

CANNAXAN

EINSATZ BEI CHRONISCHEN SCHMERZLEIDEN

- Hohe Schmerzreduktion als add-on Therapeutikum
- Sehr gute Verträglichkeit

1. CANNABINOIDE UND DAS PROBLEM DER RESORPTION

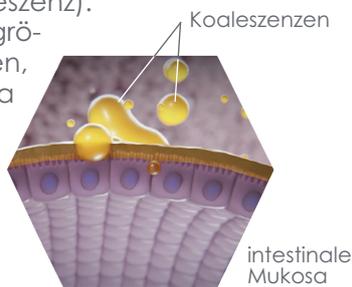
Resorption und Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen werden u.a. durch physiochemische Eigenschaften, Aufbereitung und Darreichungsform des Arzneistoffs bestimmt. Verschiedene Formulierungen gleicher Wirkstoffe führen zu Unterschieden hinsichtlich der Bioverfügbarkeit, die signifikante klinische Auswirkungen haben können.

Cannabinoide sind auf Grund ihrer hohen Lipophilie nahezu wasserunlöslich. Um effektiv über die orale oder intestinale Mukosa resorbiert werden zu können, müssen sie so aufbereitet werden, dass sie zuerst durch die wässrige Mukinschicht dringen und anschließend durch die lipophile Mukosa in den Blutkreislauf gelangen können.

Diese zwei Hürden gilt es zu überwinden, um eine hohe Bioverfügbarkeit zu erreichen.

Ölige Cannabinoid-Formulierungen zur oralen Einnahme:

Bei der Einnahme von Cannabinoiden in öliger Zubereitung kommt es zu einer Interaktion mit dem Schleim aus Glykoproteinen der Mund- oder Darmschleimhaut. Dies führt zum Zusammenfließen einzelner öliger Tröpfchen zu großen Tropfen (Koaleszenz). Dadurch wird die Partikelgröße von 400 nm überschritten, die über die orale Mukosa resorbiert werden kann und zu einem Großteil auch die Größe für eine Aufnahme über die intestinale Mukosa.



Ethanolische Cannabinoid-Formulierungen zur Anwendung in der Mundhöhle:

In Ethanol gelöste Cannabinoide, die in die Mundhöhle appliziert werden, fallen durch die Reaktion mit Wasser aus und bilden damit große Agglomerate. Diese Agglomerate überschreiten zum Großteil ebenfalls die Resorptionsgrenze der oralen Mukosa von 400 nm und werden erst über die intestinale Mukosa resorbiert.

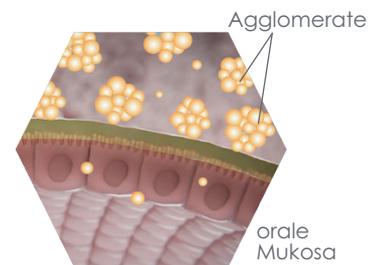


Abb.: Sowohl ölige (links) als auch ethanolische (rechts) Zubereitungen werden aufgrund zu großer Partikelgrößen nur ungenügend über die Schleimhäute resorbiert (nur Partikel mit einer Größe von max. 400 nm können über die orale Mukosa bzw. von max. 20 µm können über die intestinale Mukosa resorbiert werden).

SmartLipid Cannabinoid-Formulierung als Nanodispersion:

Durch das innovative und weltweit patentierte Herstellungsverfahren PuranoTec[®] können schwer wasserlösliche Cannabinoide in eine wässrige Nanodispersion überführt werden. Hierbei werden sie in einem biokompatiblen Carrier eingeschlossen, der von einer wasserlöslichen Hülle, dem Smart Coating, umgeben ist. Als

sogenannte SmartLipids bleiben sie somit in wässriger Umgebung physikalisch stabil (keine Koaleszenz- oder Agglomeratbildung) und können aufgrund der geringen Partikelgröße von <300nm effektiv direkt über die Mundschleimhaut aufgenommen werden.

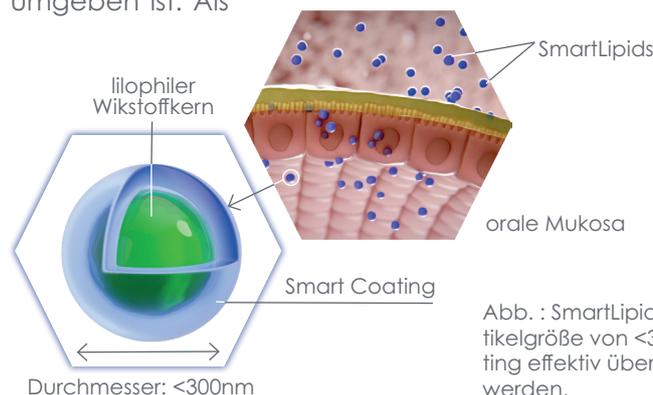


Abb.: SmartLipid: Lipophiler Wirkstoffkern, eingeschlossen in einen biokompatiblen Carrier, umhüllt von einer wasserlöslichen Hülle (Smart Coating) Herstellungsverfahren: PuranoTec[®]

Abb.: SmartLipids können aufgrund der Partikelgröße von <300nm und dem Smart Coating effektiv über die orale Mukosa resorbiert werden.

2. CANNAXAN SMARTLIPIDS: VERTRÄGLICHKEIT

Um Resorption und Verträglichkeit der CannaXan SmartLipid Wirkstoff-Formulierung zu überprüfen, wurden Pharmakokinetik und Auftreten von Nebenwirkungen in einer klinischen Phase I Prüfung (SELECT I) untersucht und die erhobenen Plasmakonzentrationen über die Zeit anschließend mit Literaturwerten anderer Cannabinoid-Zubereitungen verglichen. (Lorenz et al., Med Cannabis Cannabinoids. 2022; 5(1): 9–19.)

12 gesunde cannabis-naive Probanden erhielten eine Einmalgabe von 3,96 mg Δ -9-THC - aufbereitet als Nano-dispersion in wässriger Lösung (SmartLipid AP 701) und appliziert als oromukosales Spray. Pharmakokinetische Parameter und Verträglichkeit wurden über einen Zeitraum von 30 h evaluiert.

Verträglichkeit:

Die SmartLipid Wirkstoff-Formulierung zeigt nach Einnahme einer klinisch relevanten Dosis von 3,96 mg Δ -9-THC eine gute Verträglichkeit ohne Auftreten von psychotropen Nebenwirkungen. Ein möglicher Grund für das Fehlen psychotroper Nebenwirkungen ist die direkte Resorption über die orale Mukosa ins Blut. Da-

durch wird der First-Pass-Effekt umgangen und weniger Delta-9-THC zu seinem (psycho-) aktiven Metaboliten 11-OH-THC verstoffwechselt. Da das Herstellverfahren PuranoTec® gänzlich auf chemische Lösungsmittel und Alkohol verzichtet, verursacht es keine Mundschleimhautreizungen.

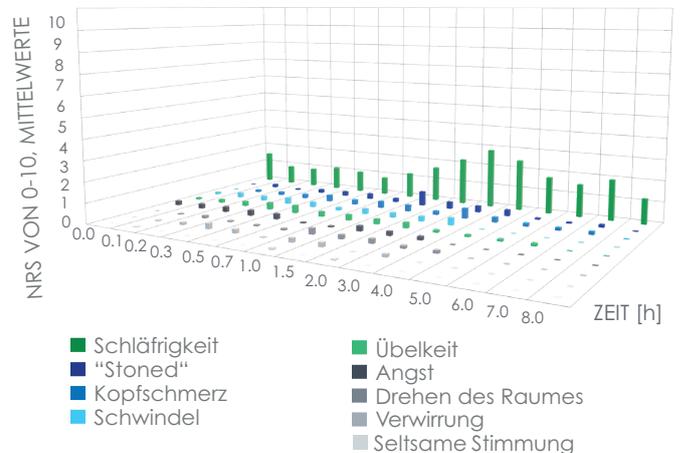
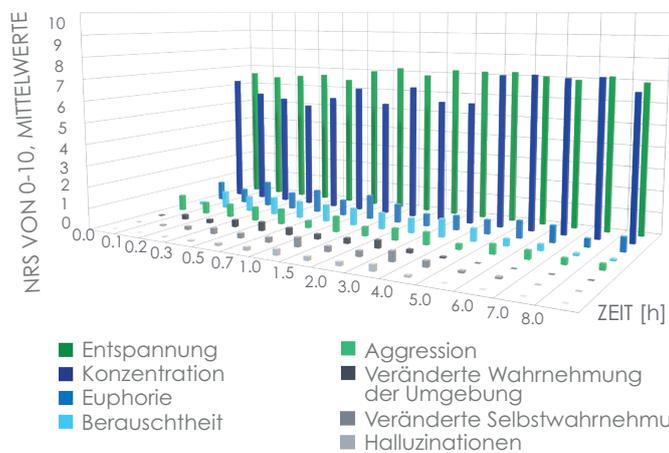
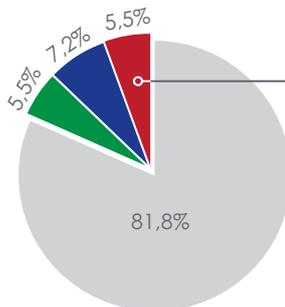


Abb.: Aufzeichnung psychotroper und anderer Nebenwirkungen im Verlauf der ersten 8 Stunden nach Einnahme von 3,96 mg THC aufbereitet als Nanodispersion in wässriger Lösung (SmartLipid AP 701).

Auswertung des Nebenwirkungsprofils von CannaXan 701 bei 110 Patienten mit chronischer Schmerzsymptomatik:

Anzahl der Patienten: 110
Anwendung: chronische Schmerzsymptomatik
Tagesdosis THC: 4-12 mg
Einnahmezeitraum: 1 bis 14 Wochen

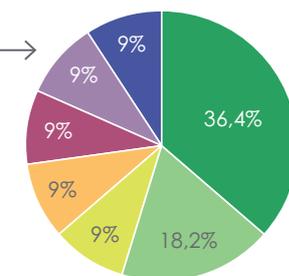
82% der Patienten haben keine Nebenwirkungen:



N=110 Patienten, Einnahmezeitraum 1-14 Wochen

● Mild ● Moderat ● Stark

Die Mehrheit der starken Nebenwirkungen sind Müdigkeit/Schläfrigkeit



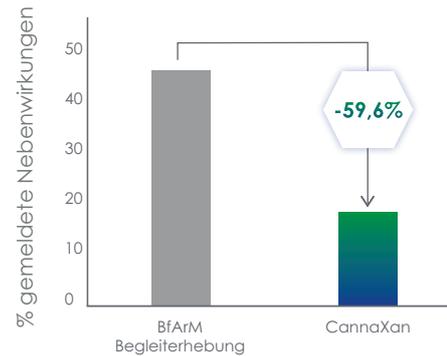
Anzahl Meldungen starker Nebenwirkungen (n=11 bei 6/110 Patientinnen)

● Schwindel ● Müdigkeit ● Schläfrigkeit
● Diarrhö ● Schweißausbrüche ● Übelkeit
● Erbrechen

Die 5 am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen:

NEBENWIRKUNGEN	HÄUFIGKEIT
Schwindel	8/110
Müdigkeit	8/110
Schläfrigkeit	3/110
Durchfall	3/110
Kopfschmerzen	3/110

60% geringere Nebenwirkungen als bei Begleiterhebung des BfArM:



Häufigkeit gemeldeter Nebenwirkungen: BfArM-Begleiterhebung zu med. Cannabis (Stand Mai 2021; n=14.495) im Vergleich zur Erhebung bei CannaXan 701 (n=110)

3. BESSERE BIOVERFÜGBARKEIT

Im Literaturvergleich zu anderen Cannabinoid-Zubereitungen werden bis zu 70% geringere Dosen benötigt, um die gleichen Plasmakonzentrationen zu erreichen.

Plasmakonzentration (AUC) im Literaturvergleich

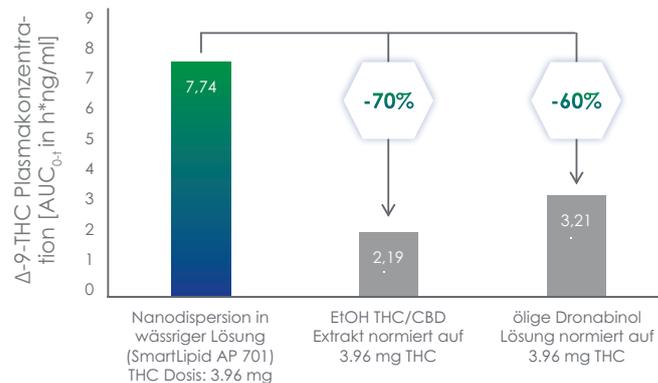


Abb.: Die Ergebnisse aus der SELECT Studie wurden mit Literaturwerten verglichen und die AUC₀₋₁-Werte der Vergleichspräparate auf eine Dosis von 3,96 mg Δ-9-THC normiert. Es handelt sich um keinen head-to-head, sondern um einen Literaturvergleich.

Umstellung von Dronabinol in öliger Lösung auf CannaXan ermöglicht 66% Dosisreduktion bei zusätzlich 38% Schmerzreduktion

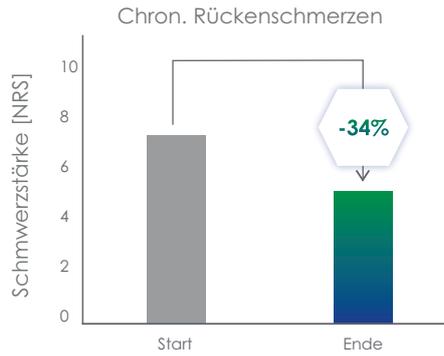
Fallserie von n = 5 bei der Umstellung von Dronabinol auf CannaXan



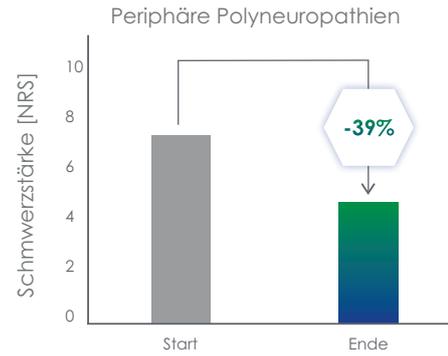
Abb.: Tagestherapiedosen (links) und korrespondierende Schmerzwerte (rechts) von Dronabinol (ölig; vor Umstellung) und CannaXan 701 (nach Umstellung) bei n=5 Patienten.

Die hier gezeigten Ergebnisse wurden mit dem SmartLipid Wirkstoff AP 701 durchgeführt. Eine im März 2022 durchgeführte Phase 1 Studie (SELECT II) untersucht Verträglichkeit und Nebenwirkungen von CannaXan 771. Die Studie befindet sich momentan in der Auswertung. Da CannaXan 771 im Grunde lediglich eine ca. dreifach so hohe Konzentration von THC aufweist wie das SmartLipid AP 701 und sich in der sonstigen Zusammensetzung nur unwesentlich von AP 701 unterscheidet, ist auch für CannaXan 771 von einer guten Verträglichkeit und Sicherheit auszugehen.

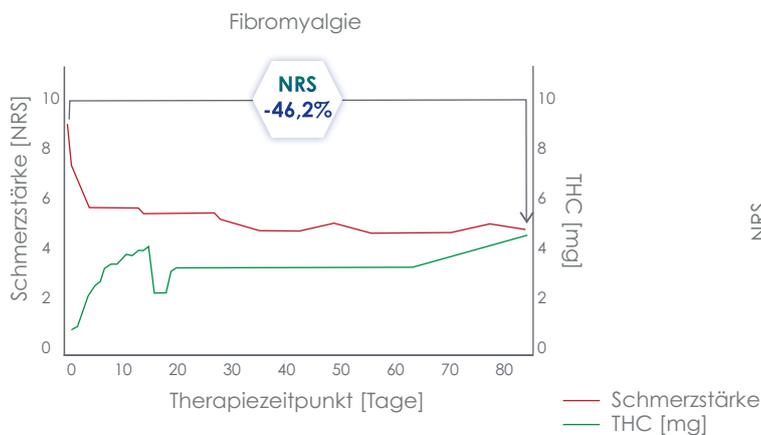
4. WIRKUNG BEI CHRONISCHEN SCHMERZLEIDEN: FALLBERICHTSAUSWERTUNGEN



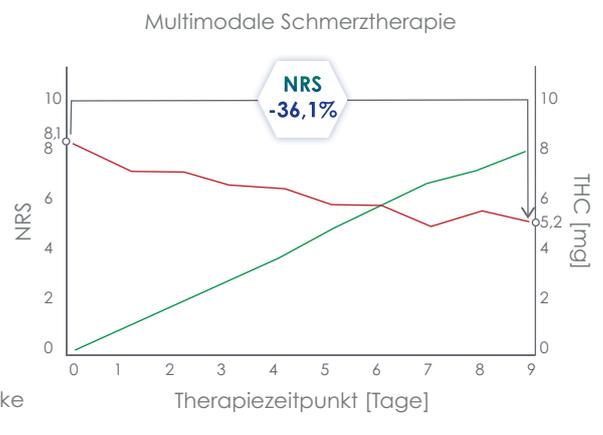
n=12 Patienten mit ICD10 M51/M54 nach min. 4 Wochen Behandlung mit CannaXan



n=7 Patienten mit ICD10 G60/G62 nach 8 Wochen Behandlung mit CannaXan



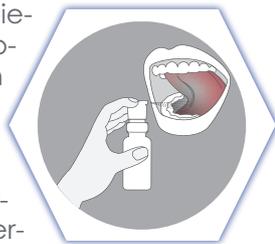
n=6 Patienten mit Hauptindikation Fibromyalgie oder multilokuläres myofasziales Schmerzsyndrom



n=21 Patienten mit chron. Schmerzsymptomatik

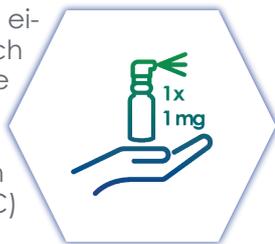
5. SMARTE ANWENDUNG

Die Applikation als Mundspray bietet eine einfache und exakte Dosierungsmöglichkeit. Es wird ein Sprühstoß unter die Zunge gesprüht. Um die Resorption zu gewährleisten, darf mindestens 90 Sekunden nicht geschluckt werden. Der Vorgang soll gemäß Verordnung wiederholt werden.



7. SMARTE HANDHABUNG

Die einfache Handhabung mit einer exakten Dosierung ermöglicht dem Patienten eine kontrollierte und leichte Anwendung. Die zubereiteten Fläschchen müssen nicht gekühlt, sondern können bei Raumtemperatur (15 bis 25° C) gelagert werden.



6. SMARTE DOSIERUNG

Die Neueinstellung auf eine Cannabinoid-Therapie sollte immer einschleichend mit einer Dosisfindungsphase erfolgen. Alle 1 bis 3 Tage kann die Dosis bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung oder dem Eintritt von Nebenwirkungen gesteigert werden. Beim Auftreten von Nebenwirkungen sollte die Dosis wieder um eine Einheit reduziert und abgewartet werden. Klingt die Nebenwirkung ab, kann eine nochmalige Dosissteigerung vorgenommen werden. Die Art und Dauer der Aufdosierung und die therapeutische Zieldosierungen variieren je nach Indikation, individuellem Ansprechen und Verträglichkeit.

