Le CBD, en revanche, n'induit normalement pas d'effet détente sur les muscles et ne réduit pas le nombre de spasmes. Le CBD a des effets antipsychotropes. Cet effet antipsychotrope est complètement différent des effets du THC. Par conséquent, le CBD en combinaison avec le THC, devrait atténuer les effets secondaires du THC.

Étonnamment, la combinaison de Δ^9 -THC avec CBD dans des proportions de 2:1 réduit le nombre de spasmes par unité de temps.

La combinaison améliore également les caractéristiques de sommeil, tandis que pour la spasticité, c.-à-d. pour l'état de base des muscles, il n'y a pas de réelle différence entre les différentes combinaisons testées.

Ces résultats montrent que l'utilisation à un ratio spécifique, d'une combinaison de THC et de CBD montre un effet synergique inattendu.